

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



**ABORDĂRI DIAGNOSTICE MULTIMODALE
ȘI ANALIZA BIOMARKERILOR ÎN BOLILE
CARDIOVASCULARE ȘI GASTROENTEROLOGICE**

REZUMAT

Conferențiar universitar dr. DANA-ROXANA BUZAȘ

**Timișoara
2025**

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Teza de abilitare cu titlul „Abordări diagnostice multimodale și analiza biomarkerilor în bolile cardiovasculare și gastroenterologice” sumarizează principalele contribuții științifice, academice și profesionale realizate după obținerea titlului științific de doctor în cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, precum și planurile de dezvoltare a carierei didactice și academice.

Teza de abilitare este alcătuită din trei secțiuni distincte dedicate celor mai importante realizări, urmate de planul de dezvoltare al carierei, după cum urmează:

1. Realizări științifice
2. Realizări academice
3. Realizări profesionale
4. Planul de dezvoltare al carierei
5. Referințele bibliografice asociate primei părți.

Formarea mea de bază de medic internist a permis abordarea activității de cercetare pe două direcții clare de cercetare, incluzând teme din sfera cardiologiei și a gastroenterologiei. Astfel, secțiunea dedicată realizărilor științifice este structurată pe două mari capitole care reprezintă cele două direcții principale urmate în activitatea de cercetare. Primul capitol cuprinde 9 subcapitole, unde este prezentată activitatea științifică din domeniul cardiologiei, având ca rezultat publicarea studiilor ce au urmărit atât mecanisme moleculare implicate în dezvoltarea bolilor cardiovasculare, cât și valoarea predictivă a unor markeri biologici sau ecocardiografici în patologia cardiovasculară.

Primele trei subcapitole sunt dedicate evaluării hiperuricemiei ca factor de risc cardiovascular și a relației dintre aceasta și hipertensiunea arterială, rigiditatea arterială sau funcția renală, cât și a asocierii cu insuficiența cardiacă. Având ca bază un studiu național pe un lot reprezentativ pentru populația României, a fost evaluată relația dintre hiperuricemie, hipertensiunea arterială, rigiditatea arterială cât și funcția renală. În contextul unei populații îmbătrânite, au fost evaluate nivelurile serice de acid uric la această categorie de populație cât și prevalența și controlul hipertensiunii arteriale raportat la vârstă.

Riscul cardiovascular a reprezentat o preocupare constantă în vederea determinării impactului antrenamentului fizic și a tipului de regim alimentar asupra rigidității arteriale cuantificate prin viteza unde de puls, ca factor de risc

cardiovascular la subiecți sănătoși. Subiecții care practica un antrenament aerob și aveau o dietă sănătoasă au avut o valoare semnificativ redusă a acestor parametri ai rigidității arteriale, subcapitolul 1.1.4 cuprinzând rezultatele obținute în urma acestei analize.

Interrelația dintre patologia cardiovasculară și cea renală a fost studiată prin evaluarea impactului hipertensiunii arteriale și aterosclerozei asupra fluxului renal evaluat prin elastografie cât prin evaluarea rolului predictiv pentru evenimentele cardio-vasculare al ecografie doppler la pacienții cu boală cronică renală în stadiul avansat sau în regim de hemodializă ce au un risc semnificativ crescut de a dezvolta evenimente cardiovasculare majore.

Cercetările din subcapitolul 1.1.7 stau la baza modificărilor de ghid în ce privește tratamentul sindroamelor coronariene acute. A fost evaluată eficiența și siguranța utilizării anticoagulantelor directe (rivaroxaban în doză de 2.5 mg administrat de două ori pe zi în comparație cu asocierea rivaroxaban în aceeași doză și aspirină) în prevenția secundară a evenimentelor cardiovasculare. Rivaroxaban în doză mică în asociere cu aspirina a dovedit o reducere semnificativă a outcome-urilor reprezentate de deces de cauză cardiovasculară, stroke sau infarct miocardic, dar și a sângerărilor majore la pacienții cu boală aterosclerotică stabilă comparativ cu cei care au primit doar aspirină.

