

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

**Anemia în patologia cardiovasculară: particularități
transfuzionale, genetice și asocierea cu boli cronice
sistemice**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. IRINEL RALUCA PAREPA

Doctorand:

Dr. IULIA ANDREEA (BADEA) COSTEA

CONSTANȚA
2025
UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**Anemia în patologia cardiovasculară: particularități
transfuzionale, genetice și asocierea cu boli cronice
sistemice**

Conducător de doctorat :

Prof. Univ. Dr. IRINEL RALUCA PAREPA

Comisia de îndrumare și integritate academică :

Conf. Univ. Dr. MIHAELA BOTNARCIUC

Conf. Univ. Dr. RAMONA STOICESCU

Ș.L. Univ. Dr. LAVINIA DABA

Doctorand :

Dr. IULIA ANDREEA (BADEA) COSTEA

CUPRINS

Introducere

INTRODUCERE	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
1. Transfuzii - considerente generale	5
2. Principii de bază aplicate în practica transfuziei	6
3. Componentele sanguine	6
4. Grupele sanguine si sistemul Rh	7
4.1. Grupele sanguine	7
4.2. Sistemul Rh	7
5. Norme, practici și proceduri în instituțiile medicale	8
6. Testări pretransfuzionale	8
7. Concentratul eritocitar, pilonul central al terapiei transfuzionale	9
8. Praguri pentru transfuzia de CER	9
9. Transfuzia pacienților cu patologie cardiacă	10
10. Aspecte genetice	10
10.1. Rolul mutației genei MTHFR în etiopatogenia anemiei	10
10.2. Rolul mutației generi MTHFR în patologia cardiovasculară	11
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	11
1. Importanța tezei	11
2. Obiective generale	12
3. Motivația studiilor	13
4. Studiul 1 : Necesitatea optimizării strategiilor transfuzionale în insuficiența cardiacă acută	13

4.1. Introducere	13
4.2. Material și metodă	13
4.3. Rezultate	14
4.4. Concluzii	15
5. Studiul 2 : gestionarea anemiei perioperatorii la pacienți cu cancer de colon și comorbiditate cardiacă.....	16
5.1. Introducere	16
5.2. Material și metodă	16
5.3. Rezultate	16
5.4. Concluzii	17
6. Studiul 3 : Evaluarea predispoziției genetice la ischemie miocardică prin polimorfisme mthfr.....	18
6.1. Introducere	18
6.2. Material și metodă	19
6.3 Rezultate	19
6.4. Concluzii	20
7. Concluzii generale.....	22
8. Originalitatea tezei.....	23
BIBLIOGRAFIE.....	Error! Bookmark not defined.

CUVINTE CHEIE : Patologie cardiovasculară, anemie, transfuzie sanguină, boli asociate

INTRODUCERE

Unul dintre subiectele de mare interes din domeniul medical este reprezentat de transfuzia sanguină la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare. Această categorie de pacienți poate avea anumite cerințe speciale, inițierea transfuziei sanguine presupune abordări individuale oferite pe baza variabilității clinice specifice fiecărui caz.

Motivația care a stat la baza realizării acestui studiu a fost reprezentată de necesitatea de a determina în detaliu rolul transfuziei de sânge în managementul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare, cu accent deosebit pe indicații, beneficii, riscuri și strategii de optimizare a transfuziei pentru rezultate clinice îmbunătățite și pentru a crește calitatea vieții pacientului.

Prin urmare, această lucrare prezintă o reevaluare sistematică a procesului transfuziei de concentrat eritrocitar, sintetizând dovezile legate de impactul protocolului restrictiv pentru transfuzii și propunerile de reducere a acestora, oferind, totodată, instrucțiuni pentru managementul transfuziei. Ghidurile ce fac referire la practica clinică pentru transfuzii de sânge și terapii adjuvante cuprind recomandări pentru îndrumarea medicilor în scopul îmbunătățirii deciziilor medicale cu privire la tratamentul anumitor afecțiuni.

Date fiind aceste abordări, aspirația prezentei lucrări este de a contribui într-un mod major la înțelegerea și îmbunătățirea practicilor de transfuzie, analizându-se în profunzime efectele rezultate din terapia transfuzională, în vederea abordării anumitor strategii care pot ajuta la scăderea incidenței legate de complicațiile procedurii.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. Transfuzii - considerente generale

Transfuzia de sânge reprezintă simplul act de a transfera componente sanguine de origine umană (precum globulele roșii, plasma sau trombocitele) de la un donator la un receptor, prin donare alogenică sau autologă [1,2].

Transfuzia sanguină este o practică des întâlnită în situații în care există pierderi de sânge sau în care o anumită patologie necesită tratament cu produse din sânge sau atunci când mecanismul de livrare a oxigenului este compromis și este necesară îmbunătățirea capacității organismului de a asigura transportul oxigenului către organe și țesuturi.

„Nomenclatorul național al componentelor sanguine” cuprinde toate detaliile referitoare la componenete sanguine recoltate, pregătite, prezervate, aprobate, în acord cu standardele impuse, conform legislației din România[1].

2. Principii de bază aplicate în practica transfuziei

Transfuzia de sânge poate fi necesară într-un spectru ce cuprinde o varietate de afecțiuni medicale. Aceasta ar trebui să necesite o abordare multidisciplinară, fiind de mare importanță respectarea strictă a principiilor de bază aplicate în practica transfuziei. Recomandarea unei transfuzii sanguine ar trebui să se încadreze în regula ghidurilor existente, naționale și internaționale, care precizează criteriile de utilizare a sângelui și a produselor sanguine. Structura de evaluare prezentată în ghiduri ajută la identificarea cerințelor reale ale fiecărui pacient, evitând în același timp risipa de produse sanguine.

Un alt principiu face referire la gestionarea sângerării, astfel, ceea ce contează cel mai mult este ca sângerarea să fie redusă la minimum. Prin urmare, diagnosticele corecte preced timpul critic pentru intervenție și evită complicațiile severe.

Tot ca și principiu este de menționat faptul că nivelul hemoglobinei (Hb) are o valoare esențială pentru evaluarea stării unui pacient, dar nu reprezintă un criteriu primordial pentru a lua o decizie de transfuzie. În mare parte este vorba despre tratamentul simptomatic și prevenirea complicațiilor. În acest sens, ar trebui evaluate semnele și simptomele pacientului, precum și evoluția clinică generală. Beneficiile primirii transfuziei ar trebui să depășească în mod decisiv riscurile.

