

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

*Impactul trombofiliei asupra binomului
mamă-făt*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat

PROF. UNIV. DR. CÎRSTOIU MONICA-MIHAELA

Student-doctorand:

VOICU DIANA IOANA

2020

Cuprins

Introducere.....	5
I. PARTEA GENERALĂ.....9	
1. Modificările sistemului circulator în sarcină.....	10
1.1 Hemostaza fiziologică.....	10
1.2 Cascada coagularii- hemostaza primară și secundară.....	11
1.3 Factorii implicați în coagulare.....	13
2. Tipuri de trombofilie ereditară în sarcină.....	23
2.1. Deficitul de antitrombină III.....	27
2.2. Deficitul de proteina C.....	29
2.3. Rezistența proteinei C activate și factorul V Leiden.....	32
2.4. Deficitul de proteina S.....	35
2.5. Mutația genei protrombinei.....	38
2.6. Hiperhomocisteinemia și polimorfismul în gena MTHFR.....	41
2.7. Trombofilii rare.....	45
2.7.1 Deficitul cofactorului II al heparinei.....	46
2.7.2 Deficitul inhibitorului căii factorului tisular (TFPI).....	46
2.7.3 Inhibitorul activatorului de plasminogen de tip 1 (PAI-1).....	47
2.7.4 Niveluri plasmatice crescute ale factorilor de coagulare VII, VIII, IX, XI și XII.....	47
2.7.5 Deficitul factorului XIII.....	48
2.8 Trombofilie dobândită- Sindromul antifosfolipidic.....	49
3. Managementul trombofiliei.....	52
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....54	
4. Introducere.....	55
5. Material și metodă.....	56
6. Rezultate.....	71

7. Discuții.....	172
8. Concluzii.....	180
Listă de abrevieri.....	181
Bibliografie.....	183

INTRODUCERE

Termenul de trombofilie a fost menționat pentru prima dată încă din anul 1911, primul articol pe această temă a văzut lumina tiparului în anul 1926 [1].

Noțiunea de trombofilie a fost folosită pentru a doua oară într-un articol științific în 1937 de către Nygaard și Brown sub denumirea de „trombofilie esențială”, într-un raport în care descriu cinci cazuri de boală vasculară ce aveau ca simptomatologie episoade recurente de ocluzie acută în vasele mari și mici ale extremităților membrelor superioare și inferioare, ale inimii, rinichilor și creierului [2].

Trombofilia este o condiție care se caracterizează printr-un status accentuat de hipercoagulabilitate. În sarcină, în mod fiziologic cresc factorii care produc coagularea și scade activitatea fibrinolică, ca mecanism adaptativ în vederea pregătirii viitoarei mame pentru naștere, delivrență și perioada post-partum. Acest echilibru este unul precar, suprapunerea trombofiliei va predispune la hipercoagulare și va crește riscul evenimentelor trombotice în sarcină, în special în teritoriul venos[3,4].

Am ales această temă de cercetare deoarece trombofilia este un domeniu în continuă schimbare, sunt descrise noi tulburări iar experiența clinică în ceea ce privește managementul acestei entități este din ce în ce mai bogată, deoarece astăzi pacientele sunt mai informate și mai investigate în timpul sarcinii. Totuși nu putem să nu remarcăm că testele de trombofilie sunt suprautilizate, acestea fiind recomandate în ultimii ani din ce în ce mai des, de multe ori în mod nejustificat fără respectarea ghidurilor în vigoare. Motivele sunt multiple, de la presiunea psihologică indusă de cuplurile cu probleme de fertilitate, de multe ori informate cu privire la testele ce pot explica infertilitatea și dispuse la a investi orice sumă pentru a avea un copil, până la lipsa unor studii extensive care să impună anumite recomandări terapeutice bazate pe dovezi. În ultimii ani, au apărut ghiduri ce recomandă testarea pentru mutații trombofilice la anumite categorii de paciente, totuși testarea poate fi extinsă la orice categorie de populație, cu sau fără indicație, dacă pacientele vor să investească în recoltarea acestor analize, nefiind necesară o recomandare de la medicul obstetrician sau hematolog.

Fiind o patologie cu implicații complexe, principiile de conduită perigestațională în cazul trombofiliilor ereditare includ o colaborare strânsă între obstetrician-hematolog-neonatolog și nu în ultimul rând, o colaborare cu medicul anestezist care trebuie să fie informat dacă gravida este diagnosticată cu trombofilie.

I. PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. MODIFICĂRILE SISTEMULUI CIRCULATOR ÎN SARCINĂ

Volumul sangvin total este alcătuit din volumul plasmatic și volumul eritrocitar. Volumul plasmatic -în mod normal la o pacienta negravidă este de 2600 ml- crește progresiv pe parcursul sarcinii[5], cu aproximativ 50%, ajungând la un nivel maxim la 34 săptămâni de sarcină[6]. Volumul eritrocitar -în mod normal la o pacienta negravidă este de 400ml- crește cu doar 15% în sarcină. Deoarece creșterea volumului plasmatic este mai mare decât creșterea volumului eritrocitar, există o scădere a hemoglobinei, a hematocritului și a numărului de eritrocite. În ciuda acestei hemodiluții, de obicei nu există o modificare a volumului mediu corpuscular (MCV) sau a concentrației medii de hemoglobină corpusculară (MCHC). Concentrația de hemoglobină scade de la valori de 13 g/l în afara sarcinii, la 10-11 g/l în sarcină [7].

1.1 Hemostaza fiziologică în timpul sarcinii

Modificările sistemului de coagulare în timpul sarcinii produce o stare fiziologică de hipercoagulabilitate, în vederea pregătirii hemostazei pentru naștere, delivrență și postpartum imediat[8]. Coagularea normală implică interacțiunea mai multor factori, cum ar fi: endoteliu vascular, plachete și glicoproteine plasmaticice și este în echilibru cu sistemul fibrinolic.

1.2. Cascada coagulării. Hemostaza primară și secundară

Fiziologia hemostazei are 2 etape: hemostaza primară cu factorii vasculari și trombocitari și hemostaza secundară (coagularea) unde intervin factorii plasmatici[9].

Hemostaza primară (timp vasculo-plachetar) are rolul de a opri temporar sângerarea și a forma trombul alb trombocitar și se realizează cu participarea factorilor vasculari și trombocitari. Formarea trombului alb se constituie în cazul lezării vaselor de calibr mic cum ar fi capilare, arteriole sau venule[10]. Factorul care declanșează hemostaza primară este lezarea endoteliului și extravazarea sângelui în spațiul subendotelial. În această etapă vasele de sânge participă la procesul de oprire a sângerării prin:

- Timp vascular- vasoconstricție reflexă – imediat după lezarea endotelială se produce contracția mușchiului neted cu reducerea fluxului de sânge prin acel vas precum și sinteza de factorul von Willebrand (fvW) cu rol în aderarea trombocitelor,

prostaciclinelor (PGI 2) cu efect antiagregant și vasodilatator și eliberarea factorului tisular (FT) care declanșează coagularea prin mecanism extrinsec[11]

- Timpul plachetar care se finalizează cu formarea trombusului (dop alb plachetar temporar)- favorizează aderarea, activarea și agregarea trombocitelor la nivelul zonei lezate, cu acumularea precursorilor de coagulare activate la nivelul agregatului trombocitar și inițierea hemostazei secundare[12].

Hemostaza secundară are loc simultan cu hemostaza primară și are loc activarea în cascadă a factorilor plasmatici ai coagulării având drept finalizare formarea trombului roșu, rezistent, care realizează hemostaza permanentă. Are rol în oprirea hemoragiilor de la nivelul vaselor mari și în acest proces sunt implicați factori de origine plasmatică (factorii plasmatici ai coagulării), tisulară (tromboplastina tisulară) și plachetară (factorii plachetari)[13].

