

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CAROL DAVILA, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**EVALUAREA CARDIOVASCULARĂ LA GRAVIDE CU
TROMBOFILIE EREDITARĂ ȘI SARCINĂ COMPLICATĂ CU
PREECLAMPSIE ȘI/SAU DEFICIT DE CREȘTERE FETALĂ**

***TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT***

***CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. DR. MIRCEA CINTEZĂ***

***DOCTORAND:
DR. LIVIA FLORENTINA TRAȘCĂ***

2019

CUPRINS

1. Modificări anatomice și fiziologice ale organismului matern în timpul sarcinii	4
2. Noțiuni de coagulare și fibrinoliză.....	6
2.1. Aspecte generale ale hemostazei	6
2.2. Sistemul fibrinolitic.....	7
2.3. Particularități ale hemostazei în sarcină.	8
3. Trombofilia ereditară	9
3.1. Generalități și clasificare	9
3.2. Prevalența trombofiliei ereditare în populația generală	9
3.3. Principalele tipuri de trombofilie ereditară.....	9
3.4. Trombofilia ereditară în sarcină.....	11
5. Trombofilia ereditară și impactul asupra sarcinii	14
5.1. Ipoteza de lucru.....	14
5.2. Obiectivele cercetării	14
5.3. Material și metode de studiu.....	14
5.4. Rezultate privind caracteristicile lotului	15
5.5. Concluzii parțiale	15
6. Evaluarea stucturii și funcției ventriculului stâng la gravide cu trombofilie ereditară	17
6.1. Obiective	17
6.2. Metode de studiu.....	17
6.3. Rezultate.....	17
6.4. Concluzii parțiale	20
7. Funcția ventriculului drept și hipertensiunea arterială pulmonară la gravidele cu trombofilie ereditară.....	22
7.1. Obiective	22
7.2. Metode de studiu.....	22
7.3. Rezultate.....	22

7.4. Concluzii parțiale	27
8. Funcția atrială în perioada gestațională la gravide cu trombofilie ereditară	30
8.1. Obiective	30
8.2. Metode de lucru	30
8.3. Rezultate.....	30
8.4. Concluzii parțiale	31
9. Considerații finale și perspective noi de cercetare.....	32
9.1. Concluzii	32
9.2. Contribuții personale și perspective noi de cercetare	36
Bibliografie.....	38

1. Modificări anatomice și fiziologice ale organismului matern în timpul sarcinii

Perioada gestațională este caracterizată de o serie de modificări adaptative fiziologice și anatomice, necesare asigurării dezvoltării intrauterine fetale corecte, a unui travaliu adecvat și ulterior a alăptării corespunzătoare. Evenimentul central cardiovascular este reprezentat de vasodilatație periferică, mediată la nivel local prin factori endoteliali (1). Are loc creșterea sintezei și secreției de oxid nitric secundară acțiunii estradiolului și prostaglandinelor vasodilatatoare (2). Vasodilatația arterială duce la o scădere a rezistenței vasculare periferice cu tahicardizare secundară. Concomitent are loc expansiune volemică, datorată sintezei de hormoni steroizi placentari (3). Estrogenii determină retenție hidrosalină, prin creșterea producției hepatice de renină dar și prin acțiune directă la nivel renal cu hiperaldosteronism secundar. Volumul sangvin crește progresiv până la 40%, începând cu săptămâna a 6-a de sarcină (2). Creșterea volumului sangvin și tahicardizarea progresive duc la creșterea debitului cardiac cu aproximativ 40%, maximul fiind atins în săptămânile 20-28 de sarcină (2). La nivelul ventriculului stâng se produc o hipertrofie și dilatație cavitătară reversibile postpartum. Mai mult decât atât există un impact major al poziției corpului matern asupra hemodinamicii, astfel că în clinostatism dorsal presiunea exercitată asupra venei cave inferioare de către uterul gravid determină o reducere importantă a înțoarcerii venoase și implicit a volumul bataie și a debitului cardiac cu aproximativ 25% comparând cu decubitul lateral (2). Rezistența vasculară pulmonară scade de asemenea semnificativ în timpul sarcinii, astfel încât în ciuda augmentării debitului cardiac și a volumului total de sânge, presiunea capilară blocată pulmonară nu cresc semnificativ. Toate modificările hemodinamice descrise imprimă particularități ale examenului obiectiv, electrocardiografic și ecografic din cadrul evaluării cardiovasculare ale gravidei. Suflu sistolic, eiecțional la nivelul întregii arii cardiace este prezent la 90% dintre gravide (2). Consecutiv vasodilatației arteriale renale și scăderii presiunii coloid osmotice, crește rata de filtrare glomerulară scăzând astfel valorile ureei și ale creatininei. Rinichii, sistemul pielocaliceal și ureterele se dilată fiind descrisă la un procent de 80% dintre gravide hidronefroza de sarcină. În sarcină apar hemodiluție cu anemie secundară – fiziologică de sarcină, fără modificarea volumului eritocitar mediu sau a concentrației hemoglobinei, scăderea numărului

de trombocite încadrat între 100.000 și 150.000 elemente/mm³ (2). În plus crește nivelul factorilor pro coagulanți, a fibrinogenului și agregabilității plachetare concomitent cu scăderea activității sistemului fibrinolitic, astfel încât rezultă un status protrombotic cu risc tromboembolic crescut (3,4).

2. Noțiuni de coagulare și fibrinoliză

2.1. Aspecte generale ale hemostazei

Hemostaza este un proces fiziologic dinamic, complex menit să asigure fluiditatea sângelui printr-un echilibru între coagulare și fibrinoliză.

Trombocitele sunt fragmente celulare anucleate, derivate din megacariocite și declanșează formarea cheagului prin aderare endotelială și agregare. Trombocitele au un rol primordial în procesul coagulării, prin formarea trombului inițial, alb, ce reprezintă baza pentru acțiunea ulterioară a factorilor de coagulare în cadrul hemostazei secundare, și consecutiv a formării agregatelor stabilizatoare de fibrină și a retracției cheagului.

Hemostaza secundară, etapa ulterioară formării trombusului alb, este șirul reacțiilor ce alcătuiesc cascada coagulării. Conceptul nou de desfășurare a hemostazei este descris diferit de varianta clasică, mai sus descrisă, și cuprinde 4 etape: inițiere, amplificare, propagare și stabilizare. Etapele coagulării precum și principalii parametrii ce modulează procesul sunt ilustrate în **Figurile 2.1. și 2.2.** (1-5).

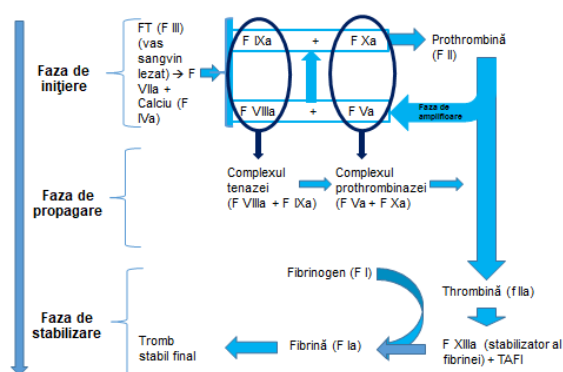


Figura 2.1. Etapele coagulării

F= factor; FT = factor tisular ((III); TAFI = thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

Modificat după (6).

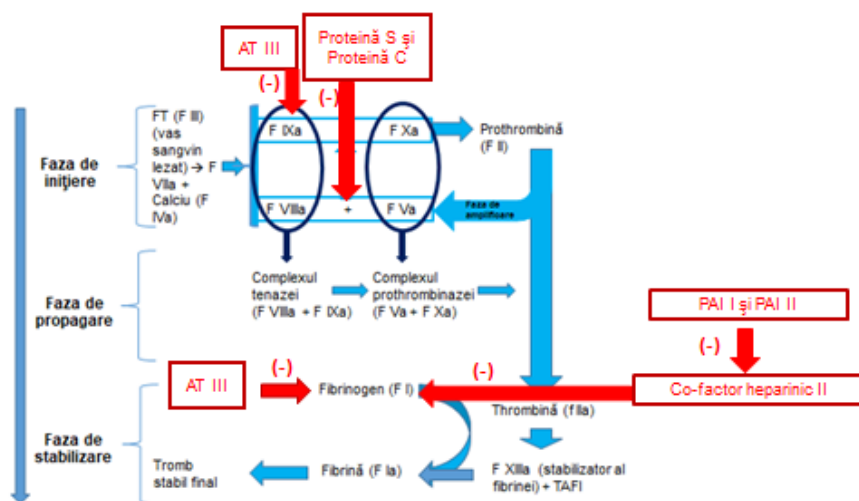


Figura 2.2. Principalii factori modulatori ai coagulării

AT III = antitrombină III; F= factor; FT = factor tisular ((III); PAI = inhibitorul activatorului de plasminogen; TAFI = thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

Modificat după (6).

2.2. Sistemul fibrinolitic.

Sistemul fibrinolitic este reprezentat de o serie de reacții desfășurate concomitent cu cascada coagulării, al caror rol este limitarea extensiei procesului trombotic prin distrucția chimică a cheagului format (5,6).

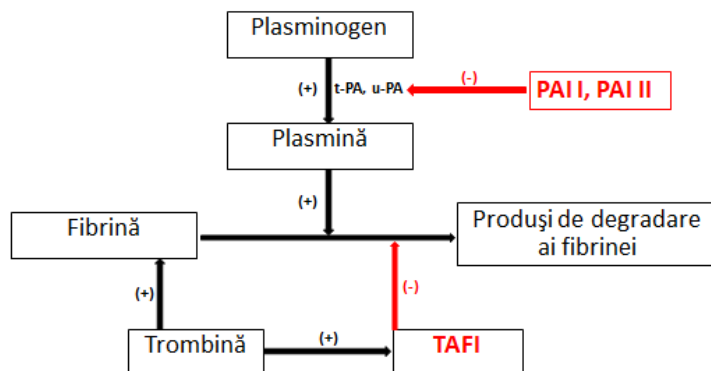


Figura 2.2. Procesul fibrinolizei și factorii modulatori

PAI = inhibitorul activatorului de plasminogen; TAFI = thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.

Modificat după (10).

