

CONTENT HIGHLIGHTS:

Iana Baranetchi, Viorel Prisacari

Risk factors of septic-purulent nosocomial infections in traumatology and orthopaedics.
Transversal descriptive study



Categoria C (hotărârea CSSDT/CNAAN nr. 224 din 01.10.2015)
înregistrată la IBN/IDSI la 16.11.2015



GROPRINOSIN®

inozine pranobex, 500mg

Creat pentru a învinge virușii!

PREPARAT IMUNOMODULATOR CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ



Nr. 14425 din 18.08.2009

- **preîntâmpină și stopează dezvoltarea infecției virale**
- **scade gravitatea simptomatologiei și perioada de boală**
- **restabilește imunitatea și scade numărul complicațiilor**



GEDEON RICHTER

METROMICON FORTE ovule N7

Metronidazol 750 mg + Miconazol nitrat 200 mg

Terapie de elecție în:

- vaginoza bacteriană cu sau fără candidoză
- vaginita tricomoniatică



METROMICON FORTE - asociere a două substanțe active incluse în ghidurile actuale de tratament a infecțiilor vaginale

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Se administrează vaginal câte un ovul o dată pe zi, seara, timp de 7 zile. În caz de vaginite recidivante sau vaginite rezistente la tratament se administrează câte un ovul o dată pe zi, seara, timp de 14 zile.

REAȚII ADVERSE

Tulburări gastrointestinale: durere și spasme abdominale, gust metalic în gură, xerostomie, constipații, diaree, inapetență, greață, vomă. **Tulburări ale sistemului nervos:** cefalee, dereglări de coordonare (ataxie), neuropatie periferică (la administrarea îndelungată), convulsii. **Tulburări psihice:** neliniște, labilitate emoțională. **Tulburări acustice și vestibulare:** vertij. **Tulburări hematologice și limfatice:** leucopenie. **Tulburări ale sistemului imunitar:** reacții alergice (erupții cutanate, inclusiv urticarie). **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** iritație (arsuri, prurit), îndeosebi la începutul tratamentului, care însă nu necesită sistarea tratamentului și este determinată de acțiunea medicamentului asupra mucoasei vaginale inflamate. În caz de iritație severă tratamentul va fi sistat.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la componentele medicamentului; epilepsie; porfirie; dereglări severe ale funcției hepatice; I-ul trimestru de sarcină; perioada de lactație; vârsta sub 18 ani (la virgine).

ADMINISTRAREA ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA DE ALĂPTARE

Medicamentul este contraindicat în I-ul trimestru de sarcină. În al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină poate fi administrat în cazul când beneficiul scontat pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. La necesitatea administrării medicamentului în perioada de lactație se va întrerupe alimentația la sân, reluându-se peste 24–48 ore după finisarea tratamentului.

Certificat de înregistrare nr. 19041 din 20.03.2013

www.farmaprim.md

MD-4829, Republica Moldova, r-nul Criuleni, sat. Porumbeni, str. Crinilor, 5.
Tel.: (+373 22) 28-18-45, Fax: (+373 22) 28-18-46. e-mail: info@farmaprim.md

REMELOX supozitoare rectale N10

Meloxicam 7,5 mg; 15 mg

Inflamația și durerea nu mai e o problemă



Acțiune prolongată

Selectivitate înaltă

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Administrarea rectală (aduți): 1 supozitor (15 mg) o dată în zi sau 1 supozitor (7,5 mg) de 1-2 ori în zi.

Administrarea combinată: doza maximă nictemerală de meloxicam administrată în formă de comprimate și supozitoare nu trebuie să depășească 15 mg.

REAȚII ADVERSE

Din partea sistemului hematopoietic: frecvent - anemie, leucopenie, trombocitopenie. Din partea sistemului respirator: mai puțin frecvent - bronhospasm (la pacienții cu „triada aspirinică”). Din partea tractului gastrointestinal: frecvent - grețuri, vomă, diaree, dureri abdominale, constipație. Din partea sistemului cardiovascular: mai puțin frecvent - edeme periferice, creșterea tensiunii arteriale, palpitații, bufeuri. Din partea sistemului nervos central: frecvent - cefalee și vertij, somnolență, acufene. Din partea sistemului urinar: mai puțin frecvent - modificarea indicilor funcției renale (concentrație sporită de creatinină și/sau uree în sânge). Din partea aparatului vizual: mai puțin frecvent - conjunctivită, dereglarea acuității vizuale. Dermatologice: frecvent - prurit, urticarie, fotosensibilitate. Reacții alergice: mai puțin frecvent - edem angioneurotic, reacții de hipersensibilitate de tip imediat, inclusiv cele anafilactice și anafilactoide.

CONTRAINDICAȚII

Hipersensibilitate la produs (inclusiv la AINS din alte grupe); sîngerare sporită (inclusiv hemoragii din TGI); insuficiență hepatică severă; insuficiență renală severă; copii și adolescenții sub 15 ani; sarcină; perioada de alăptare.

ADMINISTRAREA ÎN SARCINĂ ȘI PERIOADA DE ALĂPTARE

Produsul nu se administrează în perioada de sarcină și alăptare. În timpul tratamentului alăptarea se întrerupe.

Certificat de înregistrare nr. 18487; nr. 18488 din 22.12.2012

www.farmaprim.md

MD-4829, Republica Moldova, r-nul Criuleni, sat. Porumbeni, str. Crinilor, 5.
Tel.: (+373 22) 28-18-45, Fax: (+373 22) 28-18-46. e-mail: info@farmaprim.md

SUMAR

CONTENT

	EDITORIAL		EDITORIAL
	Adrian Belii	5	Adrian Belii
Între „oficial” și realitate – atitudinea și... ignoranța noastră			Between „official” and reality – our attitude ... and ignorance
	ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES
	Olga Belic	7	Olga Belic
Variante ale arterei lienale în investigații panaortografice			Splenic artery variations in panaortographic investigations
	Iana Baranetchi, Viorel Prisacari		Iana Baranetchi, Viorel Prisacari
Factori de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil traumatologie și ortopedie. Studiu descriptiv transversal		15	Risk factors of septic-purulent nosocomial infections in traumatology and orthopaedics. Transversal descriptive study
	Eugen Melnic		Eugen Melnic
Profilul hormonal al adenoamelor hipofizare în Republica Moldova		28	Hormonal profile of pituitary adenomas in Republic of Moldova
	Olga Caraiani, Evelina Lesnic, Constantin Iavorschi		Olga Caraiani, Evelina Lesnic, Constantin Iavorschi
Particularități de diferențiere a specificității infiltratelor pulmonare cu evoluție trenantă: studiu prospectiv, comparativ pe serie de cazuri		39	Differentiating peculiarities of the specificity of pulmonary infiltrates with slow evolution: prospective, comparative, case series study
	Andrei Pîrgari		Andrei Pîrgari
Efectul ozonului medical asupra nivelului seric al markerului superoxid dismutaza în tratamentul complex al parodontitelor marginale cronice		47	The effect of medical ozone on the serum level of the superoxide dismutase marker during the complex treatment of chronic marginal periodontitis
	Tatiana Porosencova		Tatiana Porosencova
Distribuția microbiotei parodontopatogene la pacienții cu pierdere minimă de țesut parodontal: studiu transversal		56	Distribution of periodontal pathogen microbiota in patients with minimal loss of periodontal tissue: a cross-sectional study
	Vitalii Ghicavii		Vitalii Ghicavii
Plasmo-vaporizarea bipolară în tratamentul patologiilor sclerozante ale colului vezicii urinare: studiu prospectiv, pe serie de cazuri		63	Bipolar plasma-vaporization in the treatment of sclerotic pathologies of urinary bladder neck: a prospective, case series study
	Lilian Nistor		Lilian Nistor
Aspecte etiologice și patogenetice în disfuncția temporomandibulară: sinteză de literatură		70	Etiological and pathogenic aspects of the temporomandibular dysfunction: a review
	PREZENTARE DE CAZ		CASE REPORT
	Serghei Suman, Ala Suman		Serghei Suman, Ala Suman
Comunicările fascio-celulare după ruptură de trahee. Prezentare de caz cu comentariu anatomoclinic și analiza literaturii		77	Fascio cellular communications after tracheal rupture. Case report with anatomoclinical comments and literature review

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Doina Rusu, Oxana Munteanu, Eugenia Scutaru, Vladimir Vataman Hemoptizie în perioada postpartum	88	IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Doina Rusu, Oxana Munteanu, Eugenia Scutaru, Vladimir Vataman A postpartum hemoptysis
RECENZII DE CARTE Stanislav Groppa Recenzie la seria de culegeri de cursuri (Autori: <i>Ilia Catereniuc, Teodor Lupașcu</i>)	92	BOOK REVIEWS Stanislav Groppa Review to the series of lectures' collections (Authors: <i>Ilia Catereniuc, Teodor Lupașcu</i>)
Viorel Nacu <i>Olga Belic</i> . Variabilitatea elementelor neurovasculare ale complexului spleno-ligamentar	94	Viorel Nacu <i>Olga Belic</i> . Variability of neurovascular elements in the spleno-ligamental complex
Jana Bernic <i>Angela Ciuntu</i> . Sindromul nefrotic la copii. Aspecte clinico-paraclinice și tratament	96	Jana Bernic <i>Angela Ciuntu</i> . Nephrotic syndrome in children. Clinical and paraclinical aspects and treatment
Ghidul autorului	98	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	107	Cover letter
Declarația autorilor	108	Authorship statement

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

Fondator:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Redactor-șef:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Tatiana Jechiu, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

biroul 407, blocul Administrativ, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

Categoria C (hotărârea comună

a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015) Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 2015

Bilingual edition: Romanian, English

Founder:

Public Institution Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

Editor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belii, Romanian redactor
Tatiana Jechiu, English redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 290 din 01 august 2014

Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

LOCAL EDITORIAL BOARD („NICOLAE TESTEMITANU” STATE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY OF REPUBLIC OF MOLDOVA)

Balica Ion, PhD, associate professor

Bendelic Eugen, PhD, university professor

Bețiu Mircea, PhD, associate professor

Botnaru Victor, PhD, university professor

Catereniuc Ilia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

Corcimaru Ion, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

Ghicavâi Victor, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

Hotineanu Vladimir, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

Opopol Nicolae, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

Prisacari Viorel, PhD, university professor, correspondent member of ASM

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuca Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

Zota Ieremia, PhD, university professor, correspondent member of ASM

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)

Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers University, Angers, France)

Bruhl Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)

Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)

Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Giessen, Germany)

Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel)

Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)

Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania)

Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania)

Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)

Todiraș Mihail, PhD, scientist (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany)

Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National University of Medicine, Odessa, Ukraine)

LYSOBACT®

Efect terapeutic complex -
antibacterian, antiviral, analgezic, antiinflamator local

Tratează în mod natural procesele inflamatorii ale mucoasei
cavității bucale și a faringelui.

Conține Lizozim - factor natural de protecție a organismului
de prima linie.

Crește imunitatea locală.

Combinăție unică
lizozim 20 mg
piridoxină 10 mg
utilizată pe parcursul
a trei decenii



Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări
neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului

EDITORIAL

Între „oficial” și realitate – atitudinea și... ignoranța noastră

Specia umană conviețuiește dintotdeauna cu zeci de mii de specii de microorganisme, care constituie microbiomul uman – bacterii, viruși, fungi și arhea. Proiectul microbiomului uman (engl. *Human Microbiome Project*), început în anul 2012, și care reunește, cel puțin, 200 de cercetători din peste 80 de țări, are misiunea de a face cunoștință mai îndeaproape cu „conviețuitorii” noștri. Astfel, s-a constatat că, numărul bacteriilor care trăiesc în interiorul sau pe suprafața corpului nostru depășește de 10 ori numărul celulelor umane (10^{13} vs. 10^{14}). Raportul dintre numărul genelor umane și celor microbiene, parte a microbiomului uman, este de 1:1000. Această colecție de microorganisme, care reprezintă între 1 și 3 procente din masa corporală, de obicei, nu este dăunătoare și este esențială pentru menținerea vieții, influențării comportamentului și supraviețuirii umane ca specie biologică.

Era antibioticelor și a spitalelor a dereglat echilibrul biologic crud, nemilos, dar, totodată, fin, dintre speciile menționate. Fără îndoială, spitalele și antibioticele salvează zeci de milioane de vieți, anual. În consecință, pentru a supraviețui, microorganismele iau și ele măsurile respective. În ultimul timp, cel mai eficient, ele luptă cu noi cu... propriile noastre arme, utilizând, în acest sens, pe lângă antibiotice și dezinfectante, față de care devin (multi)rezistente, arhitectura spitalicească, rețelele inginerești, dispozitivele medicale, cultura instituțională, circuitele clinice, mâinile personalului și în aceeași măsură datele din rapoartele oficiale...

În studiul lui Baranetchi I. și Prisacari V. (2016), publicat în numărul curent al MJHS [1], este abordată problema factorilor de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil traumatologie și ortopedie. Studiul s-a bazat pe un lot impresionant, de 3011 cazuri tratate, și a reușit să atingă scopul propus. Au fost (re)confirmate ipoteze, fapte, au fost descoperite aspecte noi. Or, au fost identificați o serie de factori, care generează un risc sporit de infecții nosocomiale: intervenția chirurgicală de urgență, durata și tipul intervenției, proporționalitatea cu vârsta, prezența comorbidităților, internarea în unitatea de terapie intensivă, frecvența pansamentelor ș. a. Importanța și rolul acestor factori a fost discutată în timpul reuniunilor științifice și va mai fi dezbătută, periodic, și de acum încolo. De aceea, atenția o voi focaliza asupra unui aspect, constatat și menționat de autori, dar care riscă să treacă neobservat de cititori, pentru că... este pretutindeni.

Citez din [1]: „Numai din motive de neînregistrare obiectivă, impactul negativ al infecțiilor nosocomiale nu este estimat la justa lui valoare. Totodată, s-a demonstrat prin metoda retros-

EDITORIAL

Between „official” and reality – attitude and... and ignorance

The human species has always lived together with thousands of microorganisms that make human microbiome – bacteria, viruses, fungi and archaea. The project of the human microbiome (*Human Microbiome Project*), that started in 2012 and unifies at least 200 researchers from over 80 countries, has the mission of...getting to know better whom we live with. This way it was settled that the number of bacteria that lives inside us or on the human body's surface is 10 times bigger than the number of human cells (10^{13} vs. 10^{14}). The ratio between the number of human microbial genes, part of the human microbiome, is 1:1000. This collection of microorganisms, that represents between 1 and 3 percent of our body weight, is usually harmless and is essential for life maintaining, influences our behavior and human survival as a biological species.

Antibiotic and hospital era has disrupted the cruel but fine biological equilibrium between the mentioned species. Doubtlessly, hospitals and antibiotics save millions of lives each year. In consequence, in order to survive, microorganisms take measures as well. Lately, in a most efficient way, they fight with us...using our own weapons, besides antibiotics and disinfectant to which they become (multi)resistant: hospital architecture, engineer network, medical devices, institutional culture, clinical circuits, staff hands and data from official reports...

The research of Baranetchi I. and Prisacari V. (2016), published in this very issue of MJHS [1] is dedicated to the problem of risk factors in developing of septico-purulent nosocomial infections among traumatology and orthopedic patients. The study was based on an impressive number of patients, 3011 cases treated, and achieved its goal. Hypothesis and facts have been re-confirmed, new aspects have been discovered. Thus, a series of factors have been identified, that generate a high risk for nosocomial infections: emergency surgery, duration and type of surgery, age, comorbidities, ICU admission, dressing change frequency and others. Importance and the role of these factors was discussed during scientific meetings and will be periodically discussed from now on. That is why I will focus my attention on one aspect (established and mentioned by the authors, but which may be omitted by readers) because it is... far and wide.

I quote from [1]: “Only because of the lack of an objective registration NI are not appreciated at their true value. At the same time, it is demonstrated, using retrospective methods, that only 9-10% of real morbidity caused by SPNI is officially registered. Annually, in Chisinau, there are about 1000-1500 registered cases of septic-purulent nosocomial infections [1]. There-

pectivă, că, oficial, se înregistrează doar 9-10% din morbiditatea reală prin infecții septico-purulente nosocomiale. Anual, în mun. Chișinău se înregistrează circa 1000-1500 de cazuri de infecții septico-purulente nosocomiale. Așadar, în realitate, morbiditatea prin infecții septico-purulente este subestimată cu cel puțin 10-11 ori și constituie 11.000-16.000 de cazuri anual. Un calcul preventiv a demonstrat că, paguba economică anuală în urma infecțiilor septico-purulente nosocomiale, numai în mun. Chișinău, constituie nu mai puțin de 16-23 mln lei, fără constatarea cazurilor letale și remunerarea suplimentară a muncii personalului”.

Un procent similar de neraportare se atestă și în cazul producerii reacțiilor adverse severe, și în cazul constatării defectelor consumabilelor medicale, și în cazul incidentelor, accidentelor și nonconformităților. Lista raportărilor neobiective poate fi continuată încă pe mult spațiu editorial. Datele, devenite ”oficiale”, dar care sunt departe de realitate, nu permit efectuarea de analize corecte, formularea de prognoze pertinente, propunerea de soluții eficiente de către analiștii și decidenții sistemului de sănătate. Realitatea, însă, se întoarce ca un bumerang, daunele fiind, în primul rând, exprimate în mii de decese, cu siguranță evitabile, pe an, în Republica Moldova.

Care ar fi soluția în acest caz? Bineînțeles, o... reformă.

Cele mai eficiente reforme sunt și cele mai simple de realizat din punct de vedere tehnic și conceptual. Ele nu sunt deloc costisitoare, iar impactul lor este imediat și vizibil. Dar, aceste reforme constau în modificarea de atitudine, de obișnuințe, debarasarea de obediență, frică sau de ignoranță. Nu cred că există vre-un lucrător al sistemului de sănătate, care să nu știe că dezinfectarea mâinilor cu soluție antiseptică până la și după contactul cu pacientul sau ambianța lui, reduce cu 80% riscul de infecție nosocomială.

De faptul producerii (existenței) cazurilor „raportabile”, dar neraportate, cu atât mai mult.

Dar, menținerea atitudinii, obișnuințelor actuale sau ignoranței față de igiena mâinilor și de raportarea obiectivă a fiecărui caz produs va întreține, încă mult timp înainte, perpetuarea infecției nosocomiale și a siguranței pacienților.

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.
Redactor-șef

Referințe / references

1. <http://hmpdacc.org/overview/about.php> (Accesat pe 30 mai 2016).
2. Baranetchi I., Prisacari V. Factori de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil traumatologie și ortopedie. Studiu Transversal. *MJHS*, 2016; 8(2): 15-27.

fore, in reality, morbidity caused by septic-purulent infections is underestimated by at least 10-11 times and is 11000-16000 of cases per year. A preventive calculation showed that annual economic damages from septic-purulent nosocomial infections exceed 16-23 million lei only in Chisinau municipality, without detection of fatal cases, additional remuneration for employees”.

A similar percentage of non-reporting is attested as well in cases of severe adverse reactions, cases of defective medical supplies, cases of incidents, accidents and noncompliances. The list of non-objective reports can continue on lots of editorial space. Data that became “official”, but is far from reality, doesn’t allow us to make correct analysis, impertinent prognosis, offer efficient solutions by analysers and decision makers from the medical system. Reality, however, returns as a boomerang, and losses being expressed in the first place by thousands of deaths that could be avoided each year in the Republic of Moldova.

What is the solution? The solution is, certainly, a...reform.

The most efficient reforms are the easiest to make from the technical and conceptual point of view. Reforms are not expensive at all, but their impact is immediate and visible. Yet, these reforms consist in attitude and habit modification, getting rid of obedience, fear or ignorance. I don’t think there is a single employee of the medical system that doesn’t know that hands disinfection before and after patient (or its ambience) contact reduces the risk of nosocomial infection by 80%.

Not to mention cases that are “reportable” but are both reported.

Persistence of attitude, actual habits or ignorance regarding hands hygiene and regarding objective report of all cases will maintain, long time ahead, the stringency of nosocomial infections and patients’ safety.

Adrian Belii, PhD, university professor
Editor-in-chief

ARTICOL DE CERCETARE

Variante ale arterei lienale în investigații panaortografice

Olga Belic¹

¹*Catedra de anatomie a omului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Olga Belic, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de anatomie a omului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: olga.belic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Actualele cercetări au drept scop elucidarea aprofundată a unor proprietăți individuale, de sex, de vârstă și de ramificare ale arterei lienale la om.

Ipoteza de cercetare

Studierea particularităților structurale individuale, de ramificare ale arterei lienale la om în relație cu sexul și vârsta subiecților, și care ar putea fi luate în considerare în intervențiile chirurgicale.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost identificate diferențe semnificative la apariția vaselor primare în mod de bifurcație, trifurcație și tetrafurcație, în funcție de sex și vârstă. Rezultatele obținute pot avea valoare aplicativă în chirurgia practică, în special, în cazul leziunii traumatiche a splinei.

Rezumat

Introducere. Nivelul înalt de dezvoltare al chirurgiei abdominale, de creștere al numărului intervențiilor operatorii, inclusiv pe splină, necesită informație amplă privind morfologia vaselor lienale în contextul variabilității individuale. Din aceste considerente, a fost realizat un studiu de identificare a variantelor structurale și topografice individuale.

Material și metode. Variantele traiectului arterei lienale, a valorilor unghiurilor de ramificare în relație cu vârsta și sexul, au fost studiate pe 95 de panaortograme.

Rezultate. Artera lienală, în majoritatea cazurilor, are traiect ușor curbat sau sinuos accentuat. Bifurcația arterei lienale a fost înregistrată la 82 de pacienți, trifurcația – la 10 pacienți. În trei cazuri, artera lienală era ramificată în patru vase primare.

Concluzii. Panaortografia, la fel ca și metodele macromezoscopice de confecționare a pieselor, pune în evidență variabilitatea individuală a traiectului și ramificării arterei lienale la om.

Cuvinte cheie: splina, artera lienală, variabilitatea individuală.

RESEARCH ARTICLE

Splenic artery variations in panaortographic investigations

Olga Belic^{1*}

¹*Chair of human anatomy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Olga Belic, PhD, associate professor

Chair of human anatomy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: olga.belic@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The goal of the current study is to reveal some of the individual characteristics such as sex, age and branching of the splenic artery in humans.

Research hypothesis

To study the structural and individual particularities of the splenic artery branching patterns in humans due to sex and age of the subjects which may be taken in consideration in surgical interventions.

Article's added novelty on this scientific topic

We identified significant differences in the modality of appearance of primary vessels, in their bifurcation, trifurcation and tetrafurcations depending on the sex and age. The obtained results can have importance in surgical practice inclusively in traumatic lesions of the spleno-ligamental complex in humans.

Abstract

Introduction. The advances in abdominal surgery increase in the number of surgical procedures, including on the spleen made it necessary to have more profound information about the morphology of splenic arteries in the context of their individual variability. Taking all this in consideration we performed a study to identify individual structural and topographical variants.

Material and methods. We studied the variation in the trajectory of splenic artery, their angle of ramification depending on the age and sex in 95 panaortograms.

Results. In the majority of cases the splenic artery slightly bent or accentuated sinous. The bifurcation of splenic artery was seen in 82 patients, trifurcation – in 10 patients. In three cases the splenic artery divided in four primary vessels.

Conclusions. Panaortographic method, as well as macromezoscopic methods of splenic vessels cast preparation highlights individual variability of splenic artery branching pattern in humans.

Key words: spleen, splenic artery, individual variability.

Introducere

Variabilitatea vaselor sangvine ale complexului spleno-ligamentar prezintă interes în intervențiile operatorii atât urgente, cât și în cele planificate, în special, la etapa actuală, în legătură cu frecvența în continuă creștere a leziunilor traumatiche ale splinei. E știut că splinorafia deseori se asociază cu hemoragie abundentă din parenchimul lezat chiar după aplicarea suturilor. Acest pericol poate fi redus prin lărgirea gamei de substanțe hemostatice, cât și perfecționarea tehnicilor respective. Cea din urmă necesită o cunoaștere cât mai bună a particularităților structurale ale vascularizației splinei, a raporturilor spațiale ale vaselor cu organele adiacente splinei și posibilitățile restabilirii căilor colaterale de circulație sangvină în afectarea sursei principale.

Cea mai valoroasă suplimentare a studiilor fundamentale, realizate prin disecție anatomică, sunt rezultatele investigațiilor intravitale. În cazul vizat, este vorba despre panaortografie. În cercetările medico-biologice neurovasculare, temelie de nezdruccinat rămân piesele (macro- și mezoscopice), confecționate prin disecție anatomică fină. Ele pot fi verificate, precizate de nenumerate ori – de la origini până la extrema terminală și invers. Interpretarea imaginilor intravitale, indiferent de modalitatea obținerii lor (radiografic, ultrasonic, computer-tomografic, laparo- sau endoscopic ș.a.), necesită o pregătire mai profundă, bazată pe cercetări fundamentale, alias, pe material cadaveric. Și totuși, lucrând cu pacienții, particularitățile structurale ale substratului morfologic trebuie confruntate cu informație similară, obținută pe material cadaveric. Cele menționate se referă și la investigațiile panaortografice – fapt, de care s-a ținut cont în actualele cercetări.

Material și metode

Studiul a fost efectuat pe un lot ce cuprinde 95 de panaortograme. Au fost stabilite sursele, numărul, traseul, modalitățile ramificării arterei splenice. Deci, în centrul atenției s-a aflat artera lienală, cu stabilirea incidenței variantelor traiectului ei (rectiliniu, sinuos, spiralat), a valorilor unghiurilor de ramificare, începând cu unghiul format la originea arterei – porțiunea incipientă a arterei lienale și axa longitudinală a aortei, precum și valorile unghiurilor sub care apar ramurile primare ale arterei splenice.

Rezultate

Implicând în actualul studiu aorto-arteriografia abdominală intravitală, firește, în prim-plan, am urmărit scopul de a obține informație cât mai amplă și veridică despre artera lienală – sursă principală de vascularizare a componentelor complexului spleno-ligamentar la om.

Artera lienală, scheletotopic, de obicei, se desprinde de la trunchiul celiac, la limita dintre vertebrele Th_{12} și L_1 .

Pornind de la faptul că artera lienală este cea mai masivă ramură a trepidului lui Halleri și făcând o comparație imaginară între masa ficatului și a splinei, precum și între semnificația fiziologică a acestor organe, e greu de argumentat diferența de calibru a celor două artere – lienală și hepatică, chiar dacă ținem cont și de alte organe vascularizate atât de o arteră, cât și de cealaltă.

Introduction

Variability in blood vessels of spleno-ligamentous complex presents interest during emergency interventions as well as in planned ones; especially at this stage with the growing frequency of traumatic injuries of the spleen. It is known that splenorrhaphy is often associated with excessive bleeding from damaged spleen tissues even after applying sutures. This danger can be reduced by broadening the range of hemostatic materials, and improving these techniques. The latter requires a better knowledge of the structural peculiarities of splenic blood vessels, spatial relationships with adjacent to the spleen organs and possibilities to restore blood circulation if the main source is compromised.

The most valuable supplement to fundamental studies conducted by anatomical dissection, are the results of intravital investigations. In this case we mean panaortographic images. In medical-biological research of neurovascular supply the unshakable basis remain the anatomical pieces (macro- and mesoscopic) made by fine anatomical dissection. They can be checked multiple times – from its origins to the farthest end and vice versa. Intravital imaging interpretation, regardless of how they are earned (radiographic, ultrasonic, computer tomography, endoscopic or laparoscopic et al.), requires a deeper training based on fundamental research, alias on cadaveric material. Yet, working with patients, the structural morphology of the substrate should be compared with similar information obtained from cadaveric material. The aforementioned refers to the panaortographic investigations – something that was taken into account in current research.

Material and methods

The study was conducted on a sample comprising 95 panaortograms. They were established sources, number, route, splenic artery branching arrangements. So the focus was the artery and to establish the incidence of trajectory variations (straight, serpentine, spiral), the angles of branching, since the angle formed at the root of the artery – beginning with the angle between the splenic artery and the longitudinal axis of the aorta, and ending with the angle between the primary branches of the splenic artery.

Results

In the current study involving intravital abdominal aorto-arteriography in order to obtain information as vast as possible and truthful about splenic artery – the main source of blood supply of the components of spleno-ligamentous complex in humans.

Lien artery, scheletotopic usually emerges from celiac trunk line between Th_{12} and L_1 vertebrae.

Taking in consideration that splenic artery is the most massive branch of the tripod's Haller; and drawing a parallel imaginary line between the mass of the liver and spleen, and between the physiological significance of these organs, it's hard to argue the difference in size of the two arteries – splenic and liver, even if we take into account other organs vascularized by one artery, and the other.

Regarding the splenic artery trajectory, it can be character-

În ceea ce privește traiectul arterei lienale, el poate fi caracterizat ca specific vasului vizat, deși, de rând cu aspectul serpiginos al arterei lienale, nu se exclude și cel rectiliniu, cel puțin, pe traseul unor segmente ale ei.

Despre traiectul rectiliniu, în sensul strict al termenului, se poate vorbi când ne referim la aortă și numai în absența unor curburi care nu sunt o raritate pe traiectul aortei. Ramurile ce se desprind de la aorta abdominală, de regulă, nu dispun de traiect rectiliniu. Cele remarcate, poate într-o măsură mai mare, se referă anume la artera lienală.

În marea majoritate a cazurilor, artera lienală se caracterizează printr-un traiect sinuos sau foarte sinuos (Figura 1). Totuși, referitor la vasul vizat, în unele cazuri se poate vorbi despre traiectul lui ușor ondulat sau chiar rectiliniu pe o parte a traseului său. Anume aceste cazuri au fost analizate din totalitatea lotului constituit din 95 de pacienți (42 de bărbați și 53 de femei, cu vârste cuprinse între 17 și 70 de ani).

Analizând materialele aorto-arteriografiei abdominale, ar fi ocazia să pornim de la originea arterei lienale. În marea majoritate a cazurilor, ea se desprinde de la trunchiul celiac sub un unghi de 85° - 95° . În câteva cazuri, s-a înregistrat prezența unui trunchi comun ceva mai lung pentru arterele hepatică comună și lienală, de la care ultima își avea originea. Cea din urmă își schimbă direcția spre stânga sub un unghi care, de obicei, nu depășește 90° . Astfel, indiferent de traiectul arterei lienale – sinuos sau foarte sinuos, ușor ondulat sau pe un anumit traseu al ei, chiar rectiliniu, în centrul atenției s-au aflat porțiunile arterei lienale de la originea sa până la pătrunderea în splină: prin hil sau prin perforarea capsulei lienale.

Deci, revenim la prima porțiune (segment) a arterei lienale, lungimea căreia variază de la caz la caz – între 1,5 cm și 3,5 cm. Captează atenția orientarea spațială a porțiunii incipiente a arterei lienale. Ea variază mult, deși în majoritatea cazurilor – 46 (48,42%) din selecția lotului, primul segment al arterei lienale avea orientare spațială cvasi orizontală. Varianta în cauză a fost înregistrată la 22 (52,38%) de bărbați și la 24 (45,29%) de femei. Rămânând în posesia primului segment al arterei lienale, s-a observat că cel din urmă poate avea și direcție latero-superioară, formând cu peretele lateral stâng al aortei abdominale un unghi, valorile căruia variază între 30° și 75° . Este vorba despre un unghi cu vârful îndreptat distal, iar deschizătura – proximal. Punem accent pe aceste noțiuni terminologice, deoarece uneori nu se concretizează componenta unghiului – vârful sau deschizătura lui, dar numai direcția. Varianta pusă în discuție a fost înregistrată în 34 (35,79%) de cazuri din totalitatea lotului. În funcție de apartenența de sex, cazurile s-au repartizat egal – 17 pacienți și tot atâtea paciente.

Următoarea variantă constă în faptul că porțiunea incipientă a arterei lienale (primul segment), indiferent de lungimea ei, urmează în sens latero-inferior (Figura 2). Deci, cu marginea stângă a aortei ea formează un unghi, la fel, ascuțit, însă vârful lui este îndreptat proximal, iar valorile unghiului, în raport cu varianta precedentă, sunt mai mari – 60° - 80° . Apropo, varianta în cauză este o premisă a variantei arterei lienale cu traiect foarte sinuos și cu un număr crescut de curburi și segmente vasculare mai puțin ondulate, arciforme. Deoarece, îndreptându-se în sens distal, artera lienală trebuie să-și urmeze

rized as a specific to the vessel alone, since the presence of sinuous appearance of the splenic artery does not exclude the straight trajectory, at least in some segments of its route.

About straight trajectory in its strict sense, we can talk when we refer to the aorta, and only in the absence of some curves which are not a rarity in the aorta line. Branches that begin from the abdominal aorta usually do not have straight trajectory. The observed, perhaps in greater refers namely to splenic artery.

In most cases splenic artery is characterized by tortuous or very tortuous trajectory (Figure 1). However, talking about this vessel, in some cases we can say that his path is slightly wavy or even straight in some of its regions. These cases were analyzed in whole in our study that consisted of 95 patients (42 men and 53 women, with the age between 17 and 70 years).

Analyzing materials of abdominal aorto-arteriography should be an opportunity to start from the origin of the splenic artery. In the vast majority of cases it emerges from celiac trunk at an angle of 85° - 95° . In several cases were recorded presence of a slightly longer common trunk for common hepatic and splenic arteries. The latter shifted to the left at an angle which usually does not exceed 90° . Thus, whatever trajectory the splenic artery has – sinuous or very tortuous, slightly wavy or even straight in some of its parts in the spotlight were all of the portions of splenic artery from its origins to the hilum or perforation of splenic capsule.

So back to the first part (segment) of the splenic artery, the length of which varies from case to case – between 1.5 cm and 3.5 cm. Captures the attention spatial orientation of the early portion of the splenic artery. It varies widely, although in most cases – 46 (48.42%) of the selected group first segment of the splenic artery had almost a horizontal spatial orientation. The variant was recorded in 22 (52.38%) men and 24 (45.29%) women. The latter segment may have lateral-superior direction, forming with the left lateral wall of the abdominal aorta an angle which varies between 30° and 75° . It is an angle the tip of which is pointing distal and the opening of the angle – proximal. We focus on this terminology, since sometimes the tip and the opening of the angle is not specified in the literature but only its direction. This variant was recorded in 34 (35.79%) cases. According to their sex, cases were distributed equally – 17 patients males and 17 females.