1.3 Factorii implicați în coagulare

Factorii coagulării reprezintă un grup de proteine din plasmă care pot declanșa o serie de reacții care duc la transformarea sângelui din stare lichidă în stare solidă, procoagulantă. Coagularea sângelui este un proces complex care implică mulți factori de coagulare, care sunt produși în principal, de ficat și de celulele endoteliale. Fiecare factor de coagulare poate fi evaluat cu unul sau mai multe teste de laborator. Atunci când nivelul factorilor este scăzut, are loc alterarea coagulării, ceea ce duce la episoade de hemoragii inexplicabile.

CAPITOLUL 2. TIPURI DE TROMBOFILIE EREDITARĂ ÎN SARCINĂ

Trombofilia a fost cercetată pe scară largă în toată comunitatea științifică și încă reprezintă o provocare gestionarea acesteia în timpul sarcinii. În momentul de față în literatura de specialitate sunt prezentate numeroase studii ce au relevat diferite incidențe ale trombofiliei în sarcină- sarcina în sine fiind o stare hipercoagulabilă - și au emis recomandări contradictorii în ceea ce privește screeningul și prevenția.

Trombofilia în sarcină poate fi:

- Ereditară sau moștenită (Antitrombina III, proteina S, proteina C, mutația factorului V Leiden, mutația genei protrombinei (factorul II) etc

- Dobândită (Sindromul antifosfolipidic (SAFL), anticoagulantul lupic, anticardiolipina , Beta-2 glicoproteină-1etc
- Mixtă (mutația tetrahidrofolat reductază de metilen (MTHFR), deficit nutrițional de acid folic și vitamina B12) [14]

American College of Obstetricians and Gynecologists a publicat în 2013 o clasificare a tipurilor de trombofilie, în funcție de severitate, astfel:

- Trombofilii cu risc trombotic scăzut: mutația heterozigotă a factorului V Leiden, mutația heterozigotă a protrombinei G20210, deficitul proteinei S și deficitul proteinei C
- Trombofilii cu risc trombotic crescut: deficitul de antitrombină III, mutația homozigotă a factorului V Leiden, mutația homozigotă G20210 a genei protrombinei, dubla mutație

2.1. Deficitul de antitrombină III

Antitrombina (antitrombina III, co-factor al heparinei) este un inhibitor al coagulării. Aceasta a fost menționată pentru prima dată în 1939 și a fost descrisă într-o familie scandinavă în care mai mulți membri ai familiei au prezentat evenimente trombotice și niveluri relativ scăzute de antitrombină în plasmă. Antitrombina acționează împreună cu heparina pentru a preveni formarea trombilor și apariția bolii trombembolice. Complexul antitrombină-heparină este o componentă esențială a mecanismului anticoagulant, iar viteza reacției de inhibare a factorilor de coagulare este intens grăbită de către acest complex[15,16].

Există două tipuri de deficit de antitrombină:

- Tipul I- *clasic*- deficit cantitativ- este cel mai frecvent și este cauzat de o producție insuficientă de antitrombină, care este normală din punct de vedere funcțional (activitatea și antigenul antitrombinei III sunt scăzute)[16];
- Tipul II – deficit calitativ- cantitate normală de antitrombină, dar aceasta nu își poate efectua cu succes rolul de inhibitor al coagulării (antigenul antitrombinei III este normal din punct de vedere cantitativ, dar are activitate redusă) [17];

2.2. Deficitul de proteină C

Proteina C, denumită și autoprotoalbumină IIA sau factorul de coagulare numărul XIV este o glicoproteină dependentă de vitamina K și este sintetizată hepatic. Aceasta este un zimogen al serin-proteazei a cărei formă activată joacă un rol important în reglarea

anticoagularii [18]. Activarea acesteia este catalizată de trombină atunci când este legată de trombomodulina de la nivelul endoteliului (aPC) formând complexul trombină-trombomodulină.

Forma de proteina C activată (aPC) este un reglator foarte important al cascadei coagulării, determinând inactivarea factorilor Va și VIIIa, în prezența fosfolipidelor și a calciului. Activitatea catalitică a proteinei C activate este mult accelerată de proteina S, vitamina K-dependentă [19].

2.3. Rezistența proteinei C activate și factorul V Leiden

Rezistența la proteina C activată [APCR] a fost raportată pentru prima dată în 1995 și în aproximativ 95% din cazuri se datorează mutației factorului V Leiden [20-22].

Rezistența proteinei C activată se caracterizează printr-un răspuns anticoagulant redus după ce se adaugă o cantitate standard de proteină C activată la o probă de plasmă [20].

Proteina C activată (aPC) este forma activă enzimatică a proteinei C după clivarea proteolitică de către complexul trombină-trombomodulină. Fiind un anticoagulant natural esențial, aPC inactivează factorii Va și VIIa[21].

Rezistența aPC (aPCR) este o tulburare de hipercoagulabilitate în care factorul V nu poate fi inactivat de aPC. În majoritatea cazurilor, pacienta cu APCR poartă varianta Leiden a factorului V, în care locul de clivaj al aPC de la nivelul factorului V este alterat [22].

Întâi se produce clivajul la situsul Arg 506 la o viteză de zece ori mai mare, decât la următoarele clivaje la Arg 306 și Arg 679. Compromiterea situsului de clivare Arg 506 datorită mutațiilor de la nivelul factorului V Leiden are ca efect rezistența la inactivarea proteinei C activate și creșterea duratei activității procoagulante a factorului V. În cazul mutațiilor heterozigote ale factorului V Leiden, riscul de tromboză venoasă crește de până la zece ori, în timp ce la mutațiile homozigote riscul de tromboză este crește și de o sută de ori față de populația generală[23]. Mutația factorului Leiden duce la așa-numita rezistență APC. Deci factorul V Leiden este adesea folosit ca sinonim pentru rezistența APC.

2.4. Deficit de proteina S

Date generale.

Proteina S este o glicoproteină cu rol anticoagulant, vitamina K-dependentă care a fost descoperită în 1979 la Seattle, Washington și este denumită după acest oraș. Aceasta este sintetizată de către ficat, celule endoteliale și megacariocite[24].

Diagnostic.

Semnele și simptomele deficienței de proteina S sunt cele asociate cu tromboza venoasă profundă sau embolie pulmonară. Gravidele pot suferi avorturi repetate sau complicații obstetricale grave cum ar fi -preeclampsie, abrupcio placentae, restricție de creștere intrauterină, moartea fătului in utero[25].

Tromboza poate apărea atât la heterozigoți, cât și la homozigoți; cu toate acestea, homozigoții pot dezvolta o formă severă de tromboză numită purpura fulminans. Purpura fulminans implică o tulburare de coagulare severă și este o condiție care poate duce la exitus dacă nu este diagnosticată la timp[25,26].

2.5.Mutația genei protrombinei (factorul II al coagulării)

Date generale

Protrombina este precursorul trombinei, produsul final al cascadei de coagulare. Sub acțiunea protrombinazei (factorul Xa, factorul Va, factorul 3 plachetar și calciul) protrombina este activată și se transformă în trombină, enzimă cheie a coagulării. La rândul ei, trombina clivează molecula de fibrinogen și rezultă monomeri de fibrină (instabili). Protrombina este sintetizată în ficat, fiind o proteină vitamina K dependentă[27].

Genetică

Mutația punctiformă G20210A în gena protrombinei rezultă dintr-o substituție nucleotidică a guaninei (G) cu adenina (A) la poziția 20210 a genei factorului II [27, 28].

Trombofilia determinată de mutația G20210 a genei protrombinei se transmite autozomal dominant. Mutația crește nivelului plasmatic al protrombinei și, în consecință, activitatea procoagulantă implică riscul de tromboză de 2-3 ori față de normal, deoarece crește generarea de trombină[28,29].

2.6. Hiperhomocisteinemia și polimorfismele în gena MTHFR

Cea mai frecventă formă de hiperhomocisteinemie genetică are drept cauză producerea unei variante termolabile de metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR), cu activitate enzimatică redusă.