Subcapitolul 1.1.8 cuprinde un review legat de factorul de transcripție nuclear kappa B (NF-kB), cât și implicarea microARN-urilor (miARN) în boala aterosclerotică, descriind cele mai importante mecanisme moleculare implicate în patogeneza bolilor cardiovasculare și în progresia plăcii ateromatoase, care includ mecanisme moleculare dependente de NF-kB. Numeroase reacții moleculare care au ca declanșator NF-kB sunt implicate în patogeneza bolilor cardiovasculare. Mai mult, miARN-urile joacă un rol important în inițierea și agravarea anumitor patologii cardiovasculare cu un posibil rol de biomarker pentru evaluarea precoce a bolilor cardiovasculare. În plus, în viitor, miARN-urile ar putea fi utilizate ca ținte pentru terapia moleculară în vederea blocării mecanismelor responsabile de inducerea bolilor cardiovasculare.

Cel de al doilea capitol al primei părți, intitulat „Progrese în diagnosticul imagistic și biomarkeri: explorarea patologiilor pancreasului și tractului gastro-intestinal”, cuprinde un număr de 9 subcapitole.

Primele trei subcapitole sunt dedicate rolului ultrasonografiei cu substanță de contrast în patologia pancreatică, respectiv splenică. Studiile cuprinse au arătat că CEUS s-a dovedit a fi o metodă precisă pentru caracterizarea maselor pancreatice (tumorile solide) și pentru evaluarea prezenței și extinderii necrozei în pancreatita acută, putând fi astfel considerată o metodă imagistică de primă linie pentru leziunile pancreatice. Nu în ultimul rând, CEUS este o metodă eficientă și accesibilă în ce privește costurile pentru diagnosticul leziunilor solide pancreatice, dovedind o acuratețe ridicată de aproximativ 81%.

Având în vedere utilizarea frecventă în prezent a anticoagulantelor orale în patologia cardiovasculară, în special la pacientul vârstnic care asociază tratament cu antiinflamatoare non-steroidine subcapitolul 1.2.4 cuprinde o evaluare a diferențelor clinice și biochimice la pacienții cu hemoragie digestivă superioară de cauză non-variceală care urmau tratament cu antiinflamatoare non-steroidiene, anticoagulante orale sau terapie antiagregantă plachetară. Utilizarea AINS și a anticoagulantelor orale directe s-a dovedit a avea un spectru de sângerare mai sever în comparație cu anticagulatele de tip antivitamina K.

Colita microscopică a suscitât un interes special în cercetare, determinat de caracterul recidivant și remisiv al simptomatologiei clinice. Pentru a înțelege rolul și importanța calprotectinei fecale am efectuat o analiză statistică la pacienții care suferă de diaree cronică cărora li s-a prescris Loperamidă (Imodium) sau Budesonida ori o combinație a ambelor și la care s-a determinat calprotectina fecală. Nivele crescute ale calprotectinei fecale au fost asociate cu o frecvență crescută a episoadelor de diaree și cu o reducere semnificativă a calității vieții pacienților cu colită.

Obiectivul cercetării din următorul capitol a fost asocierea dintre microbiomul intestinal și litiaza biliară și a propus oferirea unei perspective asupra relației dintre utilizarea pe termen lung a statinelor pentru dislipidemie, litiaza biliară și particularitățile microbiotei intestinale. Analiza multivariată a arătat că disbioza a fost un factor de risc independent semnificativ pentru litiază la pacienții tratați cu statine și a subliniat încă o dată că modificările microbiotei intestinale joacă un rol important în dezvoltarea acestei patologii și că ar trebui luată în considerare, chiar și la pacienții cu un profil lipidic normal.

Ultimul subcapitol integrează aspecte ce țin de patologia digestivă, cât și de cea cardiacă, evaluând importanța markerilor de afectare hepatică la pacienții cu

insuficiență cardiacă prin corelarea scorului FIB-4, a fracției de ejeție a ventriculului stâng și a valorii peptidului natriuretic N-terminal.