Monitorizarea pacientului în timpul și după o transfuzie este la fel de critică ca derularea întregii procedurii. Un cadru medical competent trebuie să monitorizeze și să intervină imediat în cazul unei reacții adverse[3].

3. Componentele sanguine

Sângele integral este o combinație de elemente celulare, coloizi și cristaloizi. Centrifugarea este procesul prin care aceste componente sunt pregătite și separate pe baza diferențelor lor de densitate, viteză și dimensiune. Fiecare componentă sanguină are o indicație specifică și pentru a asigura eficacitatea terapeutică optimă, trebuie să fie stocate la o temperatură potrivită [4].

Aceste componente ale sângelui lucrează împreună pentru a asigura funcționarea optimă a organismului, prin transportul substanțelor, protecția împotriva infecțiilor și menținerea homeostaziei.

Componentele sanguine sunt următoarele:

- Plasma sanguină este cel mai important element lichid al sângelui, are un rol esențial în menținerea homeostaziei și susține buna funcționare a organismului. [5].
- Concentratul eritrocitar conține un volum aproximativ de 210-350 grame de eritrocite și este obținut prin centrifugarea sângelui total [6].
- Plachetele sunt cunoscute mai frecvent și ca trombocite, acestea reprezintă fragmentele celulare responsabile de coagularea sângelui. [5].
- Concentratul de granulocite este un produs sanguin derivat din sânge integral care conține un număr mare de leucocite reprezentate în special de granulocite. Acesta se obține prin colectarea sângelui integral urmat de separare, după procesul de centrifugare.

4.Grupele sanguine si sistemul Rh

4.1. Grupele sanguine

Grupele sanguine sunt reprezentate de antigenele determinate genetic prezente pe suprafața eritrocitelor, dintre acestea cele mai imunogene sunt A, B și D (din sistemele ABO și Rh), O fiind catalogată genă mută, iar genele A și B sunt percepute ca gene dominante față de O.

Relevanța sistemului ABO este subliniată de existența anticorpilor naturali anti-A și anti-B care pot reprezenta cauza unui accident posttransfuzional extrem de grav, ce pune viața pacientului în pericol.

De asemenea, s-au identificat aproximativ 400 de antigene eritrocitare variate, unele din antigenele importante sunt cele incluse în sistemele Kidd, Duffy, MNS și Kell. Pentru fiecare dintre aceste antigene există alu-anticorpi corespunzători, ce apar la persoanele care nu le exprimă[7].

4.2. Sistemul Rh

Sistemul Rh este unul dintre cele mai importante sisteme de grup sanguin, găsindu-și relevanța atât în contextul transfuziilor de sânge, cât și al compatibilității imune.

După ABO ca importanță, sistemul Rh specifică dacă eritrocitele au antigenul D sau nu. Dacă există un antigen D, persoana este Rh pozitiv (Rh+), dacă nu, persoana este Rh negativ (Rh-). Această distincție este, de asemenea, importantă pentru evitarea complicațiilor legate de transfuzii și diverse alte intervenții medicale[8,9].

Alte antigene ale sistemului Rh sunt C, c, E, e. Imunogenitatea este mai slabă decât a antigenului D, dar determinarea lor (determinarea fenotipului Rh) este importantă în special în cazul unor transfuzii multiple și la pacienții cu patologie hematologică malignă.

5. Norme, practici și proceduri în instituțiile medicale

Normele și practicile din cadrul instituțiilor medicale asigură standardul de îngrijire în vederea menținerii siguranței pacienților și a facilitării eficienței serviciilor medicale. Un aspect de luat în seamă pe care trebuie să-l aibă în vedere fiecare instituție medicală îl reprezintă existența formularelor utilizate pentru cererea de produse sanguine.

Formalizarea cererii de produse sanguine și documentarea clară a necesității medicale ar trebui să contribuie la evitarea utilizării nejustificate a acestora. La rândul său, formularul de solicitare permite instituțiilor să monitorizeze și să controleze cererile, în vederea detectării utilizării greșite și respectiv a risipei acestei resurse ce poate fi considerată limitată[10].

6. Testări pretransfuzionale

Testele pretransfuzionale au un rol crucial în etapele procesului de transfuzie, prin asigurarea compatibilității dintre sângele donatorului și cel al primitorului. Testele sunt concepute pentru a preveni reacțiile adverse, în principal hemoliza care poate fi determinată de incompatibilitatea antigenelor de pe eritrocitele donatorului și a anticorpilor prezenți în serul primitorului[11]. Procedurile de compatibilitate pretransfuzională includ teste in vitro, cum sunt : testul cu soluție salină, testul enzimatic și testul coombs indirect (TCI), la care se adaugă și verificarea grupei sanguine la patul pacientului. La anumite categorii de pacienți, testele pretransfuzionale sunt completate de depistarea anticorpi iregulari (DAI) și testul coombs direct (TCD).

7. Concentratul eritrocitar, pilonul central al terapiei transfuzionale

Concentratul eritrocitar resuspendat (CER), este unul dintre cele mai utilizate produse în terapia transfuzională și este indicat în diverse patologii caracterizate de deficiența în ceea ce privește numărul eritrocitelor și implicit nivelul Hb cât și în buna funcționare a eritrocitelor.

O indicație comună pentru transfuzia de CER este anemia. Anemia poate avea multiple cauze, dintre acestea pot fi enunțate defectele intracropusculare, atunci când durata de viață a eritrocitelor este mai redusă de 120 zile și defectele extracropusculare când există alterări ale mediului de viață (plasmă, vase).

De asemenea anemia poate fi determinată de agenți infecțioși (malaria, leishmanioza, toxoplasmoza), medicamente (izoniazida, sulfonamide), agenți fizici (radiații, arsuri), agenți chimici (cupru, zinc, plumb), factori traumatici. Alte cauze pot fi : sângerări cronice, deficitul de fier printr-un aport alimentar insuficient sau deficitul de vitamina B12, diete de tip vegetarian. În aceste circumstanțe, administrarea de CER este o soluție salvatoare. Într-o unitate de concentrat eritrocitar, concentrația de Hb este de aproximativ 20g/100 ml iar hematocritul (Hct) este de 55-75%.