Literatura descrie mai mult de 100 de polimorfisme ale genei MTHFR, cele mai importante sunt mutațiile C677T și C1298A. Cel mai frecvent polimorfism cu rol important în expresia clinică este C677T localizat la nivelul exonului 4. Varianta termolabilă a MTHFR (genotipul TT) apare datorită faptului că gena care codifică această variantă conține o substituție alanină-vanilină la aminoacidul 677 (C677T) și drept efect acest locus va avea alela C denumită și non-mutantă și o alelă T, mutantă (C677T) astfel că rezultă o proteină cu activitate enzimatică redusă [30,31,32].

A1298C este al doilea polimorfism, mai rar întâlnit, localizat la nivelul exonului 7. Mutația va schimba adenina cu citozina, iar codonul rezultat - E429A - va codifica în loc de alanină (Ala) glutamina (Gln), și rezultă o proteină cu o activitate enzimatică redusă, care nu este termolabilă [32].

2.7. Alte mutații rare implicate în trombofilie

O serie de afecțiuni asociate cu tromboza venoasă sunt genetice și/sau dobândite. Acestea includ deficitul cofactorului II al heparinei, deficitul inhibitorului căii factorului tisular (TFPI), niveluri plasmatice crescute ale factorilor de coagulare VII, VIII, IX, XI și XII și ale inhibitorului activatorului de plasminogen tip 1 (PAI-1) și deficitul factorului XIII.

2.8. Sindromul antifosfolipidic (SAFL)

SAFL a fost descris pentru prima dată de Hughes în 1983, și este un sindrom caracterizat prin prezența anticorpilor antifosfolipidici, trombozelor și a pierderilor de sarcină recurente[33].

SAFL reprezintă o entitate trombofilică autoimună multisistemică dobândită care se caracterizează prin apariția de tromboze arteriale sau venoase datorate prezenței anticorpilor antifosfolipidici. În SAFL, reglarea hemostazei este alterată însă, cu toate acestea, mecanismele trombozei în SAFL nu sunt încă pe deplin cunoscute.

Sindromul antifosfolipidic reprezintă cea mai întâlnită formă de trombofilie dobândită la pacienții gravide.

Diagnosticul de sindrom antifosfolipidic se pune pe baza criteriilor Sydney și este stabilit atunci când se asociază cel puțin un criteriu clinic și un criteriu de laborator[34].

CAPITOLUL 3. MANAGEMENTUL TROMBOFILIEI

Screeningul trombofiliei

Testarea profilului de trombofilie nu se recomandă a fi efectuat de rutină la o gravidă. Acesta trebuie efectuat numai dacă rezultatele obținute în urma testării au utilitate în ceea ce privește îmbunătățirea sau modificarea managementului. Testele sunt utile pentru diagnosticul afecțiunilor ereditare, pentru a ajuta la prevenirea bolii tromboembolice atât la gravidele trombofilice cât și la rudele de sânge ale acestora precum și la prevenția secundară pentru determinarea duratei anticoagulării în urma unui eveniment tromboembolic[35].

Beneficiile screeningului sunt semnificative dacă gravida are un istoric heredo-colateral și/sau personal important de tromboembolism venos (mai multe rude de gradul I cu evenimente trombotice înainte de vârsta de 50 de ani), dacă pacienta a suferit intervenții chirurgicale majore, politraumatisme sau imobilizare timp de mai mult de 7 zile la pat[35,36].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4. INTRODUCERE

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Trombofilia este definită ca o condiție patologică asociată cu creșterea riscului tromboembolism venos. Defectele trombofilice pot fi însoțite de manifestări obstetricale severe cum ar fi avorturile spontane repetate, restricția de creștere intrauterină, preeclampsia, sindromul HELLP sau purpura fulminantă neonatală.

Lucrarea de față își propune să evalueze impactul trombofiliei asupra binomului mamă-făt. Teza este structurată în 4 obiective și are ca scop conturarea unui profil al gravidei trombofilice precum și al riscurilor pe care patologia le are în timpul sarcinii.

În cadrul obiectivului 1 am identificat prevalența și particularitățile mutațiilor trombofilice ale gravidelor în trimestrul II de sarcină. În cadrul obiectivului 2 am creionat profilului pacientelor cu mutații trombofilice cu risc major, în trimestrul II de sarcină.

Obiectivul 3 a sintetizat un profil al pacientelor care au două mutații trombofilice asociate cu risc major.

Și nu în ultimul rând, în cadrul obiectivului 4 am sintetizat corelațiile dintre mutațiile trombofilice și anumite caracteristici ale gravidelor în trimestrul II de sarcină.

Cercetarea din această teză este încadrată ca fiind o anchetă analitică retrospectivă de tip caz-control și se va trece în revistă doar această tipologie. În studiu au fost înrolate un număr de 459 paciente gravide în trimestrul doi, internate în Spitalul Universitar de Urgență București pe o perioadă de 6 luni.

CAPITOLUL 5. MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea din această teză este încadrată ca fiind o anchetă analitică retrospectivă de tip caz-control și se va trece în revistă doar această tipologie.

Studiile analitice sunt proiectate astfel încât să ofere posibilitatea de evaluare a ipotezelor de asociere dintre un factor de risc suspectat și efectul (boala) respectivă. Practic, în cadrul acestor studii există o comparație între două loturi formate din indivizii expuși la factorul de risc și respectiv indivizii neexpuși.

Timp de 6 luni (iunie 2018 -decembrie 2018) în Secția de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență București au fost incluse în screening un număr de 459 gravide în trimestrul 2.

Diagnosticul de sarcină la pacientele care au făcut parte din studiu s-a pus în urma efectuării unui consult clinic și al ecografiei transvaginale și/sau abdominale. Probele paraclinice recoltate au fost proteina C, proteina S, antitrombina și homocisteina. Analizele genetice recoltate în studiul prezent au inclus mutațiile factorului V Leiden, protrombinei și factorul XIII.

În această cercetare s-a optat pentru culegerea informațiilor înregistrate în foile de observație ale Spitalului Universitar de Urgență din București, secția Obstetrică-Ginecologie.

Analiza cluster este o metodă de clasificare descriptivă care presupune identificarea într-o mulțime de valori a unor grupuri similar și omogene, astfel încât să se

minimizeze variația în cadrul grupei și să maximizeze variația dintre grupe. Datele sunt organizate ca o matrice.

De asemenea, analiza cluster este utilizată în aplicarea unor algoritmi, clasele rezultând ca urmare a unei suite de operații efectuate recursiv sau repetitiv, ierarhic, în direcție ascendentă sau descendentă. Algoritmul fundamental de clasificare ascendentă ierarhică presupune determinarea perechilor de elemente cele mai apropiate între ele. Prin agregarea lor, se produc noi elemente care se clasifică în același mod până când mulțimea elementelor care se clasifică va avea un singur element[37].

Rezultatul aplicării algoritmului este obținerea unei dendrograme (arbore de clasificare). O dendogramă care diferențiază clar clusterelor va avea distanțe mici la ramurile mai îndepărtate ale arborelui și diferențe mari la ramurile apropiate. Când distanțele dintre ramurile îndepărtate sunt mari comparativ cu ramurile apropiate, atunci gruparea nu este chiar eficace, iar dendograma se va interpreta cu prudență[37].

CAPITOLUL 6. REZULTATE

- Analiza cluster

În contextul în care prezența mutațiilor trombofilice sunt rezultatul unor analize de laborator iar intervalul de normalitate înregistrat depinde de reactivii de laborator utilizați, am optat pentru investigarea valorilor efective ale proteinei S, proteinei C, antitrombinei și a homocisteinei prin analiza cluster. Astfel, folosind analiza cluster, am clasificat nivelurile mutațiilor trombofilice în 3 categorii, respectiv, *deficit*, *normal*, *exces*.

Diagnosticul de preeclampsie a fost stabilit în urma analizei datelor înregistrate în fișele medicale privind indicele de pulsilitate atât în artera uterină dreaptă cât și în artera uterină stângă corespunzătoare vârstei gestaționale. Astfel, a fost determinată media indicelui de pulsilitate ale celor două artere uterine. Dacă media indicelui de pulsilitate din cele două artere uterine este mai mare decât a 95a percentilă, atunci pacienta prezintă preeclampsie[38].