Capitolul 1 cuprinde deasemenea capitolele de cărți, tratate, respectiv monografii publicate în calitate de coautor cât și participarea la studii clinice. La data de 28.05.2025, statisticile publicațiilor mele științifice, sunt următoarele: un număr total de 40 de publicații indexate Clarivate-Web of Knowledge, cu 1771 citări în Web of Science, 2185 în Scopus citations, 455 în Google Academic citations și cu un Hirsch Index 6 (Web of Science) respectiv 7 și 10 (Scopus, Google Academic).

Capitolul 2 cuprinde traseul meu academic, principalele materiale didactice elaborate, lucrările de licență conduse, precum și cursurile de educație medicală continuă la care am participat în calitate de lector și proiectele în care am fost implicată în calitate de membru dar și contribuția mea prin participarea la examene de admitere, licență, promovare sau pentru obținerea titlului de medic specialist/primar medicină internă.

În anul 2009, fiind student doctorand și deja medic specialist medicină internă, mi-am început cariera de asistent universitar în cadrul Disciplinei Semiologie Medicală I a Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara. Am susținut teza de doctorat în 2011, pentru ca din anul 2019 să ocup poziția de șef de lucrări în urma concursului susținut. În anul 2022 am promovat prin concurs și de atunci activez în calitate de Conferențiar Universitar la aceeași disciplină.

Capitolul 3 al tezei include activitatea profesională de la absolvirea Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" în 2003. În urma promovării examenului de rezidențiat am început pregătirea în specialitatea medicină internă în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Urgență, locul în care am intrat în contact pentru prima dată cu semiologia medicală. În anul 2008 am susținut examenul de medic specialist medicină internă și în același an, am susținut și promovat examenul de competență în ultrasonografia generală.

Începând cu anul 2012, am profesat ca medic specialist în cadrul Secției Medicală I a Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara și m-am înscris la cel de al doilea rezidențiat în specialitatea cardiologie la Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara obținând titlul de medic specialist în anul 2016. Tot în anul 2016 am devenit medic primar medicină internă. În perioada 2019-2021, împreună cu colegii din Spitalul Clinic Municipal de Urgență Timișoara, în parteneriat cu colegii de la Spitalul Regional Békés Ungaria, am fost membru al proiectului

Cross-border cooperation in the prevention and complex treatment of cardiovascular and peripheral vascular diseases in Békés - Timiș counties”, Acromin: Team – Cardio – Prevent, eMS Code: ROHU396 prin programul Interreg V-A Romania-Hungary al cărui obiectiv a fost prevenția, diagnosticul precoce și tratamentul bolilor cardiovasculare și al bolii vasculare periferice în beneficiul populației din zona Timiș-Békés și pentru care am obținut titlul de echipa medicală a anului în cadrul Romanian Healthcare Awards 2020. În anul 2024 am obținut certificarea din partea Consiliului European de resuscitare pentru Immediate Life Support.

Capitolul 4 cuprinde planul de dezvoltare a carierei atât din punct de vedere academic și științific, cât și profesional.

În ce privește proiectele de dezvoltare academică și științifică îmi propun să continui Cursul de Hemostazeologie, înființat în cadrul disciplinei Semiologie Medicală I în anul universitar 2024/2025, predarea acestor aspecte esențiale ale hemostazei care stau la baza multor patologii este o cunoaștere indispensabilă unui medic cu o pregătire adecvată, indiferent de specializare, prin urmare, atragerea cât mai multor studenți la acest curs și, de asemenea, dezvoltarea lui, este unul dintre obiectivele pe care mi le propun.