2.3. Particularități ale hemostazei în sarcină.

Efectele perioadei gestaționale asupra hemostazei organismului matern pot fi detectate prin analize de laborator începând cu luna a 3-a de sarcină având loc schimbări importante calitative și cantitative ale proteinelor procoagulante în detrimentul inhibitorilor fiziologici. Modificările au rol în prevenirea sângerării excesive din timpul nașterii. Astfel că sarcina reprezintă un status procoagulant important care poate avea răsunet clinic prin apariția evenimentelor trombotice venoase și/sau arteriale în condițiile asocierii cu un alt status favorizant formării spontane de tromboze (1,2). Principalele modificări hemostatice din sarcină sunt creșterea producției factorilor de coagulare II, VII, IX și X dar și a factorului von Willebrand de la 20 până la 200% (2-7). Totodată scade nivelul anticoagulanților fiziologici ca proteina S cu 40% din valoarea inițială încă din trimestrul I de sarcină, menținându-se până la 3 luni post-partum. Din cauza acestor modificări descrise, testarea coagulării în timpul sarcinii prezintă particularități având acuratețe scăzută. Sensibilitatea și specificitatea testării nivelului D-dimerilor este mică și nu este recomandată pentru evaluarea suspiciunii prezenței evenimentelor trombotice. Rezistența la proteina C activată este crescută în trimestrele 2 și 3 de sarcină astfel ca testarea ei nu este recomandată pentru detecția prezenței factorului V Leyden (5-7).

3. Trombofilia ereditară

3.1. Generalități și clasificare

Trombofilia ereditară este o afecțiune hematologică cu determinism genetic ce implică prezența unui status procoagulant. Prezența unui astfel de defect ereditar, poate să nu aibă nici un impact clinic, însă în prezența unui alt status procoagulant adițional tranzitor cum sunt sarcină, imobilizarea, traumatismele, inflamația, în context de trombofilie genetică riscul de apariție de evenimente tromboembolice poate fi crescut. Aproximativ 60% din evenimentele tromboembolice idiopatice (spontane) apar secundar trombofiliei ereditare (5-9).

3.2. Prevalența trombofiliei ereditare în populația generală

Cel mai frecvent întâlnită mutație, simplă heterozigotă pentru factorul V Leyden apare într-un procent de 5% din populația caucaziană, în timp ce forma homozigotă se regăsește într-un raport de 1:5000 de cazuri (10). Mutația genei pentru protrombină în forma homozigotă apare foarte rar, nefiind stabilit un procent exact, în timp ce modificări heterozigote sunt descrise în procente de 2-3% la populația caucaziană și 1-2% la populația de culoare (11,12).

3.3. Principalele tipuri de trombofilie ereditară

Cea mai utilizată clasificare a trombofiliei ereditare este cea enunțată de Fogarty în 2009, care ordonează tipurile de mutații în funcție de riscul trombotic pe care îl au (11,12). Astfel că se poate discuta despre trei categorii de risc ale mutațiilor procoagulante:

- Modificări genetice încadrabile în categoria de **risc crescut** cuprind mutațiile homozigote pentru factor V Leyden și pentru gena protrombinei (G20210A), mutațiile dublu-heterozigote pentru aceleași gene și deficitul genetic de antitrombină III. În aceeași categorie de risc crescut poate fi încadrată orice tip de mutație genetică dacă există istoric personal de eveniment tromboembolic (venos sau arterial) (12).
- În cadrul **riscului scăzut** de evenimente tromboembolice, tipurile de mutații sunt heterozigotă simplă pentru factor V Leyden și pentru protrombină G20210A, deficitul cu implicare genetică de proteina S și/sau proteina C, în context obligatoriu de absență de antecedente personale sau familiale pentru orice tip de eveniment trombotic (12).

- Dacă există istoric familial pozitiv pentru episoade tromboembolice la o persoană identificată cu cel puțin una din mutațiile descrise la categoria de risc scăzut, discutăm despre o grupă de **risc intermediar** cu implicații terapeutice diferite (12,13).

3.3.1. Factor V Leyden

Factorul V Leyden este varianta modificată genetic a factorului V al coagulării. Datele curente referitoare la prevalența în populația generală a factorului V este de 4%, în (Statele Unite ale Americii și 5% în populația caucaziană (14,15). Impactul clinic pe care îl poate avea prezența mutației heterozigote de factor V Leyden este reprezentat de boala tromboembolică venoasă. Din punct de vedere al tratamentului, subiecții identificați cu factor V Leyden nu au indicație de terapie antiagregantă sau anticoagulantă în cadrul profilaxiei primare. După un eveniment trombotic venos, tratamentul anticoagulant are aceleași indicații ca și la cei fără mutație dovedită.

3.3.2. Mutația protrombinei G20210A

Mutația G20210A a protrombinei este al doilea tip de trombofilie din punct de vedere al frecvenței în populația generală, după factorul V Leyden. Mutația G20210A a protrombinei are o prevalență aproximativă de 1-6% în populația caucaziană.

Impactul clinic al G20210A heterozigot este legat de creșterea riscului de tromboză venoasă profundă de 3 până la 4 ori mai mare, certificat în studii de tip caz-control (20,21). Cel mai frecvent boala tromboembolică la purtătorii de mutație G20210A afectează sistemul venos profund al membrelor inferioare cu sau fără embolie pulmonară. La fel ca și în cazul prezenței factorului V Leyden decizia tratamentului anticoagulant nu este influențată de tipul mutației. Nu se indică tratament anticoagulant în profilaxie primară la indivizii purtători de mutație G20210A a protrombinei (14).

3.3.3. Deficit de antitrombină III

Prevalența deficitului ereditar de antitrombină este între 0.02 și 0.2% în cadrul populației generale (24). Prezența deficitului genetic de antitrombină III impune un risc de evenimente trombotice venoase superior deficitelor de proteină C sau S. Într-o metaanaliză publicată în 2015 odds ratio atribuit prezenței deficitului de antitrombină III este 16.3 (95% CI 9.9-26.7) comparat cu efectul nivelelor scăzute de proteină C și S cu odds ratio de 7.5 și respectiv 5.4 (15).

Tratamentul anticoagulant se realizează în același mod cu aceleași doze terapeutice pentru evenimentele trombotice acute.

3.3.4. Deficit de proteină C

Prevalența deficitului genetic de proteină C este cuprins între 0.2 și 0.5% în populația generală sănătoasă. Există studii epidemiologice care au arătat că în cadrul populației cu istoric de tromboembolism pulmonar sau tromboză venoasă profundă frecvența deficitului genetic de proteină C a fost de aproximativ 2-5% (15,16).

În cadrul familiilor diagnosticate cu defecte genetice protrombotice, riscul estimat de tromboză este comparativ cu cel datorat deficitului de proteină S sau de antitrombină III. Tratamentul anticoagulant după un episod trombotic venos are aceleași indicații și doze pentru pacienții diagnosticați cu deficit de proteină C, ca și în restul populației.

3.3.5. Deficit de proteină S

Proteina S este o glicoproteină sintetizată în hepatocite, celule endoteliale și megacariocite și activată dependent de prezența vitaminei K. Nu are rol independent ci reprezintă cofactor pentru proteina C, alături de care inactivează factorii Va și VIIa, având rol anticoagulant (16,17). Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar reprezintă manifestările principale ale deficitului de proteină S. Tipul și durata tratamentului anticoagulant la indivizii cu eveniment trombotic venos nu sunt influențate de deficitul de proteină S.

3.4. Trombofilia ereditară în sarcină

Perioada sarcinii și primele 12 săptămâni postpartum imprimă organismului matern un status procoagulant, determinând un risc crescut de 5 până la 7 ori de a dezvolta un eveniment trombotic acut. Mai mult decât atât, măsura în care fiziopatologia sistemului cardiovascular matern și a dezvoltării fetale au elemente comune în preeclampsie și trombofilie ereditară maternă este insuficient studiată.

3.4.1. Trombofilia ereditară și riscul de evenimente trombotice în sarcină

În majoritatea studiilor toate tipurile de trombofilie s-au asociat cu risc crescut de de tromboze venoase, mai puțin mutația homozigotă de MTHFR, însă nu se poate defini corect impactul acestei mutații din cauza tratamentului cu acid folic pe parcursul sarcinii care scade

nivelul homocisteinemiei și secundar potențialul protrombotic al acesteia (17). La polul opus se află prezența factorului V Leyden care imprimă un risc absolut de 3.4% pentru un eveniment trombotic venos pe parcursul sarcinii (18,19). Defectele heterozigote pentru factor V Leyden și mutația GA20210 a protrombinei se asociază cu risc scăzut de evenimente trombotice în absența altor factori de risc, având cea mai mare frecvență în populație. Studii recente arată că deficitul de antitrombină, mutațiile dublu-heterozigote de factor V Leyden și GA20210 a protrombinei au riscuri individuale comparabile de episoade protrombotice spontane pe parcursul sarcinii și lauziei (20,21). Mutația homozigotă izolată pt MTHFR nu determină însă un risc crescut individual (22).

3.4.2. Pierderi recurente de sarcină și trombofilia ereditară

Termenul de avort spontan este definit de pierderea produsului de concepție înainte ca acesta să devină viabil. Literatura de specialitate oferă dovezi contradictorii referitoare la asocierea dintre pierderile recurente de sarcină și trombofilia ereditară (23). Deși majoritatea studiilor prospective nu au arătat nici o asociere între diferite forme de trombofilie ereditară și pierderi spontane precoce sau tardive, studiile retrospective și caz-control au arătat o asociere în mod special cu pierderile tardive de sarcină. Cea mai puternică asociere a fost între prezența mutațiilor multiple și boala abortivă. În ce privește mutațiile izolate, deficitul genetic de antitrombină III a fost cel mai puternic asociat cu avorturile spontane, urmat de deficitele de proteină C și S și de prezența factorului V Leyden (24). În 2018 Dobson a publicat un studiu arătând o frecvență importantă într-o populație de femei cu istoric de pierderi recurente de sarcină a factorului V Leyden (25).

3.5.3. Deficitul de creștere fetală la mamele cu trombofilie ereditară

Deficitul sau restricția de creștere fetală apare secundar hipoperfuziei placentare și este descris atât în sarcinile complicate prin apariția preeclampsiei cât și în cele fără hipertensiune arterială, însoțite sau nu de proteinurie. Trombofilia ereditară, prin posibilitatea asocierii cu disfuncție endotelială și prin creșterea riscului de formare de tromboze la nivelul sistemului vascular materno-fetal, poate determina hipoperfuzie placentară cu dezechilibru secundar în producția factorilor anti- și pro- angiogenetici, cu agravarea consecutivă a disfuncției endoteliale (26-29). Un alt mecanism incriminat este depozitarea de fibrină la nivelul suprafeței materne a

placentei cu alterarea secundară a schimburilor gazoaze materno-fetale și hipoxia produsului de concepție.

3.5.4. Preeclampsia și hipertensiunea arterială gestațională la gravide cu trombofilie ereditară

Hipertensiunea arterială este cel mai des întâlnită problemă în morbiditatea din timpul sarcinii, pe care o complică în 10-15% din cazuri. Preeclampsia este o afecțiune specifică sarcinii, cu afectare multiorganică ce este caracterizată prin asocierea hipertensiunii arteriale gestațională (care apare după săptămâna 20 de sarcină) cu proteinuria semnificativă însemnând peste 30 mg/urina pe 24 ore sau 30 mg/mmol de creatinină urinară pe sumarul examinat extemporaneu. Preeclampsia cuprinde afectare sistemică extinsă cu manifestări variabile și impredictibile, putând avea potențial fatal materno-fetal. Asocierea trombofiliei ereditare cu preeclampsia a pornit de la dovezile anatomice ale unei afectări placentare comune și deși intens studiată nu există un consens general valabil al potențării celor două entități întrucât loturile de gravide cu trombofilie care au fost studiate au număr mic de participante (30).