Diagnosticul de restricție de creștere intrauterină s-a stabilit în funcție de greutatea fătului corespunzătoare vârstei gestaționale. Dacă aceasta a fost mai mică decât a 10a percentilă, atunci fătul prezintă restricție de creștere intrauterină[38].

În vederea ușurinței structurării rezultatelor obținute, informațiile culese din fișele medicale au fost grupate după cum urmează:

- Date socio-demografice ale pacientelor: mediul de proveniență, indicele de masă corporală pe categorii dar și sub formă numerică, vârsta, greutatea și înălțimea.
- Date despre antecedentele patologice personale ale pacientelor în ceea ce privește bolile prezentate sau diverse intervenții chirurgicale cauzate de boli: boli autoimune, neoplazii, boli infecțioase, boli trombotice, boli ginecologice și intervenții chirurgicale.
- Date despre antecedentele heredo-colaterale raportate la evenimentele trombotice în familiile pacientelor precum și o prezentare a acestora pe grade de rudenie, respectiv rude de gradul 1 și rude de gradul 2.
- Date despre antecedentele obstetricale: Vârsta gestațională (zile), vârsta gestațională ecografică (zile), numărul sarcinilor pierdute per total dar și pe trimestre, pierderi de sarcini consecutive și patologii obstetricale cunoscute respectiv preeclampsie și restricție de creștere intrauterină a fătului.
- Date despre mutațiile trombofilice: deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină, hiperhomocisteinemia, prezența factorului V Leiden, mutația protrombinei și deficitul factorului XIII.

În cadrul **obiectivului 1** am identificat prevalența și particularitățile mutațiilor trombofilice ale gravidelor la nivelul întregului lot, astfel că am totalizat un număr de 68 paciente cu deficit de proteină S (14,8%), deficit de proteină C- 32 paciente (7%), deficit de antitrombină III- 47 paciente (10,2%), hiperhomocisteinemie-48 paciente (10.5%), mutația factorului V Leiden- 72 paciente (15.7%), mutația protrombinei- 96 paciente (20.9%), deficitul de factor XIII- 59 paciente(12.9%) și mutația genei MTHFR -118 paciente (25.7%) . Frecvența relativ crescută a trombofiliei obținută în studiul nostru poate fi explicată prin faptul că pacientele au fost internate într-un mare spital multidisciplinar, multe dintre acestea fiind gravide cu patologii asociate ce au fost transferate din teritoriu.

Majoritatea pacientelor incluse în studiul tezei aveau greutate normală (51.4%) urmate de supraponderale (31.8%), obeze (13.3%) și subponderale (2.2%). De asemenea majoritatea gravidelor au declarat ca sunt nefumătoare- 392 (85,4%), o proporție mică a pacientelor sunt fumătoare (14.6%). Vârsta medie a fost de 33 de ani (± 5.20), greutatea medie a fost de 68 kg (± 12.42), înălțimea medie a fost de 165 cm (± 10.20), iar indicele de masă corporală medie a fost de 25.20 (± 4.62).

Majoritatea pacienților au avut intervenții chirurgicale (49.23%) în special o cezariană anterioară, boli ginecologice (10.89%), însă doar 2.61% dintre paciente au avut antecedente patologice trombotice. 22.45% dintre paciente au avut în familie evenimente trombotice. Mai mult, 15.90% dintre rudele de gradul 1 ale pacienților au suferit evenimentele trombotice. Majoritatea pacienților au pierdut 2 (64.7%) și 3 (24%) sarcini, dar au fost înregistrate și cazuri de 5 sarcini pierdute (2%) și 6 sarcini pierdute (0.2%). În lotul studiat, există 15.03% paciente care au prezentat preeclampsie și 6.75% din feți au prezentat restricție de creștere intrauterină.

În cadrul *obiectivului 2* am determinat profilul pacienților cu mutații trombofilice cu risc major, în trimestrul II de sarcină.

Mutația homozigotă a factorului V Leiden a fost întâlnită la 72 gravide dintre care 29 sunt de tipul homozigot, iar 42 sunt de tipul heterozigot. 17 din cele 29 de paciente diagnosticate cu mutația trombofilică homozigotă a factorului V Leiden au avut evenimente trombotice în familie, cu precădere rudele de gradul 1. Cele mai multe sarcini pierdute în cazul pacienților care au prezentat mutația homozigotă a Factorului V Leiden au fost 2, însă a fost și o gravidă care a pierdut 5 sarcini. Numărul pacienților care au prezentat mutația homozigotă a factorului V Leiden și care au prezentat și preeclampsie a fost 21 și pacientele care au prezentat și mutația homozigotă a factorului V Leiden precum și o restricție de creștere intrauterină a fătului au fost 11.

Mutația homozigotă G20210 a genei protombinei a fost identificată la 99 de gravide dintre care 33 sunt de tipul homozigot, iar 66 sunt de tipul heterozigot. 7 (21,2%) din cele 33 de paciente diagnosticate cu mutația trombofilică homozigotă a genei protombinei au avut evenimente trombotice în familie, în special rudele de gradul 1.

Deficitul de antitrombină a fost identificat la 47 de gravide (10.2%). Numărul pacienților care au prezentat deficit de antitrombină III și care au prezentat și preeclampsie a fost 34 și pacientele care au prezentat și deficit de antitrombină precum și o restricție de creștere intrauterină a fătului au fost 24.

În lotul studiat, pacientele care au prezentat hiperhomocisteinemie au fost 48 (10.5%). 9 din cele 48 de paciente diagnosticate cu hiperhomocisteinemie au avut evenimente trombotice în familie, cu precădere rudele de gradul 1.

În cadrul **obiectivului 3** am determinat un profil al pacientelor care au două mutații trombofilice cu risc major asociate.

În lotul studiat, există 3 paciente care prezintă mutațiile trombofilice asociate factorul V Leiden homozigot și mutația homozigotă a protrombinei. Toate cele 3 paciente au prezentat un număr de 2 sarcini pierdute în trimestrul I. Din cele 3 paciente care au prezentat mutațiile trombofilice ale factorului V Leiden, homozigot și a mutația homozigotă a genei protombinei, au mai prezentat și preeclampsie (3 din 3 paciente) și restricție de creștere intrauterină a fătului (2 paciente din 3) .

De asemenea, 9 paciente prezintă mutație homozigotă a factorului V Leiden și deficit de antitrombină. Toate pacientele au prezentat preeclampsie (9 din 9 paciente) și restricție de creștere intrauterină a fătului (8 paciente din 9). O singură pacientă prezintă mutație homozigotă a factorului V Leiden și hiperhomocisteinemie. Aceasta a prezentat atât preeclampsie cât și restricție de creștere intrauterină. În lotul studiat, există 9 paciente care prezintă mutație homozigotă a genei protrombinei și deficit de antitrombină. Acestea au fost diagnosticate cu preeclampsie (9 din 9 paciente) și restricție de creștere intrauterină a fătului (6 paciente din 9). În cadrul studiului, 5 paciente prezintă mutație homozigotă a genei protrombinei și hiperhomocisteinemie. O parte dintre acestea au fost diagnosticate cu preeclampsie (3 din 5 paciente) și restricție de creștere intrauterină a fătului (1 pacientă din 5).

Obiectivul 4 a relevat corelațiile și riscurile dintre mutațiile trombofilice și anumite caracteristici ale gravidelor în trimestrul II de sarcină. Au fost trecute în revistă doar asocierile cu semnificație statistică ($p < 0.05$), și a fost utilizat testul Chi-pătrat. Trecem în revistă doar asocierile puternice între diferite mutații trombofilice și patologia obstetricală asociată.