The next variant is that portion of the first part of splenic artery (first segment), regardless of its length, follows the lateral-inferior direction (Figure 2). So it forms with the left edge of the aorta an angle, also sharp, but its tip is directed proximally and angle in comparison to the previous variant is bigger – 60° - 80° . By the way, this type is a premise variant of the splenic artery with very tortuous paths and with an increased number of curves and vascular segments that are less undulating and are arciform. This is due to the fact that moving to distal end, the splenic artery must follow the lateral-superior direction – toward the splenic hilum. This variant, of course, is associated with a greater length of the artery compared to the previous versions.

Regardless of the spatial orientation of the first segment of

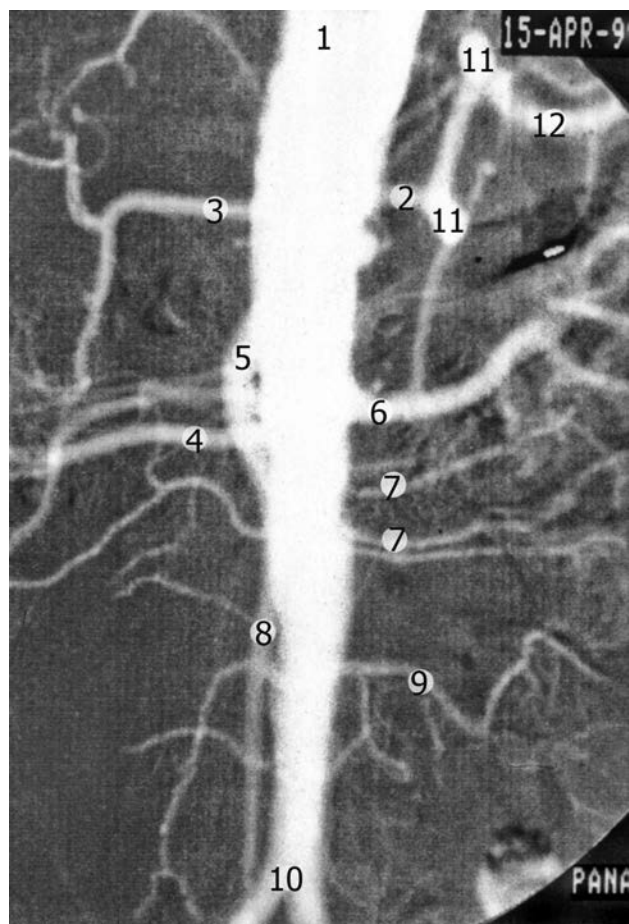


Fig. 1 Panaortogramă abdominală. Aorta abdominală rectilinie. Artera iliacă comună stângă se proiectează pe aceeași linie cu aorta abdominală. Observația nr. 52, femeie, 47 de ani. 1 - *pars abdominalis aortae*; 2 - *a. lienalis*; 3 - *a. hepatica communis*; 4 - *a. renalis dextra*; 5 - *a. mesenterica superior*; 6 - *a. renalis sinistra*; 7 - *rr. intestinales*; 8 - *a. mesenterica inferior*; 9 - *a. colica sinistra*; 10 - *bifurcatio aortae*; 11 - curburi bruște ale arterei lienale; 12 - segment arcuat al arterei lienale.

Fig. 1 Abdominal panaortogram. Rectilinear abdominal aorta. Left common iliac artery projecting in line with the abdominal aorta. Panaortogram no. 52, female, 47 years. 1 - *pars abdominalis aortae*; 2 - *a. lienalis*; 3 - *a. hepatica communis*; 4 - *a. renalis dextra*; 5 - *a. mesenterica superior*; 6 - *a. renalis sinistra*; 7 - *rr. intestinales*; 8 - *a. mesenterica inferior*; 9 - *a. colica sinistra*; 10 - *bifurcatio aortae*; 11 - sudden curves of lien artery; 12 - arcuate segment of the splenic artery.

calea în direcție latero-superioară - spre hilul lienal. Varianta în cauză, firește, se asociază cu o lungime mai mare a arterei lienale în comparație cu variantele precedente.

Indiferent de orientarea spațială a primului segment al arterei lienale, mai aproape sau mai departe de fața stângă a aortei, este poziționată prima curbură a arterei lienale (Figura 1). În felul său, este vorba tot despre o porțiune a vasului ce modifică direcția arterei lienale (Figura 1). În baza multiplelor observații, curburile arterei lienale pot fi caracterizate ca bruște, relativ scurte, cu undulații mai pronunțate pe traseul arterei lienale. Curburile bruște amintesc semicircumferințe, fețele convexe ale lor pot fi îndreptate distal, proximal, lateral, medial, practic, în orice direcție. Uneori pot fi observate cur-

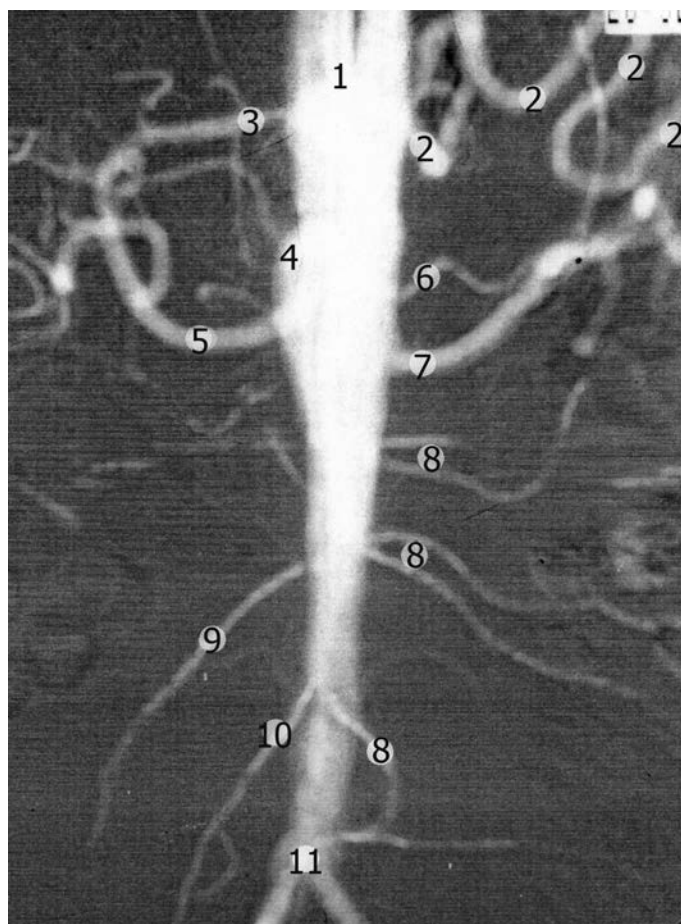


Fig. 2 Panaortogramă abdominală. Deviarea porțiunii distale a aortei abdominale spre dreapta în raport cu axa longitudinală a aortei. Sinuozitate pronunțată a arterei lienale. Observația nr. 67, junior, 18 ani. 1 - *pars abdominalis aortae*; 2 - *a. lienalis*; 3 - *a. hepatica communis*; 4 - *a. mesenterica superior*; 5 - *a. renalis dextra*; 6 - *a. renalis accessoria*; 7 - *a. renalis sinistra*; 8 - *rr. intestinales*; 9 - *a. colica dextra*; 10 - *a. ileocolica*; 11 - *bifurcatio aortae*.

Fig. 2 Abdominal panaortogram. The deviation of the distal portion of the abdominal aorta to the right in relation to the longitudinal axis of the aorta. Lien pronounced tortuosity of the artery. Panaortogram no. 67, junior, 18 years. 1 - *pars abdominalis aortae*; 2 - *a. lienalis*; 3 - *a. hepatica communis*; 4 - *a. mesenterica superior*; 5 - *a. renalis dextra*; 6 - *a. renalis accessoria*; 7 - *a. renalis sinistra*; 8 - *rr. intestinales*; 9 - *a. colica dextra*; 10 - *a. ileocolica*; 11 - *bifurcatio aortae*.

splenic artery, closer or further from the left side of the aorta, here lies the first splenic curvature (Figure 1). In its way, it's all about a portion of the vessel that changes direction of the splenic artery (Figure 1). Based on multiple observations, splenic artery curves can be characterized as a sudden, relatively short, as significant undulations of splenic artery. Sudden curves remind semicircular structures, their convex part may be directed distal, proximal, lateral, medial practically any direction. Sometimes we can see the annular sharp curves (Figure 3). It remains to imagine how these curves, especially sharp, influence the kinetics of the blood flow, especially in the splenic artery.

Vascular curves can be less sharp, angles between them are

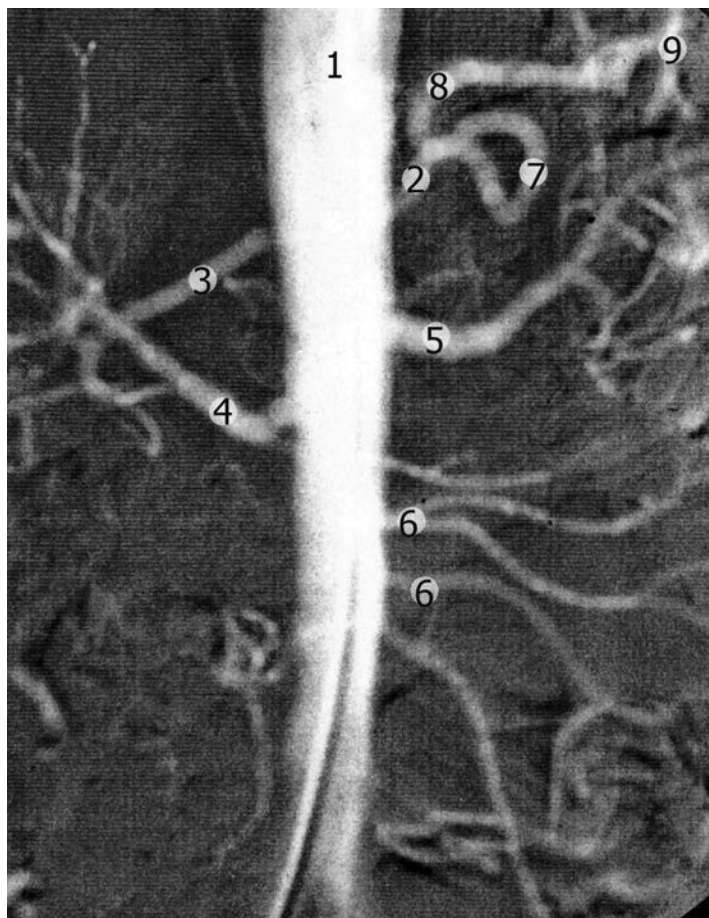


Fig. 3 Panaortogramă abdominală. Traiect rectiliniu al aortei abdominale. Observația nr. 11, femeie, 37 de ani. 1 – *pars abdominalis aortae*; 2 – *a. lienalis*; 3 – *a. hepatica communis*; 4 – *a. renalis dextra*; 5 – *a. renalis sinistra*; 6 – *rr. intestinales*; 7 – curbura inelară a arterei lienale; 8 – curbura semicirculară a arterei lienale; 9 – bifurcația arterei lienale sub unghi de 90°.

Fig. 3 Abdominal panaortogram. Rectilinear trajectory of the abdominal aorta. Panaortogram no. 11, women, 37 years. 1 – *pars abdominalis aortae*; 2 – *a. lienalis*; 3 – *a. hepatica communis*; 4 – *a. renalis dextra*; 5 – *a. renalis sinistra*; 6 – *rr. intestinales*; 7 – curvature of the splenic artery ring; 8 – semicircular curvature of the splenic artery; 9 – splenic artery bifurcation angle of 90°.

buri bruște de formă inelară (Figura 3). Rămâne de imaginat în ce măsură curburile, în special, cele bruște, influențează cinetica torentului sanguin, nemijlocit, în artera lienală.

Curburile vasculare mai pot fi lente, unghiurile formate de ele dispun de valori mai mari – 80°-90°-120°. Segmentul arterial ce urmează în prelungirea primei curburii rareori este rectiliniu; de regulă, el are formă arcuată.

Atât forma ușor sinuoasă a arterei lienale, cât și forma ei tipică ondulată, în majoritatea cazurilor, se caracterizează prin prezența a două curburi și a trei segmente. O arteră lienală cu un traiect foarte sinuos, de obicei, include în componența sa trei curburi și patru segmente. Deci, pentru segmentele arterei lienale este caracteristică o lungime ce, de regulă, depășește lungimea curburilor; se creează impresia că cele din urmă sunt inele de legătură între segmente sau modalități de schimbare a direcției vasului pe un anumit traseu. Deci, traiectul segmentelor este arcuat sau aproape de rectiliniu.

Indiferent de traiectul arterei lienale, în calea sa spre splină (destinația principală a ei), ea emite ramuri organelor adiacente (stomac, pancreas, epiploon, suprarenala și rinichiul din

bigger – 80°-90°-120°. Arterial segment that follows the curves of the first extension is rarely straight, usually it is arched.

Both forms the lightly sinuous splenic artery type and the curled in most cases is characterized by the presence of two curves and three segments. A splenic artery with a very tortuous paths typically includes in its composition three bends and four segments. So artery segments in length are usually longer than the curves; it seems that these rings linking segments have a ways to change the direction of the vessel on in a particular route. So the trajectory of segments is arcuate or almost straight.

Whichever path the splenic artery takes on its way towards the spleen (its main destination), she gives branches to adjacent organs (stomach, pancreas, omentum, adrenal glands and left kidney and other). But the trunk of the splenic artery may give supernumerary arteries to other organs. An example is the panaortogram no. 25, male, 44, from where a branch from splenic artery starts entering the upper pole of the right kidney, becoming supernumerary the artery penetrates the organ. Or panaortogram no. 12 male, 31 years old, where the

stânga ș.a.). Însă, de la trunchiul arterei lienale se pot desprinde artere supranumerare și pentru alte organe. Drept exemplu poate servi observația nr. 25, bărbat, 44 de ani, unde de la artera lienală pornește o ramură ce pătrunde în polul superior al rinichiului drept, devenind arteră supranumerară penetrantă a organului respectiv. Sau, observația nr. 12, bărbat, 31 de ani, unde de la artera lienală urmează o ramură la suprarenala și rinichiul drept, la fel, devenind sursă accesorie de vascularizare a organelor menționate; exemplificăm: același caz nr. 25, bărbat, 44 de ani.

Vase de același gen – accesorii, pot urma și la splină din alte surse, de exemplu, de la artera renală stângă, de la artera frenică inferioară stângă ș.a. În cinci cazuri, de la trunchiul comun al arterei lienale (până la formarea ramurilor de ordinul I), se desprindeau artere care pătrundeau în polul lienal superior (observațiile nr. 4, bărbat, 47 de ani; nr. 2, femeie, 37 de ani ș.a.). Polul lienal inferior, la fel, poate primi sânge nemijlocit din trunchiul arterei lienale (cazurile nr. 3, femeie, 37 de ani; nr. 96, femeie, 22 de ani). Informație similară a fost obținută și prin alte metode morfologice clasice și de coroziune.

Revenim la traiectul arterei lienale. Traiect ușor curbat al ei, cu unele porțiuni rectilinii, s-au depistat la 21 de pacienți, inclusiv 15 bărbați și 6 femei. Ei reprezentau categoriile de vârstă VII-IX, cu excepția vârstei senile (grupul de vârstă X). Cazuri tipice, în care artera lienală avea un traiect sinuos accentuat, s-au înregistrat 36, printre care prevala sexul masculin – 23 de pacienți, în timp ce 13 cazuri i-au revenit sexului opus.

În așa mod, ne-am apropiat de hilul lienal, unde artera lienală se ramifică în ramuri de ordinul I (primare). Numărul lor depinde de modalitatea ramificării vasului vizat – fenomen, care a fost stabilit în baza analizei unui lot ce include 95 de persoane, inclusiv 42 (44,21%) de bărbați și 53 (55,79%) de femei.

Bifurcația arterei lienale a fost înregistrată la 82 (86,31%) de pacienți, inclusiv la 37 de pacienți și la 45 de paciente. Apariția ramurilor primare la 2,0-4,5 cm până la hilul lienal s-a constatat în 42 de cazuri, dintre care 19 reprezentau sexul masculin, iar 23 – cel feminin.

Bifurcația arterei lienale în ariile (superioară, centrală sau/și inferioară) hilului lienal s-a stabilit în 40 de cazuri, 20 dintre care au revenit sexului masculin, iar alte 20 de cazuri – celui feminin.

Trifurcația arterei lienale a fost observată la 10 (10,53%) pacienți – patru bărbați și șase femei. Ramificarea avea loc extrahilar.

După cum era de așteptat, cazurile de tetrafurcație a arterei lienale au fost mult mai puține la număr – în total trei (3,16%) din întregul lot. Ele au fost stabilite la două femei și la un bărbat. Ramurile arterei lienale de ordinul I luau naștere cu 2,5-4,0 cm până la hilul lienal (Tabelul 1).

Așadar, la analiza, sistematizarea și prezentarea datelor obținute referitor la traiectul arterei lienale, la ramificarea ei în ramuri de ordinul I, la schimburile de vase cu alte organe, s-a ținut cont nu numai de sexul persoanelor investigate prin panaortografie abdominală, dar și de categoriile de vârstă ale pacienților respectivi. Printre ei, un număr mare aparțin

artery has a branch to the adrenal gland and the right kidney, too, thus becoming an accessory source of blood supply to the organs; explication: the same case no. 25, male, 44 years.

Vessels of the same type – accessories, can be directed toward the spleen from other sources, for example, the left renal artery, the inferior phrenic artery and other. In five cases, from the common trunk of the splenic artery (until the formation of branches of I order), branched arteries that were entering the superior pole of the spleen (panaortogram no. 4 male, 47, no. 2 man, 37 years old). The inferior pole of the spleen, also, can receive blood directly from the trunk of the splenic artery (case no. 3, female, 37 years; no. 96, female, 22 years). Similar information was obtained through other classical methods such as morphological and corrosion.

Talking once again about the trajectory of the splenic artery. Her slightly curved trajectory with some straight parts, were detected in 21 patients, including 15 men and 6 women. They represented age groups VII-IX, except senile age (age group X). Typical cases where the splenic artery had a prominent tortuous course there were 36 that prevailed among males – 23 patients, while 13 cases were found in females.

Thus, we approached the splenic hilum, where splenic artery divides into branches of I (primary) order. Their number depends on the branching pattern of the vessel – a phenomenon that has been established based on the analysis of a group that includes 95 people, including 42 (44.21%) men and 53 (55.79%) women.

Splenic artery bifurcation was recorded in 82 (86.31%) patients, including 37 males and 45 females. The division of the artery into primary branches 2.0–4.5 cm from the splenic hilum was found in 42 cases, 19 of which were in males and 23 in female.

Splenic artery bifurcation in areas (upper, middle and/or lower) of the hilum was established in 40 cases, 20 of which were in males and 20 other cases in female.

Splenic artery trifurcation was observed in 10 (10.53%) patients – four men and six women. In these cases was present extrahilar branching.

As expected, cases of tetrafurcation of splenic artery were much fewer in number – three (3.16%) of the total group. They were found in two women and a man. Splenic artery branches of the I order took origin 2.5 to 4.0 cm from the splenic hilum (Table 1).

As a result analysing, structuring and presenting the data obtained by studying the trajectory of the splenic artery, its division into branches of I order, collaterals to other organs, we took into account not only the sex of the investigated group by panaortograms but also the age categories of the patient. Among them a large number was from VIII age group – the second period of mature age (36-55/60 years) – 49 (51.58%) of patients. The cases refer to both sexes. The next groups are VIII₂ age group, followed by group VIII₁ – the first period of mature age (20/21–35 years) – 25 (26.31%) people. As a summary these two age categories constitute the majority – 74 (77.89%) of patients (Table 1).

Tabelul 1. Repartiția pacienților în funcție de sex, vârstă și modalitatea dividerii arterei lienale în ramuri de ordinul I.

Forma ramificării	Grupurile de vârstă								Total
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		
	B	F	B	F	B	F	B	F	
Bifurcația	2	-	9	15	18	23	8	7	82 (86,31%)
Trifurcația	-	-	1	-	2	4	1	2	10 (10,53%)
Tetrafurcația	1	-	-	-	-	2	-	-	3 (3,16%)
Total	3 (3,16%)	-	10 (10,53%)	15 (15,79%)	20 (21,05%)	29 (30,53%)	9 (9,47%)	9 (9,47%)	95 (100%)

Table 1. Patients repartition according to sex, age and the modality of splenic artery division in I order branches.

Ramification form	Age groups								Total
	VII		VIII ₁		VIII ₂		IX		
	M	F	M	F	M	F	M	F	
Bifurcation	2	-	9	15	18	23	8	7	82 (86.31%)
Trifurcation	-	-	1	-	2	4	1	2	10 (10.53%)
Tetrafurcation	1	-	-	-	-	2	-	-	3 (3.16%)
Total	3 (3.16%)	-	10 (10.53%)	15 (15.79%)	20 (21.05%)	29 (30.53%)	9 (9.47%)	9 (9.47%)	95 (100%)

grupului de vârstă VIII₂ – a doua perioadă a vârstei mature (36-55/60 de ani) – 49 (51,58%) de pacienți. Cazurile se referă la ambele sexe. Conform frecvenței, grupul de vârstă VIII₂ este urmat de grupul VIII₁ – prima perioadă a vârstei mature (20/21-35 de ani) – 25 (26,31%) persoane. Sumar, aceste două categorii de vârstă constituie marea majoritate a lotului – 74 (77,89%) de pacienți (Tabelul 1).

Discuții

Sistemul vascular al splinei poate fi examinat și prin intermediul panaortografiei. Ea permite stabilirea surselor principale și celor secundare de vascularizare ale splinei, traiectului, modului și locului de ramificare a arterei lienale, inclusiv tipului de ramificație, corelațiilor spațiale cu alte vase ale cavității abdominale, traiectului și amplasării ramurilor arterei lienale de diferit ordin. Informația de acest gen prezintă interes aplicativ la stabilirea diferitelor procese patologice ale splinei. Panaortografia permite stabilirea pe viu a tuturor jaloanelor sistemului vascular, a variantelor lor de structură și corelațiilor spațiale în parenchimul organului.

Ovseenko T. și colab. (2008), la fel, au depistat o mare variabilitate în modalitatea dividerii arterei lienale în ramuri de ordinul I prin analiza angiogramelor și macropreparatelor – 86 de cazuri [1]. Era analizat material prelevat de la subiecți, începând cu perioada embrionară și până la vârsta de 90 de ani; au stabilit că în 7,5% din cazuri, *a. lienalis* intră în zona hilară sub forma unui singur trunchi. În alte 46% din cazuri, după părerea autorilor menționați, vasul se bifurcă dacă nu în

Discussion

Vascular system of the spleen may be examined through panaortograms. It establishes the main and the secondary sources of vascular supply of the spleen, trajectory, how and where the splenic artery branches, including the type of ramification, spatial correlations with other vessels of the abdominal cavity, trajectory and location of splenic artery branches of different order. Information of this kind presents special interest in case when we need to establish different pathological processes of the spleen. Panaortograms allows to see live all the milestones of vascular system, their structural variants and spatial correlations in organ parenchyma.

Ovseenko T. *et al.* (2008), too, have found great variability in how the splenic artery divides into branches of I order by analyzing angiograms and macrospecimens in 86 cases [1]. Analyzed material was taken from subjects, from the embryonic period until the age of 90 years and determined that in 7.5% of cases the splenic artery enter the hilum as a single trunk. In the other 46% of cases, according to the authors, the vessel splits in the hilar area or close to it. Splenic artery trifurcation was observed in 36% of cases, tetrafurcation – in 4.8%. The authors reports the presence pentafurcation in 4% of cases and in 1.7% the splenic artery has six or more branches.

Our research shows that splenic artery bifurcation was found in the majority of cases – 82 (86.31%) patients, including 37 men and 45 women. Trifurcation was rarely observed – 10 cases (10.53%) and tetrafurcation – three cases (3.16%) patients in the whole study group.

zona hilară, apoi în apropierea ei. Trifurcația arterei lienale a fost observată în 36% din cazuri, tetrafurcația – în 4,8%. Autorii citați relatează despre prezența pentafurcației în 4% din cazuri, iar în 1,7% artera lienală lansa 6 și mai multe ramuri.

Cercetările noastre arată că bifurcația arterei lienale era întâlnită în marea majoritate a cazurilor – la 82 (86,31%) de pacienți, inclusiv la 37 de bărbați și la 45 de femei. Mai rar era observată trifurcația – 10 (10,53%) și tetrafurcația – trei (3,16%) pacienți din totalitatea lotului.

Potrivit Redmond H. și colab. (1989), Alimov A. și colab. (2005), artera splenică se divide în două artere lobare: ramurile primare splenică superioară și splenică inferioară; despre alte ramuri primare autorii nu comunică [2, 3]. Treutner K. și colab. (1993) au observat dividerea arterei splenice în două ramuri principale în 30 de cazuri (bifurcație: 93,8%) și în trei ramuri principale – în două cazuri (trifurcație: 6,2%) [4].

Variabilitatea rezultatelor stabilite în ceea ce privește modalitatea apariției vaselor primare, în funcție de sex și vârstă ar putea avea valoare aplicativă în tratarea leziunilor traumatiche ale splinei.

Concluzii

1) Specific pentru artera lienală este predominarea evidenței a traiectului ei sinuos accentuat, unde sexului masculin i-au revenit 23 de cazuri, în timp ce 13 cazuri – sexului opus.

2) Bifurcația arterei lienale (86,31% din cazuri) are loc preponderent, în regiunea hilului splenic.

3) După cum era de așteptat, mai rar s-au înregistrat trifurcația arterei lienale (10,53%) și, respectiv, tetrafurcația (3,16%) ei.

4) Analiza rezultatelor investigațiilor proprii și a celor prezentate de alți autori demonstrează o vastă variabilitate a traiectului arterei lienale, de care trebuie de ținut cont în caz de orice intervenție chirurgicală pe organul dat.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

According to Redmond H. *et al.* (1989), Alimov A. *et al.* (2005), the splenic artery divides into two lobar arteries: primary splenic upper and lower branches [2, 3]. Authors do not mention other primary branches. Treutner K. *et al.* (1993), have noted that splenic artery divides into two main branches in 30 cases (bifurcation: 93.8%) and the three main branches – in two cases (trifurcation: 6.2%).

Variability of these results determines how occurrence of primary vessels by gender and age may have value in treating traumatic injuries of the spleen.

Conclusions

1) Specific for the splenic artery is its obvious predominance of tortuous trajectory and it was found in males in 23 cases, females – 13 cases.

2) Splenic artery bifurcation occurs predominantly in the splenic hilum region that has an incidence of 86.31% of the total study group.

3) As expected, there were less splenic artery trifurcation (10.53%) and tetrafurcation (3.16%).

4) Analysis of the results of the investigations and those presented by other authors demonstrate a wide variability in the trajectory of the splenic artery to be kept in mind in case of any given surgery on the organ.

Declaration of conflict of interest

Nothing to declare.

Referințe/references

1. Овсеенко Т. Е., Каплунова О. А., Санькова И. В. К ангиоархитектонике селезенки в возрастном аспекте. Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии. Новосибирск, 2008, т. 2, с. 52-54.
2. Redmond H., Redmond J., Rooney B. *et al.* Surgical anatomy of the human spleen. *Br. J. Surg.*, 1989; 76: 198-201.

3. Алимов А. Н., Исаев А. Ф. и др. Органосохраняющий метод лечения разрыва селезенки. *Хирургия*, 2005, № 10, с. 55-60.
4. Treutner K., Klosterhalfen B. *et al.* Vascular anatomy of the spleen: the basis for organ – preserving surgery. *Clinical Anatomy*, 1993; 6: 1-8.

ARTICOL DE CERCETARE

Factori de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil traumatologie și ortopedie. Studiu descriptiv transversal

Iana Baranețchi*¹, Viorel Prisacari*¹

¹Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Iana Baranețchi, doctorand
Catedra de epidemiologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: iancic1986@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, n-a fost determinat nivelul real al morbidității, cât și factorii de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale de profil traumatologie și ortopedie.

Ipoteza de cercetare

Prezența corelării între dezvoltarea infecțiilor nosocomiale și diferiți factori de risc, este în funcție directă de statutul stării inițiale a pacientului, de nivelul de invazivitate al tehnologiilor medicale, cât și de unele condiții, apărute în procesul de reabilitare postoperatorie.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată a fost realizat un studiu epidemiologic, complex, transversal, privitor la epidemiologia infecțiilor septico-purulente în staționările de profil traumatologie și ortopedie. A fost elaborată tehnologia de dirijare a riscului, în funcție de statutul pacientului, intervenția chirurgicală și al procesului de reabilitare postoperatorie.

Rezumat

Introducere. Infecțiile nosocomiale (IN), inclusiv infecțiile septico-purulente nosocomiale (ISPN), ocupă un loc deosebit în patologia umană și tot mai evident devin o problemă medicală, socială și economică, determinată de frecvența lor sporită și de consecințele grave, ce contribuie la sporirea costului tratamentului, pagubelor economice, celor morale și sociale. În prezent, IN sunt considerate o problemă majoră de sănătate populațională pentru toate instituțiile medicale.

Material și metode. Studiul dat se referă la studiile epidemiologice transversale și se bazează pe diagnosticul activ al infecțiilor nosocomiale, realizat prin metoda de analiză re-

RESEARCH ARTICLE

Risk factors of septic-purulent nosocomial infections in traumatology and orthopaedics. Transversal descriptive study

Iana Baranețchi*¹, Viorel Prisacari*¹

¹Chair of epidemiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Iana Baranetchi, PhD fellow
Chair of epidemiology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: iancic1986@yahoo.com

What is not known yet, about the topic

So far, the actual level of morbidity and risk factors of septic-purulent nosocomial infections in Traumatology and Orthopaedics have not yet been determined.

Research hypothesis

The presence of correlation between the development of nosocomial infections and various risk factors is directly dependent on the patient's initial status, the level of aggression of medical technologies and some postoperative conditions during the rehabilitation process.

Article's added novelty on this scientific topic

A complex cross-cutting epidemiological study regarding the epidemiology of septic-purulent nosocomial infections was carried out, for the first time, in the departments of Traumatology and Orthopaedics. A technology for risk management depending on the patient's condition, surgery and postoperative rehabilitation process was developed.

Abstract

Introduction. Nosocomial Infections (NI), including septic-purulent nosocomial infections (SPNI), occupy a special place in human pathology and are becoming an increasingly evident health, social and economic problem determined by their increased frequency and serious consequences that contribute to enhancing the value of treatment, economic, moral and social damage, and are currently considered a main public health problem for all healthcare institutions.

Material and methods. This study refers to cross-cutting epidemiological studies and is based on the active diagnosis of nosocomial infections, achieved through the method of re-

trospectivă a fișelor de observație a pacienților internați pe parcursul anului 2010, în baza a șase secții profilizate din cadrul Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie. În total, au fost studiate 3011 fișe de observație.

Rezultate. Incidența reală prin infecții septico-purulente nosocomiale la pacienții de profil traumatologie și ortopedie a constituit 156,42 cazuri la 1000 de pacienți internați. S-a constatat că incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în staționările de acest profil se asociază cu vârsta pacientului, modul de internare, diagnosticul de bază, prezența patologiilor concomitente, durata de aflare a pacienților în unitatea de terapie intensivă, de durată și tipul intervențiilor chirurgicale, de frecvența pansamentelor.

Concluzii. Frecvența dezvoltării ISPN este în funcție directă de statutul inițial al pacientului (diagnosticul de bază, vârsta înaintată, prezența patologiilor concomitente, spitalizarea în mod de urgență), nivelul de invazivitate al tehnologiilor medicale (modul chirurgical de tratament, tipul operației, intervențiile chirurgicale multiple și de lungă durată), cât și de alte condiții, apărute în procesul de reabilitare postoperatorie (durata de aflare în staționarul de reabilitare și terapie intensivă, frecvența pansamentelor).

Cuvinte cheie: infecții nosocomiale, particularități epidemiologice, factori de risc.

Introducere

Infecția nosocomială este o maladie infecțioasă, care afectează pacientul ca rezultat al spitalizării sau adresării după asistență medicală, sau maladie infecțioasă care afectează lucrătorul medical al instituției sanitare ca urmare a îndeplinirii obligațiilor funcționale, indiferent de momentul apariției simptomelor în timpul sau după aflare în instituția sanitară [1-6].

Conform explorărilor OMS, efectuate în 14 țări ale lumii, nivelul de înregistrare al infecțiilor nosocomiale atinge 8,0-21,0% din numărul bolnavilor internați. Ele conduc la majorarea bruscă a costului tratamentului și se înscriu printre primele cauze de deces la bolnavii internați; 75,0% dintre decedați, de orice cauză, au fost cu infecții nosocomiale [7].

Luând în considerație datele OMS-ului și celor bibliografice, putem constata că statistica oficială în Republica Moldova nu reflectă morbiditatea reală prin infecții nosocomiale. Unele studii, efectuate recent, au demonstrat că morbiditatea reală în staționările chirurgicale constituie 83,16, iar în cele neurochirurgicale – 44,6 la 1000 operați, cu o letalitate de 30,17% din numărul pacienților cu ISPN [8, 9]. Totodată, în conformitate cu statistica oficială, în Republica Moldova, morbiditatea prin infecții nosocomiale în anul 2006 a constituit: la bolnavii post-chirurgicali – 1,8 la 1000 operați, infecții congenitale la copii nou-născuți – 2,9 la 1000 nou-născuți, la lăuze – 3,9 la 1000 nașteri, la copii nou-născuți – 6,7 la 1000 nou-născuți [1].

Așadar, o problemă actuală în supravegherea epidemiologică a infecției septico-purulente nosocomiale rămâne determinarea incidenței reale a îmbolnăvirilor prin infecții septico-purulente nosocomiale, studierea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc, în funcție de profilul

trospective analysis of medical charts of the patients hospitalized during 2010, based on six specialised wards of the Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedics. Altogether, 3011 observation charts were studied.

Results. The actual incidence of septic-purulent nosocomial infections in Traumatology and Orthopedics patients of was 156.42 cases per 1,000 hospitalized patients. It was found that the incidence of septic-purulent nosocomial infection in these specialised departments is associated with the age, the mode of admission to hospital, the basic diagnosis, the presence of concomitant pathologies, the patients' length of stay in the resuscitation and intensive therapy room, the duration and type of surgery, the frequency of dressings changes.