Având în vedere interesul personal pentru cardiologie și în special pentru insuficiența cardiacă, precum și faptul că am parcurs demersurile necesare și Clinica unde activez este acreditată ca și Community Quality of Care Center în insuficiență cardiacă de către Societatea Europeană de Cardiologie ma voi concentra asupra acestei categorii de pacienți pentru a realiza diagnosticul precoce și managementul acestei patologii conform standardelor europene. În ultimii ani, din cauza îmbătrânirii populației și, de asemenea, a creșterii poverii comorbidităților, a existat o prevalență în creștere a insuficienței cardiace. Au existat modificări semnificative în clasificarea dar și abordarea tratamentului în insuficiența cardiacă. Datorită acestei schimbări, îmi propun ca proiect de cercetare studiul insuficienței cardiace incluzând aspecte de evaluare a riscului dar și strategii de management al bolii.

Având în vedere faptul că fac parte din Centrul de Diagnostic și Tratament al Amiloidozei din cadrul Spitalului Municipal de Urgență Timișoara, unde implementăm programul național de tratament pentru amiloidoza cu transtiretină îmi propun să dezvoltăm cercetările acestei patologii și să colaborez cu alte Centre europene de insuficiență cardiacă și de tratament al amiloidozei.

Colaborarea cu colegii care sunt implicați în tratamentul patologiei oncologice în vederea dezvoltării cercetării în domeniul cardio-oncologiei reprezintă pentru mine un alt obiectiv. Pentru studenții doctoranzi pe care intenționez să-i coordonez, voi încerca să aliniez temele de cercetare ale acestora cu obiectivele mai largi ale centrului nostru de cercetare, să propun cursuri post-universitare cu colaborare multidisciplinară.

În calitate de medic cardiolog, ca proiect de dezvoltare profesională aș dori să dobândesc o expertiză avansată în ecografie cardiacă și pulmonară prin înscrierea la cursuri avansate de ecocardiografie și participarea la ateliere și programe de formare în acest domeniu precum și participarea la conferințe naționale și internaționale.

Ultima parte a lucrării de abilitare cuprinde Bibliografia cu toate referințele bibliografice aferente textului lucrării, precum și Lista cu cele 10 lucrări reprezentative.

**” VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY FROM TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE DOMAIN**



**MULTIMODAL DIAGNOSTIC APPROACHES
ANALYSIS IN CARDIOVASCULAR AND
GASTROINTESTINAL DISEASE**

ABSTRACT

Assistant Professor DANA-ROXANA BUZAȘ, MD, PhD

**Timișoara
2025**

SUMMARY OF THE HABILITATION THESIS

The habilitation thesis entitled "Multimodal Diagnostic Approaches and Biomarker Analysis in Cardiovascular and Gastrointestinal Diseases" summarizes the main scientific, academic, and professional contributions achieved following the completion of my doctoral studies at the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy from Timișoara. It also outlines the development plans for my teaching and academic career.

The habilitation thesis is divided into three main sections, which present the most significant accomplishments as well as the career development plan, as follows:

1. Scientific Achievements
2. Academic Achievements
3. Professional Achievements
4. Career Development Plan
5. Bibliographical References related to the content of the first section.

My foundational training in internal medicine has enabled me to conduct the research in two main directions, focusing both on cardiology and gastroenterology. Thus, the first section is divided into two large chapters that represent these two primary research directions.

The first chapter, dedicated to the field of cardiology, is structured into nine subchapters. These focus on the scientific activities conducted in this field, which have materialized in the publication of studies exploring both the molecular mechanisms involved in cardiovascular diseases and the predictive value of various biological or echocardiographic markers in cardiovascular pathology.

The first three subchapters focus on evaluating hyperuricemia as a cardiovascular risk factor and its relationship with hypertension, arterial stiffness, renal function, and heart failure. A national study conducted on a representative sample of the Romanian population assessed these relationships, particularly in the context of an aging population.

Further research explored the impact of physical training and dietary patterns on arterial stiffness (quantified by pulse wave velocity) as a cardiovascular risk factor in healthy individuals. Subjects practicing aerobic exercise and a healthy diet had a significantly reduced value of these arterial stiffness parameters, subchapter 1.1.4 comprising the results obtained from this analysis.