3.5.5. Implicații terapeutice în sarcină și perioada peripartum în context de trombofilie ereditară

Tratamentul curativ al unei gravide diagnosticată cu tromboză venoasă profundă și/sau tromboembolism pulmonar, cu sau fără diagnostic de trombofilie ereditară și indiferent de tipul de trombofilie ereditară se face cu anticoagulante injectabile de tipul heparinei nefracționate sau heparină cu greutate moleculară mică (31-36). Tratamentul se începe la prima suspiciune clinică și este valabil atât în perioada sarcinii cât și timpul lăuziei (va fi continuat timp de minim 6 săptămâni postpartum) (37). Decizia de recomandare de tratament anticoagulant profilactic unei gravide cu diagnostic genetic de trombofilie ereditară nu este determinată doar de tipul de mutație identificat ci și de antecedentele medicale personale și familiale ale pacientei alături de alți factori de risc asociați (38).

5. Trombofilia ereditară și impactul asupra sarcinii

5.1. Ipoteza de lucru

Trombofilia asociată sarcinii determină un risc crescut de boală tromboembolică, în principal venoasă (tromboză venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar), în timp ce trombozele arteriale (infarct miocardic, infarct cerebral) apar cu o incidență mult mai mică.

5.2. Obiectivele cercetării

- stabilirea prevalenței mutațiilor trombofilice femeile tinere în primul trimestru de sarcină aparent normală;
- evaluarea impactului trombofiliei cu risc înalt sau scăzut asupra potențialelor complicații ale sarcinii (avort spontan, deficit de creștere fetală);
- evaluarea asocierii dintre trombofilia ereditară cu risc înalt și preeclampsie;
- estimarea ecocardiografică a funcției ventriculare drepte și a presiunii arteriale pulmonare la gravide cu trombofilie ereditară.

5.3. Material și metode de studiu

S-a efectuat un studiu clinic prospectiv, în care a fost evaluată ecocardiografic funcția cardiacă de-a lungul perioadei gestaționale și la 6 luni post partum într-o populație de gravide testate pentru trombofilie ereditară. Din întregul grup care a inclus 87 de **femei gravide în trimestrul I de sarcină**, în urma rezultatelor genetice pentru trombofilie ereditară, au fost obținute două loturi de studiu: **grupul 1** de gravide cu trombofilie cu risc trombotic scăzut (lot mator) și **grupul 2** de gravide identificate cu mutații trombofilice cu risc înalt pentru evenimente trombotice. Loturile de studiu au provenit din populația participantă la proiectul RO 19-9 desfășurat în Spitalul Universitar de Urgență București între anii 2009 și 2014.

Evaluarea serologică pentru trombofilie ereditară a constatat în testare genetică pentru următoarele mutații:

- mutații pentru factorul V Leyden (**H1299R**, **G1691A**);
- mutația genei pentru protrombină (**G20210A**);
- mutația **G103T** pentru factorul XIII;

- mutațiile **C677T** și **A1298C** ale metiltetrahidrofolat reductazei (MTHFR)
- genotip **4G/5G** pentru PAI (inhibitorul activatorului de plasminogen);
- mutații pentru deficit genetic de proteină C și/sau proteină S (**G4600A**, **C4678G**);

Evaluare serologică (cantitativă) pentru:

- antitrombină III.

Statistica. Toate datele colectate au fost introduse într-o baza de date și prelucrată statistic cu un program de tip SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) (versiunea 23.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

5.4. Rezultate privind caracteristicile lotului

Grupul 1 a inclus 65 de femei iar **grupul 2** a inclus 22 de femei. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ce privește vârstă, greutatea femeilor anterior sarcinii și nici a greutateilor, respectiv a indicelui de masă corporală (IMC) pe parcursul sarcinii.

Antecedente personale de boala abortivă. Nu a existat nici o legătură între hipercoagulabilitate data de apartenență la grupul 2 (risc înalt) în istoricul personal de pierderi recurente de sarcină.

Antecedente personale medicale generale. La analiza legăturii statistice dintre istoricul de tromboze venoase și fiecare tip de trombofilie, s-a observat o asocieră importantă între prezența diagnosticului genetic de factor V Leyden, mutația de tip G1691A și antecedentele personale trombotice testul χ^2 având $p < 0.001$, cu indice Phi de 0.609. Nu a existat o asocieră semnificativă între tipul de trombofilie și antecedentele de hipertensiune arterială gestațională.

Evoluția sarcinii actuale. Nu s-a observat o asocieră semnificativă între hipertensiunea arterială gestațională și riscul trombotic. Nu a fost identificată nici o asocieră semnificativ statistică între hipertensiunea arterială din timpul sarcinii sau persistența postpartum și tipul de trombofilie ereditară.

5.5. Concluzii parțiale

2% (2 paciente) din populația prezentată în lucrarea de față a fost identificată cu mutație heterozigotă pentru G20210A protrombină și 22% reprezentând 18 paciente au fost diagnosticate cu mutație heterozigotă pentru factorul V Leyden. Spre deosebire de studiile epidemiologice publicate, în lucrarea de față, **cea mai frecventă mutație întâlnită** a fost mutația

A1298C pentru MTHFR la 39 paciente (45%) și polimorfismul PAI 4G/5G la 35 paciente (40%). Însă în cadrul tipurilor de trombofilie ereditară cu risc crescut, la fel ca în alte lucrări publicate din domeniu, cel mai frecvent a fost întâlnită mutația heterozigotă pentru factorul V Leyden (22% din populația studiată).

Din punct de vedere al antecedentelor personale patologice obstetricale în populația prezentată în lucrarea de față:

- nu a fost observată o legătură semnificativ statistică între tipul de trombofilie și istoricul de pierderi recurente de sarcină;
- nu fost observată nici o legătură semnificativ statistică între istoricul personal de hipertensiune arterială și trombofilia ereditară;
- a fost obținută o legătură semnificativ statistică între diagnosticul genetic de factor V Leyden (mutația de tip G1691A) și antecedentele personale trombotice (testul χ^2 având $p < 0.001$, cu indice Phi de 0.609); Datele obținute sunt asemănătoare cu rezultatele altor studii din domeniul trombofiliilor și a impactului asupra riscului de dezvoltare a evenimentelor trombotice (39).

Din punct de vedere al evoluției sarcinii actuale în populația prezentată în lucrarea de față:

- Nu a fost identificată nici o asociere semnificativ statistică între hipertensiunea arterială din timpul sarcinii sau persistența postpartum și tipul de trombofilie ereditară.
- Nu a fost identificată nici o asociere semnificativ statistică între trombofiliile ereditare și prematuritatea sau nașterea de feți cu deficit de creștere.

Conform clasificării mutațiilor în funcție de riscul trombotic determinat grupul gravidelor cu risc înalt de tromboză venoasă a cuprins 22 gravide însemnând 25% din numărul total de gravide incluse, iar prezența a cel puțin o mutație trombofilică a afectat fiecare subiect grup ceea ce reprezintă un procent important în condițiile în care un sfert din populația studiată are nevoie de terapie anticoagulantă în profilaxie primară sau secundară.

6. Evaluarea stucturii și funcției ventriculului stâng la gravide cu trombofilie ereditară

Literatura de specialitate nu ofera date concludente referitoare la contractilitatea miocardică a gravidelor în general și nu există date asupra funcției cardiace la femei diagnosticate cu trombofilie ereditară.

6.1. Obiective

Scopul analizei prezentate în capitolul de față este caracterizarea ecocardiografică transtoracică detaliată a structurii și funcției sistolice, diastolice și a contractilității miocardice ale ventriculului stâng în populația de femei gravide testate pentru trombofilie ereditară precum și urmărirea evoluției acestor parametrii pe parcursul sarcinii. Rezultatele au fost obținute pe parcursul a 4 vizite câte una în fiecare trimestru de sarcină și ultima postpartum, la 6 luni.

6.2. Metode de studiu.

Evaluarea și caracterizarea parametrilor ecocardiografici s-a facut conform normelor date de ghidurile în vigoare. Înregistrarea imaginilor s-a facut pe un aparat ecografic de tip General Electric VIVID 9, Horton, Novergia), cu un transductor cu frecvență 1,5-5 MHz pentru o analiză de tip mod M, 2D (bidimensională), Doppler, incluzând tehnici speciale de tip **tissue Doppler imaging** și **speckle tracking**. Pentru achiziționarea imaginilor 3D tridimensionale s-a utilizat un alt transductor cu o frecvență de 2.4-8 MHz. Toate imaginile înregistrate au fost ulterior analizate cu ajutorul unui soft dedicat EchoPac, versiunea BT 12. Pentru reconstrucțiile de tip tridimensional și caracterizarea parametrilor structurali și funcționali au fost utilizate două programe dedicate pentru ventriculul stâng: *4D autoLVQ (4D auto Left Ventricle Quantification)* și *4D LV (Left Ventricle) TomTec*.

6.3. Rezultate

6.3.1. Analiza structurală a ventriculului stâng în timpul sarcinii

Cele două grupuri de subiecți - gravide cu mutații trombotice cu risc înalt (**grupul 2**) și gravide cu mutații trombotice cu risc scăzut (**grupul 1**) au fost analizate comparativ. Nu au

existat diferențe semnificativ statistice între valorile tensionale de-a lungul sarcinii între grupurile de studiu, fără valori patologice ale tensiunii arteriale și cu un trend normal de scădere a valorilor până în trimestrul trei de sarcină. În ce privește alura ventriculară, deși grupul gravidelor cu risc trombotic înalt a avut valori ușor mai mari, diferențele nu au fost semnificativ statistice.

În ceea ce privește aspectul ecografic al ventriculului stâng analiza de față arată că nu există diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri studiate, însă se observă de asemenea și o creștere progresivă atât a dimensiunilor cavitare cât și a pereților ventriculului stâng, definind apariția unei hipertrofii ușoare progresive în timpul sarcinii cu remitere completă la 6 luni post partum. Grosimea parietală relativă a avut valori mai mari de 0.42, limită sub care se definește hipertrofia excentrică, astfel încât rezultatele acestui parametru în loturile noastre s-au încadrat în definiția hipertrofiei ușoare concentrice, fără diferențe semnificative între loturi sau între vizite succesive. De asemenea s-a observat creșterea dimensiunilor diametrelor și volumelor ventriculului stâng progresiv, pe măsura evoluției sarcinii și scăderea acestor valori la 6 luni post partum. Diametrul telediastolic al ventriculului stâng a avut valori semnificativ statistic mai mici în trimestrul 3 de sarcină în grupul gravidelor cu trombofilii cu risc înalt, fără impact clinic și fără alte diferențe semnificative între ceilalți parametri structurali.