Conclusions. Frequency of SPNI development is directly dependent on the patient's initial status (basic diagnosis, the age of the patient, presence of concomitant pathologies, emergent admission to hospital), the level of aggression of medical technologies (mode of surgical treatment, type of operation, multiple and long-term surgical interventions), as well as the other conditions in the postoperative rehabilitation (the length of stay in rehabilitation and intensive care department, the frequency of dressing changes).

Key words: nosocomial infections, epidemiological peculiarities, risk factors.

Introduction

Nosocomial infection is an infectious disease that affects the patient as a result of hospitalization or required medical assistance, or an infectious disease affecting health care worker of health care institution as a result of the fulfilment of functional obligations, regardless of the moment when the symptoms appeared during or after their stay in the health care institution [1-6].

According to WHO research carried out in 14 countries, the nosocomial infections incidence rate among hospitalized patients reaches 8.0–21.0%. They lead to sharp increases in the cost of treatment and are among the leading causes of death of hospitalized patients, or 75.0% of deaths from any cause, with nosocomial infections [7].

Taking into consideration the results of WHO research and the bibliographic data, we find out that the official statistics do not reflect actual morbidity caused by nosocomial infections in Moldova. Some recent studies have shown that real surgical morbidity in surgery departments is 83.16, and in the neurosurgical ones 44.6 per 1000 operations, with the mortality rate of 30.17% among the patients with SPNI [8, 9]. However, according to official statistics, in Moldova morbidity rate associated with nosocomial infections in 2006 was as follows: in post-surgery patient – 1.8 per 1,000 operated patients, congenital infections of new-borns – 2.9 per 1,000 new-borns, postpartum women – 3.9 per 1,000, in new-borns – 6.7 per 1000 new-borns [1].

Therefore, a current problem in epidemiological surveillance of septic-purulent nosocomial infection remains to determine the real incidence of diseases caused by septic-purulent nosocomial infections, to study the epidemiological fea-

staționarului. În acest aspect, la primul Congres al specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și Managementului Sanitar din Republica Moldova (2013), s-a subliniat faptul că una din prioritățile epidemiologiei de azi constituie perfecționarea sistemului de supraveghere și control în infecțiile asociate asistenței medicale (nosocomiale), la toate nivelurile.

Material și metode

Pentru evaluarea morbidității reale, particularităților epidemiologice și factorilor de risc în infecțiile nosocomiale de profil traumatologic, a fost efectuat un studiu transversal în baza a șase secții profilizate din cadrul Spitalului Clinic de Traumatologie și Ortopedie, Chișinău, Republica Moldova. Proiectul de cercetare și protocolul de studiu au fost aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 3 din 26.03.2012, președinte CEC – Mihail Gavriliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Având în vedere că studiul a fost efectuat în baza fișelor de observație, acordul informat în scris a fost obținut de la administrația spitalului.

Studiul dat se bazează pe diagnosticul activ al infecțiilor nosocomiale, realizat prin metoda de analiză retrospectivă a fișelor de observație ale pacienților, internați pe parcursul anului 2010 în Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie, în conformitate cu criteriile clinice și paraclinice de definire a infecțiilor nosocomiale descrise în „*Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova*” expus în „*Ghidul de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*”.

În total, au fost studiate 3011 fișe de observație, inclusiv 750 de fișe ale pacienților tratați conservativ și 2261 de fișe ale pacienților tratați chirurgical. Morbiditatea generală prin ISPN a fost reprezentată pe genuri (masculin, feminin), cât și în funcție de mediul de trai (rural, urban). În studiu au fost incluși pacienții din toate categoriile de vârstă. Rezultatele studiului au fost trecute în fișa de anchetă epidemiologică standardizată, elaborată în cadrul Catedrei de epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Diagnosticarea activă a infecțiilor septico-purulente nosocomiale a fost bazată pe criteriile prevăzute în definițiile de caz, expuse în „*Ghidul de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale*”:

A. Infecțiile urinare nosocomiale:

- febră (peste 38,3°C) sau hipotermie (sub 36°C), polachiurie, disurie, tensiune suprapubiană, apnee, bradicardie, apatie, vărsături;
- piurie (20 leucocite/mm³), urinocultură pozitivă cu peste 10⁵ colonii/ml, cu izolarea unui microorganism;
- diagnostic de infecție urinară, emis de medicul curant;
- instituirea terapiei antimicrobiene.

B. Pneumonie nosocomială:

- apnee, tahicardie sau bradicardie, detresă respiratorie, tuse, prezența ralurilor crepitante sau o zonă de matitate în aria pulmonară, apariția expectorației, hemocultură pozitivă, prezența agentului patogen din aspiratul traheal, prelevat bronhoscopic sau biptic;

tures and risk factors depending on the specialised hospital department. In this regard, the first Congress of Public Health and Health Management specialists in Moldova (2013) pointed out that one of the today's epidemiology priorities is to improve the system of supervision and control of healthcare associated infections (nosocomial) at all levels.

Material and methods

To assess the real morbidity rate, epidemiological features and risk factors for nosocomial infections a cross-sectional study was conducted, based on six Traumatology wards of Public Health Institution Hospital of Traumatology and Orthopaedics, Chisinau, Republic of Moldova. The research project and the study protocol were approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 3 of 26.03.2012, CEC Chairman – Michael Gavriliuc, PhD in Health Sciences, university professor). Since the study was based on observation charts, an informed written consent was obtained from the hospital administration.

This study is based on the active diagnosis of nosocomial infections, conducted by the method of retrospective analysis of charts of the patients hospitalized during 2010 in Clinical Hospital of Traumatology and Orthopaedics, according to clinical and paraclinical criteria of nosocomial infections described in the “*Concept on nosocomial infections supervision and control within healthcare institutions in the Republic of Moldova*” presented in the “*Guideline for surveillance and control of nosocomial infections*”.

Altogether, 3011 observation charts were studied, including 750 medical records of patients treated conservatively and 2261 medical records of patients treated surgically. General morbidity caused by SPNI is presented according to gender (male, female) and the area of residence (rural, urban). The study included patients of all ages. The study results were recorded in the standard chart for epidemiological investigation developed by the Epidemiology Department of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy.

Active diagnosing of septic-purulent nosocomial infections was based on the criteria specified in case definitions and exposed in the “*Guideline for surveillance and control of nosocomial infections*”:

A. Nosocomial Urinary infections:

- fever (over 38.3°C) or hypothermia (below 36.0°C), polakiuria, dysuria, suprapubic pressure, apnoea, bradycardia, apathy, vomiting;
- pyuria (20 leukocytes/mm³), positive urine culture more than 10⁵ colonies/ml with the isolation of a microorganism;
- diagnosis of urinary infection issued by the treating doctor;
- establishment of antimicrobial therapy.

B. Nosocomial Pneumonia:

- apnoea, tachycardia or bradycardia, respiratory distress, cough, presence of crackles or dullness in the pulmonary area, sputum appearance, positive blood cultures, the

- examenul radiologic pulmonar evidențiază un nou infiltrat pulmonar sau caracterul progresiv, spută purulentă sau schimbarea caracteristicilor sputei;
- determinarea serologică a anticorpilor tip IgM sau creșterea cel puțin de 4 ori a titrului anticorpilor IgG;
- histologie relevantă pentru pneumonie;
- izolarea unui virus sau demonstrarea antigenului specific viral din secrețiile tractului respirator.

C. Infecțiile cutanate și ale țesuturilor subcutanate:

a) *Infecția de plagă chirurgicală superficială* a fost determinată conform următoarelor semne:

- prezența secreției purulente din incizie, sau dren suprafascial, pustule, vezicule;
- microorganism izolat din secreția plăgii;
- prezența semnelor de inflamație: durere sau sensibilitate locală, tumefiere, roșeață sau senzație de căldură la nivelul regiunii afectate, leucocitoză, accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor;
- deschiderea deliberativă a plăgii de către chirurgi;
- cultura microbiologică pozitivă din aspiratul secreției prezente;
- hemocultura pozitivă;
- evidențierea unui antigen specific, rezultat serologic pozitiv;
- indicarea antibioticelor.

b) *Infecția de plagă chirurgicală profundă:*

- drenaj purulent din profunzimea plăgii;
- deschiderea spontană a plăgii sau deschiderea ei deliberativă de către chirurg;
- abces;
- escare supurate cu eritem, sensibilitate, edemul marginilor plăgii;
- diagnosticul medicului curant de infecție nosocomială.

D. Infecția osteoarticulară:

- microorganism izolat din țesuturile osoase;
- osteomielite observată în timpul intervenției chirurgicale;
- febră (>38,3°C) sau inflamație, sau hipersensibilitate, sau hipertermie locală, sau drenaj purulent la locul afectat;
- test pozitiv pentru antigen microbial din sine.

E. Septicemia:

- hipertermie (>38,3°C) sau hipotermie (<36,0°C);
- hipotensiune;
- hemocultură pozitivă;
- absența unei infecții cu altă localizare;
- leucocitoză;
- accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor;
- instituirea terapiei antibacteriene.

La prima etapă a cercetării, a fost stabilită morbiditatea reală prin infecții nosocomiale, confirmate clinic, epidemiologic și microbiologic, în comparație cu cazurile înregistrate în forma 60-U de evidență a cazurilor de infecții nosocomiale din Centrul de Sănătate Publică al municipiului Chișinău, adică, declarate oficial.

În cea de a doua parte a studiului, au fost cercetate particularitățile epidemiologice cât și importanța factorilor de risc, implicați în dezvoltarea infecțiilor nosocomiale.

presence of the pathogen in a trans tracheal aspiration, resulting from bronchoscopy and biopsy;

- chest X-ray reveals a new pulmonary infiltrate or progressive nature, purulent sputum or phlegm characteristics change;
- IgM class antibody detected by serologic tests or at least a 4-fold rise in IgG antibody levels;
- histological patterns related to pneumonia;
- isolation of a virus or demonstrated specific viral antigen in respiratory tract secretions.

C. Skin and subcutaneous tissue infections:

a) *Infection of the superficial surgical wound was determined according to the following signs:*

- presence of purulent secretions from the incision, or superficial drain, pustules, blisters;
- microorganism isolated from wound secretion;
- presence of the signs of inflammation: pain or tenderness, swelling, redness or warm sensation in the affected area, leucocytosis, acceleration of erythrocyte sedimentation rate;
- wound opening made deliberately by surgeons;
- positive microbiological culture from the secretion aspirate samples;
- positive blood culture;
- detecting a specific antigen, positive antibody test result;
- prescription of antibiotics.

b) *Deep surgical wound infection:*

- purulent drainage from deep wounds;
- spontaneous wound opening or deliberative by the surgeon;
- abscess;
- suppurative erythematous crust, sensitivity, oedematous wound edges;
- nosocomial infection diagnosed by the treating doctor.

D. Osteoarticular infection:

- microorganism isolated from bone tissues;
- osteomyelitis observed during surgery;
- fever (>38.3°C), or inflammation or hypersensitivity or local hyperthermia, or purulent drainage in the affected area;
- positive result of blood microbial antigen test.

E. Septicaemia:

- hyperthermia (>38.3°C) or hypothermia (<36.0°C);
- hypotension;
- positive blood cultures;
- absence of infection with other localization;
- leucocytosis;
- acceleration of erythrocyte sedimentation rate;
- institution of antibacterial therapy.

At the first stage of research the real rate of morbidity caused by nosocomial infections, confirmed by clinical, epidemiological and microbiological characteristics, was established, comparing to the cases of nosocomial infections recorded in the 60-U format file by Public Health Centre from Chisinau, i.e. declared officially.

Pentru fixarea, evidența și analiza particularităților epidemiologice, factorilor de risc, a fost elaborată fișa epidemiologică în infecțiile nosocomiale de profil traumatologic și completată pentru 471 de pacienți cu infecții septico-purulente nosocomiale și pentru 500 de pacienți fără complicații septico-purulente (lotul de control).

Testele statistice folosite au fost: testul Fisher.

Rezultate

În rezultatul evaluării incidenței prin infecții septico-purulente nosocomiale conform modului de tratament, conservativ sau chirurgical, s-a constatat că din 750 de pacienți, care au primit tratament conservativ, infecții septico-purulente nosocomiale au făcut 22 de pacienți, ce constituie 29,33 cazuri la 1000 pacienți, iar în grupul de pacienți supuși tratamentului chirurgical, (n=2261), complicații septico-purulente postoperatorii au fost constatate în 449 de cazuri, ceea ce constituie 19,85% sau 198,58 de cazuri la 1000 pacienți operați. Valoarea calculată: $\chi^2=16,25$; $p<0,001$ (Figura 1).

Riscul relativ (RR) a constituit 6,82, fapt ce confirmă că, în

In the second part of the study, epidemiological peculiarities and the importance of the risk factors involved in the development of nosocomial infections were studied.

In order to detect, record and analyse the epidemiological peculiarities and risk factors an epidemiological profile of nosocomial infections in traumatology was developed and completed for 471 patients with septic-purulent nosocomial infections and 500 patients without septic-purulent complications (control group).

Fisher's exact test was used as a statistical test.

Results

Taking into account the results of the evaluation of the incidence of septic-purulent nosocomial infection according to the mode of treatment, conservative or surgical, it was found that out of 750 patients who received conservative treatment, 22 patients had septic-purulent nosocomial infection, constituting 29.33 cases per 1,000 patients and in the group of patients undergoing surgical treatment (n=2261), septic-purulent postoperative complications were found in 449 cases, which

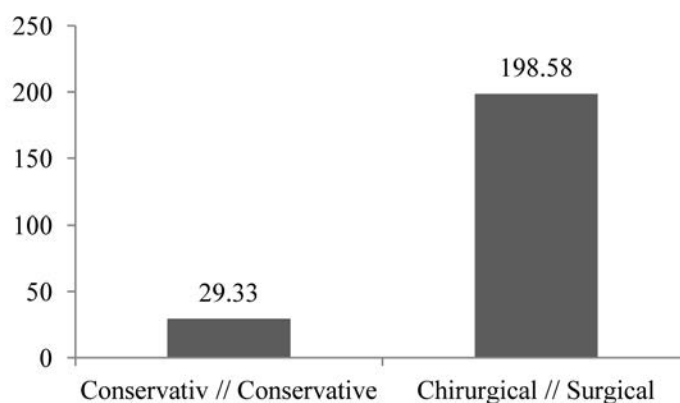


Fig. 1 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale după modul de tratament.

Fig. 1 The incidence of septic-purulent nosocomial infections by the mode of treatment.

infecțiile septico-purulente nosocomiale, modul de tratament chirurgical poate fi considerat un factor de risc.

Analiza incidenței prin ISPN conform modului de tratament, conservativ sau chirurgical, în funcție de profilul pacienților (profilul secției), a constatat o predominare evidentă a incidenței ISPN în cazul tratamentului chirurgical practic, în toate secțiile (Figura 2).

La pacienții internați în mod urgent, incidența ISPN a constituit 286,29 la 1000 pacienți, iar printre pacienții internați în mod programat – 183,0 la 1000 pacienți (Figura 3).

Așadar, riscul dezvoltării infecțiilor septico-purulente la pacienții de profil traumatologic și ortopedic este de circa 2 ori mai înalt în contingentul de pacienți internați și operați în mod de urgență. Valoarea calculată: $\chi^2=6,82$; $p<0,001$.

Repartizarea pe sexe a incidenței ISPN a constatat că, indicele intensiv la 1000 de pacienți, este mai înalt printre pacienții de gen masculin, în comparație cu pacienții de gen feminin ($\chi^2=4,79$; $p<0,001$) (Figura 4).

Din totalul pacienților cu ISPN, cei proveniți din mediul ru-

constitutes 19.85% or 198.58 cases per 1,000 operated patients. The calculated value $\chi^2=16.25$, ($p<0.001$) (Figure 1).

The relative risk (RR) is 6.82, this fact confirms that septic-purulent nosocomial infections in surgical treatment module could be considered a risk factor.

Incidence analysis of SPNI according to the mode of treatment, conservative or surgical, depending on the patient profile (specialization of the department) found an obvious preponderance of the incidence of septic-purulent nosocomial infections in almost all polling profiles (Figure 2).

The frequency of SPNI development depending on the mode of admission to hospital detected that the incidence among the patients admitted in the emergency mode is 286.29 per 1,000 patients, and among the patients with planned hospitalization – 183.0 in 1,000 patients (Figure 3).

Therefore, the risk of development of septic-purulent infections in traumatology and orthopedic patients is approximately 2-fold higher in patients admitted and operated in the emergency mode. The calculated value of $\chi^2=6.82$, ($p<0.001$).

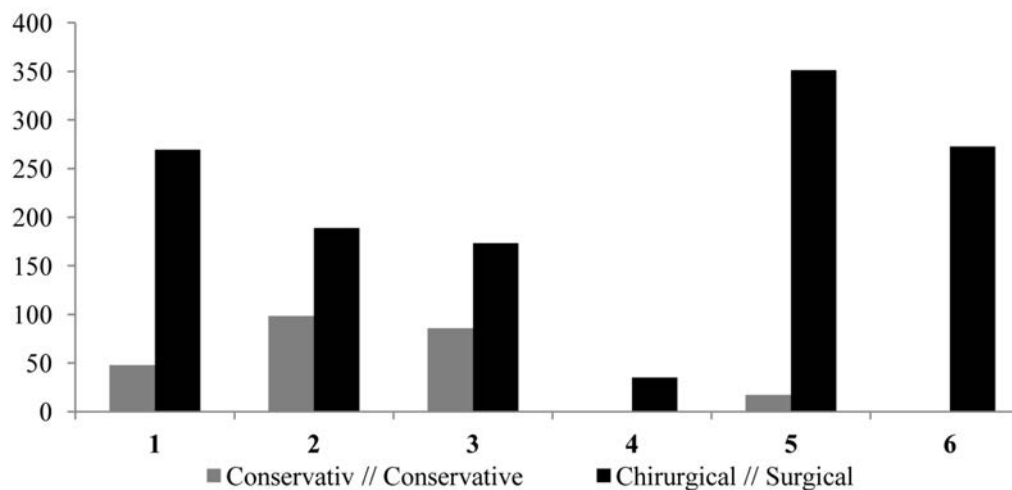


Fig. 2 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în secțiile Spitalului de Traumatologie și Ortopedie în funcție de modul de tratament.
Legendă: (1) Secția de traumatisme multiple; (2) Secția de traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți; (3) Secția de chirurgie septică; (4) Secția de chirurgie a mâinii și microchirurgie; (5) Secția de patologie a coloanei vertebrale; (6) Secția de patologie a articulațiilor mari și endoprotezare.
Fig. 2 The incidence of septic-purulent nosocomial infections in traumatology and orthopedics departments by the mode of treatment, for each section.
Legend: (1) Department of multiple trauma; (2) Department of traumatology and orthopedics for children and adults; (3) Department of septic surgery; (4) Department of microsurgery and surgery of the hand; (5) Department of spine pathology; (6) Department of large joints pathology and endoprothesation.

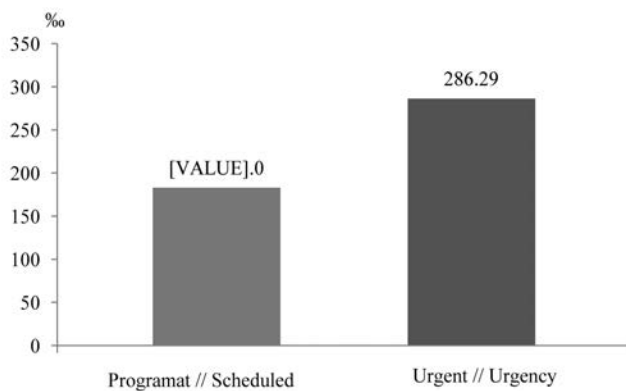


Fig. 3 Distribuția și incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale conform modului de internare.
Fig. 3 Distribution and incidence of septic-purulent nosocomial infections according to the mode of hospitalization.

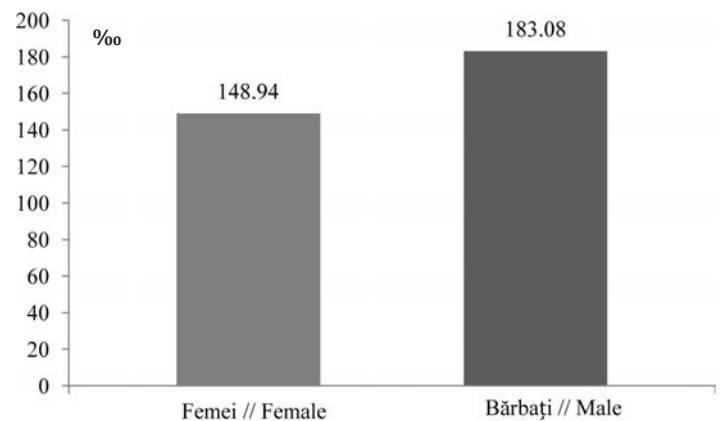


Fig. 4 Incidența prin infecții nosocomiale septico-purulente în funcție de sexe.
Fig. 4 The incidence of septic-purulent nosocomial infections among patients according to gender.

ral au constituit 68.78%, iar cei din mediul urban – 31.21% ($\chi^2=6,12$; $p<0,001$). Totodată, în rezultatul calculării indicelui intensiv al dezvoltării ISPN la 1000 de pacienți, s-a constatat că printre pacienții cu mediul de trai rural, el a constituit 167.26 la 1000 pacienți internați, iar printre pacienții din mediul de trai urban – 165.18 la 1000 pacienți internați (Figura 5). Așadar, deși ponderea pacienților din mediul rural predomină evident în structura pacienților internați în Spitalu de Traumatologie și Ortopedie, incidența complicațiilor este, practic, la același nivel, diferența fiind nesemnificativă ($\chi^2=0,036$; $p<0,001$), iar proveniența mediului de trai al pacientului nu poate fi considerat un factor de risc în dezvoltarea infecțiilor septico-purulente nosocomiale.

S-a constatat, că incidența prin ISPN sporește odată cu vâr-

Rates differ by the gender; the incidence of SPNI detected that the intensive index for 1,000 patients is higher among male patients comparing to female patients ($\chi^2=4.79$; $p<0.001$) (Figure 4).

Of the total number of patients with septic-purulent nosocomial infections, the number of the patients from the rural areas is 68.78%, and of those from the urban areas – 31.21% ($\chi^2=6.12$; $p<0.001$). However, calculating the rate of the intensive development of septic-purulent nosocomial infections among 1,000 patients it was found that among the patients from the rural areas the index equals to 167.26 per 1,000 hospitalized patients and among patients from urban areas – 165.18 per 1,000 of patients (Figure 5). Thus, even if the relative rate of rural patients evidently prevails in the diagram of

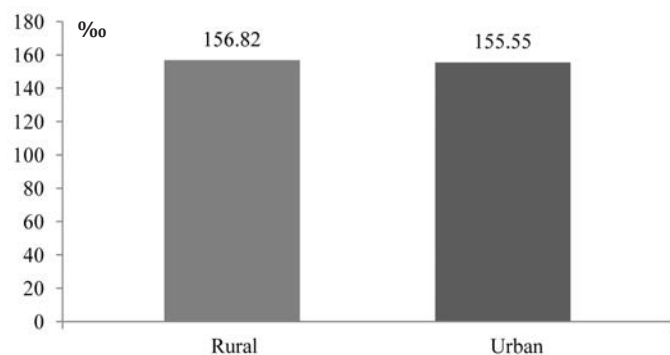


Fig. 5 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în funcție de mediul de trai.

Fig. 5 The incidence of septic-purulent nosocomial infections according to living environment.

sta pacientului, de la 88,78 cazuri la 1000 pacienți, în grupul de vârstă <19 ani, până la 246,57‰, în grupul de vârstă ≥69 de ani. Incidența medie prin infecții postoperatorii în grupele de vârstă ≤49 de ani a constituit 119,12 cazuri la 1000 pacienți, pe când în grupele de vârstă ≥50 de ani – incidența medie prin ISPN a constituit 209,96‰ (Figura 6).

Un factor de risc în dezvoltarea infecției septico-purulente postoperatorii îl constituie tipul patologiei [10]. Reieșind din studiul realizat, s-a constatat că, în funcție de diagnosticul de bază, infecțiile septico-purulente nosocomiale în staționarul de profil Traumatologie și Ortopedie, mai frecvent, au fost observate în cazul pacienților cu fracturi multiple – 41,40%, artroză – 24,63%, patologia coloanei vertebrale – 12,95% și osteite – 5,31%.

Riscul de a face infecții septico-purulente nosocomiale depinde și de gradul de agresivitate al intervenției chirurgicale. Rezultatele obținute în cadrul studiului efectuat confirmă faptul că tipul intervenției chirurgicale determină, în mare măsură, dezvoltarea complicațiilor septico-purulente.

În staționarele de profil Traumatologie și Ortopedie, incidența infecțiilor septico-purulente s-a dovedit a fi mai înaltă după operațiile de rahisinteză – 630,43 cazuri la 1000 operații, osteotomie – 428,57‰ și artroplastie – 393,08‰. Incidența prin ISPN postchirurgicale în alte tipuri de operații este prezentată în felul următor: disc-ectomie interlaminară – 302,72‰, osteosinteză – 264,70‰, artrodeză – 260,87‰, amputație – 125,0‰, autodermoplastie – 115,70‰ și extragerea metalo-construcției – 69,23‰. Complicațiile septico-purulente survin și după toaleta chirurgicală a plăgii, incidența după care constituie 416,66‰ (Figura 7).

Analiza incidenței prin ISPN de profil traumatologie și ortopedie, în funcție de durata intervenției chirurgicale, a demonstrat că acestea au o relație de proporționalitate directă (Figura 8). În rezultatul studiului s-a constatat că, fiecare oră de intervenție chirurgicală dublează, practic, incidența infecției nosocomiale septico-purulente.

Ponderea pacienților în funcție de durata intervenției chirurgicale, în loturile de pacienți cu și fără complicații septico-purulente, a constatat o relație invers proporțională.

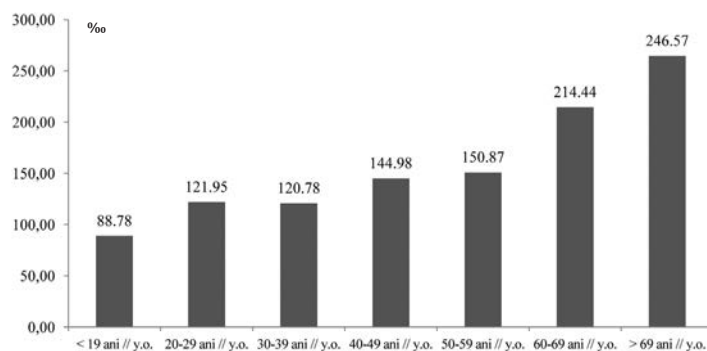


Fig. 6 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în funcție de vârsta pacienților.

Fig. 6 The incidence of septic-purulent nosocomial infections according to the patient's age.

comparative number of patients among the Traumatology and Orthopedics hospitalized patients, the incidence of complications is practically at the same level, the difference was not significant ($\chi^2=0.036$; $p<0.001$), and the living environment of the patient could not be considered a risk factor for the development of septic-purulent nosocomial infections.

Calculation of the frequency of the development of septic-purulent nosocomial infections by the age of patients detected that it increases with patient's age, from 88.78 cases per 1,000 patients for the patients in the age group <19 years, to 246.57‰ in the group of patients ≥69 years. The average incidence of postoperative infections in the age group ≤49 years constitutes 119.12 cases per 1,000 patients, while in the age group ≥50 years the average incidence by SPNI is 209.96‰ (Figure 6).

Another risk factor for the development of postoperative infection is the type of pathology [10]. Proceeding from the study it was found that, depending on the basic diagnosis, septic-purulent nosocomial infections among the Traumatology and Orthopaedics patients were more commonly observed among the patients with multiple fractures – 41.40%, arthrosis – 24.63%, spinal cord pathology – 12.95% and osteitis – 5.31%.

The risk of septic-purulent nosocomial infections depends on the degree of aggressiveness of surgery. The results obtained during our investigation confirmed that the type of surgery determines, to a large extent, the development of septic-purulent complications.

In Traumatology and Orthopaedics specialised departments, the rate of septic-purulent infection was found to be higher after rahisynthesis operation – 630.43 cases per 1,000 operations, osteotomy – 428.57‰ and arthroplasty – 393.08‰. The incidence of postsurgical SPNI for other types of operations is presented as follows: interlaminar discectomy – 302.72‰, osteosynthesis – 264.70‰, arthrodesis – 260.87‰, amputation – 125.0‰, autodermoplasty – 115.70‰ and extraction of metal-constructions – 69.23‰. Septic-purulent complications occur after surgical cleaning of the wound, after which the incidence is – 416.66‰ (Figure 7).

Analysis of SPNI incidence among Traumatology and Ort-

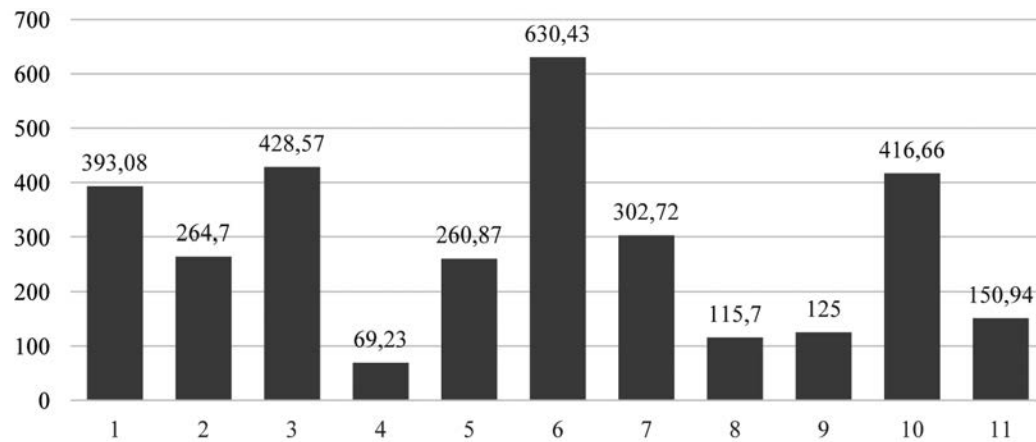


Fig. 7 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în funcție de tipul operației.

Legendă: (1) Artroplastie; (2) Osteosinteză; (3) Osteotomie; (4) Extragerea metalo-construcției; (5) Artrodeză; (6) Rahisinteză; (7) Disc-ectomie interlaminară; (8) Autodermoplastie; (9) Amputație; (10) Toaleta chirurgicală a plăgii; (11) Alte intervenții.

Fig. 7 The incidence of septic-purulent nosocomial infection according the type of surgery.

Legend: (1) Arthroplasty; (2) Osteosynthesis; (3) Osteotomy; (4) Extraction of metal-constructions; (5) Arthrodesis; (6) Rahisynthesis; (7) Interlaminar discectomy; (8) Autodermoplasty; (9) Amputation; (10) Wound surgical cleaning; (11) Other interventions.

Dacă cota parte a pacienților cu infecții septico-purulente în grupele de pacienți cu durata intervențiilor chirurgicale de 0-1 ore, 1-2 ore și de 2 ore și mai mult a constituit, respectiv, 30,73%, 39,86% și 29,40%, atunci în loturile de pacienți fără complicații septico-purulente postchirurgicale în grupele respective, durata intervenției chirurgicale diferă considerabil și a constituit: 73,20% – la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale timp de până la 1 oră, 21,80% – 1-2 ore și numai 3,0% au constituit pacienții cu durata intervenției chirurgicale mai mult de 2 ore (Figura 9).

Media duratei intervențiilor chirurgicale la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale a constituit 1,96 ore, iar la cei fără infecții septico-purulente nosocomiale – 1,25 ore, ($\chi^2=3,16$; $p<0,01$).

Așadar, predominarea evidentă a pacienților fără complicații septico-purulente postchirurgicale în grupul de pacienți cu durata intervenției chirurgicale până la 1 oră și invers, pre-

hopaedics patients according to the duration of the surgery showed a direct proportionality relation (Figure 8). As a result of the study, it was found that each hour of surgery practically doubles the incidence of SPNI.

The rate of the patients according to the duration of surgery, in groups of patients with and without septic-purulent complications, revealed an inversely proportional relationship. If the proportion of patients with septic-purulent infections in groups of patients with duration of surgery 0-1 hours, 1-2 hours and 2 and more hours was 30.73%, 39.86% and 29.40% respectively; at the same time in the groups of the patients without septic-purulent postoperative complications the duration of surgery varies greatly and is as follows: 73.20% of patients were undergoing surgery lasting up to 1 hour, 21.80% – 1-2 hours and only 3.0% are the patients with the duration of the surgery lasting more than 2 hours (Figure 9).

The average duration of surgery among patients with sep-

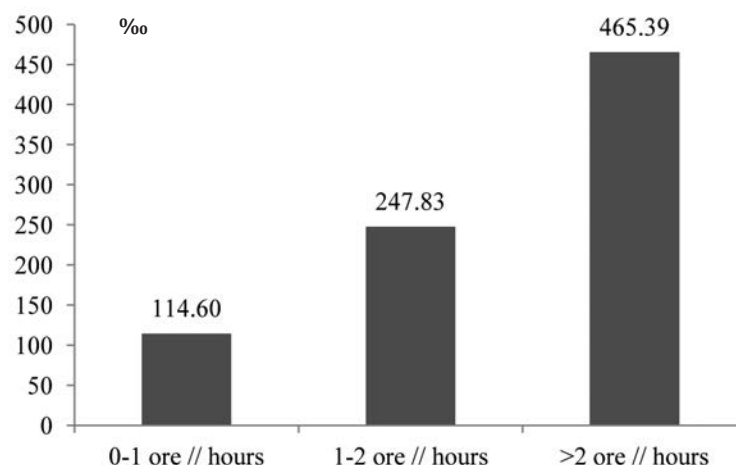


Fig. 8 Incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale, în funcție de durata intervenției chirurgicale.

Fig. 8 The incidence of septic-purulent nosocomial infections according to the duration of surgery.