The interrelationship between cardiovascular and renal pathology was studied by evaluating the impact of hypertension and atherosclerosis on renal flow through elastography and by evaluating the predictive role of Doppler ultrasound for cardiovascular events in patients with advanced chronic kidney disease or on hemodialysis who have a significantly increased risk of developing major cardiovascular events.

The research in subchapter 1.1.7 forms the basis for guideline updates regarding the treatment of acute coronary syndromes. Rivaroxaban at a dose of 2.5 mg administered twice daily was evaluated in comparison to the combination of rivaroxaban at the same dose with aspirin for the secondary prevention of cardiovascular events. Low-dose rivaroxaban in combination with aspirin demonstrated a significant reduction in these outcomes, as well as major bleeding events, in patients with stable atherosclerotic disease compared to those who received aspirin alone.

Subchapter 1.1.8 includes a review related to the nuclear factor kappa B (NF- κ B) transcription factor as well as the involvement of microRNAs (miRNAs) in atherosclerotic disease describing the key molecular mechanisms implicated in cardiovascular diseases and atherosclerotic plaque progression. It has been suggested that miRNAs may be involved in the complex process of plaque vulnerability. This paper describes the most important molecular mechanisms involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the progression of atheromatous plaque, which include NF- κ B-dependent molecular mechanisms. Numerous molecular reactions triggered by NF- κ B are involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Furthermore, miRNAs play a significant role in the initiation and worsening of certain cardiovascular pathologies, with a potential role as biomarkers for the early evaluation of cardiovascular diseases. Additionally, in the future, miRNAs could be used as targets for molecular therapy to block the mechanisms responsible for inducing cardiovascular diseases.

These findings suggest that miRNAs could serve as biomarkers for early cardiovascular disease assessment and potential targets for molecular therapy.

The second chapter of the first part, entitled '*Advances in Imaging Diagnosis and Biomarkers: Exploring Pathologies of the Pancreas and Gastrointestinal Tract*' includes a total of 9 subchapters.

The first three subchapters are dedicated to the role of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in pancreatic and splenic pathology. The included studies showed that CEUS proved to be an accurate method for characterizing pancreatic masses (solid tumours) and for evaluating the presence and extent of necrosis in acute pancreatitis, thus being considered a first-line imaging method for pancreatic lesions. Furthermore, CEUS is an efficient and cost-effective method for diagnosing solid pancreatic lesions, demonstrating a high accuracy of approximately 81%.

Given the current frequent use of oral anticoagulants in cardiovascular pathology, especially in elderly patients who associate treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, subchapter 1.2.4 includes an evaluation of clinical and biochemical differences in patients with upper digestive bleeding of non-variceal origin who were treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs, oral anticoagulants or antiplatelet therapy. The use of NSAIDs and direct oral anticoagulants has been shown to have a more severe bleeding spectrum compared to antivitamin K anticoagulants.

Microscopic colitis has attracted special research interest due to the relapsing and remitting nature of the clinical symptoms. To understand the role and importance of fecal calprotectin, we performed a statistical analysis in patients suffering from chronic diarrhea who were prescribed Loperamide (Imodium) or Budesonide or a combination of both and in whom fecal calprotectin was determined. Elevated levels of fecal calprotectin were associated with an increased frequency of diarrhea episodes and a significant reduction in the quality of life of patients with colitis. The objective of the research in the following chapter was the association between the intestinal microbiome and gallstone disease and proposed to provide insight into the relationship between long-term use of statins for dyslipidemia, gallstone disease and the peculiarities of the intestinal microbiota. Multivariate analysis showed that dysbiosis was a significant independent risk factor for lithiasis in patients treated with statins and emphasized once again that changes in the intestinal microbiota play an important role in the development of this pathology and that it should be taken into account, even in patients with a normal lipid profile. The last subchapter integrates aspects related to digestive and cardiac pathology, evaluating the importance of liver

damage markers in patients with heart failure by correlating the FIB-4 score, left ventricular ejection fraction and the value of N-terminal natriuretic peptide.

Chapter 1 also includes chapters of books, treatises, and monographs published as co-authors and participation in clinical studies.