6.3.2. Funcția sistolică ventriculului stâng la gravidele cu trombofilie ereditară

În ceea ce privește puterea de pompă a ventriculului stâng, au fost observate scăderea ușoară a fracției de ejeție a ventriculului stâng în trimestru 2 de sarcină, valori comparabile în trimestrele 1 și 3, toate fiind încadrabile în normal și fără diferențe semnificative între cele două grupuri. Volumul bataie și debitul cardiac au avut valori mai mici în grupul gravidelor cu mutații trombotice cu risc înalt coagulant fără diferențe semnificative între grupuri și urmând același trend. Scăderea fracției de ejeție, a debitului cardiac și a volumului bataie pe parcursul sarcinii a fost semnificativ diferită de la o vizită la alta cu un $p < 0.001$ în analiza Anova pentru măsuratori repetate, dar fără diferențe între grupuri.

A fost analizată și fracția de scurtare a ventriculului stâng pe baza formulei de calcul mai sus enunțată (fracția de scurtare a ventriculului stâng este definită ca raportul dintre diferența diametrelor telediastolic și telesistolic ale ventriculului stâng și diametrul telediastolic al ventriculului stâng). Fracția de scurtare a avut valori încadrabile în normal în cele două grupuri,

cu tendință la scădere pe parcursul sarcinii și creștere, până la recuperarea valorilor inițiale la 6 luni postpartum.

Analiza de tip *speckle tracking și tissue Doppler* au arătat următoarele caracteristici în rândul loturilor studiate. Deși cu valori ușor mai mici în rândul gravidelor cu trombofilie cu risc crescut, nu au existat diferențe semnificative între grupuri ale valorilor obținute pentru deformarea miocardică (strain circumferențial, radial longitudinal inclusiv în cadrul analizei “multilayer”) și nici a ratei de deformare miocardică (strain rate) pentru parametrii descriși, la nici una din vizitele efectuate. Mai mult decât atât, rezultatele obținute sunt încadrabile în valori normale pentru vârstă și sex în ce privește strainul circumferențial și longitudinal, însă pentru deformarea radială (procentul de deformare radială și viteza de deformare radială) s-au identificat rezultate mai mici comparativ cu valorile standard normale din literatura de specialitate. Pentru toți parametri de deformare miocardică s-a observat o evoluție semnificativ statistică de la o vizită la alta ($p < 0.001$ la testul Anova repeated measures) cu un trend descendend al valorilor pe parcursul sarcinii (primele 3 vizite) cu creșterea rezultatelor la ultima vizită, rezultate asemănătoare cu cele obținute pentru fracția de ejeție a ventriculului stâng.

La analiza de tip tissue Doppler s-a observat că viteza undei S măsurată la nivelul inelului mitral în 5 puncte (sept interventricular posterior, perete lateral, anterior, inferior și inferolateral al ventriculului stâng) a avut de asemenea valori normale, ușor scăzute în grupul gravidelor cu trombofilie ereditară cu risc trombotic crescut dar fără diferențe semnificative statistic între grupuri. Mai mult decât atât s-a observat același trend de scădere pe parcursul sarcinii cu creșterea valorilor la vizita 4. Diferența dintre grupuri nu a fost semnificativă la nici una din vizite. Se observă o scădere progresivă pe parcursul sarcinii, cu diferențe semnificativ statistice ($p < 0.001$) de la o vizita la alta dar cu valori identice la ultimele două vizite.

Analiza de tip torsion derivată din speckle tracking a avut rezultate asemănătoare prin obținerea unor valori normale ale parametrilor de torsiune ale ventriculului stâng și cu aceeași tendință de scădere a valorilor acestora pe parcursul sarcinii, până la finalul trimestrului 2 de sarcină cu creștere a valorilor la vizita 3 în trimestrul trei de sarcină și scădere ușoară către valorile inițiale și creștere la 6 luni post partum.

6.3.3. Funcția diastolică a ventriculului stâng la gravidele cu trombofilie ereditară

Analiza funcției diastolice a ventriculului stâng s-a făcut pe baza mai multor determinanți:

- Caracterizarea valorilor velocităților undelor fluxului transmitral, obținute prin interogarea Doppler pulsat la vârful foițelor valvei mitrale E și A, dar și a timpului de decelerare al undei E, precum și a duratei undei A;
- Descrierea raportului E/E' unde E' reprezintă viteza undei de umplere transmitrală precoce obținută prin analiza de tip tissue Doppler;
- Cuantificarea volumului atriului stâng indexat la suprafața corporală;
 - Măsurarea vitezei maxime ale undelor fluxului în vena pulmonară superioară dreaptă, obținându-se viteze maxime pentru undele S, D și Ap (A pulmonar); de asemenea s-au calculat duratele undelor A (fluxul mitral) și Ap din fluxul venei pulmonare și diferența dintre durata Ap și A.

Valoarea undei E' nu a avut diferențe semnificative între cele două grupuri, însă a prezentat valori scăzute comparativ cu valorile normale pentru vârsta corespunzătoare, având rezultate sub valoarea de 9 cm/s, astfel că încadrarea profilului diastolic al pacientelor studiate este în categoria de disfuncție diastolică grad I.

Diferența dintre unda A pulmonar (Ap) și A (mitral) mai mică de 0 precum și raportul E/E' mai mică decât 8 pledează pentru disfuncție diastolică grad I.

Profilul diastolic descris a caracterizat populația de gravide studiată pe parcursul întregii sarcini cât și la vizita 4, la 6 luni post partum. Volumul atriului stâng mai mic de 34 ml/m² suprafață corporală concluzionează valori normale ale presiunii la nivelul atriului stâng cu **profil diastolic de tip pseudonormal în cadrul disfuncției diastolice tip I**.

6.4. Concluzii parțiale

Funcția sistolică a ventriculului stâng la gravidele cu trombofilie ereditară a avut aceeași tendință de ușoară scădere a tuturor parametrilor de caracterizare a capacității de pompă a ventriculului stâng, pe parcursul sarcinii, cu revenirea la valorile inițiale la ultima vizită, 6 luni post partum. Atât parametri legați de volume și diametre ventriculare, reflectând mai degrabă puterea de pompă ventriculară, cât și cei derivați din analize complexe de tip tissue Doppler imaging sau speckle tracking, reflectând mai degrabă contractilitatea miocardică (capacitatea intrinsecă tisulară de contracție) au respectat aceeași tendință descrescătoare atingând valoarea minimă în trimestrul trei de sarcină. Valoarea minimă obținută pentru toți parametrii se încadrează în valorile normale pentru vârsta și sex, astfel că nu putem vorbi despre o disfuncție

cardiacă sistolică. Nu au existat diferențe semnificativ statistice între grupuri, astfel că putem afirma că trombofilia ereditară nu influențează funcția sistolică a ventriculului stâng.

Datele obținute în lucrarea de față, referitoare la funcția sistolică ventriculară sunt concordante cu alte publicații din domeniu, ce au studiat gravide normale, ceea ce reprezintă un argument suplimentar al lipsei impactului trombofiliei ereditare în funcționalitatea ventriculului stâng.

Profilul diastolic al gravidelor cu trombofilie ereditară se încadrează în tipul disfuncției diastolice de grad I, profil pseudonormal. Apariția disfuncției diastolice cu același aspect este descrisă în literatura de specialitate la gravidele normale, fără patologie subiacentă. Mai mult decât atât, în lucrarea de față, nu au existat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri de risc trombotic, astfel încât concluzia referitoare la disfuncția diastolică este că trombofilia ereditară nu influențează funcția diastolică a ventriculului stâng (40).

7. Funcția ventriculului drept și hipertensiunea arterială pulmonară la gravidele cu trombofilie ereditară

7.1. Obiective

Scopul analizei prezentate în capitolul de față este caracterizarea ecocardiografică transtoracică detaliată a structurii și funcției sistolice, diastolice și a contractilității miocardice ale ventriculului drept într-o populație de femei gravide testate pentru trombofilie ereditară precum și urmărirea evoluției acestor parametrii pe parcursul sarcinii. Rezultatele au fost obținute pe parcursul a 4 vizite câte una în fiecare trimestru de sarcină și ultima postpartum, la 6 luni.

7.2. Metode de studiu.

Evaluarea și caracterizarea parametrilor ecocardiografici s-a făcut conform normelor date de ghidurile în vigoare. Înregistrarea imaginilor s-a făcut pe un aparat ecografic de tip General Electric VIVID 9, (Horton, Novergia), cu un transductor cu frecvență 1,5-5 MHz pentru o analiză de tip mod M, 2D (bidimensională), Doppler, incluzând tehnici speciale de tip **tissue Doppler imaging** și **speckle tracking**. Pentru achiziționarea imaginilor 3D tridimensionale s-a utilizat un alt transductor cu o frecvență de 2.4-8 MHz. Imaginile înregistrate au fost ulterior analizate cu ajutorul unui soft dedicat EchoPac, versiunea BT 12.

7.3. Rezultate

Dimensiunile ventriculului drept (arie și volum) au avut valori asemănătoare între grupurile de gravide testate pentru trombofilie ereditară. Rezultatele arată o creștere progresivă a dimensiunilor ventriculului drept pe parcursul sarcinii, semnificativă de la o vizită la altă, dar cu diferențe slabe între cele două grupuri, cu valori ușor crescute în grupul 1 (gravide cu mutații trombofilice cu risc trombotic scăzut). Deși cu dimensiuni mai mari pentru grupul 1, parametrii care evaluează contractilitatea ventriculului drept au avut valori semnificativ statistic superioare comparativ cu grupul 2, al gravidelor cu risc trombotic înalt.

Variația procentuală a ariei ventriculare, fracția de ejeție a ventriculului drept evaluată în ecocardiografie tridimensională precum și TAPSE (excursia sistolică a planului inelului tricuspidian) au avut valori semnificativ mai mici în rândul gravidelor diagnosticate cu trombofilie ereditară cu risc trombotic înalt ($p<0.001$) (grupul 2) comparativ cu grupul 1. Mai mult decât atât, valorile acestor parametri de evaluare a funcției sistolice ventriculare drepte au avut o tendință descrescătoare de-a lungul perioadei gestaționale pentru ambele grupuri, cu valori semnificativ mai mici de la o vizită la alta ($p<0.001$) (**Figura 7.3.** și **Figura 7.4.**).