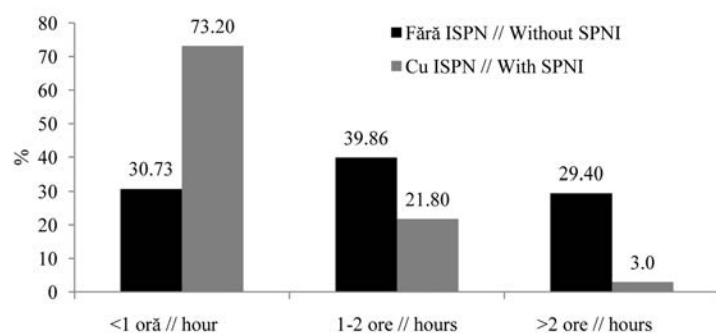


Fig. 9 Ponderea pacienților în funcție de durata intervenției chirurgicale, în loturile cu și fără complicații septico-purulente nosocomiale.

Fig. 9 Patient proportions according to the duration of surgery in the groups with and without septic-purulent nosocomial complications.

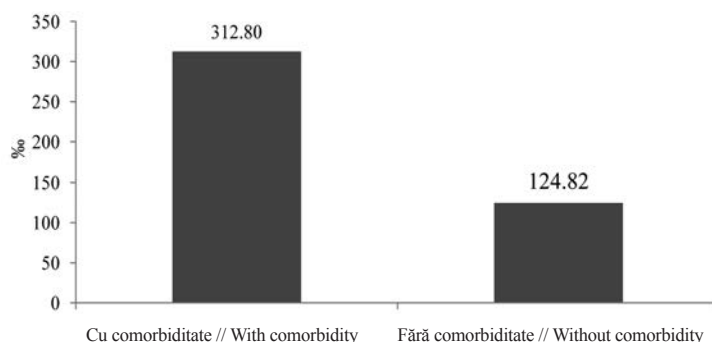


Fig. 10 Incidența complicațiilor septico-purulente în funcție de prezența sau lipsa comorbidităților.

Fig. 10 The incidence of septic-purulent complications according to the presence or absence of comorbidities.

dominarea evidentă a pacienților cu complicații septico-purulente în grupul de pacienți cu durata operației ≥ 2 ore, confirmă riscul de dezvoltare al infecției odată cu creșterea duratei intervenției chirurgicale.

S-a constatat că riscul de dezvoltare al ISPN este determinat și de prezența bolilor concomitente diagnosticului de bază. Astfel, din numărul total de bolnavi operați ($n=2289$), la 863 de pacienți au fost constatate patologii concomitente, dintre care, complicații septico-purulente au făcut 270 de pacienți, incidența constituind 312,80 cazuri la 1000 operați. La 1426 de pacienți, patologii concomitente nu s-au depistat. Dintre ei, au făcut ISPN 178 de persoane, incidența constituind 124,82 cazuri la 1000 pacienți operați (Figura 10). Valoarea $\chi^2=11,76$; $p<0,001$.

Analiză efectuată pe fiecare secție în parte a constatat aceeași legătură. Practic, în toate profilurile de pacienți, incidența prin infecții septico-purulente nosocomiale în lotul de pacienți cu patologii concomitente depășește incidența prin infecții

tic-purulent nosocomial infections is 1.96 hours and among those without septic-purulent nosocomial infection – 1.25 hours ($\chi^2=3.16$; $p<0.01$).

Therefore, the evident predominance of the patients without postsurgical septic-purulent complications in the group of patients with the duration of surgery lasting less than 1 hour and vice versa; and the evident predominance of patients with septic-purulent complications in the group of patients with the duration of surgery ≥ 2 hours confirms the risk of developing infection with increasing duration of surgery.

It was found that the risk of developing septic-purulent nosocomial infections is determined by the presence of concomitant diseases besides the basic diagnosis. Thus, out of the total number of the operated patients ($n=2289$), concomitant pathologies were detected in 863 cases, including 270 patients with septic-purulent complications, the incidence rate is 312.80 cases per 1,000 operated patients. Concomitant pathologies were not diagnosed in 1426 patients. Out of them, 178

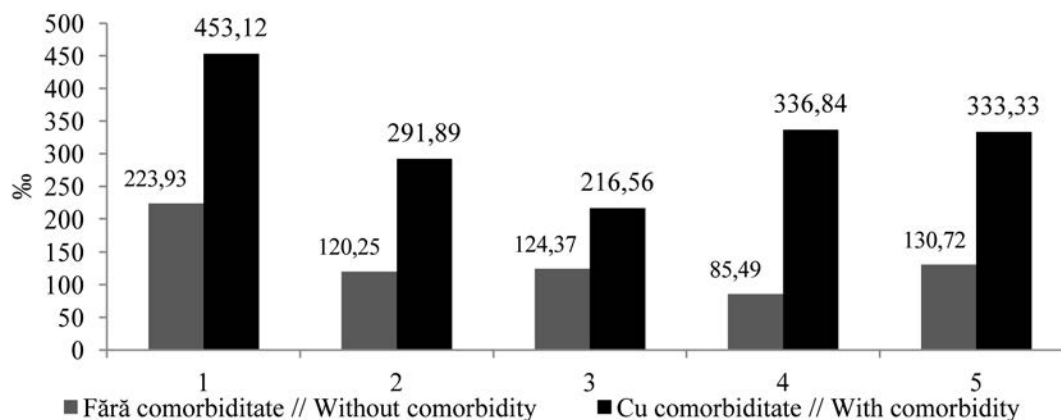


Fig. 11 Incidența complicațiilor septico-purulente la pacienții cu și fără patologii concomitente diagnosticului de bază, în funcție de profilul secției.

Legendă: (1) Secția de traumatisme multiple; (2) Secția de traumatisme și ortopedie pentru copii și adulți; (3) Secția de chirurgie septică; (4) Secția patologia coloanei vertebrale; (5) Secția patologia articulațiilor mari și endoprotezare.

Fig. 11 The incidence of septic-purulent complications in patients with and without concomitant pathologies in addition to the main diagnosis according to department specialization.

Legend: (1) Department of multiple trauma; (2) Department of traumatology and orthopedics for children and adults; (3) Department of septic surgery; (4) Department of microsurgery and surgery of the hand; (5) Department of large joints pathology and endoprosthesis.

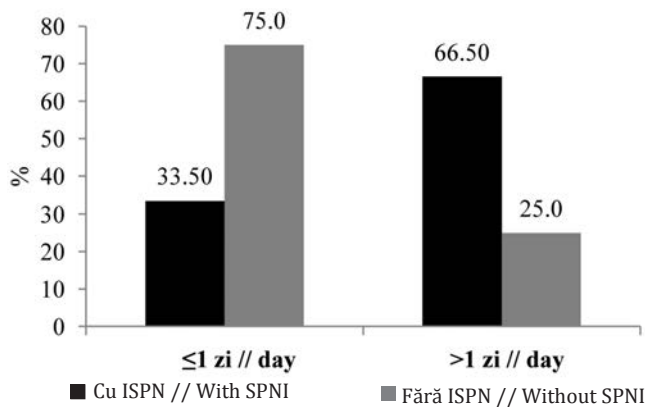


Fig. 12 Ponderea pacienților cu și fără infecții septico-purulente nosocomiale, în funcție de durata aflării în unitatea de terapie intensivă.

Fig. 12 The rate of the patients with and without septic-purulent nosocomial infections depending on the duration of stay in intensive care unit.

septico-purulente nosocomiale în contingentul de pacienți fără patologii concomitente la diagnosticul de bază (Figura 11).

În rezultatul studiului factorilor de risc, s-a constatat că incidența prin ISPN, în mare măsură, este în funcție directă de timpul aflării pacienților postoperatorii pentru tratament în unitatea de terapie intensivă (UTI). Mai bine de jumătate (50,88%) dintre pacienții cu ISPN au beneficiat de tratament în UTI, pe când din lotul de pacienți fără ISPN, de tratament în UTI au beneficiat 8,0%.

Este semnificativ faptul că 46,94% dintre pacienți cu ISPN au fost internați în UTI 4 zile și mai mult (inclusiv, 25,21% – 6 zile și mai mult), pe când în grupul de pacienți fără ISPN nu au fost constatate asemenea cazuri (Figura 12).

Un argument în plus în desemnarea acestui factor de risc constituie durata medie de aflare a pacienților cu și fără ISPN în UTI. În rezultatul studiului s-a constatat că, în medie, un pacient cu ISPN s-a aflat în UTI 1,65 zile, pe când un pacient din lotul de control (fără ISPN) – 0,11 zile, diferența fiind semnificativă. Așadar, durata de expunere a pacienților cu infecții septico-purulente nosocomiale tratamentului în UTI este, practic, de 15 ori mai mare, comparativ cu lotul de control.

Contractarea ISPN este determinată și de frecvența pansamentelor. S-a constatat că din 1836 de pacienți operați, la 1071 de bolnavi pansamentele s-au întreprins zilnic, dintre care, ISPN au făcut 140, sau 13.07%. La 379 de pacienți, pansamentele s-au efectuat la fiecare o zi, dintre care au făcut ISPN 94, sau 30.85%. La 256 de pacienți, pansamentele s-au efectuat la fiecare 2 zile, dintre care, au făcut ISPN 108, sau 42.18%, iar la 130 de pacienți, pansamentele s-au efectuat la fiecare 3 zile, dintre care 95 de bolnavi au făcut ISPN, sau 73.07% (Figura 13).

Discuții

Infecțiile nosocomiale ca fenomen și particularitățile epidemiologice ale acestui grup de infecții sunt determinate de diversitatea factorilor de risc, interni și exogeni. Totodată, riscul de contaminare și specificul patologiei nosocomiale sunt în

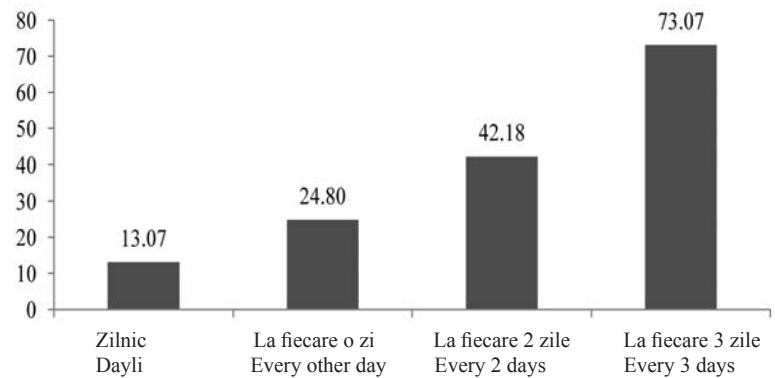


Fig. 13 Ponderea complicațiilor septico-purulente nosocomiale, în funcție de frecvența pansamentelor.

Fig. 13 The rate of septic-purulent nosocomial complications according to the frequency of dressing change.

had SPNI, the incidence rate being 124.82 cases per 1,000 operated patients (Figure 10), ($\chi^2=11.76$ ($p<0.001$)).

The analysis performed for each department found the same regularity. Practically almost in all the groups of patients the incidence of septic-purulent nosocomial infections among the patients with concomitant pathologies exceeds the incidence of septic-purulent nosocomial infections among the patients without concomitant pathologies in addition to the main diagnosis (Figure 11).

As a result of the study of risk factors, it was found that the incidence of SPNI largely and directly depends on the postoperative length of stay in the ICU. More than half (50.88%) of the patients with septic-purulent nosocomial infections were exposed to ICU treatment, while in the group of the patients without nosocomial infections septic-purulent only 8.0% were under these conditions.

It is significant that 46.94% of the patients with SPNI were exposed to therapy in the ICU for a period of 4 days and more (including 25.21% – 6 days or more), while in the group of patients without septic-purulent nosocomial infections such cases were not detected (Figure 12).

An additional argument for designation of this risk factor is the average length of stay in ICU of the patients with and without septic-purulent nosocomial infections. As a result of the study, it was found that on average a patient with SPNI spent in ICU 1.65 days, while the patients from control group (without SPNI) – 0.11 days, the difference is significant. Therefore, the duration of exposure to infections among the patients with septic-purulent nosocomial infection during ICU treatment is almost 15 times higher comparing to the control group.

The risk of SPNI is also determined by the frequency of dressing's changes. It was found that, out of the whole number of 1836 operated patients, for 1071 patients daily dressings changes were carried out, 140 of them or 13.07% had SPNI. For another 379 patients dressings changes were carried out every other day, 94 of them or 30.85% had SPNI. For 256 patients dressings changes were carried out every 2 days, 108 of them or 42.18% had SPNI, and for 130 patients dressing's

funcție directă de profilul instituției medicale și de factorii de risc specifici acestei instituții [11].

Cel mai adesea, infecțiile nosocomiale se manifestă clinic pe parcursul internării, dar este posibil și după externare. În patologia infecțioasă generală, rata acestor infecții este de 5-20%, iar incidența maximă (28-30%) apare în serviciile de terapie intensivă și reanimare. Aceste infecții sunt responsabile de 70% din decesele înregistrate în serviciile de chirurgie generală [12].

Potrivit unui raport al Centrului European al Bolilor Transmisibile, anual, aproximativ 3 milioane de persoane din Uniunea Europeană fac o infecție asociată îngrijirilor medicale, iar în jur de 50.000 de persoane mor anual din această cauză [13].

În Republica Moldova, infecțiile nosocomiale rămân o problemă pentru toate serviciile de sănătate publică [1].

În structura infecțiilor nosocomiale, predomină infecțiile septico-purulente (ISP) care constituie 98,2% din patologia dată [1].

Morbiditatea crescută și consecințele grave, inclusiv letalitatea, cât și pierderile economice, rezultate din costurile îngrijirilor suplimentare, impun adoptarea unor strategii fezabile, cu obiective orientate spre investigații mai profunde și implementarea unor măsuri de prevenire și control mai eficace în infecțiile nosocomiale [13].

Numai din motive de neînregistrare obiectivă, impactul negativ al IN nu este estimat la justa lui valoare. Totodată, s-a demonstrat prin metoda retrospectivă, că oficial se înregistrează doar 9-10% din morbiditatea prin ISPN reală. Anual, în mun. Chișinău se înregistrează circa 1000-1500 de cazuri de infecții septico-purulente nosocomiale [1]. Așadar, în realitate, morbiditatea prin infecții septico-purulente este subestimată de cel puțin 10-11 ori și constituie 11.000-16.000 de cazuri anual. Un calcul preventiv a demonstrat că, paguba economică anuală în urma infecțiilor septico-purulente nosocomiale numai în mun. Chișinău constituie nu mai puțin de 16-23 mln lei, fără constatarea cazurilor letale și remunerarea suplimentară a muncii personalului [14].

Aprecierea factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor septico-purulente este una din verigile principale ce determină calitatea diagnosticului epidemiologic și eficacitatea sistemului de control.

Conform observațiilor lui Lefering R. și colab. (2011), factorii de risc în ISPN sunt specifici profilului staționarului sau instituției medicale [15]. Creșterea incidenței prin IN în staționarele de profil traumatologic este în directă legătură cu specificul intervențiilor chirurgicale complicate și de durată mare a intervențiilor, dezvoltarea metodelor invazive de diagnostic și tratament, insuficiența metodelor existente de sterilizare și dezinfectare a aparatului medical modern, utilizarea irațională a antibioticelor, ce favorizează selectarea agenților patogeni multirezistenți, cu scăderea rezistenței generale a pacienților pe fonul ecologic nefavorabil.

În rezultatul unui studiu epidemiologic, Paraschiv A. (2007) a stabilit că incidența prin ISPN este în funcție directă de mai mulți factori de risc: imunodeficiența organismului, vârsta înaintată a pacientului (60 de ani și mai mult), diagnosticul de bază, prezența patologiilor concomitente, modul de internare

changes were carried out every three days, 95 of these patients or 73.07% had SPNI (Figure 13).

Discussion

Nosocomial infections as a phenomenon and the epidemiological peculiarities of this group of infections are determined by a variety of risk factors, internal and external circumstances. At the same time, the risk of contamination and specific risk of nosocomial pathology are directly based on specialization of the medical institution and the specific risk factors of this institution [11].

Most often, nosocomial infections are manifested clinically during hospitalization, but it is also possible after hospital discharge. Out of all infectious disease pathologies, the rate of these infections is 5-20% and the maximum incidence (28-30%) occurs in intensive care units. These infections result in 70% of deaths among general surgery patients [12].

According to a report released by the European Centre of Disease Prevention, annually, about 3 million people in the EU suffer from healthcare associated infection, and about 50,000 people die annually because of these infections [13].

In the Republic of Moldova, nosocomial infections are still considered to be a problem for all public health services [1].

In the structure of nosocomial infections septic-purulent infections (SPI) are predominant, constituting 98.2% of the pathology [1].

Increased morbidity and serious consequences, including lethality and economic losses resulting from additional care costs, require the adoption of feasible strategies, with deeper oriented investigations objectives and implementing measures for prevention and more effective control of nosocomial infections [13].

Only because of the lack of an objective registration NI are not appreciated at their true value. At the same time, it is demonstrated, using retrospective methods, that only 9-10% of real morbidity caused by SPNI is officially registered. Annually, in Chisinau, there are about 1000-1500 registered cases of septic-purulent nosocomial infections [1]. Therefore, in reality, morbidity caused by septic-purulent infections is underestimated by at least 10-11 times and is 11.000-16.000 of cases per year. A preventive calculation showed that annual economic damages from septic-purulent nosocomial infections exceed 16-23 million lei only in Chisinau municipality, without detection of fatal cases, additional remuneration for employees [14].

Assessment of risk factors in the development of septic-purulent complications is one of the key links that determine the quality of epidemiological diagnosis and effectiveness of control system.

As it was mentioned by Lefering R. *et al.* (2011), the risk factors of SPNI are specific, depending on the specialization of the hospital or medical institution [15]. Increase in incidence of NI in Traumatology department is directly connected with special characteristics of complicated surgery and long duration of interventions, development of invasive methods of diagnosis and treatment, insufficiency of the existing methods of sterilization and disinfection of modern medical equipment,

(urgent), frecvența pansamentelor, durata intervențiilor chirurgicale, durata spitalizării, timpul de efectuare a intervenției chirurgicale, localizarea anatomo-topografică a traumei, tipul traumei [9].

Măsurile de prevenire a infecțiilor nosocomiale pot duce la evitarea, în mare parte, a cazurilor și deceselor, cresc siguranța pacientului și îmbunătățesc calitatea asistenței medicale. Programul de supraveghere și control al infecțiilor nosocomiale, ca intervenție medicală curentă, prezintă eficiență și aduce beneficii care depășesc cu mult costurile măsurilor necesare prevenirii transmiterii infecțiilor [16, 17].

Concluzii

1) Infecțiile septico-purulente nosocomiale prezintă o problemă majoră pentru staționarele de profil traumatologie și ortopedie, incidența reală variind între 33,62 și 259,52 cazuri la 1000 pacienți internați, în funcție de profilul secțiilor, constituind, în medie, 156,42‰.

2) Frecvența dezvoltării ISPN este în funcție directă de statutul stării inițiale a pacientului (diagnosticul de bază, vârsta înaintată a pacientului, prezența patologiilor concomitente, spitalizarea în mod de urgență), nivelul de invazivitate al tehnologiilor medicale (modul chirurgical de tratament, tipul operației, intervențiile chirurgicale multiple și de lungă durată), cât și de alte condiții în procesul de reabilitare postoperatorie (durata de aflare în staționarul de reabilitare și terapie intensivă, frecvența pansamentelor).

3) Evaluarea riscului potențial de dezvoltare al ISPN în procesul de conduită a pacientului, cu luarea de măsuri pentru minimalizarea lui prezintă unul din elementele principale în supravegherea clinico-epidemiologică și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

VP, IB au conceput studiul, au participat la realizarea design-ului studiului, la colectarea și procesarea datelor, au efectuat analiza statistică, scrierea articolului și au contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către ambii autori.

irrational use of antibiotics, favouring the selection of multi resistant pathogens, decreasing the overall patient resistance to unfavourable ecological background.

As a result of an epidemiological study carried out by Paraschiv A. (2007), it was established that the incidence rate of SPNI is directly related to a variety of risk factors: immunodeficiency, the patient's advanced age (60 years and above), main diagnosis, presence of concomitant pathologies, mode of hospitalization (urgency), frequency of dressings change, the length of surgery, the length of hospital stay, time of the surgical intervention, anatomical location of trauma, type of trauma [9].

Preventive measures for nosocomial infections can contribute to consistent prevention of the cases and deaths, increase in the patient safety and could improve the quality of health care. The program of supervision and control of nosocomial infections, as current medical intervention, presents an opportunity and efficiently brings the benefits that far outweigh the costs of the measures necessary to prevent the spread of infections [16, 17].

Conclusions

1) Septic-purulent nosocomial infections are a major problem for Traumatology and Orthopedics departments, the actual incidence rate ranging between 33.62 and 259.52 cases per 1,000 hospitalized patients depending on its specialization, being on average 156.42 ‰.

2) Frequency of SPNI development is in direct connection with the initial state of the patient's status (main diagnosis, the age of the patient, presence of concomitant pathologies, the emergency of hospitalization), the level of aggression of medical technologies (surgical mode of treatment, type of operation, multiple and long lasting surgeries) and the other conditions of the postoperative rehabilitation (length of stay in rehabilitation and intensive therapy unit, the frequency of dressing change).

3) Evaluation of the potential risk of developing SPNI in the treatment process, providing the risk minimization measures, becomes one of the most important elements of clinical and epidemiological surveillance and control of healthcare associated infections.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

VP, IB conceived the study, participated in study design, data collection and processing, they performed statistical analysis, wrote the article and helped to draft the manuscript. The material was read and approved by both authors.

Referințe / references

1. Prisacari V. Conceptul cu privire la supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale în cadrul instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova. Ghid de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale. Chișinău, 2009, p. 9-16.
2. Horan T, Andrus M. *et al.* CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am. J. Infect. Control*, 2008; 36 (5): 309-332.
3. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection în Healthcare. Australian Government, 2010; 266 p.
4. Ковалишена О. В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Ремедиум. Приволжье*, 2008. № 1, с. 49-51.
5. Harbarth S, Januel JM. *et al.* Estimating attributable mortality due to nosocomial infections acquired in intensive care units. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2010; 31 (4): 388-394.
6. Romaniuc A, Scripcaru M., Nistor A. și coaut. Surveillance of nosocomial infections – quality indicators of health care. National Conference. European Experiences în Surveillance and Control of Nosocomial infections. Brașov, 2011; p. 58–59.
7. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. *World Health Organization*, 2011; 40 p.
8. Roic E. Epidemiologia și prevenirea infecțiilor nosocomiale în staționarele neurochirurgicale. *Autoreferat*. Chișinău, 2009; 26 p.
9. Paraschiv A. Epidemiologia infecțiilor septico-purulente nosocomiale la etapa contemporană. *Autoreferat*. Chișinău, 2006; 24 p.
10. Andersen P, Geskus R. *et al.* Competing risk în epidemiology: possibilities and pitfalls. *Int. J. Epidemiol.*, 2012; 41 (3): 861-870.
11. Prisacari V., Paraschiv A., Jucovschi C. Evaluarea epidemiologică a factorilor de risc în infecțiile septico-purulente nosocomiale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2005; 2 (2): 73-86.
12. Руднов В. А., Гельфанд Б. Р., Лекманов А. У., Полушин Ю. С., Проценко Д. Н. Интенсивная терапия термической травмы – проблемные вопросы. Необходимость взвешенной оценки клинической эффективности адьювантных методов и лекарственных средств. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2011; 4: 3-5.
13. Бельский Д. В. Госпитальные инфекции в отделении реанимации нейрохирургического профиля: распространенность. Факторы риска и определение подходов к профилактике. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Оренбург, 2012; 27 с.
14. Брусина Е. Б. Внутрибольничные гнойно-септические инфекции и экологические аспекты хирургического стационара, 2008; 3: 137-142.
15. Lefering R., Paffrath T, Lecky F. Epidemiology of in-hospital trauma deaths. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, 2011; 38: 3-9.
16. Burumboiu I. Prevenirea infecțiilor nosocomiale. *Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”*, 2009; 230 p.
17. Ковалишена О. В. Эколого-эпидемиологические особенности госпитальных инфекций и многоуровневая система эпидемиологического надзора. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2009; 50 с.

ARTICOL DE CERCETARE

Profilul hormonal al adenoamelor hipofizare în Republica Moldova

Eugen Melnic^{1*}

¹*Catedra de morfopatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Eugen Melnic, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de morfopatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 27, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Structura și variabilitatea adenoamelor hipofizare nu a fost cercetată, în special, în tumori cu asocieri hormonale. Majoritatea cazurilor cu profil hormonal rar nu au fost caracterizate până în prezent din punct de vedere clinicopatologic și, acest fapt, reprezintă scopul continuării cercetărilor în domeniul patologiei hipofizare, particularizat pentru Republica Moldova.

Ipoteza de cercetare

Populația Republicii Moldova ar putea să posede asocieri hormonale și pattern-uri de creștere ale adenoamelor hipofizare diferite de cele raportate în literatura de specialitate.

Noutatea adusă literaturii din domeniu

Rata cazurilor de adenoame hipofizare mixte cu asocieri rare a fost superioară mediei întâlnite în literatura de specialitate. Acest aspect susține prezența unor factori etiopatogenici particulari zonei de unde provin adenoamele hipofizare.

Rezumat

Introducere. Această lucrare evaluează aspectul histochemic și modificările moleculare ale adenoamelor pituitare umane. Evidențiază grupuri individuale de tumori cu aspecte generale, specifice și moleculare. Rezultatele acestui studiu sunt utile nu doar pentru medicii practicieni, care doresc să stabilească un diagnostic cât mai clar, dar de asemenea și pentru cercetători, care au drept scop să soluționeze probleme de bază în adenoamele hipofizare cu ajutorul imunohistochemiei și biologiei moleculare.

Material și metode. Pentru studiul de față, am investigat 96 de cazuri (10 hipofize normale, obținute în timpul necropsiilor și 86 de cazuri diagnosticate cu adenom hipofizar, aflate

RESEARCH ARTICLE

Hormonal profile of pituitary adenomas in Republic of Moldova

Eugen Melnic^{1*}

¹*Chair of morphopathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Eugen Melnic, PhD, assoc. prof.

Chair of morphopathology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

27, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: eugen.melnic@usmf.md

What is not known yet about the topic

Pituitary adenomas structure and variability has not been yet investigated, particularly the tumors with hormonal combination. Most cases with rare hormonal profile have not been characterized so far in clinical-pathological terms and this is the purpose of continuing research on pituitary pathology custom for the Republic of Moldova.

Research hypothesis

Moldova's population might possess hormonal association and growth patterns of pituitary adenomas which differ from those reported in the literature.

Article's added novelty on this scientific topic

The ratio of the mixed pituitary adenomas cases with rare association was higher than the average encountered in literature. This feature supports the presence of special ethiopathogenic factors that determine pituitary adenomas' origin.

Abstract

Introduction. This work assesses the histochemical appearance and molecular changes of the human pituitary adenomas. It highlights individual groups of tumors with general, specific and molecular features. The results of this research are useful not only for physicians that wish to establish a perfect diagnosis, but also for researchers who aim to solve basic problems in pituitary adenomas using immunohistochemistry and molecular biology.

Material and methods. For this study we investigated 96 cases (10 normal pituitary glands obtained during necropsies and 86 cases diagnosed with pituitary adenoma, in various stages of clinical development). These, in turn, were evaluated

în diferite stadii de evoluție clinică). Acestea, la rândul lor, au fost evaluate prin metoda de rutină, colorație cu hematoxilină-eozină și prin metoda imunohistochimică pentru determinarea structurii secretorii a adenoamelor de hipofiză.

Rezultate. Raportat la numărul total de cazuri, adenoamele hipofizare pure au reprezentat 33%. Ca distribuție, corelată cu tipurile hormonale, cele mai numeroase cazuri de adenoame hipofizare pure au fost reprezentate de cele LH pozitive, urmate de adenoamele hipofizare GH secretante și de prolactinoame. Adenoamele hipofizare TSH și ACTH secretante au fost reprezentate în proporții egale. Valoarea procentuală a adenoamelor hipofizare mixte a fost de 23% din totalul cazurilor. De asemenea, asocierile triple și cele constituite din 4 tipuri hormonale au fost reprezentate în proporții aproximativ egale. Adenoamele plurihormonale au reprezentat 20% din totalul cazurilor de adenoame hipofizare studiate. Dintre hormonii exprimați în adenoamele plurihormonale, GH și prolactina au prezentat frecvența cea mai crescută; atât GH cât și PRL fiind prezenți în 82% dintre adenoamele plurihormonale. ACTH a fost prezent în 73% din cazuri, iar TSH a urmat, ca frecvență, fiind regăsit imunohistochimic în 55% din adenoamele plurihormonale. Cel mai rar întâlnit hormon în adenoamele plurihormonale a fost FSH, prezent doar la 9% din cazuri. Procentul rămas, de aproximativ 24% din cazuri, au fost adenoame hipofizare nule.

Concluzii. Rata adenoamelor hipofizare pure în lotul studiat în Republica Moldova a fost mai mic decât cel întâlnit și raportat în România (34% vs. 60%). Rata cazurilor de adenoame hipofizare mixte, cu asocieri rare, a fost superioară mediei comunicate în literatura de specialitate. Acest aspect susține prezența unor factor etiopatogenici particulari zonei de unde provin adenoamele hipofizare.

Cuvinte cheie: hipofiza, adenom, patologie, histochimie, biologie celulară.

Introducere

În prezent, este bine cunoscut faptul că, evaluarea histopatologică nu mai este unanim acceptată ca metodă unică de diagnostic al adenoamelor hipofizare. Evaluarea inițială, bazată pe criteriile morfologice, este obligatoriu de a fi completată de un profil hormonal cât mai bine certificat. Din acest motiv, în prezent, diagnosticul adenoamelor hipofizare combină aspectele histopatologice cu profilul hormonal, foarte util, mai ales în cazul adenoamelor plurihormonale. Pe baza datelor prezentate mai sus, studiul nostru a continuat cu elaborarea profilului hormonal pentru fiecare caz în parte și reclassificarea adenoamelor hipofizare în corelație cu acesta. Evaluarea imunohistochimică a inclus șase tipuri de hormoni: GH, prolactină (PRL), ACTH, TSH, FSH și LH. Evaluarea microscopică și clasificarea adenoamelor hipofizare pe baza profilului hormonal s-a realizat pe baza procentului de celule pozitive și a intensității reacției.

Material și metode

Studiul a fost realizat pe material tisular (tumoare primară), recoltat postoperator în incinta Centrului Științifico-Practic de Neurologie și Neurochirurgie al Spitalului Clinic Repu-

using routine haematoxylin-eosin staining and immunohistochemistry method for determining the secretory structure of the pituitary adenomas.

Results. From the total number of reported cases, 33% were pure pituitary adenomas. The pure LH positive tumours followed by GH-secreting tumours and prolactinomas, represented the majority of pituitary adenomas. ACTH- and TSH-secreting pituitary adenomas were represented in equal proportions. The percentage value of mixed pituitary adenomas was 23% of all cases. In addition, triple hormone associations and those composed of four hormonal types were represented in roughly equal proportions. Plurihormonal adenomas accounted 20% of all pituitary adenomas cases. GH and prolactin hormone showed the increased frequency of both GH and PRL of the hormones expressed in plurihormonal adenomas being present in 82% of plurihormonal adenomas. ACTH was present in 73% of cases being followed in frequency by TSH, which were found immunohistochemically in 55% of plurihormonal adenomas. The less common hormone in plurihormonal adenomas was FSH being present only 9% of cases. The remaining percentages of around 24% of cases were null pituitary adenomas.

Conclusions. Pure pituitary adenomas rate in the study group in Moldova was lower than that encountered and reported in Romania (34% versus 60%). It was extremely heterogeneous in terms of hormonal profile. Mixed pituitary adenomas rate with rare combinations was above average encountered in literature. This aspect supports the presence of private etiopathogenic factors in the area where pituitary adenomas originate.

Key words: pituitary gland, adenoma, pathology, histochemistry, cell biology.

Introduction

It is well known that histopathological evaluation is not universally accepted as a distinct method of pituitary adenomas diagnosis. Initial evaluation, based on morphological criteria, must be completed with a best possible hormonal profile. For this reason, today, pituitary adenomas diagnosis combines histopathological aspects with hormonal profile, being very useful especially in plurihormonal adenomas. Based on the data presented above, our study continued with the hormonal profile elaboration for each case and the reclassification of pituitary adenomas in correlation with it. Immunohistochemical evaluation included six types of hormones: GH, prolactin (PRL), ACTH, TSH, FSH and LH. Microscopic evaluation and pituitary adenomas classification based on hormonal profile was achieved based on the positive cells percentage and the reaction intensity.

Material and methods

The study was carried on tissue material (primary tumour) harvested postoperative at the Neurology and Neurosurgery Scientific-Practical Centre of Moldova's Republican Hospital.

blican din Republica Moldova. Pacienții au fost investigați din punct de vedere clinic și imagistic, tumorile hipofizare fiind certificate prin examen computer tomografic și investigații prin rezonanță magnetică nucleară. Pentru studiul de față, am investigat 96 de cazuri (10 hipofize normale, obținute în timpul necropsiilor și 86 de cazuri diagnosticate cu adenom hipofizar, aflate în diferite stadii de evoluție clinică).

Au fost utilizați următorii markeri pentru identificarea receptorilor la:

- STH – s-au utilizat anticorpi anti-GH (*DakoCytomation*, diluție 1:400);
- PRL – s-au utilizat anticorpi anti-PRL (*DakoCytomation*, diluție 1:250);
- TSH – s-au utilizat anticorpi anti-TSH (*DakoCytomation*, clona 0042, diluție 1:50);
- FSH – s-au utilizat anticorpi anti-FSH (*DakoCytomation*, clona C10, diluție 1:50);
- LH – s-au utilizat anticorpi anti-LH (*DakoCytomation*, clona C93, diluție 1:50);
- ACTH – s-au utilizat anticorpi anti-ACTH (*DakoCytomation*, clona C93, diluție 1:5).

Adenoamele hipofizare care au exprimat un singur hormon au fost considerate adenoame hipofizare pure. Cele care au exprimat două tipuri hormonale ca, de exemplu, GH-PRL, GH-TSH sau FSH-LH, au fost clasificate ca adenoame hipofizare de tip mixt.