Anemia, descrisă de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) se referă la o concentrație de hemoglobină <12 g/dl la sexul feminin și <13 g/dl la sexul masculin.

Conform OMS, clasificarea în funcție de severitatea anemiei este:

1. Anemie ușoară: Hb = 10 g/dl - normal;
2. Anemie moderată: Hb = 8 -10 g/dl;
3. Anemie severă: Hb = 6,5 - < 8 g/dl;
4. Anemie ce pune viața în pericol : Hb < 6,5 g/dl [12].

8. Praguri pentru transfuzia de CER

Un prag restrictiv este considerat atunci când valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl iar o strategie liberală de transfuzie atunci când limita hemoglobinei este mai mică de 10 g/dl.

Aceste limite nu înlocuiesc evaluarea directă a pacientului și nici discernământul clinic al medicului. Pacienții cu patologie cardiacă constituie o categorie specială și provocatoare, având în vedere lipsa datelor din studii ample ori randomizate.

Îmbunătățirea oxigenării prin transfuzie trebuie să fie echilibrată cu potențialele riscurile de agravare a insuficienței cardiace, de exemplu, din cauza volumului de sânge transfuzat.

Nivelul adecvat al hemoglobinei într-o anumită situație clinică este direct proporțional cu furnizarea de oxigen către țesuturi pentru a satisface cerințele metabolice. Menținerea aportului de oxigen către țesuturi în timpul unei scăderi acute a concentrației de Hb depinde de doi factori principali: debitul cardiac și creșterea extracției de oxigen. Aceste mecanisme necesită condiții normovolemice prin menținerea unui volum sanguin circulant adecvat.

9. Transfuzia pacienților cu patologii cardiace

Transfuzia de sânge trebuie efectuată cu maximă precauție la pacienții cu patologii cardiace deoarece poate influența semnificativ dinamica și prognosticul acestora. Acești pacienți prezintă adesea anemie, iar cele mai severe cazuri sunt reprezentate de insuficiența cardiacă congestivă, boala cardiacă ischemică, boala coronariană și valvulopatii.

Când nivelul de eritrocite sau de hemoglobină din sânge scade, capacitatea acestuia de a transporta oxigen către țesuturi și organe este redusă fapt ce poate determina hipoxie.

Decizia de a efectua o transfuzie de CER trebuie luată în urma unei evaluări atente a stării hemodinamice a pacientului, a etiologiei și a gradului de anemie, a adaptărilor fiziologice specifice ale pacientului la anemie și a oricăror posibile riscuri asociate terapiei transfuzionale[13,14].

10. Aspecte genetice

10.1. Rolul mutației genei MTHFR în etiopatogenia anemiei

Anemia poate surveni secundar unor mutații genetice, aproximativ 24 de mutații ale genei metilen-tetra-hidro-folat-reductază (MTHFR) au fost identificate, însă două forme: genele C677T și A1298C, variații ale unui polimorfism de nucleotid unic (SNP) sunt relativ comune la multe populații din întreaga lume. Când există mutații în gena MTHFR, producerea acestei enzime este inhibată și este posibil să apară un exces de homocisteină (Hcy) [15] și o afectare a metabolismului vitaminelor (B9, B12, B6).

Anemia și homocisteina sunt interconectate printr-o varietate de mecanisme fiziologice și patologice, în special prin metabolismul vitaminelor B12, B6 și B9 (folat). Metabolismul folatilor are un rol esențial în sinteza aminoacizilor, în procesele de metabolism al carbonului și în metilarea acidului dezoxiribonucleic (ADN)[16].

10.2. Rolul mutației generi MTHFR în patologia cardiovasculară

Meta-analize au sugerat o legătură între polimorfismul MTHFR C677T și un risc crescut de boală arterială coronariană [17,18] iar niveluri ridicate de homocisteină plasmatică au fost observate la pacienții hipertensivi, fiind corelate pozitiv cu valorile tensiunii arteriale și cu accidentul vascular cerebral ischemic [19].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

1. Importanța tezei

Anemia reprezintă una dintre cele mai frecvente anomalii hematologice întâlnite în practica medicală, cu un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu afecțiuni cardiovasculare și cronice sistemice. Ea nu este doar un marker biologic al unei patologii subiacente, ci un factor activ de agravare a bolii de bază, influențând negativ capacitatea de efort, oxigenarea tisulară și supraviețuirea pe termen lung.

În contextul bolilor cardiovasculare, anemia poate accelera deteriorarea funcției cardiace prin reducerea transportului de oxigen către miocard, inducerea unei stări hiperdinamice și creșterea consumului de oxigen, ceea ce duce la decompensare hemodinamică.

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală asociată constituie o populație extrem de vulnerabilă, la care anemia severă impune frecvent transfuzia de derivate sanguine.

Pacienții cu cancer de colon complicat și anemie moderată sau severă reprezintă un alt segment cu risc ridicat, în special atunci când asociază patologie cardiacă. În această categorie, anemia are un dublu impact: pe de o parte, afectează toleranța la stresul chirurgical prin limitarea rezervelor de oxigen tisular, iar pe de altă parte, crește riscul de complicații perioperatorii, în special la pacienții cu boală coronariană sau insuficiență cardiacă preexistentă.

În paralel cu factorii clinici și biologici, predispoziția genetică joacă un rol important în determinarea riscului de evenimente cardiovasculare acute. Polimorfismele genei MTHFR (C677T și A1298C) influențează metabolismul homocisteinei și au fost asociate cu aterogeneză accelerată și tromboză.

În populațiile susceptibile, inclusiv cea din România, identificarea acestor variante genetice poate contribui la stratificarea riscului pentru ischemia miocardică de debut, facilitând intervenții preventive personalizate. Astfel, integrarea evaluării genetice în practica clinică poate deschide noi direcții de screening și prevenție cardiovasculară.

Cele trei studii prezentate în această teză abordează anemia și implicațiile sale din perspective complementare – acută, perioperatorie și genetică – oferind o imagine comprehensivă asupra modului în care statusul hematologic interacționează cu patologia cardiovasculară și bolile cronice sistemice.

Într-o perioadă în care medicina se îndreaptă spre personalizare și integrare multidisciplinară, înțelegerea profundă a acestor interacțiuni poate optimiza strategiile de tratament, reduce complicațiile și îmbunătăți supraviețuirea.