Pentru TAPSE, diferențele dintre valorile sale între vizitele 1 și 4 (6 luni postpartum) sunt de asemenea semnificativ statistice ($p=0.014$), la ultima vizită având rezultat mai mare. În **Figurile 7.3., 7.4 și 7.5.** sunt ilustrate evoluțiile valorilor pentru TAPSE, variația procentuală a ariei ventriculare și pentru fracția de ejeție a ventriculului drept tridimensională evaluată, de-a lungul celor 4 vizite în cele două grupuri studiate. Se observă valori normale pentru vârstă și sex ale parametrului prezentat, fără criterii de definire a disfuncției ventriculare drepte, dar cu diferențe semnificative între cele două grupuri. Variația procentuală a ariei ventriculului drept prezintă același trend descrescător pe parcursul sarcinii, având însă valori normale, cea mai mică înregistrându-se la finalul sarcinii (vizita 3), cu diferențe semnificative între grupuri ($p<0.001$) și de la o vizită la alta ($p<0.001$). De asemenea pentru fracția de ejeție a ventriculului drept trendul descrescător pe parcursul sarcinii al valorilor obținute, se menține, cu aceeași diferență semnificativă între grupuri și de la o vizită la alta cu valori normale pe toată perioada de urmărire. La ultima evaluare (vizita 4), la aproximativ 6 luni postpartum se observă o creștere a valorilor tuturor parametrilor descriși, mai mici însă comparativ cu rezultatele de la baseline (vizita 1) și de asemenea cu diferențe semnificative între grupuri ($p<0.001$).

Valoarea TAPSE are o scădere cu 15% în grupul gravidelor cu risc înalt și cu 12.6% pentru gravidele cu risc scăzut, cel mai mic rezultat fiind obținut la finalul sarcinii. În ceea ce privește variația ariei procentuale a ventriculului drept s-a observat o scădere cu 21% în grupul gravidelor cu risc înalt și cu 12% în grupul gravidelor cu risc scăzut. De asemenea cea mai mică valoare înregistrată a fost la sfârșitul trimestrului trei de sarcină. Totodată FEVD calculată tridimensional a avut o scădere cu 9% în rândul femeilor cu mutații cu risc înalt și cu 7% în grupul cu risc trombotic scăzut.

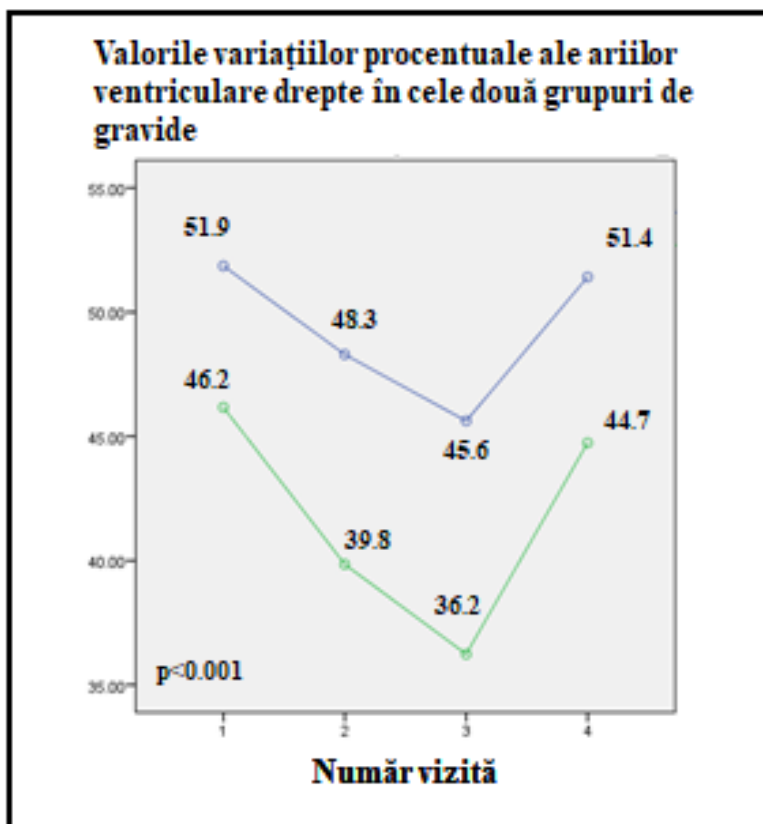


Figura 7.4. Evoluția valorilor variațiilor procentuale ale ariei ventriculare drepte la cele 4 vizite în cele două grupuri de gravide

Legenda Figura 7.4.: Linie verde – Grupul 2 - gravide cu risc trombotic crescut; Linie albastră –Grupul 1 - gravide cu risc trombotic scăzut; TDI – tissue Doppler imaging.

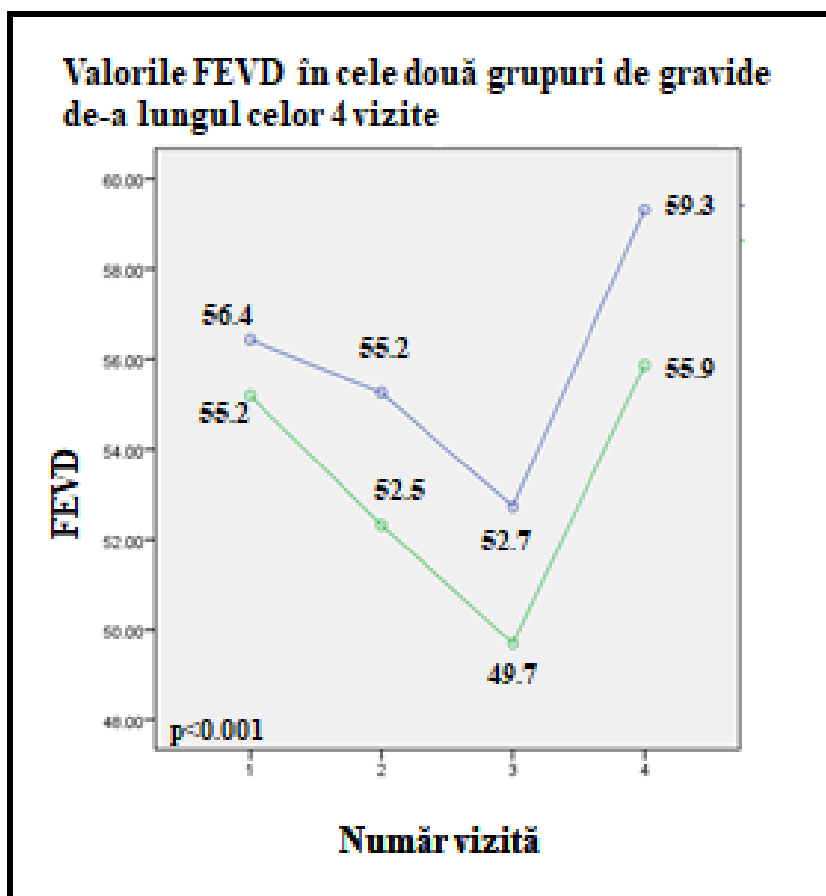


Figura 7.5. Evoluția fracției de ejeție a ventriculului drept evaluată în ecografie tridimensională la cele 4 vizite în cele două grupuri de gravide

Legenda Figura 7.5.: Linie verde – Grupul 2 - gravide cu risc trombotic crescut; Linie albastră – Grupul 1 - gravide cu risc trombotic scăzut; FEVD = fracția de ejeție a ventriculului drept.

De asemenea în cadrul analizei speckle tracking valorile deformării miocardice ale peretelui liber al ventriculului drept (strain și strain rate) au avut rezultate progresiv mai mici pe parcursul sarcinii cu creșterea acestora la vizita 4, $p < 0.001$. Valorile strainului peretelui liber al ventriculului drept au fost semnificativ statistic diferite în cele două grupuri la toate cele 4 vizite de evaluare, cu valori ușor sub limita de referință (-19%) considerată ca fiind normală pentru deformarea peretelui liber al ventriculului drept (41) în populația generală. Cea mai mare evoluție a parametrilor de evaluare a funcției sistolice ventriculare drepte a fost observată la nivelul strainului peretelui liber al ventriculului drept, acesta având o valoare cu 21% mai mică la vizita trei la gravidele cu risc trombotic înalt și cu 10% în grupul cu risc trombotic mic.

În ceea ce privește analiza prin tissue Doppler imaging s-au obținut valori normale ale vitezei unde S la nivelul inelului tricuspidian lateral, fara diferențe semnificative între cele două grupuri. De menționat prezența aceluiași trend descrescător pe parcursul sarcinii a valorilor obținute, semnificativ diferite de la o vizită la alta, și prezența la ultima vizită a unor rezultate inferioare vizitei de baseline. Procentual a existat o scădere cu 23% la gravidele cu risc înalt și cu 16% la gravidele cu risc trombotic mic, valorile minime fiind înregistrate la vizita 3. În ciuda scăderii vitezei unde S și a recuperării parțiale a valorii inițiale, nu există criterii în cadrul acestei analize pentru disfuncție ventriculară dreaptă.

7.4. Estimarea presiunii în artera pulmonară

Rezultatele obținute din analiza gradientului presional atrio-ventricular drept derivat din măsurarea vitezei maxime a anvelopei de regurgitare tricuspidiană pot fi utilizate în estimarea presiunii în artera pulmonară. Au fost diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri de risc trombotic, în nici unul din grupuri însă, nu s-au obținut valori care să definească o probabilitate înaltă a hipertensiunii arteriale pulmonare.

A fost măsurat timpul de ascensiune în valva pulmonară cu valori sub 120 milisecunde (valoarea de referință peste care se consideră normal) prezente în ambele grupuri la fiecare vizită, cu scădere progresivă semnificativă pe parcursul sarcinii (pana la 13%) și revenire la valorile initiale postpartum. Deși sub valoarea de referință de 120 milisecunde, timpul de ascensiune în valva pulmonară nu a atins limita sugestivă pentru a defini o probabilitate înaltă de hipertensiune arterială pulmonară (42-44).

Figura 7.9. arată o diferență semnificativ statistică între vizite succesive ale gradientului presional atrio-ventricular drept. În ciuda valorilor mici, nesugestive pentru probabilitate înaltă de hipertensiune arterială pulmonară, sunt de menționat pe de-o parte diferențele semnificative între grupuri, cu valori mai mari în rândul celor diagnosticate cu mutații trombofilice cu risc trombotic înalt, iar pe de alta parte valorile semnificativ mai mari în trimestrul trei de sarcina comparativ cu valoarea baseline (prima vizita). Grupul gravidelor cu risc trombotic înalt a prezentat valori ale gradientului presional atrio-ventricular drept de două ori mai mare la vizita 2, respectiv de trei ori mai mare la vizita 3 comparativ cu grupul gravidelor cu risc trombotic mic. Mai mult decât atât la 6 luni post partum, valoarea gradientului atrio-ventricular drept s-a

menținut la o valoare de două ori mai mare față de baseline și față de grupul de comparație (45-49).