As of 28.05.2025, the statistics of my scientific publications are as follows: a total of 40 publications indexed by Clarivate-Web of Knowledge, with 1771 citations in Web of Science, 2185 in Scopus citations, 400 in Google Academic citations and with a Hirsch Index 6 (Web of Science) respectively 7 and 10 (Scopus, Google Academic).

Chapter 2 includes my academic career, the main teaching materials developed, the bachelor's theses conducted, as well as the continuing medical education courses I participated in as a lecturer and the projects in which I was involved as a member, but also my contribution by participating in entrance exams, license, promotion or for obtaining the title of specialist/primary internal medicine physician. In 2009, as a PhD student and already an internal medicine specialist, I began my career as a teaching assistant in the Medical Semiology I Discipline of the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy in Timișoara. I defended my doctoral thesis in 2011, so that in 2019, I was promoted to Lecturer after passing a competitive exam. In 2022, I passed the competition and since then I have been working as a University Associate Professor in the same discipline.

Chapter 3 of the thesis includes my professional activity since graduating from the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy in 2003. After passing the residency exam, I began training in the internal medicine specialty at the Municipal Emergency Clinical Hospital, the place where I first came into contact with medical semiology. In 2008, I took the internal medicine specialist exam and in the same year, I passed the general ultrasonography competency exam. Starting in 2012, I worked as a specialist in the Medical Clinic of the Timișoara Municipal Clinical Emergency Hospital and enrolled in the second residency in cardiology at the Institute of Cardiovascular and Heart Diseases of Timișoara, obtaining the title of cardiologist in 2016. Also in 2016, I became senior consultant in internal medicine. During 2019-2021, together with colleagues from the Timișoara Municipal Clinical Emergency Hospital, in partnership with colleagues from the Békés Regional Hospital Hungary, I was a part of the project "Cross-border cooperation in the prevention and complex treatment of cardiovascular and peripheral vascular

diseases in Békés - Timiș counties", Acromin: Team – Cardio – Prevent, eMS Code: ROHU396 through the Interreg V-A Romania-Hungary program, whose objective was the prevention, early diagnosis and treatment of cardiovascular and peripheral vascular diseases for the benefit of the population in the Timiș-Békés area awarded "The medical team of the year" at the Romanian Healthcare Awards 2020.

In 2024, I obtained the certification from the European Resuscitation Council for Immediate Life Support.

The fourth chapter outlines my future academic, scientific, and professional goals. Regarding my academic and scientific plans, I intend to continue developing the Hemostaseology Course, introduced in 2024/2025 at Medical Semiology I discipline, teaching these essential aspects of hemostasis that underlie many pathologies is indispensable knowledge for a doctor with adequate training, regardless of specialization, therefore, attracting as many students as possible to this course and also developing it, is one of my objectives.

Given my personal interest in cardiology and in particular in heart failure, as well as the fact that we have completed the necessary steps our Clinic has been accredited as a Community Quality of Care Center in heart failure by the European Society of Cardiology, I will focus on heart failure research, given the increasing prevalence due to aging and comorbidities, aligning management strategies with European guidelines.

Considering the fact that I am part of the Amyloidosis Diagnostic and Treatment Center within the Timișoara Municipal Emergency Hospital, where we implement the national treatment program for transthyretin amyloidosis, I propose to expand my research on transthyretin amyloidosis as part of this center, collaborating with European heart failure and amyloidosis centers.

Collaborating with colleagues involved in oncological pathology to develop research in the field of cardio-oncology is another goal for me. For the PhD students I intend to coordinate, I will try to align their research topics with the broader objectives of our research center, to propose postgraduate courses with multidisciplinary collaboration. As a cardiologist, as a professional development project I would like to acquire advanced expertise in cardiac and pulmonary ultrasound by enrolling in advanced echocardiography courses and attending national workshops and international training programs in this field as well as participating in national and international conferences.

The last part of the habilitation thesis includes the bibliography with all references related to the text of the thesis, as well as a list of the 10 representative papers.