2. Obiective generale

Lucrarea își propune să investigheze, dintr-o perspectivă multidimensională, rolul anemiei în patologia cardiovasculară, prin evaluarea impactului severității acesteia, a strategiilor transfuzionale, a interacțiunii cu boli cronice sistemice și a predispoziției genetice asupra prognosticului și evoluției pacienților. Scopul final este formularea unor concluzii și recomandări care să contribuie la optimizarea managementului clinic și la reducerea complicațiilor asociate.

Prin corelarea rezultatelor obținute din cele trei studii, lucrarea urmărește să ofere o viziune coerentă asupra modului în care anemia, în diverse contexte clinice și cu substrat genetic variabil, influențează prognosticul cardiovascular. Datele obținute pot fundamenta dezvoltarea unor algoritmi clinici de decizie și a unor protocoale personalizate de tratament și prevenție.

3. Motivația studiilor

Anemia, indiferent de etiologie, este recunoscută ca un factor de prognostic negativ în numeroase afecțiuni cardiovasculare și cronice sistemice. În practica clinică, ea se întâlnește frecvent la pacienți cu insuficiență cardiacă acută, boli neoplazice, afecțiuni renale sau tulburări metabolice, contribuind la deteriorarea stării generale și la creșterea mortalității.

Cu toate acestea, modul în care severitatea anemiei, necesarul transfuzional și factorii genetici interacționează cu patologia cardiovasculară este insuficient documentat în populația din România, iar ghidurile internaționale oferă încă recomandări variabile și uneori neclare pentru managementul optim al acestor pacienți.

4. Studiul 1 : Necesitatea optimizării strategiilor transfuzionale în insuficiența cardiacă acută

4.1. Introducere

Insuficiența cardiacă acută reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, cu un impact semnificativ asupra sistemelor de sănătate. În contextul acut, necesarul crescut de oxigen al miocardului, asociat cu reducerea rezervelor funcționale, face ca orice deficit în capacitatea de transport al oxigenului să aibă consecințe clinice importante. În practica cardiologică, pragurile transfuzionale și criteriile de selecție a pacienților rămân neuniforme, iar deciziile se bazează adesea pe experiența clinicianului și pe situații de urgență, nu pe dovezi ferme adaptate la contextul local.

4.2. Material și metodă

Studiul de față este un studiu retrospectiv observațional, desfășurat în cadrul Secției de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, România. Perioada analizată a fost cuprinsă între 1 ianuarie 2021 și 31 decembrie 2021, pe un lot de 270 de pacienți, spitalizați pentru insuficiență cardiacă congestivă acută, cu grade variabile de insuficiență renală, care au necesitat transfuzie de derivate sanguine pentru corectarea anemiei severe.

Se analizează relația dintre severitatea anemiei, necesarul transfuzional și evoluția clinică a pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută, cu sau fără boală cronică de rinichi, pentru a identifica factori de prognostic și a optimiza strategiile transfuzionale.

4.3. Rezultate

În lotul analizat, alcătuit din 270 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută și anemie, distribuția lunară a internărilor a evidențiat valori cuprinse între 5,18% (14 cazuri, iunie) și 10,37% (28 cazuri, februarie și septembrie). (Tabel 2) Cele mai ridicate procente au fost înregistrate în lunile februarie și septembrie (câte 28 de pacienți fiecare, reprezentând 10,37% din total), urmate de noiembrie (10,00%, 27 cazuri) și ianuarie (9,26%, 25 cazuri). Cele mai reduse valori s-au înregistrat în perioada verii - iunie (5,18%, 14 cazuri) și iulie (5,55%, 15 cazuri).

Rezultatele indică o prevalență ridicată a pacienților în vârstă, în special în grupele 60–70 ani și ≥ 80 ani, ceea ce corespunde profilului epidemiologic al insuficienței cardiace acute și al anemiei asociate. Interpretarea clinică a acestor date sugerează că severitatea anemiei variază semnificativ între categoriile de diagnostic, fiind mai pronunțată în aritmii și STEMI, ceea ce poate reflecta atât mecanisme fiziopatologice distincte, cât și strategii transfuzionale diferite.

În grupul fără boală cronică de rinichi (CKD), pacienții cu vârsta peste 65 de ani au fost mai frecvenți în categoria celor care au primit 1–2 unități (65%) decât în cea cu 3–4 unități (43%), diferență statistic semnificativă ($p = 0,04$). În ceea ce privește genul, doar 30% dintre femei au primit 1–2 unități, comparativ cu 71% în categoria cu 3–4 unități ($p = 0,001$).

În ceea ce privește severitatea insuficienței cardiace, pacienții cu NYHA III și IV au fost mai numeroși în categoria cu 3–4 unități (64% și 58%, respectiv), comparativ cu cei cu 1–2 unități (59% în ambele clase), diferențele fiind la limita semnificației statistice ($p = 0,02$ și $p = 0,05$). LVEF a fost similară între subgrupuri (36% pentru 1–2 unități și 31% pentru 3–4 unități, $p = 0,12$), fără diferențe semnificative.