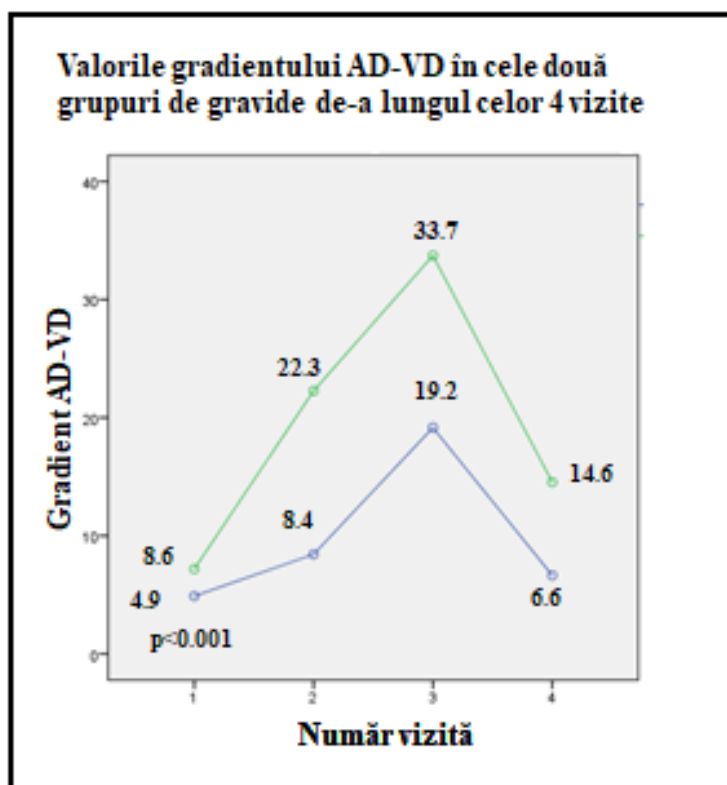


Figura 7.9. Evoluția gradientului AD-VD evaluat în ecografie tridimensională la cele 4 vizite în cele două grupuri de gravide

Legenda Figura 6:

Linie verde – Grupul 2- gravide cu risc trombotic crescut

Linie albastră –Grupul 1- gravide cu risc trombotic scăzut

AD=atriu drept; VD=ventricul drept

7.4. Concluzii parțiale

Dimesiunile ventriculului drept au fost progresiv crescătoare pe parcursul sarcinii în populația gravidelor testate pentru trombofilie, datele corespund cu cele ale altor publicații din domeniu referitoare la modificări cardiace normale (50). Nu au fost diferențe în rândul populației studiate în funcție de riscul protrombotic, astfel că în urma analizei efectuate se poate concluziona ca trombofilia ereditară nu influențează modificările dimensiunilor ventriculului

drept pe parcursul sarcinii, ci prezinta un aspect asemanator evolutie normala ca raspuns adaptabil la suprasarcina volumică specifică perioadei gestaționale.

Funcția ventriculului drept evaluată la nivelul populație de gravide studiată a avut valori progresiv mai mici pe parcursul sarcinii cu recuperarea valorilor inițiale la 6 luni după naștere. La analiza pe grupuri în funcție de riscul protrombotic, gravidele cu trombofilie ereditară au avut valori semnificativ mai mici pentru toți parametrii de evaluare ai funcției sistolice ventriculare. În nici un moment al evaluării valorile acestor parametri nu s-au încadrat în categoria disfuncției sistolice ventriculare (3,8,51). Frația de ejeție evaluată tridimensional, procentul de variație a ariei ventriculare, excursia sistolică a inelului tricuspidian (TAPSE) precum și velocitățile tisulare derivate din analiza tissue Doppler au avut valori concordante, normale pentru vârsta și sex, fără să poată fi definitorii pentru disfuncție miocardică dreaptă. În schimb deformarea miocardică (strain perete liber și strain rate) derivate din analiza speckle tracking au fost la vizita 3, în ultimul trimestru de sarcină, în grupul femeilor cu risc trombotic crescut, mai mici decât limita de referință normală pentru strainul ventriculului drept (52).

De asemenea au fost obținute valori semnificativ mai mari ale presiunii arteriale pulmonare estimată prin măsurarea gradientului atrioventricular drept pe anelul regurgitării tricuspidiene folosit ca surogat, în grupul gravidelor cu risc trombotic crescut pe baza mutațiilor trombofilice decelate. Nu există valori sugestive pentru probabilitate înaltă de hipertensiune arterială pulmonară severă, însă nu se poate face o analiză comparativă acurată din aceleași considerente terapeutice și anume prezența tratamentului anticoagulant la gravidele cu risc crescut.

Existența diferențelor de contractilitate și a presiunii arteriale pulmonare mai mari semnificativ în grupul gravidelor cu risc trombotic înalt comparat cu cel al femeilor cu mutații trombofilice cu risc scăzut ridică ipoteza posibilității apariției hipertensiunii arteriale pulmonare secundare trombozelor spontane recurente în arborele arterial pulmonar într-o populație cu status procoagulant semnificativ, fiind necesare studii suplimentare de evaluare pe termen lung a populației diagnosticate cu trombofilie ereditară cu risc trombotic înalt precum și creșterea indicației de diagnostic genetic pentru mutații trombofilice la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară aparent idiopatică la care au fost excluse toate celelalte cauze posibil explicative.

8. Funcția atrială în perioada gestațională la gravide cu trombofilie ereditară

8.1. Obiective

Scopul analizei prezentate în capitolul de față este caracterizarea ecocardiografică transtoracică detaliată a structurii și funcției atriului drept și stâng în populația de femei gravide testate pentru trombofilie ereditară precum și urmărirea evoluției acestor parametrii pe parcursul sarcinii. Rezultatele au fost obținute pe parcursul a 4 vizite câte una în fiecare trimestru de sarcină și ultima postpartum, la 6 luni.

8.2. Metode de lucru

Evaluarea și caracterizarea parametrilor ecocardiografici s-a făcut conform normelor date de ghidurile în vigoare. Înregistrarea imaginilor s-a făcut pe un aparat ecografic de tip General Electric VIVID 9, (Horton, Novergia), cu un transductor cu frecvență 1,5-5 MHz pentru o analiză de tip mod 2D (bidimensională) și speckle tracking. Imaginile înregistrate au fost ulterior analizate cu ajutorul unui soft dedicat EchoPac, versiunea BT 12. În cadrul achiziției imaginilor bidimensionale pentru atriul drept și atriul stâng, au fost stocate secțiuni ecocardiografice 2D din incidență de apical 4 și 2 camere, rezultatul fiind exprimat ca medie între cele două valori.

8.3. Rezultate

Volumele atriului stâng, maxim (măsurat înaintea deschiderii cuspelor valvei mitrale), mediu (anterior contracției atriale, înainte de unda P pe electrocardiograma de suprafață) cât și minim (imediat după închiderea valvei mitrale) au avut valori comparabile, fără diferențe semnificative între grupuri. Dimensiunile atriului stâng au crescut progresiv, semnificativ de la o vizită la alta, cu scăderea acestora la ultima vizită (6 luni postpartum). Evoluția volumelor a fost liniară pe parcursul sarcinii, între cele două grupuri neexistând diferențe semnificative din punct de vedere statistic.

În ceea ce privește valoarea volumelor atriului drept, acestea au fost mai mici comparativ cu atriul stâng, de asemenea fără diferențe semnificative între grupuri. Creșterea dimensiunilor

atriului drept a fost semnificativă de la o vizita la alta cu scăderea volumelor la 6 luni post partum, fără diferențe între grupuri.

8.4. Concluzii parțiale

Dimensiunile atriului stâng în populația studiată, evaluată prin măsurarea volumelor în ecografie bidimensională, 4 și 2 camere au avut valori normale pentru vârsta și sex cu ușoară creștere pe parcursul sarcinii interpretabilă în context de suprasolicitare volemică specifică perioadei gestaționale, fără diferențe între grupurile de risc trombotic.

Funcția atriului stâng estimată prin ecografie bidimensională volumetric și prin studiul deformării miocardice la analiza speckle tracking a avut rezultate încadrabile în normal pentru vârsta și sex, cu ușoară scădere pe parcursul sarcinii fără diferențe între grupurile de risc trombotic.

Comparativ cu atriul stâng, funcțiile de evacuare pasivă, activă și indexul de expansiune al atriului drept au avut valori mai mici, de asemenea încadrabile în normal. Strainul atriului drept la analiza speckle tracking a avut de asemenea rezultate mai mici față de cele obținute pentru atriul stâng.

Mai mult decât atât la analiza comparativă între cele două grupuri de risc trombotic, deși fără diferențe semnificativ statistice, în rândul gravidelor identificate cu trombofilie ereditară cu risc înalt valorile strainului atrial a avut valori mai mici. Deși încadrabile în normal aceste rezultate de caracterizare a funcției atriului drept, în contextul asocierii cu modificările decelate la nivelul ventriculului drept, ridică ipoteza prezenței unor presiuni crescute la nivelul cavităților drepte în rândul femeilor diagnosticate cu prezenta mutații trombofilice cu risc crescut, fiind nevoie de urmărire pe termen lung în vederea analizei acurate a impactului potențial asupra presiunii arteriale pulmonare.

9. Considerații finale și perspective noi de cercetare

9.1. Concluzii

Trombofilia ereditară reprezintă o problemă de sănătate publică prin impactul major asupra complicațiilor sarcinii, cum ar fi pierderile recurente de sarcină, prematuritatea, nașterile cu deficit de creștere fetală, dar și prin creșterea semnificativă a riscului de apariție a bolii tromboembolice pe perioada gestațională. Pe de altă parte, nu există date exacte legate de prevalența trombofiliei ereditare în populația României, indicațiile pentru testarea genetică fiind limitate. Lucrarea de față și-a propus realizarea unui studiu prospectiv, cu obiectivul de a testa și urmări pe perioada sarcinii femeile cu risc protrombotic adițional, având la bază ipoteza asocierii trombofiliei ereditare cu complicații ale sarcinii, precum hipertensiunea arterială gestațională, preeclampsia și/sau deficitul de creștere fetală, patologii asociate cu risc cardiovascular crescut pe termen lung. În plus, sarcina prin statusul protrombotic fiziologic pe care îl imprimă în asocierie cu trombofilia ereditară determină creșterea marcată a riscului de apariție a bolii tromboembolice, un factor important în morbiditatea și mortalitatea materno-fetală.