În cazul în care adenoamele hipofizare au prezentat reacție imunohistochimică pozitivă la trei sau mai mulți hormoni, și la cel puțin doi dintre ei reacția a fost notată cu +2 sau +3, iar la ceilalți cu +1, acestea au fost clasificate drept adenoame hipofizare plurihormonale.

Au existat cazuri la care niciunul dintre hormonii menționați nu a fost pozitiv, iar testele adiacente pentru realizarea diagnosticului diferențial cu alte tipuri tumorale din regiunea capului și gâtului au fost, de asemenea, negative. Aceste cazuri au fost incluse în grupul adenoamelor hipofizare non-secretoare (non funcționale).

Evaluarea imunohistochimică a profilului hormonal s-a realizat, de asemenea, și pe cele 10 cazuri de țesut hipofizar normal, fiind urmărite numărul și intensitatea celulelor pozitive, dar și distribuția diferitelor tipuri celulare ale adenohipofizei în cadrul structurilor histologice normale, specifice hipofizei umane.

Rezultate

Reacția imunohistochimică pozitivă care a fost luată în considerare pentru evaluarea hormonilor hipofizari, a fost restricționată la nivelul citoplasmei celulelor tumorale și a avut un aspect granular (în cele mai multe cazuri), dar și un aspect difuz, omogen, în special, pentru ACTH, FSH și LH.

Hipofiza normală a exprimat toate tipurile de hormoni. Celulele GH pozitive au predominat, fiind organizate în cuiburi sau cordoane. Reacția a fost omogenă, cu o intensitate mare, și pattern citoplasmatic granular. Celulele pozitive la PRL au urmat, ca densitate, după cele secretante de GH. Celulele ACTH pozitive au fost organizate în structuri cu aspect de pseudo-

The patients have been examined from clinical and imaging point of view, pituitary tumors being certified by computer tomography exam and nuclear magnetic resonance investigations. For this study we investigated 96 cases (10 normal pituitary glands obtained during necropsies and 86 cases diagnosed with pituitary adenoma, in various stages of clinical development).

The following markers were used in order to identify receptors for:

- STH – anti-GH antibodies have been used (*DakoCytomation*, 1:400 dilution);
- PRL – anti-PRL antibodies have been used (*DakoCytomation*, 1:250 dilution);
- TSH – anti-TSH antibodies have been used (*DakoCytomation*, 0042 clone, 1:50 dilution);
- FSH – anti-FSH antibodies have been used (*DakoCytomation*, C10 clone, 1:50 dilution);
- LH – anti-LH antibodies have been used (*DakoCytomation*, C93 clone, 1:50 dilutions);
- ACTH – anti-ACTH antibodies have been used (*DakoCytomation*, C93 clone, 1:5 dilution).

Pituitary adenomas that expressed a single hormone were considered pure pituitary adenomas. Those that have expressed two hormones types such as GH-PRL, GH-TSH, LH-FSH were classified as mixed type pituitary adenomas.

If the pituitary adenomas showed positive immunohistochemical reaction to three or more hormones, and at least two of them were marked with 2+ or 3+ reactions and the other with 1+, they were classified as plurihormonal pituitary adenomas.

There have been cases in which any one of mentioned hormones were positive and the adjacent tests for achieving differential diagnosis to the other head and neck region tumors were also negative. These cases were included in the non-secretion pituitary adenomas group (non functional).

Immunohistochemical evaluation of hormonal profile was also performed on 10 cases of normal pituitary tissue, in order to observe the number and intensity of the positive cell and also to observe the different cell types distribution within the adenohipophysis structures in the normal human pituitary.

Results

The positive immunohistochemical reaction that was taken into account for the evaluation of pituitary hormones, was restricted to the tumor cells cytoplasm level and had a granular appearance (in most of the cases) and a homogeneous diffuse aspect, especially for ACTH, FSH and LH.

Normal pituitary expressed all types of hormones. GH positive cells prevailed being organized in nests or cords. The reaction was regular with a high intensity and granular cytoplasmic pattern. PRL positive cells followed GH secreting cells as density. ACTH positive cells were organized in pseudofollicles or pseudorosettes structures. Lowest density was recorded for FSH and LH secreting cells. They were homogeneously distributed in the pituitary construction, but isolated

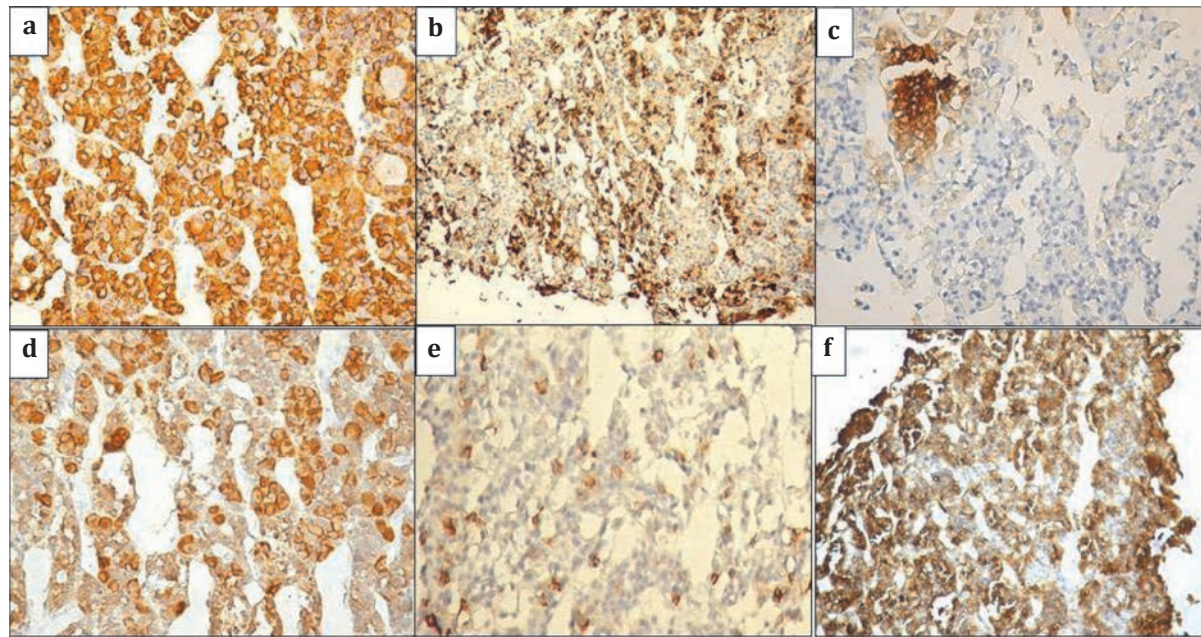


Fig. 1 Mapping-ul celulelor endocrine din hipofiza normală. Celule secretante de GH (a), PRL (b), TSH (c), ACTH (d), FSH (e) și LH (f).
Fig. 1 The normal pituitary gland endocrine cells mapping. GH secreting cells (a), PRL (b), TSH (c), ACTH (d), FSH (s) and LH (f).



Fig. 2 Expresia imunohistochimică a asocierilor întâlnite în cadrul adenoamelor hipofizare mixte care secretă două tipuri hormonale: GH-PRL (a, d), GH-TSH (a, e), GH-ACTH (a, f), GH-FSH (a, g) și GH-LH (a, h) PRL-LH (b, h), PRL-ACTH (b, i) și FSH-LH (c, h).
Fig. 2 Immunohistochemical expression of associations found in mixed pituitary adenomas that secrete two hormonal types. GH-PRL (a, d), GH-TSH (a, e), GH-ACTH (a, f), GH-FSH (a, g) and GH-LH (a, h) PRL-LH (b, h), PRL-ACTH (b, i), and FSH-LH (c, h).

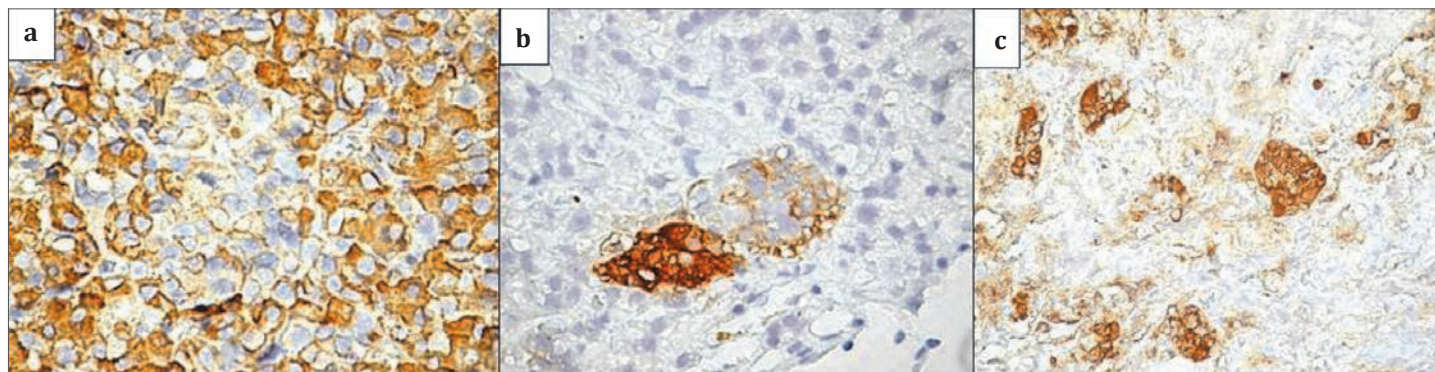


Fig. 3 Pattern-ul de distribuție al celulelor GH pozitive (a), TSH secretante (b) și a celor ACTH secretante (c) în tipurile mixte de adenoame hipofizare.

Fig. 3 Distribution pattern of GH positive cells (a), TSH-secretant cells (b) and ACTH-secretant cells (c) in mixed type pituitary adenomas.

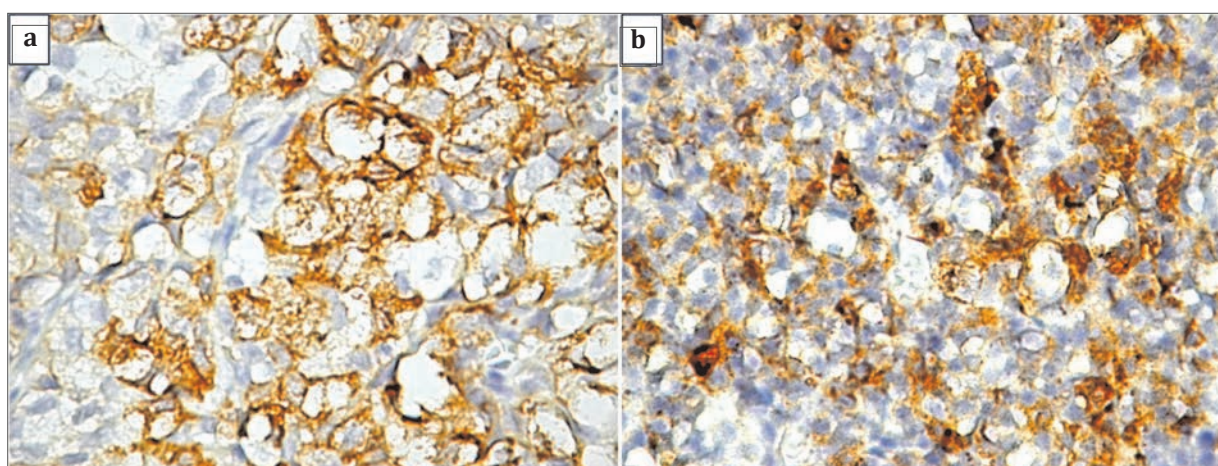


Fig. 4 Expresia FSH și LH în tipurile de adenoame hipofizare mixte de tipul FSH-LH.

Fig. 4 FSH and LH expression in mixed FSH-LH pituitary adenomas types.

zete sau pseudofoliculi. Densitatea cea mai mică a fost înregistrată pentru celulele FSH și LH secretante. Acestea au fost distribuite omogen în structura hipofizei, dar izolate unele față de altele. Rar s-a înregistrat distribuția celulelor FSH și LH pozitive în grupuri mici. Aspectele și particularitățile imunohistochemice ale profilului hormonal din hipofiza normală sunt evidențiate în Figura 1.

Heterogenitatea celulară și funcțională a hipofizei normale s-a reflectat și în profilul hormonal al adenoamelor hipofizare incluse în studiul de față.

Raportat la numărul total de cazuri, adenoamele hipofizare pure au reprezentat 33%. Ca distribuție, corelată cu tipurile hormonale, cele mai numeroase cazuri de adenoame hipofizare pure au fost reprezentate de cele LH pozitive (55%), urmate de adenoamele hipofizare GH secretante (25%) și de prolactinome (10%). Adenoamele hipofizare FSH și ACTH secretante au fost reprezentate în proporții egale (câte 5%); nu a fost identificată nicio tumoare TSH secretantă (0%).

Valoarea procentuală a adenoamelor hipofizare mixte a fost de 23% din totalul cazurilor. Au fost identificate mai multe tipuri de adenoame hipofizare mixte, definite ca fiind capabile să secrete două tipuri de hormoni: GH-PRL, GH-TSH, GH-ACTH, GH-LH și GH-FSH, PRL-LH, PRL-ACTH, FSH-LH, ACTH-LH

from each other. The distribution of FSH and LH positive cells in small groups were rarely recorded. Peculiarities and immunohistochemical aspects of normal pituitary hormonal profile are shown in Figure 1.

Cellular and functional heterogeneity of normal pituitary was reflected in the hormonal profile of pituitary adenomas included in this study.

Pure pituitary adenomas consisted 33% of the total number of reported cases. Speaking of distribution correlated with hormonal types, the majority of pure adenomas were LH-positive (55%), being followed by GH-secreting pituitary adenomas (25%) and prolactinomas (10%). FSH- and ACTH-secreting pituitary adenomas were represented in equal proportions (5%), no TSH secretant tumor was detected (0%).

The percentage value of mixed pituitary adenomas was 23% of all cases. Several mixed pituitary adenomas types were identified as being capable of secreting two types of hormones, GH-PRL, GH-TSH, GH-ACTH, GH-LH, GH-FSH, PRL-LH, PRL-ACTH, FSH-LH, ACTH-LH, and TSH-FSH. One case showed mixed hormonal secretion of TSH-ACTH type. Immunohistochemical expression of each combination is shown in Figure 2. As is apparent from the above description, the most frequent combination was performed by GH, which was co-expressed

și TSH-FSH. Un singur caz a prezentat secreție hormonală mixtă de tipul TSH-ACTH. Expresia imunohistochimică a fiecărei asocieri este prezentată în Figura 2. Așa cum rezultă din descrierea de mai sus, cea mai frecventă asociere a fost realizată de GH, care s-a co-exprimit, practic, cu toate celelalte tipuri de hormoni. Expresia GH a fost întotdeauna de intensitate moderată și mare în cadrul acestei asocieri, în comparație cu ceilalți hormoni, pentru care a predominat o intensitate slabă, în foarte rare cazuri fiind întâlnită o intensitate moderată sau mare. În cadrul asocierilor dintre GH și alte tipuri de hormoni, s-a întâlnit un pattern de distribuție particular pentru asocierile GH-TSH și GH-ACTH.

Astfel, dacă pentru celelalte asocieri, atât celulele GH pozitive, cât și cele care au exprimat ceilalți hormoni, au avut o distribuție omogenă dar difuză, pentru asocierile de tip GH-TSH, spre exemplu, celulele GH secretante și-au păstrat pattern-ul de distribuție difuz (Figura 3a), în timp ce, cele TSH pozitive au fost organizate în structuri compacte ce au format grupuri mici, cu aspect insular, distribuite în interiorul ariilor difuze GH pozitive (Figura 3b). Pentru asocierea GH-ACTH, s-a păstrat aspectul de "hot-spot" al distribuției ariilor ACTH pozitive, cu particularitatea că celulele ACTH pozitive au fost organizate sub formă de pseudofolliculi, rozete sau cordoane, dispuse în interiorul ariilor GH pozitive (Figura 3c). S-a observat o intensitate heterogenă a celulelor ACTH pozitive, atât în interiorul ariilor cu aspect pseudofolicular, cât și în interiorul cordoanelor de celule secretoare de ACTH. Heterogenitatea expresiei ACTH a fost caracterizată printr-o alternanță de intensitate moderată și mare a expresiei imunohistochimice.

Ca frecvență, a urmat asocierea dintre expresia hormonilor FSH și LH. În acest caz, ambii hormoni au fost exprimați imunohistochimic cu o intensitate relativ egală, fiind cuantificată, în cele mai multe cazuri, de astfel de asociere, drept moderată și mare (Figura 4 a, b).

Adenoamele plurihormonale au reprezentat 20% din totalul cazurilor de adenoame hipofizare studiate. Asocierile hor-

with almost all other types of hormones. GH expression was always moderate and large in this combination compared to other hormones with a predominantly low intensity, in very rare cases being found moderate or greater intensity. In relationship with other hormones, GH had a particular distribution pattern, and GH-TSH, GH-ACTH associations has been met.

Thus, if the other associations both GH cells positive and those that expressed other hormones had a homogeneous but diffuse distribution, as the GH-TSH associations, GH secreting cells kept their diffuse distribution pattern (Figure 3a) while TSH positive cells were organized in compact structure that formed insular looking small groups distributed within the diffuse GH positive areas (Figure 3b). For the GH-ACTH association "hot-spot" appearance was kept of ACTH positive areas distribution, with the particularity that ACTH positive cells were organized as pseudofollicles, rosettes or cords arranged in GH positive areas (Figure 3c). A heterogeneous intensity of ACTH positive cells has been observed, both within the pseudofollicular areas and inside of ACTH-secreting cells cords. ACTH expression heterogeneity was characterized by alternating of high and moderate intensity immunohistochemical expression.

As frequency, the association of FSH and LH hormones expression has followed. In this case, both hormones were expressed by relatively equal immunohistochemical intensity, being quantified in most such associated cases as moderate and high (Figure 4 a, b).

Plurihormonal adenomas accounted 20% of all pituitary adenomas studied cases. Hormonal associations were very heterogeneous, being composed of three or four hormones. Among the studied cases, a certain type association did not prevail as results from Figure 5.

Triple hormone associations and those composed of four hormone types were also represented in roughly equal proportions. GH and prolactin hormone showed increased frequency,

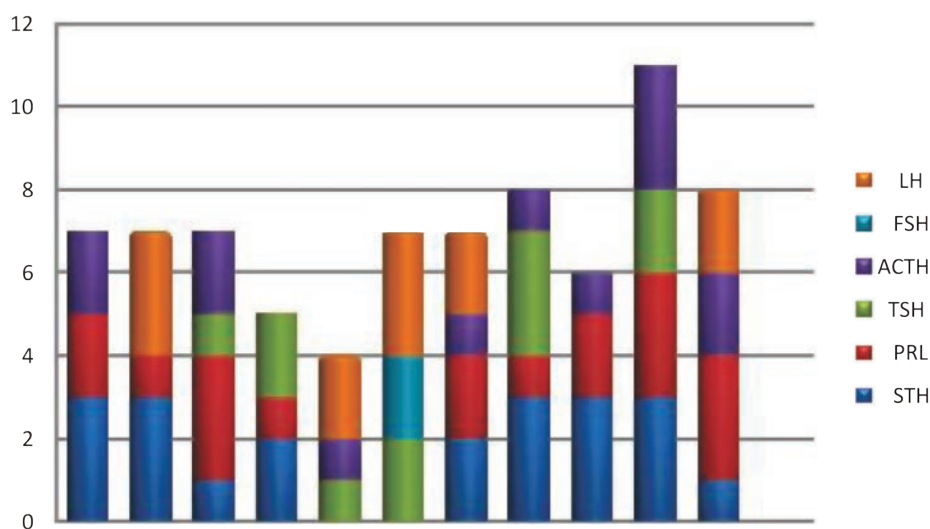


Fig. 5 Asocierile plurihormonale întâlnite pentru adenoamele hipofizare care au exprimat imunohistochimic trei sau patru tipuri de hormoni.
Fig. 5 Common plurihormonal associations found in pituitary adenomas that expressed immunohistochemically three or four types of hormones.

monale au fost foarte heterogene, fiind constituite din trei sau patru tipuri hormonale. Între cazurile studiate, nu a predominat un anumit tip de asociere, așa cum rezultă și din Figura 5.

De asemenea, asocierile triple și cele constituite din 4 tipuri hormonale au fost reprezentate în proporții aproximativ egale. Dintre hormonii exprimați în adenoamele plurihormonale, GH și prolactina au prezentat frecvența cea mai crescută; atât GH cât și PRL fiind prezenți în 82% dintre adenoamele plurihormonale. ACTH a fost prezent în 73% din cazuri, iar TSH a urmat ca frecvență, fiind regăsit imunohistochimic în 55% din adenoamele plurihormonale. Cel mai rar întâlnit hormon în adenoamele plurihormonale a fost FSH, prezent doar la 9% din cazuri.

În ceea ce privește intensitatea reacției imunohistochemice, pentru GH și PRL a predominat o expresie intensă și moderată, în timp ce, pentru celelalte tipuri hormonale, reacția observată a fost slabă sau moderată.

De exemplu, pentru TSH a predominat intensitatea moderată, în timp ce ACTH a fost caracterizat de o expresie predominant slabă în cadrul asocierilor plurihormonale. Procentul rămas, de aproximativ 24% din cazuri, a fost de adenoame hipofizare nule, care nu au fost pozitive pentru niciun tip de hormon inclus în profilul imunohistochimic al adenoamelor hipofizare.

Discuții

Profilul hormonal al adenoamelor hipofizare este un pas obligatoriu în evaluarea tumorilor hipofizare, cu un impact major în diagnosticul și terapia acestor tipuri de tumori [1]. Practic, în acest moment, nu se mai acceptă ca diagnostic doar evaluarea histopatologică de tip convențional pe preparatele colorate cu metode de rutină. Datele din literatură, referitoare la profilul hormonal al adenoamelor hipofizare sunt heterogene, iar tipurile hormonale descrise prezentând o mare variabilitate procentuală, dependentă de numărul de cazuri sau aria geografică de unde acestea provin. Bălinișteanu și colab., au raportat în 2011 un procent global de aproximativ 60% de adenoame hipofizare pure (secretante al unui singur tip hormonal) din lotul studiat în aria de sud a României [2]. În contrast, studiul nostru a relevat prezența unui procent de aproximativ 34% de adenoame hipofizare monosecretante prin analiza cazurilor din Republica Moldova. Mori și colab., în 2013, au prezentat date rezultate din studiul unui număr de 242 de adenoame hipofizare și au concluzionat că 45% dintre acestea sunt monohormonale [3]. Un procent relativ similar cu cel găsit în prezentul studiu, a fost publicat de Shao și Li, care au observat că, 37 % din adenoamele hipofizare sunt monohormonale [4]. Ca o particularitate a studiului nostru și, respectiv, ca o particularitate a adenoamelor hipofizare monosecretante din Republica Moldova, mai mult de jumătate dintre adenoamele hipofizare monosecretante au fost LH secretante. Celelalte studii au raportat ca predominante adenoamele secretante de GH, respectiv PRL, aspect care a fost observat și în studiul nostru. Într-adevăr, adenoamele GH secretante le-au urmat pe cele secretante de LH, fiind secundate de cele PRL pozitive, aspecte care sunt în concordanță cu datele publicate anterior [1-3].

both GH and PRL being present in 82% of plurihormonal adenomas. ACTH was present in 73% of cases being followed in frequency by TSH, which was found immunohistochemically in 55% of plurihormonal adenomas. The less common hormone in plurihormonal adenomas was FSH being present only 9% of cases.

Regarding the immunohistochemical reaction intensity to GH and PRL prevailed intense and moderate expression, while for other hormones types, the reaction was weak or moderate. For example, a moderate intensity predominated for TSH hormone while ACTH was characterized by a predominant poor expression in plurihormonal associations. The remaining percentages of around 24% of cases were null pituitary adenomas, not positive for any type of hormone included in the pituitary adenomas immunohistochemical profile.

Discussion

Hormonal profile of pituitary adenomas is a mandatory step in the pituitary tumors evaluation with a major impact in the diagnosis and treatment of these tumours types [1]. At this moment, only conventional histopathological samples evaluation stained with routine methods is no longer accepted as diagnosis. Literature data regarding the pituitary adenomas hormonal profile are diverse, the described hormonal types presenting great percentage variability dependent on total number of cases or geographical area of origin. Bălinișteanu *et al*, reported in 2011 an overall percentage of 60% of pure pituitary adenomas (secreting a single hormone type) in the south of Romania area study group [2]. In contrast, our study revealed a percentage of approximately 34% of monosecretant pituitary adenomas by analyzing cases from Republic of Moldova. Mori *et al*, in 2013 presented data of 242 pituitary adenomas cases, and concluded that 45% of them are monohormonal [3]. A relatively similar percentage, to that found in this study, was published by Shao Li who observed that 37% of pituitary adenomas are monohormonal [4]. As a feature of our study and as a feature of monosecretant pituitary adenomas in republic of Moldova, more than half of monosecretant pituitary adenomas were LH secreting. Other studies reported that GH- respectively PRL secreting adenomas predominated, things that have been observed in our study. Indeed, GH-secreting adenomas followed the LH-secreting adenomas, followed by PRL secreting, aspects supplemented by the previously published data [1-3].

Mixed pituitary adenomas, characterized by immunohistochemical expression of two pituitary hormones represented 23% of all cases included in the study. PRL-GH-type associations prevailed, things that accords with the literature data [3]. Currently, there is a disagreement regarding the existence of such associations in mixed pituitary adenomas.

Literature data suggest that initially a PRL secreting pituitary adenoma may relapse as a GH secreting pituitary adenoma that produced specific clinical symptoms of acromegaly. This switch was partly explained by the presence of *gsp* oncogene mutations, specifically *Arg201His* mutation in *GNAS* gene [3]. These changes occurred in relapsed pituitary adenomas have a major impact on their therapy and prognosis.

Adenoamele hipofizare mixte, caracterizate prin expresia imunohistochimică a doi hormoni hipofizari, au reprezentat 23% din totalul cazurilor incluse în studiu. Au predominat asocierile de tip GH-PRL, aspect concordant cu datele din literatură [3]. În prezent, persistă controverse legate de existența acestui tip de asociere în adenoamele hipofizare mixte. Date din literatură au sugerat faptul că, un adenom hipofizar care inițial era PRL secretant, poate să recidiveze sub forma unui adenom hipofizar GH secretant, care a produs simptomatologie clinică specifică acromegaliei. Acest switch a fost explicat, parțial, prin prezența unei mutații a oncogenei *gsp*, mai exact, mutația *Arg201His* în gena *GNAS* [4]. Aceste modificări apărute în recidivele adenoamelor hipofizare au un impact major asupra terapiei și prognosticului acestora.

Un alt aspect particular și, deocamdată, incomplet elucidat, vizează asocierea hormonală de tip GH-TSH. Datele prezente în literatură consideră aceste adenoame hipofizare mixte ca fiind foarte rare, procentul lor variind între 0,5-17% din totalul adenoamelor hipofizare [5, 6]. Procentul de 5%, raportat de noi pentru adenoamele hipofizare, se încadrează în limitele descrise în literatură. Acest tip de adenoame hipofizare mixte par să aibă un comportament agresiv, fiind caracterizate printr-o invazie crescută și un indice de proliferare ridicat, peste media specifică altor tipuri de adenoame hipofizare, cel mai probabil, pe seama TSH [7].

Asocierea GH-ACTH în adenoamele hipofizare este considerată, la fel, o asociere foarte rară. Am evaluat, în studiul nostru, două astfel de cazuri. Date relativ recente din literatură asociază o astfel de co-expresie cu mutații genice [8]. Evaluarea lor este sporadică în literatură, fiind limitată doar la prezentarea unor cazuri clinice și, mult mai rar, în cadrul unor studii de cercetare extensivă [9-11]. Un caz izolat a fost raportat de Zielinski și colab. (2013), care au descris un adenom hipofizar GH-ACTH secretant, dar, în care componentele GH și ACTH secretante au fost clar delimitate și situate în zone diferite, distincte ale adenohipofizei [11]; prin punctarea acestui aspect, autorii au sugerat prezența, de fapt, a două tumori distincte, concomitent, la nivelul hipofizei.

Asocierea hormonală de tipul PRL-ACTH a fost întâlnită în studiul nostru în 3% din cazuri. Acest procent se înscrie în limitele raportate în literatură [13]. La fel de rară ca și precedentă, această asociere ridică mari probleme în ceea ce privește instituirea tratamentului. Un studiu realizat prin co-cultivarea celulelor PRL secretante și ale celor ACTH secretante, și care au fost tratate succesiv cu factori de tipul CRH sau TRH, a demonstrat că stimularea secreției celor doi hormoni nu este uniformă, aceasta fiind selectivă și dependentă de tipul de factor utilizat. Astfel, s-a demonstrat că modul de secreție al PRL în adenoamele mixte de tip PRL-ACTH este diferit și răspunde diferit la terapiile aplicate, comparativ cu secreția de PRL din prolactinoamele pure [14].

Majoritatea cazurilor clinice de asociere a PRL cu ACTH, descrise în literatură, și au fost constatate la pacienți cu boală Cushing. În pofida acestui aspect comun, modalitatea de debut clinic al adenoamelor hipofizare PRL-ACTH secretante a fost extrem de heterogenă. Iacovazzo și colab. (2013), au descris un caz al unui pacient de 60 de ani, care a dezvoltat inițial un

Another particular aspect and now incompletely elucidated targets GH-TSH hormone combination type. Literature data consider these mixed pituitary adenomas as very rare, their percentage ranging from 0.5 to 17% of all pituitary adenomas [5, 6]. The observed by us 5% of studied pituitary adenomas are within the limits described in literature. This type of mixed pituitary adenomas appear to have aggressive behaviour being characterized by an increased invasion and a high proliferation index, above the average of other specific types of pituitary adenomas, most likely on TSH account [7].

The GH-ACTH association in pituitary adenomas is also considered a very rare combination. In our study, we evaluated two cases of this kind. Relatively recent literature data associated such co-expression with gene mutations [8]. Their assessment is sporadic in literature being limited to the presentation of clinical cases and more rarely in some extensive research studies [9-11]. An isolated case was reported by Zielinski *et al.* (2013), who described GH-ACTH-secreting pituitary adenoma, but the GH and ACTH-secreting components were clearly marked and located in different distinct adenohipophysis areas [12], by puncturing this portion, authors actually suggested the presence of two simultaneous distinct pituitary tumors.

The PRL-ACTH hormone type association was found in our study in an amount of 3% of cases. This percentage is within the limits reported in literature [13]. As rare as the previous one, this combination presents serious problems in terms of therapy in such cases. A study conducted by co-culturing PRL-secreting and ACTH-secreting cells, that were treated sequentially with factors such as CRH and TRH, demonstrated that stimulation of the two hormones secretion is not uniform, being selective and depended of the type of stimulant factor used. Thus it was demonstrated that PRL secretion mode, in mixed- PRL-ACTH adenomas type, is different and responds differently to the applied therapies compared with PRL secretion in pure prolactinomas [14].

Most of the clinical cases described in the literature and characterized by the PRL-ACTH association were patients with Cushing's disease. Despite this common aspect, clinical onset way of PRL/ACTH-secreting pituitary adenomas was extremely heterogeneous. Iacovazzo *et al.* (2013) described a case of a 60 years patient who initial developed a prolactinoma solved by drug therapy that subsequently had Cushing's disease symptoms certificated by metachrom ACTH secreting pituitary adenoma [13]. Mittelbronn described a patient with clinical symptoms of Cushing's disease but with the presence of two distinct components of pituitary adenoma, PRL-secreting and ACTH-secreting, histologically and immunohistochemically proved [15]. Clear demarcation between PRL and ACTH-secreting areas were also noted in our case. Furthermore, the authors have noted an increase in the proliferation index of tumour cells in the PRL secreting area compared with the ACTH positive one. For patients with Cushing's disease presence of ACTH and PRL double secretion is histologically based on ACTH-secreting adenoma or nodular hyperplasia associated with ACTH-secreting cells of a "silent" or functional prolactinoma determining hyperprolactinemia [16].

prolactinom, rezolvat prin terapie medicamentoasă, pentru ca, ulterior, să prezinte simptome de boală Cushing cu certificarea prezenței unui adenom hipofizar ACTH secretant metacrom [13]. Mittelbronn descrie cazul unui pacient cu simptomatologie clinică de boală Cushing, dar cu prezența unui adenom hipofizar cu două componente distincte, PRL și ACTH secretante, certificate histologic și imunohistochimic [15]. Delimitarea clară între zonele PRL și ACTH secretante a fost remarcată, de asemenea, și pentru cazul nostru. Mai mult, autorii au remarcat o creștere a indicelui de proliferare al celulelor tumorale în zona PRL secretantă, comparativ cu cea ACTH pozitivă. Pentru pacienții cu boală Cushing, prezența secreției duble de PRL și ACTH are drept bază histologică un adenom corticotrop secretant sau o hiperplazie nodulară cu celule secretante de ACTH, asociat unui prolactinom „ silențios ” sau funcțional care determină hiperprolactinemie [16].

Adenoamele hipofizare secretante de FSH și LH au fost, de asemenea, prezente în studiul nostru. Este binecunoscut faptul că, acest tip de adenoame hipofizare este extrem de controversat, atât din punctul de vedere al simptomatologiei clinice cât și al aspectelor microscopice și imunohistochimice. Majoritatea autorilor clasifică adenoamele hipofizare FSH-LH secretante ca fiind adenoame de tip non-funcțional, bazate pe absența imunoreactivității la anticorpii corespondenți. Totuși, alți autori par să fie mai precauți și consideră aceste adenoame hipofizare ca fiind non-imunoreactive datorită cantității reduse de antigen care poate fi detectat în celulele adenomatoase [17]. Cazurile pe care le-am identificat în studiul nostru ca fiind FSH-LH secretante, au fost, în majoritate, adenoame hipofizare cu celule cromofobe (cu o singură excepție), iar pattern-ul predominant a fost cel papilar. Intensitatea reacției a fost moderată sau mare, din acest motiv și noi considerăm că termenul de non-imunoreactiv este mai corect decât cel de non-funcțional.