- Testele statistice au relevat o asociere de intensitate puternică între deficitul de antitrombină și prezența restricției de creștere intrauterină a fătului (Cramer's $V=0.59$, $p < 0.001$), pacientele având un risc de 60,37 ori mai mare de a avea feți cu restricție de creștere intrauterină în comparație cu gravidele care nu au mutația trombofilică.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența factorului V Leiden și prezența preeclampsiei (Cramer's $V=0.64$, $p < 0.001$), prezentând un risc de 39 de ori mai mare de a prezenta preeclampsie, în comparație cu gravidele care nu au această mutație trombofilică.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate moderată spre puternică între prezența mutației protrombinei și prezența preeclampsiei (Cramer's

V=0.48, p<0.001) cu un risc de 14.86 ori mai mare de a prezenta preeclampsie, în comparație cu gravidele care nu au această mutație trombofiliică.

- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate moderată spre puternică între prezența mutației protrombinei și prezența restricției de creștere intrauterină (Cramer's V=0.33, p<0.001) cu un risc de 11,69 ori mai mare de a avea un făt cu restricție de creștere intrauterină, în comparație cu gravidele care nu au această mutație trombofiliică.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația factorului V Leiden + mutația protrombinei și prezența preeclampsiei (Cramer's V=0.67, p<0.001). Pacientele au un risc de 12,14 ori mai mare de a prezenta preeclampsie, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația factorului V Leiden + mutația protrombinei și prezența restricției de creștere intrauterină (Cramer's V=0.65, p<0.001). Pacientele au un risc de 84,74 ori mai mare de a prezenta restricție de creștere intrauterină a fătului, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația factorului V Leiden + deficitul de antitrombină și prezența preeclampsiei (Cramer's V=0.57, p<0.001). Pacientele au risc de 93,53 ori mai mare de a prezenta preeclampsie, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația factorului V Leiden + deficitul de antitrombină și prezența preeclampsiei (Cramer's V=0.74, p<0.001), gravidele au un risc de 180 de ori mai mare de a prezenta restricție de creștere intrauterină a fătului, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.
- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația protrombinei + deficitul de antitrombină și prezența preeclampsiei (Cramer's V=0.51, p<0.001), cu un risc de 182 de ori mai mare de a prezenta preeclampsie, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.

- Valoarea coeficientului Cramer V relevă o asociere de intensitate puternică între prezența mutațiilor trombofilice asociate: mutația genei protrombinei + deficit de antitrombină și prezența restricției de creștere intrauterină a fătului (Cramer's $V=0.53$, $p<0.001$), gravidele au un risc de 49,21 de ori mai mare de a prezenta restricție de creștere intrauterină a fătului, în comparație cu gravidele care nu au aceste mutații trombofilice asociate.

CAPITOLUL 7. DISCUȚII

Trombofilia reprezintă o entitate intens studiată în prezent, sarcina fiind o stare de hipercoagulabilitate ce potențează efectele trombofiliei. Literatura de specialitate relevă implicația trombofiliei în multiple patologii obstetricale, cum ar fi preeclampsia, restricția de creștere intrauterină, dezlipirea de placentă și moartea fetală intrauterină. Avorturile spontane repetitive au fost de asemenea asociate cu mutațiile trombofilice.

În prezentul studiu, datele obținute au fost preluate de la un număr de 459 de paciente gravide în trimestrul doi de sarcină care s-au internat în Spitalul Universitar de Urgență pe o perioadă de 6 luni. Am împărțit cercetarea tezei în 4 obiective.

Prevalența trombofiliei la pacientele cu RCIU variază mult, studiile menționează o prevalență de la 2,8% la 35% pentru factorul V Leiden și de la 2,8% la 15,4% pentru mutația genei protrombinei, astfel că nu se recomandă de rutină screeningul pentru trombofilie în caz de RCIU. Un studiu caz-control de mare amploare a fost publicat de Infante-Rivard et al și nu a găsit niciun risc crescut de IUGR la femeile trombofilice, cu excepția unui subgrup de gravide cu trombofilie MTHFR care nu au luat multivitamine prenatale[39].

CAPITOLUL 8. CONCLUZII

Trombofilia moștenită încă reprezintă la momentul actual o provocare pentru clinicieni, fiind o entitate de etiologie heterogenă, determinată de mutații ce au fost descoperite la aproape toți factorii coagulării. În prezent, nu există un tratament curativ pentru trombofilia genetică. Trombofilia poate fi definită ca un factor favorizant pentru boala trombembolică, în special în contextul hipercoagulant fiziologic din timpul sarcinii. Evenimentele trombotice sunt recunoscute ca o sursă semnificativă de mortalitate și morbiditate.

Sarcina crește riscul de tromboză la femeile sănătoase, astfel încât trombofilia trebuie atent monitorizată dacă este depistată la gravidă.

Cea mai frecventă mutație în lotul de studiu a fost mutația MTHFR (25.7%), fiind urmată de mutația genei protrombinei (20.9%) și mutația factorului V Leiden (15.7%).

Majoritatea pacientelor incluse în studiu au pierdut 2 (64.7%) și 3 (24%) sarcini, dar au fost înregistrate și cazuri de 5 sarcini pierdute (2%) și 6 sarcini pierdute (0.2%).

Asocierea dintre preeclampsie și trombofilie nu este explicată 100% din punct de vedere fiziopatologic din cauza datelor incomplete, totuși câteva studii au adus la lumină corelații între trombofilie-preeclampsie. În cadrul studiului de față, există o puternică asociere statistică între preeclampsie și trombofilie.

Testarea este recomandată gravidelor cu antecedente de tromboză venoasă și ar trebui extinsă la rudele de gradul întâi. Deoarece majoritatea testelor nu sunt fiabile în timpul anticoagulării, este de preferat amânarea testării de laborator după întreruperea tratamentului.

Bibliografie

1. Schnitzler, J., Über konstitutionelle und konditionelle Mitbedingtheit postoperativer Vorkommnisse. Wien Klin W Schr, 1, p.26, 1926.
2. NYGAARD, K.K. and BROWN, G.E., Essential thrombophilia: report of five cases. Archives of Internal Medicine, vol 59, nr 1, pp.82-106, 1937.
3. Jordan, F.L.J. and Nandorff, A. The familial tendency in thrombo-embolic disease. Acta Medica Scandinavica, vol 156, nr 4, pp.267-275, 1956
4. Screening pentru trombofilie ereditara al gravidelor internate in Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti. Autori: Diana Voicu, Roxana Bohiltea, Oana Bodean, Octavian Munteanu, Radu Eugen, Anda Baicus, Irina Horhoianu, Elvira Bratila, Sorin Vasilescu, Costin Berceanu, Oana Sandulescu, Livia Trasca, Monica Cirstoiu. Revista Romanian Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, vol 1, nr 1, p. 11-14, 2017
5. Rodger, M., Sheppard, D., Gándara, E., & Timmouth, A. Haematological problems in obstetrics. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, vol 29, nr 5, p. 671-684, 2015
6. Soma-Pillay, P., Catherine, N. P., Tolppanen, H., Mebazaa, A., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovascular journal of Africa, vol 27, nr 2, p. 89, 2016
7. Ramsay, M. The Obstetric Hematology Manual. Editura Cambridge University Press, 2010
8. Hellgren, M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In Seminars in thrombosis and hemostasis Vol. 29, No. 02, pp. 125-130, 2003.
9. Andrew, M., Vegh, P., Johnston, M., Bowker, J., Ofosu, F., & Mitchell, L. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood, vol 80, nr 8, p. 1998-2005, 1992