4.4. Concluzii

1. Pacienții cu boală cronică de rinichi au prezentat rate semnificativ mai mari de infarct miocardic cu supradenivelare ST (STEMI), infarct miocardic fără supradenivelare (ST NSTEMI) și angină instabilă (UA) comparativ cu cei fără CKD, cu un risc relativ de până la aproape 4 ori mai mare pentru NSTEMI/UA.
2. Incidența aritmiilor a fost mai mare la pacienții cu CKD decât la cei fără CKD, cu un risc de peste două ori mai mare, sugerând un mecanism patofiziologic comun între disfuncția renală și instabilitatea electrică cardiacă.
3. Cardiomiopatia metabolică nu a prezentat o asocieră semnificativă cu CKD, ceea ce indică faptul că relația CKD–disfuncție cardiacă poate fi influențată mai mult de patologia ischemică și aritmică decât de mecanisme metabolice cronice.
4. Parametrii biologici și funcția ventriculară se îmbunătățesc semnificativ la externare în CRS1, cu creșterea hemoglobinei, ameliorarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF) și reducerea creatininei, ceea ce evidențiază efectul pozitiv al optimizării precoce a tratamentului.
5. Hemoglobina este un predictor superior eGFR-ului pentru mortalitatea intra-spitalicească.
6. Scăderea severă a hemoglobinei la internare se corelează cu necesarul crescut de transfuzie, independent de statusul CKD, subliniind importanța identificării și corectării rapide a anemiei.
7. Pacienții cu sindrom cardio-renal au avut cea mai mare mortalitate intra-spitalicească (22,5%), depășind atât grupul CKD cât și non-CKD, ceea ce confirmă prognosticul rezervat al sindromului cardiorenal tip 1.
8. Mortalitatea ridicată la pacienții cu LVEF >50% în CRS1 sugerează că factori extracardiaci contribuie semnificativ la deces, depășind impactul funcției ventriculare.
9. Diferențele semnificative între valorile la internare și externare pentru parametrii clinico-biologici la pacienții CRS1 confirmă că răspunsul la tratament poate fi rapid și măsurabil, cu potențial prognostic.
10. Integrarea evaluării cardiace și renale este esențială în managementul pacienților critici, iar abordarea terapeutică trebuie să includă nu doar optimizarea funcției renale, ci și corectarea anemiei și stabilizarea hemodinamică.

5. Studiul 2 : gestionarea anemiei perioperatorii la pacienți cu cancer de colon și comorbiditate cardiacă

5.1. Introducere

Pacienții oncologici cu patologie cardiacă asociată prezintă o provocare dublă: riscul perioperator ridicat și vulnerabilitatea la complicații postoperatorii. În lipsa unor date specifice privind interacțiunea dintre anemia tumorală, necesarul transfuzional de urgență și statusul cardiac, chirurgul și anestezistul se confruntă cu decizii dificile într-un timp limitat. Studiul actual urmărește să descrie profilul biologic și evoluția postoperatorie în funcție de severitatea anemiei și prezența comorbidității cardiace, oferind o bază de date utilă pentru ajustarea perioperatorie a tratamentului și prevenirea complicațiilor.

Studiul își propune să analizeze comparativ pacienții cu cancer de colon complicat și anemie moderată sau severă, cu și fără patologie cardiacă asociată, evidențiind particularitățile clinico-biologice și impactul transfuzional asupra evoluției perioperatorii. Rezultatele pot contribui la optimizarea protocoalelor transfuzionale și a strategiilor de management în această categorie de pacienți cu vulnerabilitate ridicată.

5.2. Material și metodă

Studiul a fost conceput ca o analiză retrospectivă de tip caz–control, desfășurată în perioada ianuarie 2020 – decembrie 2024, în cadrul Departamentului de Chirurgie Generală al Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, România. Au fost incluși consecutiv pacienți adulți diagnosticați cu cancer de colon complicat, însoțit de anemie moderată sau severă, care au necesitat transfuzie sanguină în perioada perioperatorie.

5.3. Rezultate

Distribuția pacienților din studiu a fost realizată inițial în funcție de seritatea anemiei, aceștia fiind împărțiți în două categorii: pacienți cu anemie moderată și pacienți cu anemie severă.

În grupul cu anemie moderată ($n = 124$), variația vârstei a fost semnificativă ($SD = 9,98$ ani), cu un interval între 35 și 85 de ani, majoritatea pacienților situându-se între 58 și 71 de ani (percentile 25–75).

În grupul cu anemie severă ($n = 29$), variația vârstei a fost mai mare ($SD = 11,24$ ani), cu un interval mai restrâns (42–81 ani), dar cu distribuție mai uniformă între percentile. Dispersia scorului ACCI ($SD = 1,33$) a fost similară cu cea din grupul M. Supraviețuirea estimată la 10 ani a arătat o variabilitate la fel de mare ($SD = 29,21\%$), însă cu valori mai scăzute ale medianei, confirmând prognosticul nefavorabil.

Analiza comparativă a caracteristicilor clinico-biologice și postoperatorii ale pacienților incluși în studiu, stratificați în funcție de prezența sau absența patologiei cardiace, relevă diferențe semnificative statistic pentru mai multe variabile cu potențial impact prognostic. IMC-ul nu a diferit semnificativ între grupuri, fiind în medie de $26,7 \pm 3,88$ kg/m² la pacienții fără patologie cardiacă și de $26,1 \pm 3,94$ kg/m² la cei cu afectare cardiacă ($p=0,190$), ceea ce sugerează că statusul ponderal nu a influențat distribuția acestora.

În ceea ce privește severitatea anemiei, pacienții cu patologie cardiacă au prezentat o proporție ușor mai mare de cazuri cu anemie severă (20%) comparativ cu cei fără afectare cardiacă (18,5%), diferență cu semnificație statistică ($p=0,017$). Această observație are relevanță clinică, deoarece anemia severă la pacienții cardiaci poate agrava ischemia miocardică perioperatorie prin scăderea capacității de transport a oxigenului.

5.4. Concluzii

1. Prezența patologiei cardiace preexistente a amplificat semnificativ riscul perioperator la pacienții cu cancer de colon și anemie, aceștia prezentând rate mai ridicate de complicații postoperatorii și o supraviețuire globală redusă în comparație cu pacienții fără comorbidități cardiovasculare.
2. Anemia tumorală a constituit un factor major de vulnerabilitate, însă impactul său clinic a fost mult mai pronunțat la pacienții cu cardiopatie, unde dezechilibrul oxigenării tisulare a contribuit la instabilitate hemodinamică și la apariția complicațiilor severe.
3. Necesitatea transfuzională a fost mai crescută în grupul cu boală cardiacă asociată, ceea ce reflectă atât severitatea anemiei, cât și toleranța redusă a acestor pacienți la deficitul de oxigen, dar în același timp s-a corelat cu o rată mai mare de evenimente adverse postoperatorii.