Au fost testate pentru principalele mutații trombotice 87 de femei aflate în primul trimestru de sarcină, fiind decelată pentru fiecare cel puțin o mutație trombotică. Au fost înrolate consecutiv gravide fără patologie cardiovasculară sau obstetricală cunoscută, care au acceptat participarea la testarea pentru trombofilie ereditară și la evaluarea ecocardiografică. Femeile nu au fost înrolate pe baza antecedentelor personale sau familiale tromboembolice, detalii despre istoricul medical personal fiind consemnate după înrolarea în studiu. Astfel, grupul selecționat reprezintă un eșantion al populației generale de sex feminin care permite o estimare a prevalenței trombofiliei ereditare în populație

Deși fiecare femeie testată a fost identificată cu cel puțin o mutație trombofilică, diagnosticul de trombofilie ereditară nu implică în mod obligatoriu prezența unui risc crescut de evenimente trombotice spontane. Riscul este determinat de aspectul genotipului, de numărul de mutații decelate pozitive, precum și de antecedentele personale și/sau familiale ale indivizilor testați. Prin urmare, deși întreaga populație participantă la studiu a avut rezultate biologice pozitive pentru minim o mutație trombofilică, impactul real protrombotic a fost stabilit pentru

un procent de 25% dintre subiecții incluși, considerați a fi la risc înalt de evenimente trombotice. Diagnosticul pozitiv de trombofilie ereditară cu risc crescut pentru $\frac{1}{4}$ dintre gravide sugerează existența unei prevalențe mari a acestei patologii în rândul populației din România. În ceea ce privește distribuția tipurilor de mutații decelate în populație, datele obținute au fost asemănătoare cu cele deja raportate în alte publicații și anume: cel mai frecvent au fost identificate mutația A1298C a MTHFR și polimorfismul PAI 4G/5G, defecte genetice cu risc nesemnificativ dacă apar izolate, iar cea mai frecventă mutație cu risc înalt trombotic identificată a fost prezența factorului V Leyden. În urma rezultatelor genetice lotul de gravide a fost împărțit în două grupuri de risc trombotic, femeile cu mutații trombotice cu risc semnificativ fiind reprezentate de procentul de 25%, restul fiind grupul control de comparație. Prin rezultatele lucrării de față am reușit caracterizarea genetică a tipurilor de mutații trombofilice într-un grup de femei tinere, rezultatele fiind comparabile cu ale altor registre din țări cu același areal geografic.

Riscul crescut de complicații ale sarcinii (hipertensiune arterială gestațională și/sau preeclampsie, retard de creștere fetală, boală abortivă) în cazul femeilor cu trombofilie ereditară este o temă intens discutată și cu rezultate contradictorii. În lucrarea de față nu s-a putut găsi nici o legătură cauzală între aceste complicații ale sarcinii și riscul trombotic genetic, însă una din limitele majore ale acestui studiu este dată de inomogenitatea loturilor prin terapia anticoagulantă (cu heparină cu greutate moleculară mică) administrată conform ghidurilor în vigoare grupului cu trombofilii cu risc înalt. Din motive etice evidente nu s-a putut realiza o caracterizare acurată a riscului dat de trombofilia ereditară.

Este prezentată o descriere detaliată a modificărilor hemodinamice și structurale cardiace, atât pentru cavitățile drepte cât și pentru cele stângi, cuprinzând toate tehnicile ultrasonografice transtoracice disponibile în practica curentă. Astfel s-a putut concluziona că trombofilia ereditară nu influențează funcția ventriculului stâng, acesta având modificări tipice în structura și funcție perioadei gestaționale, cu creșterea progresivă a dimensiunilor atingându-și volumul maxim la finalul sarcinii, cu valori ușor scăzute ale parametrilor de caracterizare ai funcției sistolice, dar fără criterii pentru disfuncție cardiacă.

Nu același lucru a fost valabil pentru cavitățile cardiace drepte. Ventriculul drept a avut diferențe semnificativ statistice între grupuri, cu parametri de caracterizare ai funcției sistolice venticulare, mai mici pe parcursul sarcinii și semnificativ mai mici în rândul femeilor cu

trombofilie ereditară cu risc înalt. Mai mult decât atât, deși fără valori patologice astfel încât să poată fi estimată o probabilitate înaltă pentru prezența hipertensiunii arteriale pulmonare, rezultatele derivate din analiza ultrasonografică descrisă în lucrarea de față pot ridica ipoteza prezenței microtrombozelor pulmonare spontane în rândul femeilor cu mutații trombotice cu risc înalt, precum și probabilitatea apariției hipertensiunii arteriale pulmonare post tromembolice, dată fiind distribuția femeilor cu istoric personal de eveniment trombotic venos (tromboză venoasă profundă și/sau tromboembolism pulmonar) în grupul de studiu cu risc crescut trombotic. În susținerea acestei ipoteze vin și rezultatele derivate din analiza funcției atriale, unde s-a observat că atriul drept prezintă fracție de evacuare activă, pasivă, index de expansiune precum și valori ale strainului atrial derivate din analiza speckle tracking, mai mici comparativ cu rezultatele obținute în caracterizarea atriului stâng. Sunt necesare studii suplimentare de urmărire pe termen lung a acestor femei încadrate în grupul de trombofilie ereditară cu risc crescut, cu estimare reală a impactului pe termen lung asupra funcției ventriculului drept și tensiunii arteriale pulmonare. De asemenea, testarea genetică pentru mutații trombofilice ar putea fi recomandată mai frecvent la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară aparent idiopatică.

Deși întreaga populație participantă la studiu a avut rezultate biologice pozitive pentru minim o mutație trombofilică, impactul real protrombotic a fost stabilit pentru un procent de 25% dintre subiecții incluși, considerați a fi la risc înalt de evenimente trombotice. Diagnosticul pozitiv de trombofilie ereditară cu risc crescut ***pentru ¼ dintre gravide sugerează o prevalență mare a acestei patologii.***

1. ***Distribuția tipurilor de mutații*** decelate în populație a fost asemănătoare cu cele raportate în literatură. Astfel, cel mai frecvent a fost identificată mutația A1298C a MTHFR și polimorfismul PAI 4G/5G, defecte genetice cu risc nesemnificativ dacă apar izolate, iar cea mai frecventă mutație cu risc înalt trombotic identificată a fost prezența factorului V Leyden.
2. În ceea ce privește ***impactul asupra sarcinii al trombofiliei ereditare*** în grupul studiat am observat următoarele:
 - Nu au fost identificate cazuri de preeclapsie și/sau hipertensiune arterială gestațională;

- Nu au fost cazuri de pierdere de sarcina în trimestrele I sau II de sarcină; cazurile de pierdere de sarcină înregistrate în trimestrul III nu s-au asociat cu un risc trombotic crescut;
 - Nu a fost identificată o asociere semnificativ statistică între trombofilia ereditară și prematuritatea sau nașterea de feți cu deficit de creștere.
3. **Funcția ventriculului stâng** nu a fost influențată de trombofilia ereditară. Funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng s-a caracterizat prin modificările adaptative suprasarcinii de volum, specifică perioadei gestaționale, fără diferențe între grupurile de risc trombotic. Modificarile au avut aceleași caracteristici imagistice, descrise și în alte publicații (6,17,65,68,80).
4. **Funcția sistolică a ventriculului drept** a fost semnificativ diferită între cele două grupuri de risc trombotic pentru toți parametri evaluați (clasici: excursia sistolică a inelului tricuspidian și procentul variației procentuale a ariei cavității; noi: fracția de ejeție măsurată în ecografie tridimensională, completată cu indici de deformare miocardică derivați din analiza tissue Doppler și speckle tracking). Grupul cu risc trombotic înalt a avut rezultate semnificativ mai mici (cu până la 20%) pentru contractilitatea ventriculară dreaptă și valori de până la 4 ori mai mari pentru parametri de estimare a presiunii din artera pulmonară (estimată prin calcularea gradientului atrio-ventricular drept, măsurat pe baza anvelopei de regurgitare tricuspidiană). Astfel:
- Valoarea TAPSE a scăzut cu 15% în grupul gravidelor cu risc trombotic înalt și cu 13% în grupul gravidelor cu risc scăzut, cele mai reduse valori fiind obținute la finalul sarcinii.
 - Variația ariei procentuale a ventriculului drept a scăzut cu 21% în grupul gravidelor cu risc trombotic înalt și cu 12% în grupul gravidelor cu risc scăzut. De asemenea, cea mai mică valoare înregistrată a fost la sfârșitul trimestrului trei de sarcină.
 - Fracția de ejeție a ventriculului drept calculată prin ecocardiografie tridimensională a scăzut cu 9% în grupul gravidelor cu risc trombotic înalt și cu 7% în grupul gravidelor cu risc scăzut.

- Strainul peretelui liber al ventriculului drept a avut o valoare cu 21% mai mică la vizita trei la gravidele cu risc trombotic înalt și cu 10% la gravidele cu risc scăzut, comparativ cu valorile din baseline.
5. În ciuda valorilor mici, nesuggestive pentru probabilitate înaltă de hipertensiune arterială pulmonară, sunt de menționat pe de-o parte diferențele semnificative între grupuri, cu valori mai mari în rândul celor diagnosticate cu mutații trombofilice cu risc trombotic înalt, iar pe de altă parte valorile semnificativ mai mari în trimestrul trei de sarcină comparativ cu valoarea baseline (prima vizită). Grupul gravidelor cu risc trombotic înalt a prezentat valori ale gradientului presional atrio-ventricular drept de două ori mai mare la vizita 2, respectiv de trei ori mai mare la vizita 3 comparativ cu grupul gravidelor cu risc trombotic mic. Mai mult decât atât la 6 luni post partum, valoarea gradientului atrio-ventricular drept s-a menținut de două ori mai mare față de baseline și față de grupul de comparație.

9.2. Contribuții personale și perspective noi de cercetare

Lucrarea prezintă rezultatele unui studiu prospectiv în care au fost urmărite femeile aflate în perioada gestațională, testate pentru trombofilie ereditară. Este prima lucrare referitoare la acest subiect cu date din populația din România. În plus, este primul studiu ce cuprinde o evaluare amănunțită a funcției cardiace și a modificărilor structurale cardio-vasculare în perioada gestațională la femeile testate genetic pentru trombofilie ereditară. Astfel, au fost utilizate atât metode clasice de ecocardiografie bidimensională pentru evaluarea funcției cardiace, completate cu parametri derivați din tehnici speciale, cum ar fi speckle tracking și tissue Doppler imaging. În plus, analiza prin ecocardiografie tridimensională a dimensiunilor și funcției biventriculare aduce rezultate noi, cu o acuratețe superioară ecocardiografiei bidimensionale. Din rezultatele referitoare la funcția sistolică a ventriculului drept, precum și cele din analiza presiunii arteriale pulmonare, derivă cea mai importantă concluzie a studiului, și anume probabilitatea existenței hipertensiunii arteriale pulmonare în rândul populației purtătoare de mutații genetice pozitive pentru trombofilie ereditară cu risc înalt.

Pe baza datelor din lucrare au fost elaborate 7 abstracte publicate în reviste internaționale indexate ISI și prezentate în cadrul unor manifestări științifice internaționale, cum ar fi European Association of Cardiovascular Imaging Congress, European Congress of Cardiology, American

Congress of Cardiology, 1 articol publicat într-o revistă indexată ISI (American Journal of Therapeutics) și 2 articole publicate în reviste indexate BDI (baze de date internaționale) (Maedica – A Journal of Clinical Medicine și Perinatologia - Romanian Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine) și un capitol de carte denumit <Boli cardiovasculare în sarcină> în <Afecțiuni medicale în sarcină> apărută la Editura Academiei Române, București 2017.