10. Bauer, K. A., & Rosenberg, R. D. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood*, vol 70, nr 2, p. 343-350, 1987.
11. Sokou, R., Konstantinidi, A., Stefanaki, C., Tsantes, A. G., Parastatidou, S., Lampropoulou, K., ... & Gounaris, A. Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates—a pilot observational study. *European journal of pediatrics*, vol 178, nr 4, p. 551-557, 2019.
12. Hamsten, A. The hemostatic system and coronary heart disease. *Thrombosis research*, vol 70, nr 1, p. 1-38, 1993.
13. DIRKMANN, Daniel. The Hemostatic System in Patients with Cirrhosis, Monitoring of Coagulation and Management of Bleeding. In: *Critical Care for Potential Liver Transplant Candidates*. Springer, Cham., p. 101-118, 2019
14. Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, Manzato F, Lippi G. Inherited thrombophilia. *Clin Lab Sci*. vol 43, nr 3, p.249-90, 2006
15. Wahed, A., Quesada, A., & Dasgupta, A. *Hematology and coagulation: a comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice*. Academic Press. 2019
16. Kuhle, S., Lane, D. A., Jochmanns, K., Male, C., Quehenberger, P., Lechner, K., & Pabinger, I. Homozygous antithrombin deficiency type II (99 Leu to Phe mutation) and childhood thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, vol 86, nr 10, p. 1007-1011, 2001
17. Beauchamp, N. J., Pike, R. N., Daly, M., Butler, L., Makris, M., Dafforn, T. R., ... & Carrell, R. W. Antithrombins Wibble and Wobble (T85M/K): archetypal conformational diseases with in vivo latent-transition, thrombosis, and heparin activation. *Blood*, vol 92, nr 8, p. 2696-2706, 1998
18. Morton, I. K., & Hall, J. M. *Dictionary of Pharmacological Agents*. Kluwer Academic, 1999
19. Foster, D. C., Yoshitake, S., & Davie, E. W. The nucleotide sequence of the gene for human protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol 82, nr 14, p. 4673-4677, 1985
20. Chinawa, J. M., Odutola, I. O., Achigbu, K. I., Achigbu, E., Aniwada, E., & Chinawa, A. T. Correlation between Anthropometric Variables, Social Class, Age and Hematological Profile among Children with Sickle Cell Anemia in ENUGU South-East Nigeria. *British Journal of Medicine and Medical Research*, vol 12, nr 6, 2016
21. McPherson, R. A., & Pincus, M. R. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2017
22. Karmacharya, P., Aryal, M. R., & Donato, A. Mesenteric vein thrombosis in a patient heterozygous for factor V Leiden and G20210A prothrombin genotypes. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, vol 19, nr 43, p. 7813, 2013
23. De Stefano, V., & Leone, G. Resistance to activated protein C due to mutated factor V as a novel cause of inherited thrombophilia. *Haematologica*, vol 80, nr 4, p. 344-356, 1995
24. Fischbach, F., & Dunning, M. B. *Blood studies: Hematology and coagulation. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 2009
25. De Vries, J. I. P., Dekker, G. A., Huijgensb, P. C., Jakobs, C. A. J. M., Blomberg, B. M. E. V., & Van Geijn, H. P. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in

- complicated pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol 104, nr 11, p. 1248-1254, 1997.
26. Key, N., Makris, M., & Lillicrap, D. (Eds.). *Practical hemostasis and thrombosis*. 3rd Edition, John Wiley & Sons Incorporated, 2017
 27. Davie, E. W., Fujikawa, K., & Kisiel, W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*, vol 30, nr 43, p. 10363-10370, 1991.
 28. Poort, S. R., Rosendaal, F. R., Reitsma, P. H., & Bertina, R. M. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, vol 88, nr 10, p. 3698-3703, 1996
 29. Rosendaal, F. R., Doggen, C. J. M., Zivelin, A., Arruda, V. R., Aiach, M., Siscovick, D. S., ... & Preston, F. E. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thrombosis and haemostasis*, vol 79, nr 4, p. 706-708, 1998.
 30. Harmon, D. L., Woodside, J. V., Yarnell, J. W. G., McMaster, D., Young, I. S., McCrum, E. E., ... & Evans, A. E. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM: An International Journal of Medicine*, vol 89, nr 8, p. 571-578, 1996
 31. Kozma, K., Jurca, C., & Bembea, M. Factorii genetici ai trombofiliilor ereditare și implicarea lor în avortul spontan. *Romanian Journal of Medical Practice*, vol 10, nr 2, 2015
 32. Liew, S. C., & Gupta, E. D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *European journal of medical genetics*, vol 58, nr 1, p. 1-10, 2015.
 33. Anvari, E., Ferreira Provenzano, L., Nevares, A., Herlitz, L. C., & Smith, H. Lupus Nephritis (Including Antiphospholipid Antibody Syndrome), Adult. *Glomerulonephritis*, p. 231-263, 2019.
 34. Khangura, R. K., Cooper, S., & Luo, G. Y. Antiphospholipid Antibody Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and Management in Pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine*, vol 1, nr 1, p. 38-42, 2019.
 35. Baglin, T., Gray, E., Greaves, M., Hunt, B. J., Keeling, D., Machin, S., ... & Tait, R. C. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *British journal of haematology*, vol 149, nr 2, p. 209-220, 2010.
 36. Cohn, D. M., Vansenne, F., Kaptein, A. A., de Borgie, C. A., & Middeldorp, S. The psychological impact of testing for thrombophilia: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol 6, nr 7, p.1099-1104, 2008.
 37. Bambucea, A.G., Dănăciță, E.D. Using Cluster Analysis for Studying the Proximity of Registered Unemployment at the level of Countries in Romania at the Beginning of the Economic Crisis, *Analele Universității Constantin Brâncuși din Târgu Jiu, Seria Economie*, vol 1, p. 347-356, 2019.
 38. Papageorgiou, A.T., Yu, C.K., Bindra, R., Pandis, G., Nicolaides, K.H. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening group multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol 18, p. 441-449, 2001.
 39. Infante-Rivard, C., Rivard, G. E., Yotov, W. V., Génin, E., Guiguet, M., Weinberg, C., ... & Feoli-Fonseca, J. C. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *New England Journal of Medicine*, vol 347, nr 1, p. 19-25, 2002

Anexe

Lista lucrarilor stiintifice elaborate si publicate

A. capitole din carti

1. Colaborator al tratatului Tratat de Ginecologie Pediatrica, Editura Universitara Carol Davila Bucuresti, Bucuresti, 2015 ISBN 978-973-708-637-2
2. Colaborator al tratatului - Tratat de patologie mamara in copilarie si adolescenta, editura Universitara 'Carol Davila'-2015, ISBN 978-973-708-832-1
3. Colaborator al tratatului Callen-Ultrasonografie in Obstetrica si ginecologie, editia 6-a, ed Hipocrate. Capitolul 'Masuratori frecvent utilizate pentru estimarea varstei gestationale si a biometriei fetale', pg 1155-1173
4. Colaborator al editiei in limba romana a Ghidului ' Urgente in Obstetrica si Ginecologie', editia a 2-a editura Hipocrate, 2018, ISBN 978-606-94575-6-6, Oxford University Press
5. Colaborator al tratatului- Neoplasmul ovarian in sarcina-ed Academiei Romane, 2019, ISBN 978-973-27-3080-5
6. Neoplasmul ovarian in sarcina- capitolul 8 ,Corelatii clinice cu imagistica de inalta performanta in diagnosticul tumorilor anexiale asociate sarcinii'. Autori : Monica Cirstoiu, Diana Voicu, Andreea Marinescu, Ioan Gemescu. Editura Academiei Romane, 2019
7. Capitol 'Infertilitatea. Abordari globale si terapeutice'. Sub redactia Rene Frydman, editura Hipocrate. ISSN 978-606-94576-1-0. Partea II-a. Reproducerea umana asistata medical in practica. Cap 29 ' Cand este necesara consilierea cuplului in scopul opririi eforturilor procreerii prin metode clasice de reproducere asistata.