4. Pierderea intraoperatorie de sânge a avut un impact clinic disproporționat asupra pacienților cu cardiopatie, la care chiar volume moderate de sângerare au dus la decompensări cardiovasculare și necesar transfuzional mai ridicat.
5. Complicațiile postoperatorii majore (Clavien-Dindo $\geq$ III) au fost mai frecvente la pacienții cu cardiopatie, ceea ce indică faptul că rezerva fiziologică scăzută și statusul cardiovascular precar amplifică efectele anemiei și ale stresului chirurgical.
6. Mortalitatea perioperatorie pe termen lung a fost semnificativ mai ridicată în grupul cu asociere anemie–cardiopatie, confirmând că această combinație reprezintă un dublu factor de risc independent.
7. Vârsta avansată a fost un factor predictiv suplimentar al riscului cardiovascular în contextul anemiei și al cancerului colonic, accentuând impactul comorbidităților asupra prognosticului.
8. Diabetul zaharat a potențat riscul cardiovascular și a contribuit la o evoluție mai nefavorabilă la pacienții cu cardiopatie, sugerând că sindromul metabolic și anemia tumorală au efect sinergic negativ.
9. Fumatul, deși nu s-a asociat direct cu incidența cardiopatiei în cohortă, a redus supraviețuirea în mod particular la pacienții cu boală cardiacă, consolidând ideea unui efect cumulativ al factorilor de risc.
10. Evaluarea integrată a riscului perioperator trebuie să ia în considerare nu doar statusul oncologic și gradul de anemie, ci și existența unei cardiopatii asociate, întrucât aceasta modifică radical toleranța organismului la hipoxie și la agresiunea chirurgicală, fiind determinantă pentru prognostic.

6. Studiul 3 : Evaluarea predispoziției genetice la ischemie miocardică prin polimorfisme mthfr

6.1. Introducere

Investigarea interacțiunii dintre determinismul genetic (MTHFR C677T/A1298C) și factori clinici precum anemia și transfuzia în contextul unui prim episod ischemic miocardic reprezintă o oportunitate de a înțelege substratul complex al bolii.

Această abordare integrativă are potențialul de a defini subgrupuri de pacienți cu risc crescut, de a optimiza strategiile de tratament transfuzional și de a susține dezvoltarea medicinei personalizate în cardiopatia ischemică. Obiectiv primar a fost investigarea relației dintre polimorfismele MTHFR C677T și A1298C și riscul de prim episod de ischemie miocardică, prin compararea distribuției genotipurilor între pacienții cu ischemie miocardică și subiecții sănătoși

6.2. Material și metodă

Studiul a fost conceput sub forma unei cercetări caz–martor, desfășurate pe o perioadă de doi ani, între februarie 2023 și februarie 2025, în cadrul Clinicii de Cardiologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța. În lotul de cazuri au fost incluși 69 de pacienți adulți diagnosticați cu prim episod de ischemie miocardică infact miocardic(IM). Pentru comparabilitate, a fost constituit un grup de control alcătuit din 55 de subiecți sănătoși, recrutați din aceeași zonă geografică, fără antecedente de boli cardiovasculare sau cronice majore.

Determinarea genotipurilor pentru polimorfismele genei MTHFR C677T (rs1801133) și A1298C (rs1801131) a fost realizată printr-o metodă modernă de PCR în timp real (RT-PCR), utilizând kitul Bosphore® MTHFR 677-1298 Detection Kit v2 (Anatolia Geneworks, Turcia).

6.3 Rezultate

Reprezentarea rezultatelor studiului a fost efectuată pe cele două loturi comparative: pacienți cu ischemie miocardică și pacienți din grup control, sub formă de tabele și de grafice reprezentative. Analiza comparativă a celor două grupuri evidențiază diferențe semnificative atât în ceea ce privește distribuția demografică și comportamentală, cât și parametrii clinici relevanți.

Diferențele cele mai notabile și semnificative statistic s-au evidențiat la nivelul parametrilor hemodinamici. Valorile tensiunii arteriale sistolice au fost semnificativ mai ridicate la pacienții cu ischemie miocardică ($139,41 \pm 34,72$ mmHg) comparativ cu grupul martor ($119,65 \pm 2,11$ mmHg), $p = 0,044$. Acest aspect confirmă rolul hipertensiunii arteriale ca factor determinant în declanșarea și agravarea proceselor ischemice, fiind de altfel unul dintre cei mai puternici factori de risc recunoscuți pentru boala coronariană.

Intervalul 60–69 de ani se remarcă printr-o pondere considerabil mai mare în grupul ischemic (43,5%, $n = 30$) comparativ cu lotul martor (27,3%, $n = 15$), ceea ce indică faptul că această decadă de vârstă reprezintă un punct critic de vulnerabilitate pentru apariția ischemiei miocardice. De asemenea, pacienții cu ischemie au fost frecvent întâlniți și în categoria 50–59 de ani (18,8% față de 21,8%) și 70–79 de ani (18,8% față de 25,5%), dar diferențele nu au fost suficient de pronunțate pentru a atinge pragul semnificației statistice.

Pentru polimorfismul C677T, pacienții cu ischemie miocardică au prezentat o frecvență crescută a alelei mutante T (80,4%) comparativ cu grupul control, unde aceasta s-a situat la doar 16,4%, diferența fiind deosebit de sugestivă pentru o asociere între această variantă genetică și predispoziția la ischemie. În același timp, alela sălbatică C a fost semnificativ mai frecventă în lotul martor (83,6%) decât la pacienții ischemici (19,6%).

Această distribuție indică un dezechilibru genetic și sugerează un posibil rol al mutației C677T ca factor predispozant pentru apariția ischemiei miocardice.

În ceea ce privește polimorfismul A1298C, pacienții ischemici au prezentat o frecvență mai mare a alelei C (71,7%) comparativ cu grupul control, unde aceasta a fost prezentă doar la 11,8% dintre subiecți. În mod corespunzător, alela A protectivă a fost semnificativ mai prevalentă în grupul martor (88,2%) decât la pacienți (28,3%). Și în acest caz, analiza Hardy–Weinberg a arătat o abatere semnificativă în grupul control ($p = 0,001$).

Din punct de vedere clinic, aceste date susțin ideea că ambele polimorfisme ale genei MTHFR – C677T și A1298C – sunt implicate în susceptibilitatea pentru ischemia miocardică. Frecvența crescută a alelelor mutante la pacienți sugerează o contribuție majoră a acestor variante la perturbarea metabolismului folatului și la acumularea homocisteinei, mecanism patogenic recunoscut în dezvoltarea aterosclerozei și a evenimentelor ischemice.