O posibilă explicație a acestor discordanțe de clasificare a adenoamelor hipofizare de tip FSH-LH ca nule sau non-imunoreactive este dată de un studiu al lui Horvath și Kovacs, care au demonstrat prin microscopie electronică diferențe structurale, dependente de sexul pacientului, în celulele adenoamelor gonadotrofe. Dacă în cazul celulelor provenite din adenoamele gonadotrofe masculine, organitele celulare erau slab dezvoltate și necaracteristice, similare cu cele din adenoamele hipofizare nule, în celulele adenoamelor hipofizare gonadotrofe provenite de la sexul feminin, au fost evidențiate dilatații veziculare ale complexului Golgi, distincte, în „fagure de miere”, aspect care nu este caracteristic niciunui alt tip de celule din variatele forme de adenoame hipofizare [18]. Ulterior, și alți autori au confirmat aspectul dihotomic dependent de sexe în ceea ce privește modificările structurale din adenoamele hipofizare de tip gonadotrof [19]. Totuși, aceste aspecte rămân încă foarte controversate [20] și incomplet elucidate [21, 22].

Ca un aspect particular al studiului nostru am întâlnit două asocieri extrem de rar citate în literatură: ACTH-LH și TSH-FSH. Adenoamele hipofizare, în care un hormon gonadotrof a fost asociat cu ACTH, par să aibă un profil molecular aparte [23] și un comportament clinic particular.

Asocierea TSH-FSH a fost raportată în literatură în puține

FSH and LH secreting pituitary adenomas have also been present in our study. It is well known that this pituitary adenomas type is highly controversial, in terms of both clinical symptoms and the microscopic and immunohistochemical aspects. Most authors classify LH-FSH secreting pituitary adenomas as non functional adenomas, based on the absence of immunoreactivity corresponding antibodies. However, other authors seem to be more cautious and consider these as non immunoreactive pituitary adenomas due to the reduced amount of antigen that can be detected in adenomatous cells [17]. Cases identified in our study as FSH-LH secreting were mostly chromophobe cell pituitary adenomas (with one exception) with papillary predominant pattern. The intensity of the reaction was moderate or high, for this reason we believe that the term non-immunoreactive is more correct than that of non-functional.

A possible explanation for these classification discrepancies of FSH-LH pituitary adenomas type as void or non-immunoreactive is given by Horvath and Kovacs electron microscopy study that showed structural differences in gonadotroph adenoma cells dependent on patient's sex. If inside cells taken from male gonadotroph adenomas, organelles were underdeveloped, and not typical, similar to those of null pituitary adenomas, in gonadotroph pituitary adenomas cells taken from females, dilated blistering of the Golgi complex were found, they were distinct in “honeycomb” arrangements, aspect that is not characteristic for any other cell type of various forms of pituitary adenomas [18]. Subsequently, other authors have confirmed the dichotomous sex dependent appearance in terms of structural changes in gonadotrophic type pituitary adenomas [19]. However, these issues remain controversial [20] and incompletely elucidated [21, 22].

As a particular aspect of our study, we have met; two extremely rare cited in literature associations: ACTH-LH, and TSH-FSH. Pituitary adenomas in which a gonadotropic hormone has been associated with ACTH appear to have a particular molecular profile [23] and a particular clinical behaviour.

The TSH-FSH association had been reported only in few studies in literature, because TSH-secreting pituitary adenomas represent less than 2% of all pituitary adenomas [24]. The TSH-FSH association is also rarely mentioned in literature [25], being described association between β subunit of TSH IR and β subunit of FSH. Due to the rarity of this association, there are currently no data describing the clinical course of patients with such associations. Plurihormonal adenomas showed no significantly different peculiarities from those reported in literature.

Conclusions

- 1) The pure pituitary adenomas rate in the Republic of Moldova study group was lower than that encountered and reported in Romania (34% versus 60%). Of these, the LH secreting pure pituitary adenomas prevailed, being observed in 50% of the pure pituitary adenomas cases.
- 2) Increased TSH expression in the studied pituitary adenomas was noticed, but in one case, this expression was

studii datorită rarității adenoamelor hipofizare TSH secretante, care reprezintă sub 2% din totalul adenoamelor hipofizare [24]. Asocierea TSH-FSH este și mai rar menționată în literatură [25], fiind descrisă ca o asociere între subunitatea β a TSH IR și subunitatea β a FSH. Datorită rarității acestei asocieri, nu există, în prezent, date care să caracterizeze evoluția clinică a pacienților cu astfel de asocieri. Adenoamele plurihormonale nu au prezentat particularități semnificativ diferite de cele raportate în literatură.

Concluzii

- 1) Rata adenoamelor hipofizare pure în lotul studiat în Republica Moldova a fost mai mic decât cel întâlnit și raportat în România (34% vs. 60%). Dintre acestea, au predominat adenoamele hipofizare pure LH secretante, ele fiind observate în peste 50% din cazurile de adenoame hipofizare pure.
- 2) A fost remarcată o expresie crescută a TSH în adenoamele hipofizare studiate, dar într-un singur caz, aceasta nu a fost asociată cu expresia altor tipuri de hormoni; majoritatea cazurilor în care a fost remarcat profilul TSH pozitiv, fiind mixte sau plurihormonale.
- 3) Rata cazurilor de adenoame hipofizare mixte cu asocieri rare a fost superioară mediei comunicate în literatura de specialitate. Acest aspect susține ipoteza prezenței unor factori etiopatogenici particulari zonei de proveniență a adenoamelor hipofizare.
- 4) Majoritatea cazurilor cu profil hormonal rar nu au fost caracterizate până în prezent din punct de vedere clinicopatologic și, acest fapt, reprezintă scopul continuării cercetărilor în domeniul patologiei hipofizare, particularizat pentru Republica Moldova.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / references

1. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.*, 2004; 29 (4): 241-75.
2. Mori R, Inoshita T, Takahashi-Fujigasaki J. *et al.* Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas în 242 acromegaly patients: Classification according to hormone production and cytokeratin distribution. *ISRN Endocrinology*, 2013; 1-8.
3. Shao S, Li X. Clinical features and analysis în 1385 Chinese patients with pituitary adenomas. *J. Neurosurg. Sci.*, 2013; 57 (3): 267-75.
4. Lania A, Ferrero S, Pivonello R. *et al.* Evolution of an aggressive prolactinoma into a growth hormone secreting pituitary tumor coincident with GNAS gene mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010; 95 (1): 13-7.
5. Skorić T, Korsić M., Zarković K., Plavsić V. *et al.* Clinical and morphological features of undifferentiated monomorphous GH/TSH-secreting pituitary adenoma. *Eur. J. Endocrinol.*, 1999; 140 (6): 528-37.
6. Pecozz P, Persani L. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Chapter 13b. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyrotropin-secreting-pituitary-adenomas>.
7. Saeger W, Lüdecke D, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007; 156 (2): 203-16.
8. Kovacs K., Horvath E., Stefaneanu L. *et al.* Pituitary adenoma producing growth hormone and adrenocorticotropin: a histological, immunocytochemical, electron microscopic, and *in situ* hybridization study. Case report. *J. Neurosurg.*, 1998; 88 (6): 1111-5.
9. Mazarakis N., Kontogeorgos G., Kovacs K., Horvath E., Borboli N., Piaditis G. Composite somatotroph-ACTH-immunoreactive pituitary adenoma with transformation of hyperplasia to adenoma. *Pituitary*, 2001; 4 (4): 215-21.
10. Arita K., Uozumi T, Kuwabara S. *et al.* A case of pituitary adenoma producing both growth hormone (GH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *Endocrinol Jpn.*, 1991; 38 (3): 271-8.

not associated with expression of other types of hormones; most cases that positive TSH was encountered, were mixed or plurihormonal.

- 3) Rate of mixed pituitary adenomas with rare combinations were above average data encountered in literature. This aspect supports the presence of particular ethiopathogenic factors for the area they come from.
- 4) Most of the rare hormonal profile cases had not been characterized so far in clinical-pathological terms and this is the purpose of continuing research on pituitary pathology custom in the Republic of Moldova.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

11. Zieliński G., Maksymowicz M., Podgórski J., Olszewski W. Double, synchronous pituitary adenomas causing acromegaly and Cushing's disease. A case report and review of literature. *Endocr Pathol.*, 2013; 24 (2): 92-9.
12. Rasul F., Jaunmuktane Z., Khan A., Phadke R., Powell M. Plurihormonal pituitary adenoma with concomitant adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and growth hormone (GH) secretion: a report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014; 156 (1): 141-6.
13. Iacovazzo D., Bianchi A., Lugli F. *et al.* Double pituitary adenomas. *Endocrine*, 2013; 43 (2): 452-7.
14. Yamaji T., Ishibashi M., Teramoto A., Fukushima T. Prolactin secretion by mixed ACTH-prolactin pituitary adenoma cells in culture. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1985; 108 (4):456-63.
15. Mittelbronn M., Psaras T., Capper D., Meyermann R., Honegger J. ACTH- and prolactin-producing pituitary gland microadenoma with biphasic features of atypia and intermediate filament expression. *Neuro Endocrinol. Lett.*, 2006; 27 (1-2): 89-92.
16. Meij B., Lopes M., Vance M., Thorner M., Laws E. Double pituitary lesions in three patients with Cushing's disease. *Pituitary*, 2000; 3 (3): 159-68.
17. Raverot G., Jouanneau E., Trouillas J. Management of endocrine disease: clinico-pathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 170 (4): R121-32.
18. Horvath E., Kovacs K. Gonadotroph adenomas of the human pituitary: sex-related fine-structural dichotomy. A histologic, immunocytochemical, and electronmicroscopic study of 30 tumors. *Am. J. Pathol.*, 1984; 117 (3): 429-40.
19. Kontogeorgos G., Horvath E., Kovacs K. Sex-linked ultrastructural dichotomy of gonadotroph adenomas of the human pituitary: an electron microscopic analysis of 145 tumors. *Ultrastruct. Pathol.*, 1990; 14 (6): 475-82.
20. Sano T., Mader R., Asa S., Qian Z., Hino A., Yamada S. "Honeycomb Golgi" in pituitary adenomas: not a marker of gonadotroph adenomas. *Endocr. Pathol.*, 2003; 14 (4): 363-8.
21. Sano T., Kovacs K., Asa S. *et al.* Pituitary adenoma with „honeycomb Golgi" appearance showing a phenotypic change at recurrence from clinically nonfunctioning to typical Cushing disease. *Endocr. Pathol.*, 2002; 13 (2): 125-30.
22. Cooper O., Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 26 (4): 447-60.
23. Cooper O., Ben-Shlomo A., Bonert V., Bannykh S., Mirocha J., Melmed S. Silent corticogonadotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm. Cancer*, 2010; 1 (2): 80-92.
24. Clarke M., Erickson D., Castro M., Atkinson J. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas. *J. Neurosurg.*, 2008; 109 (1): 17-22.
25. Tritos N., Eppakayala S., Swearingen B. *et al.* Pathologic and clinical features of pituitary adenomas showing TSH immunoreactivity. *Pituitary*, 2013; 16 (3): 287-93.

ARTICOL DE CERCETARE

Particularități de diferențiere a specificității infiltratelor pulmonare cu evoluție trenantă: studiu prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri

Olga Caraiani^{1*}, Evelina Lesnic¹, Constantin Iavorschi¹

¹Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Olga Caraiani, doctorand

Catedra de pneumoftiziologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: olgacaraiani@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Differentiating peculiarities of the specificity of pulmonary infiltrates with slow evolution: prospective, comparative, case series study

Olga Caraiani^{1*}, Evelina Lesnic¹, Constantin Iavorschi¹

¹Chair of pneumophtisiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Olga Caraiani, PhD fellow

Chair of pneumophtisiology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: olgacaraiani@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Există un algoritm de diferențiere a tuberculozei de pneumonia comunitară, care nu include în sine diferențierea de pneumonia cu evoluție trenantă, ceea ce condiționează tergiversarea depistării tuberculozei și transmiterea infecției în populația sănătoasă.

Ipoteza de cercetare

Stabilirea particularităților de diferențiere a specificității proceselor infiltrative cu evoluție trenantă va condiționa diagnosticul oportun al tuberculozei pulmonare, în special, a formei cu extindere limitată și va preveni dezvoltarea formelor evolutiv severe, cu extinderea infecției în comunitatea sănătoasă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că probabilitatea pentru originea tuberculoasă a infiltratului pulmonar oferă vârsta tânără, sexul masculin, statutul economic precar, deprinderile nocive (consumul de alcool și fumatul) și contactul tuberculos, iar predictibilitate pentru originea nespecifică conferă vârsta înaintată, statutul comorbid, localizarea infiltratelor în ambii plămâni, prezența sechelelor parenchimotoase post-inflamatorii și involuția radiologică sub tratamentul etiotrop.

Rezumat

Introducere. În acest studiu prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri, au fost incluse 2 eșantioane la care s-au identificat particularitățile clinice, radiologice și a factorilor de risc contributivi, care au caracterizat procesele infiltrative cu evoluție trenantă de etiologie tuberculoasă și infecțios nespecifică.

What is not known yet, about the topic

There is a differentiation algorithm of tuberculosis from community-acquired pneumonia, which does not include in it the slowly resolving pneumonia differentiation, delaying detection of tuberculosis and promoting the transmission of mycobacterial infection among healthy population.

Research hypothesis

Establishing differentiating features of the specificity of infiltrative lung processes with slow evolution, as conditions for an appropriate diagnosis of pulmonary tuberculosis, especially with limited extension forms and the prevention of development of severe forms of tuberculosis and infection extension into healthy community.

Article's added novelty on this scientific topic

It was shown that the probability for the tuberculosis origin of lung infiltrations is sustained by young age, male gender, precarious economic status, vicious habits (drinking and smoking) and tuberculosis contact, but predictability for the nonspecific origin confers old age, comorbid status, location of infiltrates in both lungs, the presence of parenchymal post-inflammatory changes/scars and rapid X-ray involution under etiotropic treatment.

Abstract

Introduction. In this prospective, comparative, case series study clinical radiological features and contributing risk factors were identified, that characterized the infiltrative processes with a slow evolution of tuberculosis and nonspecific infectious etiology.

Material și metode. Lucrarea a fost concepută ca un studiu prospectiv, comparativ, pe o serie de 180 de cazuri internate în subdiviziunile Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2010 – 31.12.2013 și care au corespuns criteriilor de includere (vârstă, extensibilitate pulmonară limitată, evoluție mai îndelungată de 4 săptămâni, acordul pacientului cu semnarea consimțământului informat). Cazurile au fost distribuite în 2 eșantioane: eșantionul bolnavilor de tip „caz nou de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu extindere limitată” (TPIL) – 125 de pacienți, și eșantionul bolnavilor cu pneumonie trenantă (PT) – 55 de pacienți. Bolnavii au fost investigați conform standardelor naționale în vigoare.

Rezultate. Factorii de risc cu predictibilitate pentru tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată sunt: sexul masculin, vârsta tânără, statutul economic precar, reședința urbană, deprinderile nocive (consumul de alcool și fumatul) și contactul tuberculos. Predictibilitate pentru pneumonia cu evoluție trenantă indică vârsta înaintată, comorbiditățile. Datele clinice predictive pentru tuberculoză sunt: scăderea în greutate, inapetența, iar cele radiologice sunt: destrucțiile parenchimotoase și diseminarea bronhogenă, grevate de complicații asociate, lent evolutive sub acțiunea tratamentului etiotrop. Datele clinice predictive pentru pneumonia cu evoluție trenantă prezintă: febra, subfebrilitatea, transpirațiile profunde, tusea productivă, expectorațiile mucopurulente, dispneea, iar radiologic – infiltrate cu localizare în ambii plămâni și involuția vădită sub acțiunea tratamentului etiotrop.

Concluzii. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice demonstrează necesitatea menținerii vigilenței clinico-epidemiologice a pacienților cu infiltrate pulmonare cu evoluție trenantă, apreciind situația epidemiologică tensionată a tuberculozei în Republica Moldova. Identificarea particularităților specifice pentru etiologia tuberculoasă impune examinarea minuțioasă, prin metode moleculare genetice actuale, a pacientului suspect cu scopul diagnosticului oportun și întreruperea lanțului de transmitere epidemiologică.

Cuvinte cheie: tuberculoză, pneumonie trenantă, factori predictivi.

Introducere

Tuberculoza pulmonară și pneumonia trenantă reprezintă două entități nozologice cu impact major asupra sănătății publice din Republica Moldova, conferind un risc de mortalitate impunător, în pofida tuturor progreselor farmacoterapeutice în domeniul antibioterapiei respiratorii și chimioterapiei antituberculoase [1]. Conform standardului național, diagnosticul tuberculozei pulmonare impune examinarea sputei prin metode microbiologice convenționale (examenul microscopic al sputei după colorația Ziehl-Neelson și cultura pe mediul solid Lowenstein-Jensen sau mediul lichid BACTEC MGIT 960) tuturor pacienților evaluați pe calea pasivă de depistare [2]. Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice (20-30% – pentru microscopia directă și 46-60% – pentru cultura pe mediile solide) condiționează dificultatea diagnosticului diferențial cu pneumonia comunitară, în special, cu evoluție trenantă, întârzierea diagnosticului de tuberculoză pulmonară

Material and methods. The research was designed as a prospective, comparative study on a series of 180 cases admitted in subdivisions at Institute of Pneumophtisiology “Chiril Draganiuc” during 01.01.2010 – 31.12.2013 and corresponded to the inclusion criteria (age, pulmonary limited extensibility, evolution longer than 4 weeks, the patient’s informed signed consent). The cases were divided into two groups: the group of patients with “new case of infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension” (IPTL) – 125 patients and the group of patients with slowly resolving pneumonia sample (SRP) – 55 patients. The patients were investigated in accordance with national standards.

Results. The risk factors with predictability for infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension are: male gender, young age, poor economic status, urban residence, harmful habits (drinking and smoking) and tuberculosis contact. Predictability for slowly resolving pneumonia is provided by advanced age, comorbidities. The predictive clinical data of tuberculosis are: weight loss, lack of appetite, and radiological data are: parenchymal destructions and bronchogenic dissemination encumbered by associated complications, slowly evolving under the action of etiotropic treatment. Clinical predictive data for slowly resolving pneumonia are: fever, subfebrility, profuse sweating, productive cough, mucopurulent cough with sputum, dyspnea; radiological signs are: infiltrates with localization on both lungs and obvious involution under the action of etiotropic treatment.

Conclusions. Reduced sensitivity of microbiological methods demonstrates the need to maintain clinical and epidemiological vigilance in patients with pulmonary infiltrates with slow evolution, appreciating the tensioned epidemiological situation regarding tuberculosis in the Republic of Moldova. Identification of specific features for tuberculosis etiology requires a thorough examination, using current molecular genetic methods, of the suspected patient for an appropriate diagnosis and epidemiological transmission chain termination.

Key words: tuberculosis, slow evolution pneumonia, predictive factors.

Introduction

Pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia are two nosological entities with major impact on public health in the Republic of Moldova, giving an imposing mortality risk despite of all the antibiotic pharmacotherapeutic progress and anti-tuberculous chemotherapy [1]. According to the national standard, the diagnostic algorithm of pulmonary tuberculosis requires examination of sputum by conventional microbiological methods (microscopic examination of sputum with Ziehl-Neelson staining and culture over solid Lowenstein-Jensen medium or liquid medium BACTEC MGIT 960) of all evaluated patients using passive screening [2]. Reduced sensitivity of microbiological methods (20-30% for direct microscopy and 46-60% for culture on solid medium) making differential diagnosis of tuberculosis difficult with community-acquired pneumonia, especially with a slow evolution, contributes to the delay in diagnosing pulmonary tuberculosis

și omiterea depistării cazurilor de tuberculoză conexe. Începând cu anul 2014, în cadrul algoritmului diagnosticului de tuberculoză pulmonară a fost inclusă metoda molecular-genetică *GeneXpert MTB/RIF* [3]. În pofida marilor investiții în această nouă metodă, sensibilitatea mult mai joasă decât valoarea identificată în sursele științifice internaționale, menține dificultatea diagnosticului diferențial. În ghidurile naționale, termenul de „*pneumonie trenantă*” desemnează absența resorbției radiologice a infiltratului pulmonar în patru săptămâni (sau, cel puțin, 10 zile de antibioticoterapie), pe fond de ameliorare a tabloului clinic sau a persistenței unor semne clinice și biologice nesemnificative [4]. Standardele naționale nu specifică metodele complementare de investigație a infiltratului pulmonar persistent, non-respnsiv la tratamentul antibiotic empiric. În consecință, șarja financiară ajustată metodelor radio-imagistice contemporane, asociate cu intervențiile miniinvasive sau invazive (toracotomie, toracoscopie video asistată), limitează utilizarea acestora la pacienții co-morbizi, cu dificultăți de diagnostic diferențial. Luând în considerație aspectele plurifactoriale ale acestor două entități nozologice (tuberculoza pulmonară și pneumonia trenantă), cât și cele clinice comune, a fost necesară identificarea unei metode de diagnostic diferențial dintre tuberculoza pulmonară cu extindere limitată și pneumonia trenantă [5].

În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea capacității de diferențiere dintre tuberculoza pulmonară cu extensibilitate limitată și pneumonia cu evoluție trenantă a factorilor de risc, semnelor clinice, imaginilor radio-imagistice, testelor de laborator, date de infiltratele pulmonare cu dificultăți de diagnostic diferențial. Ipoteza de cercetare a constat în luarea în considerație a diferitor combinații de factori de risc, simptome, date paraclinice și de laborator, care ar contribui la stabilirea unui diagnostic diferențial cât mai oportun și corect dintre tuberculoza pulmonară cu extindere limitată și pneumonia trenantă.

Material și metode

În studiul prospectiv, comparativ, pe serie de cazuri, au fost înrolați 180 de pacienți, internați în Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în perioada 01.01.2010 – 31.12.2013, care au corespuns criteriilor de includere (vârsta >18 ani, extensibilitate limitată – 1-2 segmente pulmonare afectate, persistență radiologică peste 4 săptămâni) și au oferit consimțământul informat). Pacienții au fost distribuiți în 2 eșantioane: eșantionul bolnavilor de tuberculoză pulmonară infiltrativă cu extindere limitată (TPIL) – 125 de pacienți, și eșantionul bolnavilor cu pneumonie trenantă (PT) – 55 de pacienți. Cazurile de TPIL au fost investigate conform standardele naționale.

Teste statistice aplicate: Fisher exact test și raportul de verosimilitate. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative (%). Un $p < 0,005$ a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

Rezultate

Bărbații au predominat semnificativ în ambele eșantioane: 94 (75,2%) de bărbați și 31 (24,8%) de femei – în eșantionul

and omission of connected tuberculosis cases. Since 2014, the algorithm diagnosis of pulmonary tuberculosis includes the molecular genetic method *GeneXpert MTB/RIF* [3]. Despite major investment in this new method, much lower sensitivity than the value identified in the international scientific sources maintains difficulty in differential diagnosis. The national guidelines define the term of “*slow evolution pneumonia*” as the absence of radiological resorption of the lung infiltration in four weeks (or at least 10 days of antibiotic therapy), with improvement of clinical image or clinical signs, but with persistence of biological significant disturbances [4]. National standards do not specify complementary methods of investigation of persistent pulmonary infiltrate unresponsiveness to empirically adjusted antibiotics. In consequence, contemporary radiological methods, associated with modern minimally invasive or invasive interventions (thoracotomy, video-assisted thoracoscopy) are limited in their use in co-morbid patients with difficulties in differential diagnosis. Considering the aspects of these two nosological entities (pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia), as well as the common clinical issues, we identified the need to find a method of differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia with limited extension [5].

In this connection, the purpose of the study was to assess the differentiation capacity between pulmonary tuberculosis with limited extensibility and slow evolution pneumonia according to the risk factors, clinical signs, radio-imaging aspects, laboratory data, data regarding pulmonary infiltrates with difficulties in differential diagnosis. The research hypothesis was to take into consideration different combinations of risk factors, symptoms, paraclinical and laboratory data that would contribute to correct and in-time differential diagnosis between limited extension pulmonary tuberculosis and slow evolution pneumonia.

Material and methods

In this prospective and comparative study 180 patients were enrolled, hospitalized in Institute of Pneumophthisiology “Chiril Draganiuc” during the period 01.01.2010 – 31.12.2013, who met the inclusion criteria (age >18 years, limited extensibility 1-2 pulmonary segments, radiological persistence over 4 weeks) and signed the informed consent. Patients were distributed in two groups: the group of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension (IPTL) – 125 patients; and the group of patients with slow resolving pneumonia (SRP) – 55 patients. Patients from the IPTL group were investigated according to national standards.

Statistical tests applied: Fisher’s exact test and likelihood ratio. Data are presented as absolute and relative (%) values. A p value less than 0.05 was considered significant statistically.

Results

Male patients predominated significantly in both groups: 94 (75.2%) men and 31 (24.8%) women in the IPTL group and 33 (60%) men and 22 (40%) women in the SRP group.

Distributing patients by place of residence we determined a similar distribution of patients from rural and urban areas in

TPIL și, respectiv, 33 (60%) de bărbați și 22 (40%) de femei – în eșantionul PT. Sexul masculin a predominat semnificativ în eșantionul TPIL.

Conform locului de trai, s-a determinat o repartitie similară a bolnavilor din mediul rural și a celor din mediul urban în ambele eșantioane. Respectiv, din mediul rural au provenit 70 (59%) de persoane din eșantionul TPIL și 37 (67,3%) – din eșantionul PT, iar din mediul urban – 55 (44,0%) de persoane din eșantionul TPIL și 18 (32,7%) – din eșantionul PT.

Evaluând nivelul economic al pacienților, a fost constatat un nivel net inferior al studiilor la bolnavii din eșantionul TPIL, astfel, încât persoanele neangajate, deci, fără poliță de asistență medicală obligatorie și fără posibilitate de asistență socială, au constituit 116 (92,8%) în eșantionul TPIL, față de 34 (61,8%) – în eșantionul PT, determinându-se o diferență statistic semnificativă între eșantioane. Particularitățile social-economice cu impact epidemiologic și-au demonstrat relevanța lor asupra morbidității prin tuberculoză. Așadar, migranții au constituit a cincea parte din fiecare eșantion: respectiv, 18 (14,4%) cazuri – cu TPIL și 13 (23,6%) cazuri – cu PT.

Bolnavii cu antecedente de detenție au fost înregistrați doar în eșantionul TPIL – 4 (3,2%) persoane. Fumătorii activi au predominat în eșantionul TPIL – 80 (64,0%) de persoane, față de 13 (23,6%) bolnavi, în eșantionul PT. Consumatorii cronici și abuzivi de alcool au fost identificați într-o pondere substanțială – 18 (14,0%) persoane, în eșantionul TPIL, comparativ cu un singur pacient, în celălalt eșantion. Utilizatori de droguri intravenoase au fost identificați într-un număr redus în ambele eșantioane.

Bolnavi comorbizi au predominat în eșantionul PT – 41 (74,5%) de persoane, față de 55 (44,0%) de cazuri din eșantionul TPIL. Contactul tuberculos a fost stabilit doar la 35 (28,0%) de bolnavi ai eșantionului TPIL.

Proporția parametrilor de comparație, care pot prezenta calitate de factor de risc, în funcție de loturi, este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Proporția parametrilor de comparație, care pot prezenta calitate de factor de risc, în funcție de loturi.

Parametri	Eșantion TPIL, n (%)	Eșantion PT, n (%)	p
Sexul masculin	94 (75,1)	33 (60,0)	0,018
Reședința urbană	55 (44,0)	18 (32,7)	0,049
Vârsta <44 ani	87 (69,6)	10 (18,2)	0,00
Economic defavorizat	116 (92,8)	34 (61,8)	0,00
Migranți	18 (14,4)	13 (23,6)	0,054
Istoric de detenție	4 (3,2)	0 (0,0)	NA
Fumători	80 (64,0)	13 (23,6)	0,00
Consum de alcool	18 (14,0)	1 (1,8)	0,006
Utilizator de droguri i.v.	3 (2,4)	2 (3,6)	0,316
Comorbidități	55 (44,0)	41 (74,5)	0,00
Contact TB	35 (28,0)	0 (0,0)	NA

Notă: NA – neaplicabil. Test statistic aplicat: exact Fisher.

Sinteza particularităților generale, a caracteristicilor sociale, economice și epidemiologice ale bolnavilor de tuberculoză

both groups. Respectively, 70 patients came from rural areas (59%) in the IPTL group and 37 patients (67.3%) in the SRP group, 55 patients (44.0%) were from urban area in the IPTL group and 18 patients (32.7%) from the SRP group.

Assessing the economic level of the patients, it was found that most of the patients from the IPTL group had low levels of academic education. Thus, unemployed persons, with no medical insurance and no social assistance constituted 116 patients (92.8%) in the IPTL group, compared to 34 patients (61.8%) in the SRP group, determining a significant statistical difference. Socio-economic peculiarities with epidemiological impact are proved being relevant on tuberculosis morbidity. Immigrants constituted the fifth part of each group: 18 (14.4%) cases in the IPTL group and 13 (23.6%) cases in the SRP group.

Patients with history of detention were registered only in the IPTL group – 4 (3.2%) patients. Active smokers prevailed in the IPTL group – 80 (64.0%) comparatively to the SRP group – 13 (23.6%) patients. Chronic alcohol consumers were identified in a substantial proportion in the sample IPTL group – 18 (14.0%), compared with one single patient in the other group. Intravenous drug users have been identified in a small number of cases in both groups.

Patients with comorbidities prevailed in the SRP group – 74 (74.5%) cases, compared to 55 (44.0%) cases in the IPTL group. Tuberculous contact was established only in 35 (28.0%) patients of the IPTL group.

Proportion of comparative parameters, that can be risk factors depending on groups, is presented in Table 1.

Summary of general particularities, of social, economic and epidemiological features of patients with pulmonary infiltrative limited tuberculosis showed that males and young age, precarious economic status, with harmful habits (drinking and smoking) have prevailed among patients with tuberculosis. And patients with comorbidities predominated in the group of patients with slow evolution pneumonia.

Table 1. Proportion of comparative parameters, that can be risk factors depending on groups.

Parameters	IPTL group, n (%)	SRP group, n (%)	p
Male gender	94 (75.1)	33 (60.0)	0.018
Urban residence	55 (44.0)	18 (32.7)	0.049
Age <44 y.o.	87 (69.6)	10 (18.2)	0.00
Economically defavoured	116 (92.8)	34 (61.8)	0.00
Immigrants	18 (14.4)	13 (23.6)	0.054
Detention history	4 (3.2)	0 (0.0)	NA
Smokers	80 (64.0)	13 (23.6)	0.00
Alcohol abusers	18 (14.0)	1 (1.8)	0.006
I.V. drug users	3 (2.4)	2 (3.6)	0.316
Comorbidities	55 (44.0)	41 (74.5)	0.00
TB contact	35 (28.0)	0 (0.0)	NA

Note: NA – not applicable. Applied statistical test: Fisher's exact test.

Analyzing the peculiarities of suspect case screening we found out that the family doctor detected and routed to the necessary investigations 95 patients with tuberculous (73.6%),

pulmonară infiltrativă limitată a demonstrat că persoanele de sex masculin și vârstă tânără, cu statut economic precar, cu deprinderi nocive (consum de alcool și fumat), au predominat la bolnavii de tuberculoză. Iar pacienții cu comorbidități au predominat în grupul bolnavilor cu pneumonii cu evoluție trenantă.

Analizând particularitățile de depistare a cazului suspect, s-a constatat că medicul de familie a depistat și direcționat spre investigațiile necesare, cu precădere, bolnavii de tuberculoză – 95 (73,6%) de cazuri, acesta fiind rezultatul căii pasive de depistare. Medicul specialist pneumoftiziolog a stabilit, mai frecvent, diagnosticul de pneumonie trenantă, respectiv, la 34 (61,8%) de cazuri internate.

Durata acuzelor până la stabilirea diagnosticului de bază a fost cuprinsă între 4 și 8 săptămâni la toți bolnavii ai eșantionului PT; în eșantionul TPIL, 92 (73,6%) de cazuri au avut o durată a acuzelor până la stabilirea diagnosticului mai mare de 3 luni.

Spectrul și proporția simptomatologiei clinice, în funcție de loturi, este reflectat în Tabelul 2.

Tabelul 2. Spectrul și frecvența simptomatologiei clinice.

Semne clinice	Eșantion TPIL, n (%)	Eșantion PT, n (%)	p
Astenie	84 (67,2)	49 (89,1)	0,009
Scădere în greutate	81 (64,8)	18 (32,7)	0
Inapetență	81 (64,8)	26 (47,3)	0,0118
Transpirații	36 (28,8)	30 (54,5)	0,0006
Febră	18 (14,4)	30 (54,5)	0
Subfebrilitate	13 (10,4)	14 (25,5)	0,0072
Tuse productivă	65 (52,0)	55 (100,0)	0
Expectorații mucopurulente	44 (35,2)	47 (85,5)	0
Durere toracică	2 (1,6)	9 (16,4)	0,0041
Hemoptizii	4 (3,2)	3 (5,5)	0,235
Dispnee	15 (12,0)	38 (69,1)	0,0032

Notă: Testul statistic – Fisher exact.

Analizând ansamblul particularităților de depistare și spectrul clinic, putem deduce că, modalitatea de depistare a pacientului de către medicul de familie a fost realizată tardiv, iar expresivitatea mărită a anumitor componente ale sindromului de intoxicație (scăderea în greutate, inapetența), au definit particularitățile clinice ale tuberculozei pulmonare. În schimb, managementul cazului de către specialistul pneumolog, cu simptomatologia sindromului de intoxicație nespecifică: astenie, febră și subfebrilitate, transpirații nocturne, tuse productivă cu expectorații mucopurulente și dispnee, au definit particularitățile clinice ale pneumoniei cu evoluție trenantă.

Pe imaginile radiologice, la toți bolnavii studiați a fost constatată afectarea limitată (până la 3 segmente) a parenchimului pulmonar. Tabloul radiografic, ce prezintă particularitățile semiologice pentru fiecare tip de infiltrat pulmonar studiat, este redat în Tabelul 3.

this being the result of the passive detection pathway. But the pneumophysiologist established more frequently the diagnosis of slow evolution pneumonia in 34 (61.8%) admitted patients.

Duration of complaints until diagnosis establishment lasted between 4 and 8 weeks in all patients from the SRP group; but 92 (73.6%) patients from the IPTL group had a duration of complaints exceeding 3 months.