B. Articole ISI in extenso

1. Intrapartum and postpartum bladder management. Autori : BODEAN Oana, MUNTEANU Octavian, VOICU Diana, VASILESCU Sorin, BOHILTEA Roxana, CIRSTOIU Monica. Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie
2. Pelvic floor ultrasound – review. Autori : Bohîltea Roxana Elena, Cîrstoiu Monica Mihaela, Turcan Natalia, Munteanu Octavian, Bodean Oana, Voicu Diana, Baroş Alexandru, Brătîlă Elvira, Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie

3. Mechanism and Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse – Review. Autori : Bohîlțea Roxana Elena, Cîrstoiu Monica Mihaela, Turcan Natalia, Bohîlțea Laurențiu Camil, Munteanu Octavian, Bodean Oana, Voicu Diana, Baroș Alexandru, Brătîlă Elvira. Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie
4. Reconstructive options after iatrogenic ureteral lesions. Autori: MUNTEANU Octavian, MUNTEANU Alexandra, VOICU Diana, BODEAN Oana, BOHALTEA Roxana, BRATILA Elvira, CIRSTOIU Monica. Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie
5. Female sexual dysfunction and pelvic floor surgery. Autori: NENCIU Cătălin George, AFLOAREA Adina Elena, ALBU Ruxandra Andreea, VOICU Diana, MUNTEANU Octavian, VASILESCU Sorin, ȘANDRU Florica, DUMITRAȘCU Mihai Cristian Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie
6. Pelvic organ prolapse in women: Our experience at Bucharest Emergency University Hospital. Autori: VOICU Diana, Oana BODEAN, Octavian MUNTEANU, VASILESCU Sorin, Roxana BOHILTEA, Vlad BALEANU, Claudia MEHEDINTU, Costin BERCEANU, CIRSTOIU Monica Revista Filodiritto Editore- Proceeding. Al XIII-lea Congres National de Uroginecologie
7. Fetal size, lipid metabolism and their relation to maternal adipokines. Autori: Bodean Oana, Cirstoiu Monica, Munteanu Octavian, Voicu Diana, Albu Andreea, Horhoianu Irina, Arama Stefan. Filodiritto Editore-Proceedings, the 5th Romanian Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISBN 978-88-95922-88-1
8. Fetal growth restriction and thrombophilia. Autori: Voicu Diana, Vasilescu Sorin, Munteanu Octavian, Bodean Oana, Albu Andreea, Horhoianu Irina, Boeru Calin, Cirstoiu Monica. Filodiritto Editore-Proceedings, the 5th Romanian Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISBN 978-88-95922-88-1
9. Non-ovarian endometriosis. Autori: Horhoianu Irina, Bodean Oana, Voicu Diana, Branescu Doiana, Munteanu Octavian, Horhoianu Vasile, Cirstoiu Monica. Filodiritto Editore-Proceedings, the 5th Romanian Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology ISBN 978-88-95922-88-1
10. Paraurethral Cyst in Pregnancy – A Case Report. Autori: BODEAN Oana, MUNTEANU Octavian, VOICU Diana, ARSENE Luciana, BRĂTILĂ Elvira, BERCEANU Costin, CÎRSTOIU Monica Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th

National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0

11. Complications of Suburethral Bands in Women with Urinary Stress Incontinence. Autori: VOICU Diana, VASILESCU Sorin, MUNTEANU Octavian, BOERU Calin, BOHILTEA Roxana, BODEAN Oana, CIRSTOIU Monica. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
12. Correlations Between Pain Intensity, Histological Type and Imaging Appearance of Benign Ovarian Tumors. Autori: ARSENE Luciana, MUNTEANU Octavian, VOICU Diana, BODEAN Oana, FOMETESCU-GRADINARU Delia, VOICULESCU Daniel, CIRSTOIU Monica. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
13. Role of Estrogen in the Etiology of Joint Pain in Women Using Combined Oral Contraceptive Pills. Autori: BODEAN Oana, MUNTEANU Octavian, VOICU Diana, FOMETESCU-GRADINARU Delia, ARSENE Luciana, CÎRSTOIU Monica. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
14. Management of Pain at Birth in Patients with High Risk Pregnancy. Autori: BOERU Calin, VOICU Diana, BRATILA Elvira, BERCEANU Costin, MEHEDINTU Claudia, CÎRSTOIU Monica. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
15. Pain in Surgical Uterine Pathology. Autori: BOHILTEA Roxana, TURCAN Natalia, NASTASIA Serban, MEHEDINTU Claudia, MUNTEANU Octavian, UZUNOV Ana, VOICU Diana, RADOI Viorica, Monica CÎRSTOIU. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
16. Comparative Study of Local Anaesthesia and General Analgesia Requirement for Pain Control in Dental Surgery in Pre-and Postmenopausal Female Patients. Autori: LESCAI

- Ioana, VOICU Diana, CÎRSTOIU Monica. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
17. Mechanism of Postoperative Pain in Patients with Endometriosis. Autori: MUNTEANU Octavian, MUNTEANU Alexandra, VOICU Diana, BODEAN Oana, ARSENE Luciana, VASILESCU Sorin, BOHILTEA Roxana, NEAMTU Maria, CIRSTOIU Monica Mihaela. Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
18. Management of Postoperative Pain after Cesarean Section in Patients with Hereditary Thrombophilia. Autori: VOICU Diana, VASILESCU Sorin, MUNTEANU Octavian, BOERU Calin, BODEAN Oana, CIRSTOIU Monica Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
19. Management of a Patient with Bladder Leiomyoma and Multiple Uterine Fibroids. Autori: CIRSTOIU Monica Mihaela, DAVITOIU Dragos, BOHALTEA Roxana, RADAVOI George, VOICU Diana, BODEAN Oana, VASILESCU Sorin, BERCEANU Costin, JINGA Viorel, DUMITRU Adrian, SAJIN Maria, MUNTEANU Octavian Filodiritto Editore – Proceedings of The 14th National Congress of Urogynecology (7-9 September 2017), The National Conference of the Romanian Association for the Study of Pain (26-27 October 2017), ISBN 978-88-95922-98-0
20. Clinical and biochemical comorbidities and complications in abdominal surgery using synthetic prosthetic material. Autori: Vlad Baleanu, Danut Vasile, Alexandra Goganau, Paul Tomescu, Dragos Davitoiu, Alexandra Belega, Ion Georgescu, Dragos Alexandru, Silviu Bordu, Diana Voicu, Ana Laura Manda. Revista de Chimie, pg 1519-1523, nr 6/2018
21. Case Report. Colon cancer in pregnancy: a diagnostic and therapeutic challenge. Autori: Octavian Munteanu, Diana Voicu, Daniel-Iulian Voiculescu, Lucian Negreanu, Tiberiu Augustin Georgescu, Maria Sajin, Costin Berceanu, Claudia Mehedintu, Elvira Bratila, Anca Maria Istrate Ofiteru, Monica Mihaela Cirstoiu. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2019, 60 (1)

22. Pregnancy outcomes in a patient with Fontan circulation for single ventricle congenital heart disease and aberrant praevia placental lobe. Autori: Diana I. Voicu, Octavian Munteanu, Maria Sajin, Adrian Dumitru, Roxana O. Darabonț, Cătălin Cîrstoiu, Monica M. Cîrstoiu. REVISTA DE MEDICINĂ MILITARĂ. Vol. CXXII , No. 3/2019

C. Articole publicate in reviste indexate Pub Med sau BDI si CNCSIS

1. Principii de tratament cu metotrexat al sarcinii extrauterine necomplicate – Revista Ginecologia.ro, anul II, Nr. 6 (4/2014), pg 14-18, autori: Diana Voicu, Octavian Munteanu, Costin Berceanu, Monica Cîrstoiu
2. Maternal Thrombocytopenia in pregnancy – revista Ginecologia.ro, anul III, nr. 7(1)2015:6-9 – autori : Oana Bodean, Octavian Munteanu, Voicu Diana, Simona Vladareanu, Monica Cîrstoiu
3. Interobserver variability in placental histopathology diagnosis of inflammatory lesions: a statistical experiment, autori: Zamfir-Radu IONESCU, Georgiana-Cristina IONESCU, Diana-Ioana VOICU, Maria SAJIN- revista Research and Science Today Supplement, nr 3/2014
4. Implications of uterine artery embolization for uterine fibromatosis, autori: Diana-Ioana Voicu, Liviu Popovici, Dragos Davitoiu, Ioana Rotar- revista Research and Science Today Supplement, nr 3/2014
5. Monitorizarea functiei tiroidiene in sarcina. Autori: R.Bohiltea, Robert Botea, Octavian Munteanu, Claudia Ciocoliu, Oana Bodean, Diana Voicu, Monica Cîrstoiu, Simona Vladareanu- revista Ginecologia.ro, anul IV, nr 11 (1/2016)
6. Velamentous insertion of umbilical cord with vasa praevia-case series and literature review. Journal of Medicine and Life, Vol 9, Issue 2, April-June 2016, pg 126-129. Autori: Bohiltea R.E, Cîrstoiu M.M, Munteanu O, Bodean O, Voicu D, Ionescu C.A
7. Abordarea diagnostica si terapeutica a placentei invazive. Autori: Roxana Bohiltea, N.Turcan, E.Bratila, O.Munteanu, O.Bodean, D.Voicu, C.Mehedintu, M.M.Cîrstoiu. Revista Ginecologia. Ro, anul IV, nr 12 (2/2016)
8. Manifestations of chronic venous disease of the pelvis in pregnancy. Autori: Bohiltea R.E., Turcan N., Munteanu O., Baros A., Bodean O., Voicu D., Vasilescu S., Cîrstoiu M.- revista Gineco.eu vol 12, nr 45 (3/2016), ISSN 2537-110X, ISSN-L 2344-2379