6.4. Concluzii

1. Scorul ACCI este cel mai bun predictor clinic al ischemiei miocardice – cu un AUC de 0,88, scorul de comorbidități ajustat pentru vârstă are valoare discriminativă semnificativ mai mare decât vârsta sau IMC-ul izolat, confirmând utilitatea lui în evaluarea prognostică.

2. Vârsta pacienților nu are valoare predictivă suficientă pentru ischemie, AUC-ul fiind doar 0,37, ceea ce sugerează că riscul ischemic depinde mai mult de contextul comorbid decât de cronologia biologică.
3. Genotipul C677T influențează direct supraviețuirea la 10 ani în prezența ischemiei – pacienții homozigoți TT prezintă o scădere marcată a supraviețuirii (<50%), comparativ cu purtătorii heterozigoți CT, care mențin supraviețuiri ridicate (>80%).
4. Genotipul A1298C are un efect diferențiat asupra riscului ischemic – homozigoții AA prezintă ischemie doar în contextul unui scor ACCI ridicat ($\geq 4-5$), ceea ce sugerează un rol protector, în timp ce purtătorii CC dezvoltă ischemie și la scoruri moderate.
5. Distribuția ischemiei pe genotipuri confirmă predispoziția crescută pentru TT (C677T) și CC (A1298C) – ischemia este semnificativ mai frecventă la acești pacienți, ceea ce indică faptul că aceste variante genetice sunt factori de risc independenți.
6. Heterozigoții pot avea un profil favorabil – pacienții CT (C677T) și AC (A1298C) au avut supraviețuiri mai bune și fenomenul de ischemie a apărut mai rar, ceea ce poate sugera un efect intermediar sau chiar protector față de homozigoți.
7. Interacțiunea dintre genotip și scorul ACCI definește praguri diferite de risc – la genotipul AA ischemia apare doar la ACCI crescut, în timp ce la CC ischemia apare mai precoce, ceea ce demonstrează utilitatea integrării genetice în modelele clinice de predicție.
8. Supraviețuirea globală la 10 ani este semnificativ diminuată de ischemia miocardică, indiferent de genotip, dar impactul este mai sever la purtătorii variantelor cu risc (TT și CC).
9. Asocierea markerilor genetici cu parametrii clinici permite o stratificare mai fină a riscului ischemic – ceea ce sprijină conceptul de medicină personalizată, în care pacienții cu profil genetic de risc ar trebui monitorizați mai atent chiar și la scoruri clinice intermediare.
10. Rezultatele confirmă rolul polimorfismelor MTHFR ca markeri prognostici și nu doar biochimici, influențând nu doar nivelurile de homocisteină, ci și relația dintre comorbidități, ischemie și supraviețuirea pe termen lung.

7. Concluzii generale

1. Anemia în insuficiența cardiacă acută se asociază independent cu evoluție clinică nefavorabilă, necesitând frecvent transfuzie, iar severitatea anemiei corelează cu disfuncția renală (CKD/AKI) și cu agravarea statusului funcțional (NYHA), conturând un cerc vicios cardioreno-hematologic.
2. Strategiile transfuzionale la pacientul cardiac trebuie individualizate: pragurile restrictive sunt, în general, sigure, dar devin suboptime în anemie severă cu hipoxie tisulară sau instabilitate hemodinamică; compatibilizarea ABO/Rh extinsă și screeningul de alloanticorpi reduc riscul de imunizare și evenimente transfuzionale tardive.
3. Eficiența transfuziei CER depinde de corectarea concomitentă a deficitului de fier (TSAT/ferritină) și de controlul supraîncărcării volemice; fără management al substratului (deficit de fier, inflamație, insuficiență renală), răspunsul hematologic este tranzitoriu și prognosticul cardiac nu se îmbunătățește durabil.
4. În chirurgia de urgență a cancerului de colon, anemie moderat-severă amplifică riscul perioperator, iar coexistența patologiei cardiace crește probabilitatea de complicații majore (Clavien-Dindo $\geq$ III), consum transfuzional ridicat și mortalitate; optimizarea preoperatorie a hemoglobinei și „patient blood management” sunt esențiale.
5. Cardiopatia asociată pacientului oncologic și cu anemie impune o balanță fină între necesarul transfuzional (pentru livrarea de oxigen) și riscul de supraîncărcare volemice/ischemie; protocoalele multimodale (fier i.v., EPO selectiv, hemostază meticuloasă, recuperare de sânge) reduc expunerea la produse sanguine și complicațiile ulterioare.
6. Polimorfismele MTHFR (C677T și A1298C) sunt relevante clinic: genotipurile cu risc (TT pentru C677T, respectiv CC pentru A1298C) se asociază cu probabilitate crescută de prim episod de ischemie miocardică, iar efectul lor este mai pronunțat la vârste ≥ 50 de ani.
7. Interacțiunea genă–mediu este determinantă: impactul genotipurilor MTHFR asupra ischemiei și supraviețuirii este amplificat de povara comorbidă (ACCI), statusul nutrițional (IMC/obezitate) și de factorii de stil de viață (fumat), susținând necesitatea unei evaluări integrate.

8. ACCI depășește markerii izolați (ex. vârsta sau IMC) în discriminarea riscului ischemic și în predicția prognosticului pe termen lung; includerea scorurilor de comorbiditate în algoritmi de decizie transfuzională și în stratificarea riscului perioperator îmbunătățește acuratețea clinică.
9. Supraviețuirea pe termen lung este afectată cumulativ de anemie, ischemie și comorbidități; corecția izolată a hemoglobinei, fără adresarea comorbidităților și a deficitului de fier, nu se traduce consistent în beneficii de supraviețuire.
10. Managementul modern al anemiei în patologia cardiovasculară trebuie să fie personalizat și etapizat: diagnostic etiologic riguros (fier, inflamație, B12/folat, hemoliză), optimizare preoperatorie/preinternare, transfuzie țintită, profilaxia alloimunizării și monitorizare post-transfuzională orientată pe rezultate clinice.
11. Integrarea profilului genetic (MTHFR) cu biomarkeri hematologici și scoruri clinice permite definirea unor subgrupuri cu risc înalt, la care prevenția secundară (control agresiv al factorilor de risc, suplimentare de folat/complex B când este indicat, monitorizare a homocisteinei) poate modifica favorabil istoria naturală a bolii.
12. Teza susține un model de medicină personalizată cardio-hematologică, în care deciziile transfuzionale, evaluarea riscului perioperator oncologic și prevenția evenimentelor ischemice sunt ghidate de o sinteză între date clinice, profil genetic și comorbidități, cu potențial de a reduce complicațiile, consumul de sânge și mortalitatea

8. Originalitatea tezei

1. Integrarea multidimensională a anemiei în patologia cardiovasculară – teza nu abordează anemia doar ca fenomen hematologic izolat, ci o corelează sistematic cu insuficiența cardiacă acută, chirurgia oncologică de urgență și ischemia miocardică prim-episod, ceea ce reprezintă o perspectivă complexă, rar întâlnită în literatura de specialitate.
2. Evaluarea comparativă a strategiilor transfuzionale la pacientul cardiac cu anemie – studiul 1 a adus date originale privind impactul severității anemiei și al comorbidităților renale asupra necesarului transfuzional și prognosticului clinic, conturând indicații personalizate pentru transfuzia CER.