Spectrum and proportion of clinical symptoms, in both groups, is reflected in Table 2.

Table 2. Spectrum and frequency of clinical symptoms.

Clinical signs	IPTL group, n (%)	SRP group, n (%)	p
Asthenia	84 (67.2)	49 (89.1)	0.009
Weight loss	81 (64.8)	18 (32.7)	0
Loss of appetite	81 (64.8)	26 (47.3)	0.0118
Sweating	36 (28.8)	30 (54.5)	0.0006
Fever	18 (14.4)	30 (54.5)	0
Subfebrility	13 (10.4)	14 (25.5)	0.0072
Productive cough	65 (52.0)	55 (100.0)	0
Mucopurulent expectorations	44 (35.2)	47 (85.5)	0
Thoracic pain	2 (1.6)	9 (16.4)	0.0041
Hemoptysis	4 (3.2)	3 (5.5)	0.235
Dyspnoea	15 (12.0)	38 (69.1)	0.0032

Note: Statistic test – Fisher's exact test.

Analyzing investigation peculiarities and clinical spectrum, we can conclude that the screening method of the patient by the family doctor was made belatedly, and high expressivity of some components of the intoxication syndrome (weight loss, loss of appetite) defined clinical features of pulmonary tuberculosis. Thus, case management made by the pneumophysiologist, with non-specific symptoms of the intoxication syndrome like: asthenia, fever and subfebrility, night sweating, productive cough with mucopurulent expectorations and dyspnea, defined clinical features of slow resolving pneumonia.

On radiological images, all patients from our study had limited pulmonary parenchyma affected (up to 3 segments). The X-ray picture, that presents semiological features for each type of studied pulmonary infiltrate is shown in Table 3.

Table 3. Characteristics of the X-ray picture for each type of pulmonary infiltrate.

Radiological features of the infiltrate	IPTL group, n (%)	SRP group, n (%)	p
Unilateral	118 (94.4)	40 (72.7)	0.00
Bilateral	7 (5.6)	15 (27.3)	0.00022
Destruction	14 (11.2)	3 (5.5)	0.114
Dissemination	8 (6.4)	0 (0.0)	NA
Radiological resorbtion	73 (58.4)	42 (76.4)	0.009
Hydrothorax	6 (4.8)	0 (0.0)	0.239
Pulmonary fibrosis	0 (0.0)	10 (18.2)	NA
Pleural adhesions	15 (12.0)	18 (32.7)	0.009
Pleural effusion	6 (4.8)	0 (0.0)	NA

Note: NA – not applicable. Statistic test – Fisher's exact test.

Tabelul 3. Caracteristicile tabloului radiologic pentru fiecare tip de infiltrat pulmonar.

Particularitățile radiologice ale infiltratului	radio- Eșantion TPIL, n (%)	Eșantion PT, n (%)	p
Unilateral	118 (94,4)	40 (72,7)	0,00
Bilateral	7 (5,6)	15 (27,3)	0,00022
Destrucție	14 (11,2)	3 (5,5)	0,114
Diseminare	8 (6,4)	0 (0,0)	NA
Resorbție radiologică	73 (58,4)	42 (76,4)	0,009
Hidrotorax	6 (4,8)	0 (0,0)	0,239
Fibroză pulmonară	0 (0,0)	10 (18,2)	NA
Aderențe pleurale	15 (12,0)	18 (32,7)	0,009
Pleurezie	6 (4,8)	0 (0,0)	NA

Notă: NA – neaplicabil. Testul statistic – Fisher exact.

Prin urmare, particularitățile radiologice ce conferă specificitate micobacteriană procesului pulmonar sunt destrucțiile pulmonare și diseminarea bronhogenă, dar și resorbția lentă sub acțiunea tratamentului etiotrop. Contrar acestor determinări, semnele radio-imagistice care caracterizează procesele pulmonare de etiologie nespecifică, cu evoluție trenantă, sunt localizarea infiltratelor în ambii plămâni, resorbția radiologică vădită sub acțiunea antibioterapiei, vindecarea prin fibroză pulmonară, aderențe pleurale radiologic identificate.

Calculând raportul de verosimilitate (l. engl. *likelihood ratio*, LR), s-a constatat că o probabilitate mare pentru etiologia specific micobacteriană a infiltratului pulmonar prezintă factorii de risc: vârsta <44 de ani, sexul masculin, statutul economic dezavantajat și fumatul activ. Particularitățile clinice cu probabilitate sporită pentru tuberculoză: inapetența (semn de intoxicație nespecifică), scăderea importantă în greutate (boală consumptivă). Caracteristicile radio-imagistice cu probabilitate mare pentru procesul specific cu extindere limitată sunt: prezența infiltratelor într-un singur plămân, aspecte radio-morfologice care demonstrează destrucția parenchimului pulmonar și diseminația bronhogenă, dar și complicațiile asociate.

Rezultatele exacte sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Raportul de verosimilitate pentru unii factori de risc pentru tuberculoza pulmonară infiltrată local.

Factori potențiali de risc	LR	p
Vârsta <44 de ani	42,7	0,00
Sexul masculin	4,1	0,042
Reședința urbană	2,0	0,152
Economic dezavantajat	24,4	0,00
Fumatul	25,8	0,00
Consumul de alcool	8,3	0,0039
Contactul TB	21,8	0,00
Scăderea în greutate	16,0	0,00
Inapetența	4,8	0,0021
Localizarea unilaterală	0,0	1,0
Destrucții și diseminare	5,5	0,019
Complicații	37,0	0,00

Utilizând același raport statistic, s-a constatat că o probabilitate sporită pentru originea nespecifică a proceselor cu

Therefore, radiological features that confer mycobacterial specificity to the lung process are the pulmonary destructions and bronchogenic dissemination, slow resorption under the action of etiotropic treatment. Contrary to these determinations, the radiological features that characterized pulmonary processes of nonspecific etiology, with a slow evolution, are: location in both lungs, obvious radiological resorption under antibiotic treatment, healing with pulmonary fibrosis, pleural adhesions identified via X-ray.

Calculating the likelihood ratio (LR) we determined that the following risk factors have high probability for specific mycobacterial etiology of lung infiltration: age less than 44 years, male gender, active smoking and poor economic status. Clinical features with high probability for tuberculosis are: lack of appetite (signs of nonspecific intoxication), significant weight loss (consumptive disease). Radiological characteristics that have high probability for specific processes with limited extension are: presence of infiltrations in one lung, radio-morphological aspects that demonstrate the destruction of lung parenchyma, bronchogenic dissemination and associated complications.

Exact results are presented in Table 4.

Table 4. Likelihood ratio for some risk factors for locally infiltrated pulmonary tuberculosis.

Potential risk factors	LR	p
Age <44 years	42.7	0.00
Male gender	4.1	0.042
Urban residence	2.0	0.152
Poor economic status	24.4	0.00
Smoking	25.8	0.00
Alcohol abuse	8.3	0.0039
TB contact	21.8	0.00
Weight loss	16.0	0.00
Fatigue	4.8	0.0021
Unilateral localization	0.0	1.0
Destruction and dissemination	5.5	0.019
Complications	37.0	0.00

Table 5. Likelihood ratio for some risk factors for slow evolution pneumonia.

Potential risk factors	LR	p
Senior age	42.7	0.0
Comorbid status	10.6	0.001
Fatigue	10.7	0.0107
Sweating	29.9	0.0
Fever	6.3	0.01
Subfebrility	63.5	0.0
Productive cough	41.7	0.0
Mucopurulent expectorations	13.0	0.0003
Chest pain	58.4	0.0
Dyspnea	15.3	0.0
Bilateral localization	10.6	0.001

Using the same statistical ratio, we found that the following factors have high probability for non-specific origin of proces-

evoluție trenantă este conferită de următorii factori: vâsta înaintată, statutul comorbid. Semnele clinice relevante pentru pneumonia cu evoluție trenantă au fost cele de intoxicație (astenia marcată, transpirațiile profunde, febra și subfebrilitatea), semnele bronhopulmonare (tusea productivă, durerea toracică, dispneea) și aspectul radioimagistic de infiltrate pulmonare multiple, localizate în ambii plămâni (Tabelul 5).

Tabelul 5. Raportul de verosimilitate pentru unii factori de risc pentru pneumonia trenantă.

Factori potențiali de risc	LR	p
Vâsta înaintată	42,7	0,0
Statutul comorbid	10,6	0,001
Astenia	10,7	0,0107
Transpirațiile	29,9	0,0
Febra	6,3	0,01
Subfebrilitatea	63,5	0,0
Tusea productivă	41,7	0,0
Expectorațiile mucopurulente	13,0	0,0003
Durerea toracică	58,4	0,0
Dispneea	15,3	0,0
Localizarea bilaterală	10,6	0,001

Discuții

Tuberculoza pulmonară evoluează insidios, frecvent asimptomatic, rareori acut, pe un fundal de imunodepresie severă. Tergiversarea depistării și diagnosticul cazului nou de tuberculoză infiltrativă cu extindere limitată este condiționată de absența criteriilor de diagnostic diferențial cu procesele infiltrative de etiologie nespecifică, lent responsive la tratamentul antibioterapic cu spectru larg [2]. Studiul nostru a evidențiat că anumite particularități, precum statutul economic precar, deprinderile nocive, contactul tuberculos, tabloul clinic al consumpției generale a macroorganismului (cașexia, pierderea importanță în greutate, anorexia), particularitățile infiltratului tuberculos, cu destrucție parenchimatooasă și diseminare bronhogenă, conferă probabilitate sporită pentru etiologia tuberculoasă [1, 3].

Evoluția trenantă a pneumoniei, definită prin menținerea infiltratului pulmonar mai mult de 4 săptămâni, cu cel puțin 10 zile de antibioticoterapie, a fost caracterizată clinic prin persistența semnelor de gravitate a sindromului de intoxicație și bronhopulmonar [4]. Aspectul radio-imagistic de infiltrație pneumonică, adesea localizat în ambii plămâni, cu sechele post-inflamatorii pulmonare (fibroză pulmonară și aderențe pleurale) și involuție radiologică sub tratamentul etiotrop, este mai caracteristic pentru pneumonia trenantă [4, 5].

În consecință, reiteram că evaluarea minuțioasă a semnelor clinice obiective, colectarea amănunțită a anamnezei, cu identificarea factorilor de risc, efectuarea oportună, cu regularitate, a examenului imagistic, precum și recunoașterea criteriilor de diagnostic diferențial între tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată și pneumonia trenantă, vor conduce la depistarea precoce a procesului specific limitat, va optimiza rezultatul terapeutic și va întrerupe lanțul transmiterii infecțioase.

ses with slow evolution: senior age, comorbid status. Clinical signs relevant to pneumonia with slow evolution were signs of intoxication (marked asthenia, profuse sweating, fever and subfebrility), bronchopulmonary signs (productive cough, chest pain, and dyspnea) and radio-imagistic aspect of multiple pulmonary infiltrates localized in both lungs (Table 5).

Discussion

Pulmonary tuberculosis develops insidiously, frequently asymptomatic, rarely acute, with background of severe immunosuppression. Delaying detection and diagnostication of new cases of infiltrative tuberculosis with limited extension is conditioned by the absence of differential diagnosis criteria of TB with chronic non-specific infiltrative processes slowly responsive to broad spectrum antibiotic treatment [2]. Our study showed that certain features like: poor economic status, harmful habits, tuberculous contact, clinical picture of overall increased consumption of the macro-organism (cachexia, important weight loss, anorexia), peculiarities of tuberculous infiltrate (parenchymal destruction and bronchogenic dissemination) suggest the etiologic probability for tuberculous etiology [1, 3].

Slow evolution of pneumonia defined by the persistence of the pulmonary infiltrate more than four weeks, with at least 10 days of antibiotic therapy, was clinically characterized by persistent severity signs of intoxication and of bronchopulmonary syndrome [4]. Radio-imagistic aspect of pneumonic infiltration, often localized in both lungs, with lung post-inflammatory sequelae (pulmonary fibrosis and pleural adhesion) and radiologic involution under etiotropic treatment is also characteristic for slow resolving pneumonia [4, 5].

Therefore, we reiterate the statement that, the thorough evaluation of objective clinical signs, complains, detailed anamnesis collection with specifying risk factors, imagistic test been done regularly, recognizing criteria for differential diagnosis between limited extended infiltrative pulmonary tuberculosis and slow resolving pneumonia will lead to an early detection of specific limited process, will optimize the treatment outcome and will interrupt the chain of transmission.

Conclusions

1) Infiltrative pulmonary tuberculosis with limited extension, affects mainly males at young age, with poor economic status, with urban residency and harmful habits (alcohol abuse and smoking) and tuberculous contact. Pneumonia with slow evolution mainly affects the elderly and comorbid patients.

2) Predictive clinical aspects of tuberculosis are: weight loss, lack of appetite, but the radiological ones are parenchymal destructions and bronchogenic dissemination encumbered by associated complications, with slowly evolving under the action of etiotropic treatment.

3) The clinical characteristic image for slow evolution pneumonia is characterized by: fever, subfertility, profuse sweating, productive cough, mucopurulent expectorations, dyspnea; radiological picture – localized infiltration in both lungs and obvious resorption under the action of etiotropic treatment.

Concluzii

1) Tuberculoza pulmonară infiltrativă cu extindere limitată afectează, preponderent, persoanele de sex masculin și vârsta tânără, cu statut economic precar și reședință urbană, cu deprinderi nocive (consum de alcool, fumat) și contact tuberculos. Pneumonia cu evoluție trenantă afectează, preponderent, pacienții vârstnici și comorbizi.

2) Aspecte clinice predictive pentru tuberculoză sunt: scăderea în greutate, inapetența; cele radiologice sunt: destrucțiile parenchimotoase și diseminarea bronhogenă, grevate de complicații asociate, lent evolutive, sub acțiunea tratamentului etiotrop.

3) Tabloul clinic caracteristic pentru evoluția trenantă a pneumoniei sunt: febra, subfebrilitatea, transpirațiile profunde, tusea productivă, expectorațiile mucopurulente, dispneea, iar radiologic – infiltratele localizate în ambii plămâni și resorbția marcată sub acțiunea tratamentului etiotrop.

4) Sensibilitatea redusă a metodelor microbiologice impune menținerea vigilenței clinico-epidemiologice a pacienților cu infiltrate pulmonare cu evoluție trenantă, ținând cont de situația epidemiologică tensionată a tuberculozei în Republica Moldova.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

C. O. a contribuit la achiziția de date, analiza datelor, elaborarea manuscrisului. L. E. a contribuit la interpretarea datelor, elaborarea manuscrisului. I. C. a contribuit la revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă.

4) Reduced sensibility of microbiological methods demonstrates the need to maintain clinico-epidemiological vigilance in patients with pulmonary infiltrates with slow evolution, appreciating the tensioned epidemiological situation of tuberculosis in the Republic of Moldova.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

C. O. contributed to data acquisition, data analysis, drafting the manuscript. E. L. contributed to data interpretation, compilation of manuscript. I. C. contributed to significant revision of the manuscript, involving significantly intellectually.

Referințe / references

1. Botnaru V, Rusu D. Pneumoniile. Chișinău, 2010; 350 p.
2. Eccles S, Pincus C., Higgins B. *et al.* Diagnosis and management of community and hospital acquired pneumonia in adults. *British Med. J.*, 2014; 349.
3. Ioannidis P, Papaventsis D., Karabela S. Cepheid GeneXpert MTB/RIF assay for *Mycobacterium tuberculosis* detection and rifampicine resistance identification in patients with substantial clinical indicators of tuberculosis and smear-negative microscopy results. *J. Clinical Microbiology*, 2011; 49 (8): 3068-3070.
4. Nalivaico N. Concepția internațională în managementul tuberculozei în condițiile epidemiologiei contemporane. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2011; 4 (32): 206-211.
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. Geneva, 2014.

ARTICOL DE CERCETARE

Efectul ozonului medical asupra nivelului seric al markerului superoxid dismutaza în tratamentul complex al parodontitelor marginale cronice

Andrei Pîrgari^{1*}

¹*Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Andrei Pîrgari

*Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: andreipirgari@hotmail.com*

RESEARCH ARTICLE

The effect of medical ozone on the serum level of the superoxide dismutase marker during the complex treatment of chronic marginal periodontitis

Andrei Pirgari^{1*}

¹*Chair of odontology, periodontology and oral pathology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Andrei Pîrgari

*Chair of odontology, periodontology and oral pathology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: andreipirgari@hotmail.com*

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La ora actuală, în terapia parodontală nu există niciun algoritm terapeutic de aplicare a ozonului medical în tratamentul complex al parodontitei marginale cronice (PMC). Reducerea stresului oxidativ joacă un rol critic în tratamentul complex al bolii parodontale. Rezultatele obținute în urma aplicării sistemice a ozonului medical la pacienții cu PMC, ar putea servi drept temelie pentru o nouă metodă de tratament a bolii parodontale, ceea ce este de o importanță majoră.

Ipoteza de cercetare

Nivelul seric crescut al markerului superoxid dismutaza (SOD) ar putea fi asociat cu parodontita marginală cronică, forma gravă, iar aplicarea sistemică a ozonului medical ar putea echilibra statutul antioxidant.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Pentru prima dată, a fost efectuată analiza în dinamică a nivelului seric al markerului SOD la pacienții cu PMC, forma gravă și demonstrată eficiența modulării statutului antioxidant cu ozon medical, aplicat sistemic, argumentată în baza investigațiilor paraclinice de laborator.

Rezumat

Introducere. Boala parodontală continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate. Cercetările recente au scos în evidență și rolul factorilor de risc, cum ar fi: formarea radicalilor liberi (RL), care provin din mediul interior și din mediul exterior. Superoxid dismutaza (SOD) este o metaloenzimă antioxidantă, implicată în sistemul de apărare împotriva ROS.

What is not known yet, about the topic

Currently, there is no therapeutic scheme for the use of medical ozone in periodontal therapy for the complex treatment of chronic marginal periodontitis (CMP). The reduction of oxidative stress plays a critical role in the complex treatment of periodontal disease. The obtained results after systemic administration of medical ozone in patients with CMP, may serve as grounds for a new method of treatment of periodontal disease, which is of great importance.

Research hypothesis

The high level of serum of the superoxide dismutase marker (SOD) may be associated with the severe form of chronic marginal periodontitis and the systemic administration of the medical ozone may balance the antioxidant status.

Article's added novelty on the scientific topic

For this first time a dynamic analysis of the SOD marker in patients with severe CMP was performed, and the efficiency of modulation of antioxidant status, with systemic administration of medical ozone, was proved and supported by laboratory tests.

Abstract

Introduction. Periodontal disease continues to be a major health problem. Recent research has also shown the important role of risk factors, such as the formation of free radicals (FR), which can be endogenous and exogenous. The superoxide dismutase (SOD) is an antioxidant metalloenzyme involved in the defense system against reactive oxygen species (ROS). Together

Prezintă atât în interiorul cât și în afara membranelor celulare, SOD, împreună cu glutathion peroxidaza și catalaza, fac parte din sistemul primar intern de apărare anti-oxidantă al organismului și joacă un rol critic în reducerea stresului oxidativ, implicat în dezvoltarea unei game largi de afecțiuni degenerative, ce pun viața în pericol. În acest context, acțiunea antioxidantă a ozonului medical *merită luată în considerație*. Actualitatea aplicării ozonului medical în cazul proceselor degenerative în regiunea oro-maxilo-facială este determinată de dereglarea statusului antioxidant, implicat în dezvoltarea PMC. Astfel, aspectele utilizării ozonului medical la pacienții cu PMC necesită o studiere mai aprofundată.

Material și metode. Pentru acest studiu, au fost selectați 96 de pacienți, femei și bărbați, cu vârsta cuprinsă între 41 și 73 de ani, cu diagnosticul de PMC forma gravă. Pacienții au fost divizați în două loturi – lotul de control (52 de pacienți), căruia i-a fost administrat un tratament parodontal clasic, nechirurgical (scalarea și planarea radiculară, SRP) și lotul de studiu (44 de pacienți), căruia i-a fost administrat un tratament parodontal clasic, nechirurgical, complementat cu ozon medical, aplicat sistemic în forma de autohemoterapie majoră (AHTM). Evaluarea nivelului seric al markerului stresului oxidativ SOD, s-a realizat pe baza analizei sangvine, prin metoda fotometrică (enzimatică). Examinarea pacienților s-a efectuat în dinamică: până la tratament, după tratament și la intervale de 1, 3 și 6 luni de la tratament.

Rezultate. Numărul pacienților cu nivelul seric al markerului SOD în normă, a crescut de la 11% la 84% ($p < 0,001$) imediat după tratament și la 95% ($p < 0,001$) – la 1 lună după tratament, ajungând la 100% ($p < 0,001$) la 3 luni după tratament și menținându-se în normă la 6 luni după tratament.

Concluzii. Modularea nivelului seric al superoxid dismutazei a redus stresul oxidativ, implicat în patogeneza parodontitei marginale cronice, forma gravă, și a condus la echilibrarea homeostaziei redox.

Cuvinte cheie: parodontită marginală cronică (PMC), speciile reactive de oxigen (ROS), ozon medical, superoxid dismutază (SOD).

Introducere

Parodontita marginală continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate, fiind una din cele mai răspândite și frecvente boli ale corpului uman. În patogeneza bolii parodontale, rolul determinant îi revine factorului microbial și răspunsului imuno-inflamator al organismului.

Prezența bacteriilor parodontopatogene a fost demonstrată în numeroase studii [1, 2]. Susceptibilitatea gazdei în declanșarea bolii parodontale este o condiție obligatorie [3]. Răspunsul imuno-inflamator al organismului la agresiunea bacteriană este declanșat printr-un mecanism specific, care este influențat de predispoziția genetică a fiecărui individ în parte [4].

Cercetările recente au scos în evidență și rolul factorilor de risc, cum ar fi: formarea radicalilor liberi (RL) [5, 6, 9], care provin din mediul interior (fagocitoză, catabolism incomplet, producere de energie etc.) și din mediul exterior (stresul [7,

with glutathione peroxidase, ROS is part of the primary antioxidant system of defense of the body, which can be found inside and outside the cells' membranes and has a critical role in the reduction of oxidative stress that causes the development of a wide range of degenerative diseases, which endanger life. In this context, it is important to consider the antioxidative action of medical ozone. The relevance of using medical ozone in degenerative processes of the oral maxillofacial region is determined by the disruption of the anti-oxidative status, which is involved in the development of CMP. Thus, the use of medical ozone in patients with CMP requires further and thorough research.

Material and methods. For this study, 96 patients, men and women, aged 41-73, diagnosed with severe CMP were selected. The patients were divided into two lots – the control lot of 52 patients, which received a classical non-surgical periodontal treatment (scaling and root planing treatment (SRP); and the research lot of 44 patients, which received the same treatment complimented with medical ozone in the form of major autohaemotherapy (MAHT). Based on blood analysis, the photometric method was used, in order to evaluate serum level of the oxidative stress marker SOD. The examination of patients was carried out by observing the dynamics of the results before the treatment, after the treatment and at 1, 3, and 6 months after the treatment.

Results. The number of patients having a normal serum level of the SOD marker, increased from 11% to 84% ($p < 0.001$) immediately after the treatment, and up to 95% ($p < 0.001$) in 1 month after the treatment, attaining the maximum of 100% ($p < 0.001$) in 3 months, and still keeping in the same condition in 6 months after the treatment.

Conclusions. Modulation of the serum level of the superoxide dismutase has reduced oxidative stress, involved in the pathogenesis of the severe chronic marginal periodontitis and led to the balance of the redox homeostasis.

Key words: chronic marginal periodontitis (CMP), reactive species of oxygen (ROS), medical ozone, superoxide dismutase (SOD).

Introduction

Marginal periodontitis continues to remain a major health problem and it is considered the most widespread and frequent disease of the human body. The microbial factor and the body immune / inflammatory response has a major role in the pathogenesis of periodontal disease.

The presence of the periodontal pathogens bacteria has been proved in numerous studies [1, 2]. The host's predisposition for the development of the periodontal disease must be a mandatory condition [3]. The immune-inflammatory response of the body to the bacteria aggressiveness is triggered by a specific mechanism, which is influenced by the genetic predisposition of each individual [4].

Recent research has shown the role of risk factors such as the formation of free radicals (FR) [5, 6, 9], which come from the internal environment (phagocytosis, incomplete catabolism, production of energy, etc.) and from the external envi-

8], tabagismul, alcoolismul, aerul poluat, alimentele procesate, unele tipuri de medicamente etc.)

Radicalii liberi (RL) sunt atomi sau molecule ce conțin în structura lor unul sau mai mulți electroni liberi, ceea ce le determină instabilitatea. RL încearcă încontinuu să devină stabili, obținând starea de echilibru prin cuplarea cu alte grupări electrophile ale altor participanți la reacții, transformându-i, astfel, în alți RL [9]. Având o activitate crescută, RL distrug aparatul genetic al celulelor, împiedică funcționarea corespunzătoare a ADN-ului, atacă structura membranelor celulare, blochează enzimele și perturbă funcțiile fiziologice [9]. Toate acestea conducând, în final, la dezvoltarea a numeroase boli degenerative, inclusiv, ateroscleroză, accident vascular cerebral, infarct miocardic, afecțiuni inflamatorii acute și cronice, diverse tulburări neurodegenerative, îmbătrânire prematură [11]. Datorită prezenței oxigenului în atmosferă și aproape în toate substanțele care compun organismul, interacțiunea RL cu oxigenul este inevitabilă, creându-se, astfel, specii reactive de oxigen (ROS).

Superoxid dismutaza (SOD) este o metaloenzimă antioxidantă, implicată în sistemul de apărare împotriva speciilor reactive de oxigen (ROS). Ea convertește radicalii superoxid în H_2O și în H_2O_2 , care, apoi, este catalizat în O_2 și H_2O de GSH-Px și catalază [12]. Este un proces cu mai multe etape, care necesită un număr de cofactori metalici ("trase metal" – cupru, zinc, mangan și fier). SOD se produce în organismul uman, dar scade odată cu înaintarea în vârstă. Acest antioxidant enzimatic, până nu demult, nu putea fi suplimentat oral, deoarece molecula proteică a SOD este rapid dezactivată de mediul acid și de enzimele conținute în tractul digestiv [13, 14].

Se cunosc mai multe clase de SOD:

- intracelulară
 - forma citosolică, cupru-zinc SOD (Cu-Zn SOD/SOD1); neutralizează RL produși în urma activității metabolice din citoplasmă;
 - forma mitocondrială, mangan SOD (Mn SOD/SOD2); neutralizează RL produși în mitocondrii în urma creării energiei celulare.
- extracelulară, Cu-Zn SOD (EC SOD/SOD3).

Prezintă atât în interiorul, cât și în afara membranelor celulare, SOD este unul dintre sistemele primare interne de apărare anti-oxidantă a organismului și joacă un rol critic în reducerea stresului oxidativ, implicat în dezvoltarea diferitor boli ce pun viața în pericol. Deși beneficiile SOD merg dincolo de simpla neutralizare a anionilor superoxid, amenințarea de expunere la superoxid nu ar trebui să fie subestimată [11].

Studiile au arătat că SOD posedă un rol critic în reducerea inflamației interne și în diminuarea durerii inflamatorii. De exemplu, studiile efectuate la Universitatea din Pittsburg au demonstrat că supraproducția de ROS este asociată cu dezvoltarea unor condiții, implicate într-o gamă largă de afecțiuni, de la boli cardiovasculare, la tulburări neurologice și patologii pulmonare. Conform acestor studii, SOD este un candidat ideal pentru prevenirea daunelor celulare și tisulare inițiate de ROS, cum ar fi superoxidul [15]. Un alt studiu a remarcat că durerea cronică, asociată cu inflamația, scade atunci când superoxidul este neutralizat [16]. Artrita este o altă condiție

ronment (stress [7, 8], smoking, alcohol, polluted air, processed food, some types of medication, etc.).

Free radicals (FR) are atoms or molecules that have in their structure one or several free electrons, which determine their instability. FR are constantly trying to become stable and thus are obtaining the balance status through pairing with other electrophile groups participating at the reaction and transforming them into other FR [9]. Due to their high activity the FR destroy the genetic source of the cells, impeding the appropriate functioning of the DNA and attack the structure of the cells membranes, blocking the enzymes and disrupting the physiological functions [9], which finally lead, to the development of numerous degenerative diseases, including atherosclerosis, stroke, heart attack, acute and chronic inflammatory diseases, various neurodegenerative disorders, as well as premature aging [11]. Due to the presence of oxygen in the atmosphere and in almost all the particles of the body the interaction of FR with the oxygen is inevitable, thus the emergence of reactive oxygen species (ROS).

Superoxide dismutase (SOD) is an antioxidative metalloenzyme, which participates in the defense system against the reactive oxygen species (ROS). It transforms the superoxide radicals into H_2O and H_2O_2 , which consequently is catalyzed into O_2 and H_2O by the GSH-Px and the catalase [12]. This is a multi-stage process, which requires a number of metal co-factors ("trace-metal" – copper, zinc, manganese and iron). It should be pointed out that the SOD produced by the body decreases during the aging process. Until recently, it was impossible to orally supplement this antioxidant enzyme because the SOD protein molecule was rapidly deactivated by the extremely acid environment and enzymes located in the digestive tract [13, 14].

Several types of SODs have been identified:

- intracellular
 - the cytosolic form, copper-zinc SOD (Co-Zn SOD/SOD1), neutralizes the FR, which are produced following the metabolic activities within the cytoplasm;
 - mitochondrial form, manganese SOD (Mn SOD/SOD2), neutralizes the FR, which are produced in the mitochondria following the creation of the cell energy.
- extracellular, Co-Zn SOD (EC SOD/SOD3).

The SOD is located inside and outside the cell membrane and it is one of the primary internal anti-oxidant defense system of the body, and plays an important role in the reduction of the oxidative stress, which causes the development of various life threatening diseases. The benefits of SOD go beyond a simple neutralization of superoxide anions, although the danger of exposure to superoxide should not be underestimated [11].

Research has shown that the SOD has a critical role in the reduction of internal inflammation and in the reduction of pain caused by this inflammation. For example, studies performed at the University of Pittsburg have shown that over production of ROS is associated with the development of certain conditions ranging from heart disease, to neurological disorders and pulmonary disease. According to these studies, SOD is a perfect candidate for preventing the cells' and tissue' damages caused by the ROS, such as the superoxide [15]. Another study highlighted that chronic pain caused by inflammation decreases

în care este implicat superoxidul. Cercetătorii coreeni au demonstrat că SOD și GSH-Px sunt semnificativ mai puțin active la pacienții cu poliartrită reumatoidă, decât la grupul normal, de control. De asemenea, aportul alimentar de antioxidanți a fost mai redus în grupul pacienților cu artrită, decât în grupul de control [17]. Superoxidul, de asemenea, face ravagii prin reacția lui cu oxidul nitric (NO), formând peroxinitritul, o altă moleculă extrem de reactivă, care, ulterior, induce daune celulare și tisulare. Peroxinitritul este implicat în mai multe boli, inclusiv accidentul vascular cerebral, boala Alzheimer și ateroscleroză [18]. SOD s-a dovedit a fi foarte eficientă în tratamentul inflamației colonice din colita indusă experimental la șoareci [19]. Tratamentul cu SOD scade ROS generate de stresul oxidativ și, astfel, inhibă activarea celulelor endoteliale și interacțiunea leucocite-celule endoteliale [12]. Recent, o echipa de cercetare, a subliniat faptul că un nivel scăzut al SOD și al statutului total antioxidant poate juca un rol mult mai important decât creșterea izolată al nivelului total de colesterol sau de trigliceride în dezvoltarea aterosclerozei [20]. Prin urmare, antioxidanții primari, cum ar fi SOD, sunt prima și cea mai importantă linie de apărare împotriva RL derivați din oxigen, cu potențial distructiv [21]. Astfel, metodele de modulare a nivelului acestor antioxidanți pot deveni terapii importante pentru tratamentul bolilor degenerative, dintre care face parte și PMC.

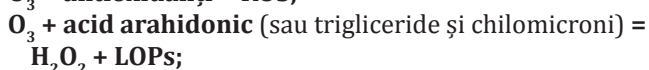
În acest context, acțiunea antioxidantă a ozonului medical merită luată în considerație.

În condiții normale de temperatură și presiune atmosferică, datorită instabilității și solubilității ridicate, ozonul se dizolvă instantaneu în apă și lichidele biologice, în fluidele extracelulare, în stratul subțire de apă, care acoperă pielea și cel al mucoasei tractului respirator, intestinal, vaginal etc. Fiind un oxidant puternic, reacționează imediat cu un număr de molecule prezente în fluidele biologice: antioxidanți, proteine, carbohidrați și, în special, cu acizii grași polinesaturați (PUFAs), de aceea, nu mai rămâne în formă gazoasă [22].

Reacția ozonului cu atât de multe molecule implică câteva procese fundamentale, care se derulează simultan:

- pe de o parte, ozonul este consumat, inevitabil, în timpul oxidării acizilor ascorbic și uric, grupărilor sulfhidrice (SH) al glutatationului redus (GSH), proteinelor și glicoproteinelor prezente în apa plasmei [23]. Reacția este importantă, pentru că generează ROS, care, la rândul lor, declanșează un lanț de reacții biochimice în sânge. ROS sunt neutralizate în primele 30-60 de secunde de sistemul antioxidant (SA).

- pe de altă parte, are loc reacția de peroxidare a lipidelor [24]. În mediul hidrofili al plasmei, un mol al unei olefine nesaturate (acidul arahidonic, transportat de albumină, ori prezența în plasmă a trigliceridelor și chilomicronilor) și un mol de ozon, duc la formarea a doi moli de aldehide și a unui mol de peroxid de hidrogen (H_2O_2) [25]:



Aceste reacții, finalizate în câteva secunde, consumă doza administrată de ozon și generează peroxid de hidrogen, care

es when the superoxide is neutralized [16]. The superoxide is the cause of another disease called arthritis. Korean researchers have demonstrated that the SOD and the GSH-Px are significantly less active in patients with rheumatoid polyarthritis than for the average control group. Additionally, the dietary intake of antioxidants was lower for patients with arthritis than that of the control group [17]. The superoxide causes serious damage by reacting with the nitric oxide (NO) and forming peroxynitrite, which is another extremely reactive molecule which subsequently damages the cells and tissues. Peroxynitrite causes various diseases, including stroke, Alzheimer's disease and arteriosclerosis [18]. SOD has been demonstrated to be very efficient during the treatment of colon inflammation in experimentally induced colitis in mice [19]. The ROS, which are generated by oxidative stress, is decreased during the treatment with SOD and thus it inhibits the activity of endothelial cells and the leukocytes-endothelial cells interaction. Recently, a team of researchers underlined the fact that a low level of SOD and of the total antioxidant status can have a more important role than the separated gradual increasing of cholesterol level or of triglycerides during the development of the arteriosclerosis disease [20]. Consequently, the first antioxidants, such as SOD, are the most important factors for the defense against the oxygen derived FR, which have a destructive potential [21]. Thus, new methods of modulation of the level of these anti-oxidants may become important new therapies in the treatment of degenerative diseases, including CMP.