Caracterul multidisciplinar implicând domenii, precum obstetrică și ginecologie, hematologie, cardiologie, populația specială de studiu, femeii urmărite pe perioada gestațională, complexitatea evaluării pacientelor, actualitatea temei de studiu, problema de sănătate publică pe care o ridică impactul trombofiliei ereditare, fac din studiul prezentat o lucrare provocatoare ce solidifică pe de-o parte rezultatele deja prezente în literatura de specialitate, iar pe de altă parte deschide orizonturi în domeniu, ridicând ipoteze noi de cercetare.

Directiile noi de cercetare în domeniul trombofiliei ereditare pot deriva din:

- Continutarea urmăririi lotului de studiu atât ecografic cât și utilizând alte metode diagnostice (scintigrafie pulmonară, tomografie computerizată cu substanță de contrast) pentru evaluarea apariției hipertensiunii arteriale pulmonare;
- Stabilirea parametrilor predictivi pentru apariția hipertensiunii arteriale pulmonare în rândul femeilor cu trombofilie ereditară;
- Realizarea unui studiu în care să fie testate un număr mai mare de gravide, astfel încât să se poată face o analiză în ceea ce privește prevalența mutațiilor genetice;
- Urmărirea evoluției sarcinii la femeile gravide cu trombofilie ereditară cu risc înalt fără tratament anticoagulant, în limitele eticii și deontologiei cercetării;
- Testarea genetică pentru trombofilie ereditară a pacienților cu hipertensiune arterială pulmonară fără altă cauză diagnosticată.

Bibliografie

- 1) Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, Iung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, IM Lang, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force for the Management of Cardiovascular. *European Heart Journal*, 39, 3165–3241, 2018.
- 2) Vaddamani S, Keepanasseril A, Ananthakrishna A, Kumar B. Maternal cardiovascular dysfunction in women with early onset preeclampsia and late onset preeclampsia : A cross-sectional study. *Pregnancy Hypertension*, 10, 247-250, 2017.
- 3) Luscher T. Forgotten cardiovascular risk factors: pregnancy complications and preterm birth, bullying, periodontal disease, and hypoxic burden. *European Heart Journal*, 40, 1093-1096, 2019.
- 4) Manh TN, Van NB, Le Thi H, Vo Hoang LV, Si Anh HN, Thi Thu T, Nguyen Xuan H, Vu Thi T, Bui Minh N, Chu DT. Pregnancy with Heart Disease: Maternal Outcomes and Risk Factors for Fetal Growth Restriction. *International Journal of Enviromental Research Public Health*, 16, 2075, 2019.
- 5) Ramage, K, Grabowska, K, Silverside, C, Huan, H, Metcalfe A. Association of Adult Congenital Heart Disease With Pregnancy, Maternal, and Neonatal Outcomes. *Journal American Medical Assiciation*, 2, e:193667, 2019.
- 6) Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia : the elusive link. *British Journal of Haematology*, 157, 529-542, 2012.
- 7) Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular Management in Pregnancy Cardiovascular Implications in Preeclampsia: an overview. *Circulation*, 130, 703-714, 2014.
- 8) Grazia M, Dall F, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, Ramazzotto F, Zatti S, Andreoli L, Tincani A. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 74, 106-117, 2016.
- 9) Hall ME, George EM, Granger JP. The Heart During Pregnancy. *Revista Española de Cardiologia*, 64, 1045-1050, 2013.

- 10) Martinez Garcia RM. Supplements in pregnancy: the latest recommendations. *Nutricion hospitalaria*, 33, 336, 2016.
- 11) Ormesher L, Simcox L, Tower C, Greer IA. Management of inherited thrombophilia in pregnancy. *Women's Health*, 12, 433-441, 2016.
- 12) Heyl PS, Sappenfield WM, Burch D, Hernandez LE, Kavanaugh VM. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews. *Maternal and Child Health Journal*, 17, 1230-1235, 2013.
- 13) Millar CM, Laffan M. Hemostatic Changes in Normal Pregnancy in *Disorders Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy*. Springer, London, 2015.
- 14) Couto E, Nomura ML, Barini R, Pinto e Silva JL. Pregnancy-associated venous thromboembolism in combined heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations. *Sao Paulo Medical Jornal*, 123, 286-288, 2005.
- 15) Cramer TJ, Gale AJ. The anticoagulant function of coagulation factor V. *Thrombosis and Haemostasis*, 107, 15-21, 2012.
- 16) Reitsma PH, Poort SR, Allaart CF, Briet E, Bertina RM. The Spectrum of Genetic Defects in a Panel of 40 Dutch Families With Symptomatic Protein C Deficiency Type I: Heterogeneity and Founder Effects. *Blood*, 78, 890-894, 2017.
- 17) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujita J, Maki A, Okuyama E, Murata M. Thrombosis from a Prothrombin Mutation Conveying Antithrombin Resistance. *New England Journal of Medicine*, 366, 2390-2396, 2012
- 18) Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-czajkowska E. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *Journal of Perinatal Medicine*, 46, 411-417, 2017.
- 19) Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British Journal of Haematology*, 149, 209-220, 2010.
- 20) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38, 2739-2786, 2017.
- 21) Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 130, 1003-1008, 2014.

- 22) Savu O, Jurcuț R, Giușcă S, Van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circulation: Cardiovasc Imaging* 5, 289-297, 2012.
- 23) Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian Journal Anaesthesia*, 58, 515-523, 2014.
- 24) **Trasca, L, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *American Journal of Therapeutics*, 26, e364-e374, 2019.**
- 25) Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thrombosis Research*, 114, 447-453, 2004.
- 26) Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of Bleeding and Clotting in the Cardiac Surgery Patient. *Circulation*. 122, 2068-2077, 2010.
- 27) Silverman NS. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 132, 18-34, 2018.
- 28) Novakovi I, Maksimovi N, Cvetkovi D. Pharmacogenetics and the Treatment of Thrombophilia in *Pregnancy Thrombophilia - The Unsuspected Risk*. Intech Open Limited Publisher, London 2013.
- 29) Sottilotta G, Oriana V, Latella, C, Luise, F, Piromalli, A, Ramirez, F, Mammì C, Santoro, R, Iannaccaro P, Muleo, G, Lombardo V. Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thrombosis Research*, 117, 681-684, 2006.
- 30) Irani-Hakime N, Tamim H, Kreidy R. The prevalence of factor V R506Q mutation-Leiden among apparently healthy Lebanese. *American Journal of Hematology*, 65, 45, 2000.
- 31) Juul K, Tybjærg-hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Plenary paper Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*, 100, 3-11, 2019.
- 32) Zhang P, Zhang J, Sun G, Gao X, Wang H, Yan W. Risk of Budd-Chiari Syndrome Associated with Factor V Leiden and G20210A Prothrombin Mutation: A Meta-Analysis. *Public Library of Science one*, 9, e95719, 2014.
- 33) Zöller B, Berntsdotter A, García de Frutos P. Resistance to activated protein C as an

- additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood*, 85, 3518-3523, 1995.
- 34) Borgel D, Duchemin J, Alhenc-Gelas M, Matheron C, Aiach M. Molecular basis for protein S hereditary deficiency: genetic defects observed in 118 patients with type I and type IIa deficiencies. The French Network on Molecular Abnormalities Responsible for Protein C and Protein S Deficiencies. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 128, 218-227, 1996.
 - 35) McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nature medicine*, 2, 386-389, 1996.
 - 36) Lijfering WM, Veeger NJ, Brouwer JL van der Meer J. The risk of venous and arterial thrombosis in hyperhomocysteinemic subjects may be a result of elevated factor VIII levels. *Haematologica*, 92, 1703-1706, 2007.
 - 37) Ivanov P, Tomov S, Tsvyatkovska T, Konova E, Komsa- Penkov R. Thrombophilia in Assisted Reproductive Technology — Place and Needs of Thromboprophylaxis in *Pregnancy Thrombophilia - The Unsuspected Risk*. IntechOpen Limited Publisher, London, 2013
 - 38) Ghaffary MR, Ansarin K, Sakhini E, Khoramifar AR. Association of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with hereditary and acquired risk factors for thromboembolism. *Acta medica Iranica*, 53, 144-148, 2015.
 - 39) Aracic N, Roje D, Jakus IA, Bakotin M, Stefanovic V. The Impact of Inherited Thrombophilia Types and Low Molecular Weight Heparin Treatment on Pregnancy Complications in Women with Previous Adverse Outcome. *Yonsei medical journal*, 57, 1230-1235, 2016.
 - 40) Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy. *Hypertension*, 67, 754–762, 2016.
 - 41) Devis P, Knuttinen MG. Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 7, S309-S319, 2017.
 - 42) Dzakpasu S, Deb-Rinker P, Arbour L, Darling EK, Kramer MS, Liu S, Lu W, Murphy PA, Nelson C, Ray JG, Scott H, VandenHof M, Joseph KS, Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Severe Maternal Morbidity in Canada: Temporal Trends and Regional Variations, 2003-2016. *Journal of obstetrics*

- and gynaecology Canada*, 41, 1589-1598, 2019.
- 43) Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *British medical journal*, 338, b664, 2009.
 - 44) James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics and gynecology*, 106, 209-516, 2005.
 - 45) Nagvi TZ, Elkayam U. Serial Echocardiographic Assessment of the Human Heart in Normal Pregnancy. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 5, 283-285, 2012.
 - 46) Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silversides CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *Journal of the American College of Cardiology*, 68, 502-516, 2016.
 - 47) Adeyeye VO, Balogun MO, Adebayo RA, Makinde ON, Akinwusi PO, Ajayi EA, Ogunyemi SA, Akintomide AO, Ajayi EA, Adeyeye AG, Ojo TO, Abiodun OO. Echocardiographic Assessment of Cardiac Changes During Normal Pregnancy Among Nigerians. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 10, 157-153, 2016.
 - 48) Cong J, Fan T, Yang X, Shen J, Cheng G, Zhang Z. Maternal cardiac remodeling and dysfunction in preeclampsia: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Internal Journal of Cardiovasc Imaging*, 31, 1361-1368, 2015.
 - 49) Al-nashi M, Eriksson MJ, Ostlund E, Bremme K, Kahan T. Cardiac structure and function, and ventricular-arterial interaction 11 years following a pregnancy with preeclampsia. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10, 297-307, 2016.
 - 50) Tso GJ, Lee JM, Shaban NM, Lui GK, Trivedi HA, Cohen MN. Normal Echocardiographic Measurements in Uncomplicated Pregnancy, a Single Center Experience. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 5, 3-8, 2014.
 - 51) Nii M, Ishida M, Dohi K, Tanaka H, Kondo E, Ito M. Myocardial tissue characterization and strain analysis in healthy pregnant women using cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping and feature tracking technique. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 20, 4-13, 2018.
 - 52) Trașcă LF, Poenaru E, Patrașcu N, Bruja R, Munteanu O, Cîrstoiu M, Vinereanu D. **Left Ventricular Systolic Function in Pregnant Women With Inherited Thrombophilia.** *Maedica – a Journal of Clinical Medicine*, 14, 196-202, 2019.