9. Modificarile unor parametrii metabolici si evolutia sarcinii. Autori: O.Bodean, O.Munteanu, S.S.Arama, A.Baicus, D.Voicu, E.Bratila, R.Bohiletea, S.Vladareanu, M.Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, anul IV, nr 13 (3/2016)
10. Insuficienta cervicala-cerclajul ca metoda curative. Autori: D.Voicu, O.Munteanu, O.Bodean, V.Baleanu, R.Bohiletea, N.Turcan, R.Gabriel, M.Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, anul IV, nr 13 (3/2016)
11. Non-invasive prenatal testing-a new method in improving first trimester screening for chromosome-related abnormalities. Autori: S.Vasilescu, O.Munteanu, G.Radu, D.Voicu, M.Dumitrascu, P.Virtej, R.Bohiletea, S.Vladareanu, M. Cirstoiu. Revista Gineco.eu, vol 12, nr 45 (3/2016)
12. Velamentous cord insertion-an important obstetrical risk factor. Autori: M.Cirstoiu, N.Turcan, E.Bratila, O.Munteanu, O.Bodean, D.Voicu, R.Bohiletea, S.Vladareanu. Revista Gineco.eu, vol 12, nr 45 (3/2016)
13. Experienta Clinicii de Obstetrica Ginecologie a Spitalului Universitar Bucuresti in embolizarea arterelor uterine in scop hemostatic la pacientele diagnosticate cu neoplasm de col uterin avansat. Autori: Gabriel Radu; Nicoleta Pruna; Roxana Bohiletea; Irina Horhoianu; Oana Bodean; Diana Voicu; S.Pruna; O.Munteanu; M.M.Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro; anul IV, nr 14 (4/2016)
14. A debate about ultrasound and anatomic aspects of the cervix in spontaneous preterm birth. Autori: Roxana Bohiletea; O.Munteanu; Turcan Natalia; Baros Alexandru; Oana Bodean; Diana Voicu; M.M.Cirstoiu. Journal Of Medicine and Life vol 9, issue 4, October-december 2016, pg 342-347
15. Rolul visfatinei in sarcina si in perioada perinatale. Autori: Oana Bodean, Diana Voicu, Sorin Vasilescu, Octavian Munteanu, Monica Cirstoiu. Revista Romanian Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, vol 1, nr 1, februarie 2017, pg 23-25
16. Screening pentru trombofilie ereditara al gravidelor internate in Spitalul Universitar de Urgenta Bucuresti. Autori: Diana Voicu, Roxana Bohiletea, Oana Bodean, Octavian Munteanu, Radu Eugen, Anda Baicus, Irina Horhoianu, Elvira Bratila, Sorin Vasilescu, Costin Berceanu, Oana Sandulescu, Livia Trasca, Monica Cirstoiu. Revista Romanian Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, vol 1, nr 1, februarie 2017, pg 11-14
17. The impact of maternal parameters on intrauterine growth restriction. Autori: Monica Cirstoiu, Natalia Turcan, Roxana Bohiletea, Octavian Munteanu, Alexandru Baros, Oana Bodean, Diana Voicu, Elvira Bratila. Revista Romanian Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine, vol 1, nr 1, februarie 2017, pg 6-10

18. The abandonment in utero of the placenta in prolonged twin pregnancy after premature rupture of membranes. Autori: R. Bohîlțea, N. Turcan, C. Ionescu, O. Toader, O. Munteanu, A. Baros, D. Voicu, M. Cîrstoiu, revista Gineco.eu, nr 47 (1/2017), pg 20-22
19. Borreliosis during pregnancy - a case report and literature review. Autori: M.M. Cîrstoiu, O. Munteanu, D. Voicu, L. Arsene, C. Berceanu, M. Sajin, A. Dumitru, R. Bohîlțea, O. Săndulescu, O. Bodean. Revista Ginecologia.ro, Anul V • Nr. 15 (1/2017), pg 34-38
20. Management of a high-risk pregnancy with a severe form of bladder infiltrating endometriosis. Case report and literature review. Autori: M. Cîrstoiu, L. Arsene, D. Voicu, O. Munteanu, O. Bodean, S. Vasilescu, D. Gradinaru-Fometescu. Revista GINECO.eu vol 13, nr 49 (3/2017) pg 104-108
21. Management of a high-risk pregnancy after cervical amputation. A case report. Autori: D. Gradinaru-Fometescu, D. Voicu, O. Munteanu, O. Bodean, S. Vasilescu, P. Brătîlă, M. Cîrstoiu. Revista GINECO.eu vol 13 (3/2017) pg 111-113
22. An unusual case of central placenta praevia with a suspicion of placenta increta. Autori: M. Cîrstoiu, D. Gradinaru-Fometescu, D. Voicu, L. Popovici, O. Munteanu, O. Bodean. Revista GINECO.eu vol 13(3/2017) pg 114-116
23. Managementul ante-, peri- si postnatal al unei gravide cu histocitoza pulmonara cu cellule Langerhans-prezentare de caz. Autori: D.Gradinaru, O.Bodean, M.Radulescu, Florin Chirculescu, Octavian Munteanu, Diana Voicu, Luciana Arsene, Monica Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, anul V, nr 17 (3/2017)
24. Corelatii intre trombofiliile ereditare si avorturile recurente. Autori: Voicu Diana, Oana Bodean, Octavian Munteanu, Luciana Arsene, Calin Boieru, Elvira Bratila, M.M.Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, anul VI, nr 19 (1/2018)
25. Managementul gravidei cu sindrom Sjogren. Prezentare de caz si review al literaturii. Autori: Arsene Luciana, Munteanu Octavian, Diana Voicu, Oana Bodean, Costin Berceanu, M.Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, anul VI, nr 20 (2/2018), pg 14-19
26. Management of bimalleolar fracture in pregnancy. Autori: Ana Uzunov, Dan Popescu, Oana Bodean, Octavian Munteanu, Diana Voicu, Luciana Arsene, Florina Pauleț, Monica Cîrstoiu, Cătălin Cîrstoiu. Romanian Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology, vol 1, issue 1, January-june 2018, pg 2-6
27. An update on osteoporosis. Autori: Oana Bodean, Octavian Munteanu, Diana Voicu, Luciana Arsene, Ana Uzunov, Florina Pauleț and Monica Cîrstoiu, Romanian Journal

of Orthopaedic Surgery and Traumatology, vol 1, issue 1, January-june 2018, pg 38–43

28. Prevalence and significance of inherited thrombophilia in pregnant patients presenting with intrauterine growth restriction. Autori: Luciana Arsene, Baros Alexandru, Gradinaru Delia, Octavian Munteanu, Diana Voicu, Cirstoiu Mihaela. Revista Gineco.eu, vol 14, nr 54 (4/2018)

29. Ante-, intra- and postpartum management of a pregnant adolescent diagnosed with Hodgkin's lymphoma. Autori: Diana Voicu, Ana Uzunov, Octavian Munteanu, Florina Paulet, Monica Cirstoiu. Revista Ginecologia.ro, an VII, nr 25 (3/2019)