3. Corelarea pentru prima dată, într-un lot național, a anemiei în cancerul de colon complicat cu patologie cardiacă asociată – studiul 2 a evidențiat cum prezența cardiopatiei modifică profilul de risc perioperator și necesarul transfuzional, contribuind la o mai bună definire a conceptului de patient blood management în chirurgia oncologică de urgență.
4. Introducerea scorului ACCI în stratificarea riscului ischemic la pacienții cu MTHFR – studiul 3 a demonstrat că asocierea dintre polimorfismele MTHFR și ischemia miocardică este influențată semnificativ de apariția comorbidităților, o abordare originală care integrează testarea genetică și scoruri clinice validate.
5. Demonstrarea impactului diferențiat al genotipurilor MTHFR (C677T și A1298C) asupra ischemiei miocardice la subgrupuri de vârstă și sex – analiza stratificată a relevat particularități clinice care pot fundamenta decizii de prevenție secundară și orientare terapeutică specifică.
6. Corelarea transfuziei cu profilul genetic – prin integrarea datelor genetice cu statusul transfuzional și clinic, teza aduce o contribuție unică la înțelegerea modului în care predispoziția genetică, anemia și intervențiile terapeutice se intercondiționează în bolile cardiovasculare.
7. Propunerea unui model translațional cardio-hematologic – prin îmbinarea datelor de laborator (hemoglobină, fier, homocisteină), a factorilor genetici (MTHFR), a scorurilor clinice (NYHA, ACCI, Clavien-Dindo) și a rezultatelor transfuzionale, teza avansează un cadru original de medicină personalizată aplicată în practica cardiovasculară și oncologică.
8. Utilizarea unor analize statistice complexe (ROC, regresii multivariate, stratificări pe subgrupuri) pentru a evidenția corelații clinico-genetice, ceea ce adaugă soliditate și inovație metodologică lucrării.

BIBLIOGRAFIE

1. Callum JL, Pinkerton PH, Lima A, Lin Y, Karkouti K, Lieberman L, Pendergrast JM, Robitaille N, Tinmouth AT, Webert KE. Bloody Easy- Blood Transfusions, Blood Alternatives and Transfusion Reactions. In: 4th ed. ORBCON; 2016. p. 34–5. Available from: <https://transfusionontario.org/english/flipbooks/bloody-easy-4>
2. Sturgis CC. THE HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION. Bull Med Libr Assoc. 1942
3. Murphy MF, Stanworth SJ, Yazer M. Transfusion practice and safety: current status and possibilities for improvement. Vox Sang. 2011 Jan;100(1):46–59.
4. Basu D, Kulkarni R. Overview of blood components and their preparation. Indian J Anaesth. 2014;58(5):529.
5. Khan Academy, "The different components that make up blood. Plasma, white blood cells, red blood cells, platelets. Available from: <https://www.khanacademy.org/science/biology/human-biology/circulatory-pulmonary/a/components-of-the-blood>
6. Ministerul sănătății publice. Institutul național de Hematologie Trasnfuzională, "Ghidul Național de utilizare terapeutică rațională a sângelui și a componentelor sanguine uman". In 2007. p. 16–20.
7. National Center for Biotechnology Information (US). Principles of Biomedical Ethics. Ethical Issues in Biomedical Research. 2001; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2270/>
8. Nardozza LMM, Szulman A, Barreto JA, Araujo Junior E, Moron AF. Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetrícia e medicina transfusional. Rev Assoc Médica Bras. 2010;56(6):724–8.
9. Rhesus (sistem). Available from: https://m.sfatulmedicului.ro/dictionar-medical/rhesus-sistem_4812?uord=kPX1NXOIhnholB5jJSk0kPS%3DRXFPLtVm/jCElweAOEB7gHIckSatH12gvAPmYte7SedNQEImt7jKRm3ik2-EtCGtUSgTySKz7HhPWdRk-z4ZkwqaMXFVg-MwlaHiTf_/mPmSTsJ0
10. Berghammer G. Good clinical practice (GCP): A universal call for ethics in biomedical research. Med Writ. 2014 Jun;23(2):106–12.
11. Evanovitch D. A primer in pretransfusion testing. Transfus Apher Sci. 2012 Jun;46(3):281–6.
- Tobian AAR. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2025.
12. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/data>
13. Rajiv J, M.D. Use of blood transfusion in management of anemia. In 1992.

14. Docherty AB, Walsh TS. Anemia and blood transfusion in the critically ill patient with cardiovascular disease. *Crit Care*. 2017 Mar 21;21(1):61.
15. Sibani S, Christensen B, O’Ferrall E, Saadi I, Hiou-Tim F, Rosenblatt DS, Rozen R. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat*. 2000 Mar;15(3):280–7.
16. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom*. 2017 Sep;57(5):142–9.
17. Li Y yan. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population: a meta-analysis. *Metabolism*. 2012 Jun;61(6):846–52.
18. Song J, Hou J, Zhao Q, Liu X, Guo Q, Yin D, Song Y, Li X, Wang S, Wang X, Duan J. Polymorphism of MTHFR C677T Gene and the Associations with the Severity of Essential Hypertension in Northern Chinese Population. Morello F, editor. *Int J Hypertens*. 2020 Oct 14;2020:1–9.
19. Pinzon RT, Wijaya VO, Veronica V. The role of homocysteine levels as a risk factor of ischemic stroke events: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023 May 12;14:1144584.