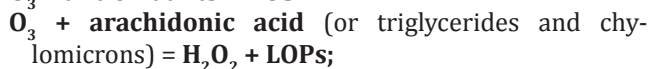
In this framework, the anti-oxidant action of medical ozone deserves to be taken into consideration.

Under normal temperature and atmospheric pressure, due to its instability and high solubility, ozone dissolves instantly in water, as well as in biological fluids, in extra cells fluids, or in the thin layer of water, which covers the skin, and the layer that covers the mucosa of the respiratory, intestinal and vaginal tract etc. Because it is a powerful anti-oxidant it reacts instantly with a number of the molecules that exist in the biological fluids: antioxidants, proteins, carbohydrates and mainly, with the polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and it no longer remains in a gas form [22].

The ozone's reaction with so many molecules causes several main simultaneous processes:

- the ozone is inevitably consumed during the oxidation of the ascorbic and uric acids, sulfhydryl groups (SH) of reduced glutathione (GSH), proteins and the glycoproteins present in the water of plasma [23], an important reaction that generates ROS, which in its turn triggers, a chain of biochemical reactions in the blood. ROS is neutralized in the first 30-60 seconds by the anti-oxidant system (AS).

- on the other hand, lipid peroxidation reaction takes place [24]. One molar of an unsaturated olefin (the arachidonic acid transported by the albumin or the presence of the triglycerides and the chylomicrons in plasma) and one molar of ozone lead to the formation of two molar of aldehydes and one molar of hydrogen peroxide (H_2O_2) [25]:



este un oxidant, dar nu o moleculă radical (de obicei, inclus injust în familia ROS), și o varietate de aldehide, cunoscute sub numele de produși de oxidare lipidică (LOPs).

Imediat ce ozonul se dizolvă în apa plasmatică și reacționează cu acizii grași polinesaturați (PUFAs), concentrația de H_2O_2 începe să crească, dar, la fel de rapid, scade, deoarece această moleculă neionizată pătrunde în eritrocite, leucocite și trombocite, activează mai multe procese biochimice și, simultan, este redusă la apă, datorită enzimelor intracelulare antioxidante: glutation-peroxidaza (GSH-Px), catalaza și GSH. Acest moment important corespunde unui stres oxidativ acut și tranzitoriu controlat, necesar pentru activarea biologică, fără vreo toxicitate, dar cu condiția că doza de ozon este compatibilă cu capacitatea antioxidantă a sângelui [26].

În timp ce ROS sunt responsabile pentru efectele biologice imediate, LOPs sunt importanți prin efectorii tardivi, care pot ajunge la orice organ, în special, la măduva osoasă, unde, după legarea de receptori în concentrații submicromolare, determină adaptarea la stresul oxidativ acut repetat – o particularitate tipică a autohemoterapiei cu ozon [27].

Având o prezență tranzitorie în citoplasmă, H_2O_2 (generat de ozon) acționează ca un mesager chimic al ozonului. În prezent, H_2O_2 este recunoscută drept o moleculă intracelulară de semnalizare, capabilă să activeze tirozin-kinaza, care fosforilează factorul de transcriere nucleară kB (NF-kB), ceea ce permite sinteza diferitor proteine [28, 29]. Practic, H_2O_2 funcționează prin oxidarea cisteinei [30], care, la rândul ei, acționează asupra celulelor mononucleare din sânge [31, 32], a trombocitelor [33], a celulelor endoteliale [34] și a eritrocitelor [35, 25]. *Odată* pătrunse în celulă, moleculele de H_2O_2 sunt aproape imediat reduse la apă, iar lipoperoxizii – la hidroperoxizi.

Hidroperoxizii sau „peroxizii de ozon”, termen propus de mai mulți autori [25, 36], își asumă rolul de metaboliți de ozon fiziologic activi. Datorită reacției selective a ozonului cu legăturile duble C=C ale acizilor grași esențiali, ozonoliza clasică, descrisă de Criegée, este reacția dominantă în condiții fiziologice, cu valori ale pH-ului $\leq 7,4$. Ozonoliza durează doar fracțiuni de secundă, formând, în mare parte, lanțuri scurte de hidroxi-hidroperoxizi într-un mediu apos (peroxizi de ozon), care sunt, în mod evident, responsabili pentru efectul farmacologic în tratamentul sistemic cu ozon medical [36].

Peroxizii de ozon sunt compuși reactivi de oxigen, asociați membranelor, ce acționează ca mesageri secunzi prin intermediul reziduurilor de cisteină și/sau prin reducere prin glutation (GSH). Mecanismul dat este mai puțin agresiv decât cel al radicalilor superoxid $O-O^-$ și H_2O_2 , și preia reglarea antioxidantă fără SOD și catalază, care, în schimb, sunt implicate în stresul oxidativ dezvoltat în condiții patologice relevante. Hidroxi-hidroperoxidul cu lanț scurt, cu tendință scăzută la reacții radicale, ar putea iniția reglarea mecanismelor protective de antioxidare în calitate de semnal redox (de ex., prin intermediul factorului nuclear *Nrf2*, în stres, sau prin intermediul factorului nuclear *NF-kB* în procese inflamatorii) [36].

Într-un tratament îndelungat, activitatea LOPs va culmina cu reglarea enzimelor antioxidante, cu apariția proteinelor de stres oxidativ (OSP) – hemoxigenaza 1 – un marker tipic și,

These reactions completed in a few seconds use the total amount of ozone, and generate peroxide of hydrogen that is an oxidant, but not a radical molecule (usually included in the ROS group) and a wide range of aldehydes, known as lipid oxidation products (LOPs).

Immediately after the ozone dissolves in the water of plasma and reacts with the polyunsaturated fatty acids (PUFAs), the concentration of H_2O_2 begins to increase, but it immediately decreases as unionized molecule penetrates quickly in erythrocytes, leucocytes and thrombocytes, activates several biochemical processes and is simultaneously subjected to water reduction, because of the antioxidant glutathione-peroxidase intra cells enzymes (GSH-Px), the catalase and GSH. This crucial moment corresponds to a transitional, controlled and acute oxidative stress, which is necessary for biological activation, without any toxicity, provided that the ozone dose is compatible with the antioxidant capacity of the blood [26].

While the ROS are responsible for immediate biological effects, the LOPs are important for late effects, which can affect any organ, especially bone marrow, where, after the connection of receptors in submicromolar concentrations, determine the adaptation to the repeated acute oxidative stress, which is a typical characteristic of major autohemotherapy with ozone [27].

Having a temporary presence in the cytoplasm, the H_2O_2 (generated by ozone) has a role of a chemical messenger of ozone. Currently the H_2O_2 is widely recognized as a signaling intra cell molecule, which is able to activate the tyrosine-kinase that phosphorylates the kB nuclear transcription factor (NF-kN), which allows the synthesis of a different number of proteins [28, 29]. Generally, H_2O_2 functions through the oxidation of the cysteine [30], which in turn has an influence over the mononuclear cells that are located in the blood [31, 32], the thrombocytes [33], and the endothelial cells [34] and of the erythrocytes [25, 35]. Once entering the cells, H_2O_2 molecules are almost instantly reduced to water and lipoperoxides to hydroperoxides.

The hydroperoxides or the so-called “ozone peroxides”, a term proposed by various authors [25, 36], have the role of physiological active ozone metabolites. Due to the selective reaction of ozone with the C=C double bonds of the essential fatty acids, the classic ozonolysis, described by Criegée, is the main reaction within the physiological condition where the pH level is ≤ 7.4 . The ozonolysis lasts only fractions of seconds, by developing mainly short chains of hydroxi-hydroperoxides in a watery environment (ozone peroxides), which are clearly responsible for the pharmaceutical effect during the systemic treatment with medical ozone [36].

The ozone peroxides are oxygen reactive compounds associated to cell membranes, which act as second messengers, through cysteine residues and/or reduction through glutathione (GSH), in a less aggressive way than the superoxide radicals $O-O^-$ and H_2O_2 , and take over regulation of the antioxidants, without requiring the SOD and the catalase, as in the oxidative stress, developed as a result of certain relevant pathological conditions. The short chain hydroxi-hydroperoxide with decreased tendency to radical reaction could initiate the regulation of antioxidative protection mechanism, in a form of

probabil, cu eliberarea de celule stem. Răspunsul terapeutic, obținut după acest stres oxidativ repetat, *sugerează* un efect de condiționare, capabil, eventual, să reechilibreze sistemul de oxido-reducere tisular, modificat de factorii patogeni [25].

Actualitatea aplicării ozonului medical în cazul proceselor degenerative în regiunea oro-maxilo-facială este determinată de dereglarea statutului antioxidant, implicat în dezvoltarea parodontitei marginale cronice. Astfel, aspectele utilizării ozonului medical la pacienții cu parodontite marginale cronice necesită o studiere mai aprofundată.

Scopul studiului

Evaluarea acțiunii ozonului medical, administrat sistemic, asupra nivelului seric al markerului stresului oxidativ superoxid dismutaza (SOD), la pacienții cu parodontită marginală cronică (PMC), forma gravă.

Material și metode

Pentru a îndeplini scopul propus în acest studiu, au fost selectați 96 de pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 41 și 73 de ani, diagnosticați cu PMC, forma gravă. Pacienții au fost divizați în două loturi: cel de control ($n=52$), căruia i-a fost administrat un tratament parodontal clasic, nechirurgical (scalarea și planarea radiculară, SRP) și lotul de studiu ($n=44$), căruia i-a fost administrat un tratament parodontal clasic, nechirurgical, complementat cu ozon medical, aplicat sistemic, sub formă de autohemoterapie majoră (AHTM).

Toate metodele de tratament cu ozon medical au fost efectuate conform protocoalelor de lucru, elaborate de Societățile de Ozonoterapie și care au fost incluse în soft-ul generatorului de ozon medical, fapt care exclude posibilitatea unor erori de dozare a ozonului [10].

Generatoarele de ozon medical, precum și toate consumabilele (de unică folosință), au fost conforme cu directiva Uniunii Europene MDD 93/42, referitoare la echipamentele medicale [36].

În acest studiu, generarea ozonului medical s-a efectuat cu aparatul universal medical *Medozon Compact* (*Herrmann Apparatebau GmbH*, Eilsenfeld, Germania).

Toți pacienții din lotul de studiu au urmat un curs de 6 ședințe de AHTM, o dată la trei zile. Având în vedere că majoritatea pacienților prezentau un anumit grad de dezechilibru al statutului antioxidant, concentrația inițială prescrisă de ozon medical a fost de 25 mg/mL (O_2-O_3), urmată de o creștere treptată, cu 5 mg/mL (O_2-O_3), la fiecare ședință ulterioară, până la o concentrație de 35 mg/mL (O_2-O_3).

Administrare sistemică a ozonului medical prin metoda AHTM

Pacientul a fost poziționat comod, culcat pe spate pe canapeaua medicală. A fost prelevat din vena cubitală 50-150 mL de sânge și introdus într-o sticlă vidată sterilă, ce conținea o soluție de 3,13% de citrat de sodiu (anticoagulant) și o cantitate egală de ozon medical de o anumită concentrație, după care sângele era reperfuzat pacientului. Durata totală a procedurii a fost de 20-30 min.

Examenul de laborator

Evaluarea nivelului seric al SOD s-a realizat fotometric (enzimatică). Sângele venos s-a recoltat *à jeun*, în recipient de

a redox signal (e.g., though the stress nuclear factor *Nrf2* and the inflammatory processes nuclear factor *NFkB*) [36].

During a prolonged treatment, the LOPs activity will culminate in the up-regulation of the antioxidant enzymes, the development of the oxidative stress proteins (OSP) – hemoxigenase-1, a typical marker, and probably the release of stem cells. The therapeutic response achieved after this repeated oxidative stress suggests a preconditioning effect that can eventually rebalance the redox system, which has been modified through pathogen factors [25].

The relevance of medical ozone application in the case of degenerative processes development in the oral and maxillofacial area is determined by the dysfunction of the antioxidant status, involved in the development of chronic marginal periodontitis. Therefore, a deeper and further research of all the aspects of use of medical ozone in patients diagnosed with chronic marginal periodontitis is needed.

Purpose of the study

Evaluation of the medical ozone effect in systemic administration, over the serum level of the oxidative stress marker – superoxide dismutase (SOD), in patients with severe CMP.

Material and methods

In order to achieve the purpose for this study, 96 patients, men and women, aged 41-73, diagnosed with severe CMP were selected. The patients were divided into two lots – the control lot of 52 patients, which received a classical non-surgical periodontal treatment (scaling and root planning treatment (SRP)); and the research lot of 44 patients, which received the same treatment complimented with medical ozone in the form of major autohemotherapy (MAHT).

All methods of medical ozone treatment were performed according to protocols established by the Ozone Therapy Societies and are included in the working software of the medical ozone generator. This fact excludes any error of ozone dosage [10].

Medical ozone generators, as well as all single use consumables, fulfilled the requirements of the EU medical device directives MDD (Directive 93/42) [36].

The device *Medozon Compact* (*Herrmann Apparatebau GmbH*, Eilsenfeld, Germany) was used for the generation of medical ozone in this study.

All patients from the research lot received 6 sessions of MAHT, once every 3 days. Taking into consideration the fact that the majority of the patients showed a certain degree of unbalanced antioxidant status, the initial concentration of the medical ozone was 25 mg/mL of O_2-O_3 , followed by a gradual increase by 5 mg/mL of O_2-O_3 at every new session until the concentration of 35 mg/mL of O_2-O_3 was reached.

Systemic administration of medical ozone through MAHT method

The patient takes a normal position, laying on his/her back comfortably on the medical couch. A certain amount of venous blood (50-150 mL), is taken from the cubital vein into the sterile glass vacuum bottle, in which was initially added 3.13% of sodium citrate (anticoagulant) and is mixed with an equal amount of medical ozone, having a certain concentration, and afterwards this blood is infused back to the patient. The procedure lasts approximately 20-30 minutes.

recoltare (vacutainer), ce conținea EDTA ca și anticoagulant. Proba de sânge era pusă imediat în frigider, la 2-8°C. Valorile de referință (normale) pentru SOD au fost considerate 1200-1800 U/g Hb [12].

Testarea pacienților s-a efectuat în dinamică, până la tratament, imediat după tratament și la intervale de 1, 3 și 6 luni după tratament.

Analiza statistică efectuată

Analiza seriilor de date a fost efectuată cu ajutorul aplicațiilor statistice ale programului *Microsoft Excel*. Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Loturile nu au prezentat nicio diferență statistic semnificativă între parametri la etapa de până la tratament. În lotul de control, pe parcursul supravegherii, nu a fost constatată nicio schimbare statistic semnificativă a nivelului seric al SOD.

Pe de altă parte, în lotul tratat cu ozon medical, pacienții cu valori crescute ale SOD au prezentat o scădere semnificativă a concentrațiilor serice medii după tratament, iar la 1 lună după tratament – o normalizare. Respectiv, la pacienții cu nivele scăzute ale SOD, s-a constatat o creștere semnificativă ale concentrațiilor serice, până la normalizare. Astfel, proporția pacienților cu nivele normale de SOD a crescut de la 11% la 84% ($p < 0,001$) imediat după tratament, la 95% ($p < 0,001$) – la 1 lună după tratament și la 100% ($p < 0,001$) – la 3 luni după tratament, cu menținerea stării date la 6 luni după tratament (Figura 1).

Laboratory tests

The evaluation of the serum level of oxidative stress marker (SOD) was performed using the photometric (enzymatic) method. The venous blood was collected in a vacutainer, which contained the EDTA as anticoagulant, on an empty stomach. The blood sample was immediately stored in the refrigerator at a temperature of 2-8°C [12]. The evaluation of the serum level of the SOD marker indicators was made according to the average indicators of 1200-1800 U/g Hb [12].

The dynamic examination of patients was done before the treatment, after the treatment, at 1, 3, and 6 months after the treatment.

Statistical analysis performed

Analysis of data series was made with statistical applications of the *Microsoft Excel* program. Data are presented in absolute and relative values. A $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results

The data accumulated, before the treatment, did not show any statistically significant difference between the two lots. The control lot did not register any evident changes of the average value of the serum level of the SOD marker.

On the other hand, the lot treated with medical ozone has shown that in the patients with higher level of the SOD marker, had a significant decrease of the average values of the serum level of the SOD marker after the treatment and in 1 month after the treatment, a decrease up to normal level indicators. Consequently, the patients who had low levels of the SOD mar-

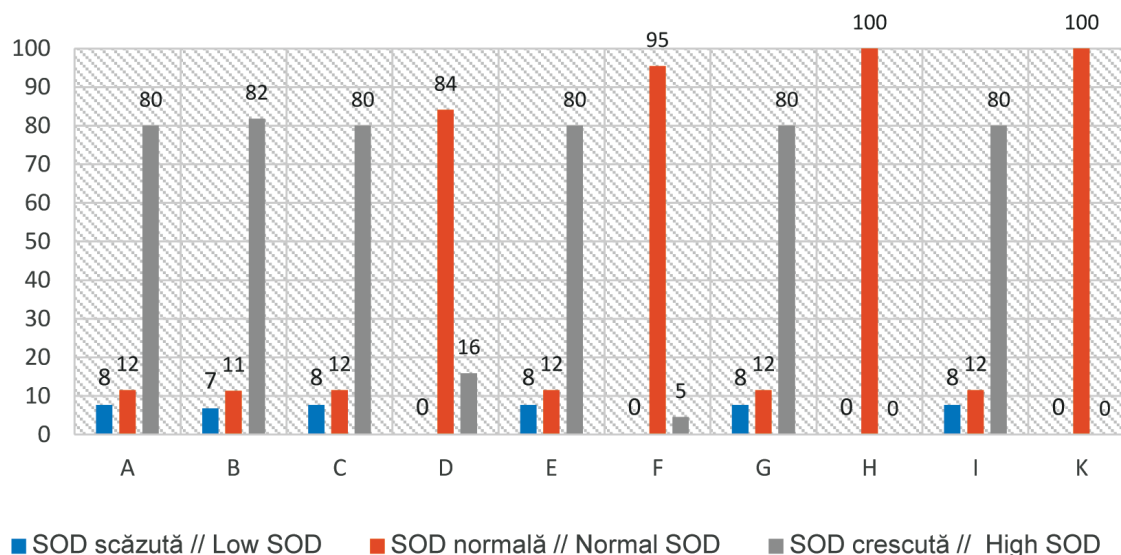


Fig. 1 Analiza comparativă a valorii medii al nivelului seric al SOD, între loturi până la tratament, după tratament, la 1 lună, la 3 luni și la 6 luni după tratament. *Legendă:* (A) – PMCG până la tratament; (B) – PMCG + O₃ până la tratament; (C) – PMCG după tratament; (D) – PMCG + O₃ după tratament; (E) – PMCG la 1 lună după tratament; (F) – PMCG + O₃ la 1 lună după tratament; (G) – PMCG la 3 luni după tratament; (H) – PMCG + O₃ la 3 luni după tratament; (I) – PMCG la 6 luni după tratament; (I) – PMCG + O₃ la 6 luni după tratament.

Fig. 1 Comparative analysis of the average value of the serum level of the SOD marker, between the lots, before the treatment, after the treatment, at 1, 3 and 6 months after the treatment. *Legendă:* (A) – SCMP before treatment; (B) – SCMP + O₃ before treatment; (C) – SCMP after treatment; (D) – SCMP + O₃ after treatment; (E) – SCMP at 1 month after treatment; (F) – SCMP + O₃ at 1 month after treatment; (G) – SCMP at 3 months after treatment; (H) – SCMP + O₃ at 3 months after treatment; (I) – SCMP at 6 months after treatment; (I) – SCMP + O₃ at 6 months after treatment.

Discuții

Prezentă atât în interiorul cât și în afara membranelor celulare, SOD, împreună cu glutation-peroxidaza și catalaza, fac parte din sistemul primar intern de apărare anti-oxidantă al organismului și joacă un rol important în reducerea stresului oxidativ [11].

O serie de studii au demonstrat că nivelele markerelor stresului oxidativ și leziunile oxidative sunt crescute în boala parodontală (BP), comparativ cu persoanele sănătoase, existând corelații semnificative între activitatea salivară antioxidantă și severitatea BP [37-39]. Într-un alt studiu, bolnavii de parodontită generalizată cu PPr cu exudat purulent, au prezentat o mobilizare semnificativ redusă a potențialului bactericid al mononuclearelor și neutrofilelor, maladia fiind însoțită de intensificarea activității enzimelor de protecție antioxidantă (SOD și catalaza), dar care nu reușeau, totuși, să limiteze peroxidarea lipidelor [40]. Una din acțiunile ozonului medical asupra patogenezei afecțiunilor parodontiului, o demonstrează scăderea activității proceselor de peroxidare a lipidelor și stimularea concomitentă a sistemului de antioxidare [41, 42].

Rezultatul obținut a demonstrat efectul de modulare al nivelului seric de SOD, indus de ozonoterapia sistemică. Modularea SOD și a catalazei de către ozonul medical a fost descrisă și în alte studii clinice; această modulare implică, probabil, expresia genelor [43, 44]. Totalitatea modificărilor date reprezintă o adaptare metabolică care contribuie la integrarea reacțiilor homeostatice la diferite nivele, îndreptată spre ameliorarea proceselor de autoreglare ale organismului [45].

Concluzii

Nivelul seric crescut al superoxid dismutazei este asociat cu parodontita marginală cronică, forma gravă. Administrarea sistemică de ozon medical la pacienții cu parodontită marginală cronică și-a demonstrat eficiența și reprezintă un element cheie al terapiei antioxidante. Modularea nivelului seric al SOD a redus stresul oxidativ, implicat în patogeneza parodontitei marginale cronice, forma gravă și a condus la echilibrarea homeostaziei redox.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictului de interes.

ker value showed a significant increase of the average value of serum level of SOD marker up to normal one. Therefore, the patients, having a normal serum level of the SOD marker, increased from 11% to 84% ($p < 0.001$) immediately after the treatment and up to 95% ($p < 0.001$) în 1 month after the treatment, raising up to 100% ($p < 0.001$) în 3 months after the treatment and maintaining the same condition, at 6 months after the treatment (Figure 1).

Discussion

Together with glutathione peroxidase and catalase, the SOD is part of the primary internal antioxidant defense system of the body, and has a critical role în the reduction of the oxidative stress [11].

Various research studies have shown that the levels of the oxidative stress marker and the oxidative destructions are high în periodontal disease (PD) în relation with the healthy ones and there is a significant correlation between the saliva antioxidant activity and the severity of the PD [37-39]. Another study showed that patients with CMP with periodontal pockets (PP) with purulent exudates had a significantly reduced mobilization of mononuclears and neutrophils bactericide potential, having a higher activity of the antioxidant defence enzymes (SOD and catalase), however being unable to remove the intensification of the lipids peroxidation processes [40]. One of the effects of the medical ozone on the pathogenesis of the periodontal disease has been proved by the decrease of the activity of lipid peroxidation processes and the simultaneous stimulation of the antioxidant system [41, 42].

The impressive results obtained demonstrated the modulation effect of the serum level of the superoxide dismutase, induced by the systemic application of medical ozone. The SOD and catalase modulation by the medical ozone was observed during other clinical studies and it probably involves genes expression modulation [43, 44]. The overall number of these modifications is the metabolic adaptation, which promotes the integration of the homeostatic reactions at different levels and decrease the body's self-regulation disorders [45].

Conclusions

The increased serum level of the superoxide dismutase marker is associated with severe chronic marginal periodontitis. Systemic administration of medical ozone în patients with severe chronic marginal periodontitis demonstrated its effectiveness and represents a key element of the antioxidant therapy. The modulation of the serum level of the superoxide dismutase reduced the oxidative stress involved în the pathogenesis of severe chronic marginal periodontitis and led to re-balance of the redox homeostasis.

Declaration of conflicting interests

The author states lack of conflict of interest.

Referințe / references

1. Slots J. *et al.* The occurrence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* in destructive periodontal disease in adults. *J. Clin. Periodontol.*, 1986; 13: 570-577.
2. Slots J., Listgarten M. *Bacteroides gingivalis*, *Bacteroides intermedius* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in human periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 1988; 15: 85-93.
3. Haffajee A., Socransky S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol.*, 1994; 5: 78-111.
4. Hodgeand P. Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. *Periodontology*, 2001; 26 (1): 113-134.
5. El-Shinnawi U., Soory M. Actions of adjunctive nutritional antioxidants in periodontitis and prevalent systemic inflammatory diseases. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*, 2015; 15 (4): 261-76.
6. Trivedi S., Lal N., Mahdi A., Singh B., Pandey S. Association of salivary lipid peroxidation levels, antioxidant enzymes and chronic periodontitis. *Int. J Periodontics Restorative Dent.*, 2015; 35(2): e14-9.
7. Satheesh M., Vijay Ch. The effect of stress on periodontitis. A clinic biochemical study. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 2012; 16 (3): 365-9.
8. Iacopino A. Relationship between stress, depression and periodontal disease. *JCDA*, 2009; 75 (5): 329-330.
9. Nitu R, Corol D., Toma N. Radicali liberi în sisteme biologice; efectele lor citogenetice. Institutul de Genetică. Universitatea din București, Institutul National de C&D pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei”. București, 2015; p. 17-24.
10. Societatea Științifică Română de Oxigen-Ozonoterapie (SSROOT). 2015. <http://www.asociatia-ozonoterapie.ro/>.
11. Maier C., Chan P. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist*, 2002; 8 (4): 323-34.
12. Superoxid-dismutaza. <https://www.synevo.ro/superoxid-dismutaza/>.
13. Regnault C., Soursac M., Roch-Arveiller M., Postaire E., Hazebrucq G. Pharmacokinetics of superoxide dismutase in rats after oral administration. *Biopharm. Drug Dispos.*, 1996; 17 (2): 165-74.
14. Vouldoukis I., Conti M., Krauss P. *et al.* Supplementation with gliadin-combined plant superoxide dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress. *Phytother. Res.*, 2004; 18 (12): 957-62.
15. Fattman C., Schaefer L., Oury T. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radic. Biol. Med.*, 2003; 35 (3): 236-56.
16. Chung J. The role of reactive oxygen species (ROS) in persistent pain. *Mol. Interv.*, 2004; 4 (5): 248-50.
17. Bae S., Kim S., Sung M. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2003; 22 (4): 311-5.
18. Shin S., Kim J., Chung H., Jeong J. Zingerone as an antioxidant against peroxynitrite. *J. Agric. Food Chem.*, 2005; 53 (19): 7617-22.
19. Seguí J., Gironella M. Sans M. *et al.* Superoxide dismutase ameliorates TNBS-induced colitis by reducing oxidative stress, adhesion molecule expression and leukocyte recruitment into the inflamed intestine. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 76 (3): 537-44.
20. Zawadzka-Bartczak E. Activities of red blood cell anti-oxidative enzymes (SOD, GPx) and total anti-oxidative capacity of serum (TAS) in men with coronary atherosclerosis and in healthy pilots. *Med. Sci. Monit.*, 2005; 11 (9): 440-4.
21. Kiefer D. Superoxide dismutase boosting the body's primary antioxidant defense. *Life Extension Magazine*, June 2006, p. 1-9.
22. Biologie. Lectia 1. 2013, p.1-53. http://media.tvrinfo.ro/media-tvr/other/201304/lectia-1_63165600.pdf
23. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu. Rev. Nutr.*, 1996; 16: 33-50.
24. Pryor W., Squadrito G., Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radic. Biol Med.*, 1995; 19 (6): 935-41.
25. Bocci V. Ozone – a new medical drug (2nd edition). Springer, 2011; p. 17-218.
26. Stone J., Collins T. The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses. *Endothelium*, 2002; 9: 231-238.
27. Bocci V. Ozone – a new medical drug. (1st edition). Springer, 2005; p. 5-250.
28. Barnes P., Karin M. Nuclear factor kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 336 (15): 1066-71.
29. Baeuerle P., Henkel T. Function and activation of NF-kB in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994; 12: 141-79.
30. Rhee S., Bae Y., Lee S., Kwon J. Hydrogen peroxide: a key messenger that modulates protein phosphorylation through cysteine oxidation. *Sci. STKE*, 2000; (53): pe1.
31. Reth M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. *Nat. Immunol.*, 2002; 3 (12): 1129-34.
32. Bocci V., Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica*, 1990; 75 (6): 510-5.
33. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: has ozone therapy a future in medicine? *Br. J. Biomed. Sci.*, 1999; 56 (4): 270-9.
34. Valacchi G., Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: release of factors from ozonated human platelets. *Mediat. Inflamm.*, 1999, 8: 205-209.
35. Bocci V. Oxygen-ozone therapy. A critical evaluation. *Kluwer Academic Publisher*, 2002; p. 234-440.
36. Viebahn-Hänsler R., León Fernández O., Fahmy Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept. Guidelines and Treatment, 2012: 408-424.
37. Ekuni D., Battino M., Tomofuji T. Studies on periodontal disease. Springer, 2014; p. 6-9.
38. Mendoza-Núñez V., Hernández-Monjaraz B., Santiago-Osorio E., Betancourt-Rule J., Ruiz-Ramos M. Tai Chi exercise increases SOD activity and total antioxidant status in saliva and is linked to an improvement of periodontal disease in the elderly. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2014: 603853.
39. Sang-Chul K., Ok-Su K., Ok-Joon K., Young-Joon K., Hyun-Ju C. Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J. Periodontal Implant Sci.*, 2010; 40 (4): 164-71.
40. Машченко И. С., Сербиненко Е. В. Определение бактерицидного и антиоксидантного потенциала нейтрофильных гранулоцитов у больных генерализованным пародонтитом. *Современная стоматология*, 2003. № 1, с. 51- 53.
41. Кравец О. Н. Выявление и коррекция нарушений свободнорадикального окисления в ротовой жидкости при хроническом генерализованном пародонтите. Диссертация кандидата медицинских наук. Казань, 2008.
42. Материалы по озонотерапии. Ассоциация российских озонотерапевтов, 2004. <http://www.ozonotherapy.ru/tehnologii-ozonoterapii/materialy-po-ozonoterapii/>
43. Martínez-Sánchez G., Al-Dalain S., Menéndez S. *et al.* Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology*, 2005; 523: 151-161.
44. Martinez-Sanchez G., Delgado-Roche L., Diaz-Batista A. *et al.* Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease. *European Journal of Pharmacology*, 2012; 691: 156-162.
45. Leontyeva G. V., Kolesova O. E. Non-specific mechanisms of sanogenic effect of ozone. Moscow, 2002. <http://www.ozonterapiakliniki.com/literatur/Rusya%20Ozon%20Birli%20C4%9Fi-Proceedings.pdf>

ARTICOL DE CERCETARE

Distribuția microbiotei parodontopatogene la pacienții cu pierdere minimă de țesut parodontal: studiu transversal

Tatiana Porosencova^{1*}

¹Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Tatiana Porosencova, asis. univ., doctorand
Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: lazutania@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Există o corelație strânsă între compoziția microbiană orală și starea de sănătate sau patologie. Totuși, studiile suplimentare sunt necesare pentru a elucida mecanismele acestei relații între gazdă și microorganisme.

Ipoteza de cercetare

Studiu transversal al concentrației microbiene la pacienții cu forma incipientă de parodontită marginală cronică.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Diagnosticul timpuriu al parodontitei marginale cronice permite conservarea țesuturilor parodontale și asigurarea unui nivel optim al sănătății orale. Deopotrivă, prezintă un instrument favorabil, preventiv, pentru managementul inițierii și progresării afecțiunii parodontale.

Rezumat

Introducere. Se descrie distribuția naturală a microorganismelor parodontopatogene: *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*, *Treponema denticola* și *Actinobacillus actinomycetemcomitans* la un grup de pacienți cu leziuni parodontale minime.

Material și metode. Evaluarea microbiologică a probelor subgingivale a fost efectuată prin utilizarea metodei de polimerizare în lanț (PCR), utilizând setul *PeriodontScreen Real-TM* pentru speciile *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* și *A. actinomycetemcomitans*.

Rezultate. Variabile, precum nivelul de atașament clinic ($1,74 \pm 0,23$) în lotul de studiu, a prezentat o puternică asociere statistic semnificativă asupra concentrației de microorga-

RESEARCH ARTICLE

Distribution of periodontal pathogen microbiota in patients with minimal loss of periodontal tissue: a cross-sectional study

Tatiana Porosencova^{1*}

¹Chair of dental propedeutics “Pavel Godoroja”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Tatiana Porosencova, PhD fellow
¹Chair of dental propedeutics “Pavel Godoroja”
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: lazutania@gmail.com

What is not known yet about the topic

There is a close correlation between the microbial composition and oral health or pathology. However, additional studies are needed to elucidate the mechanisms of this relationship between the host and the microorganisms.

Research hypothesis

A cross-sectional study of microbial concentration in patients with incipient form of chronic periodontitis.

Article's added novelty on this scientific topic

Early diagnosis of chronic periodontitis ensures the preservation of periodontal tissues and provides an optimal state of oral health. Alike it presents a positive, preventive tool in the management of initiation and progression of periodontal disease.

Abstract

Introduction. Is described the natural distribution of periodontal pathogen microorganisms: *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*, and *Treponema denticola* *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a group of patients with minimal periodontal lesions.

Material and methods. Microbiological assessment of the samples was done by the use of the polymerase chain reaction method (PCR), using *Real-TM PeriodontScreen* kit for the species *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola*, and *A. actinomycetemcomitans*.

Results. Variables such as clinical attachment level (1.74 ± 0.23) in the study group, presented a strong association statistically significant on the concentration of pathogen

nisme patogene *P. gingivalis* ($r_{xy}=0,84$), *T. denticola* ($r_{xy}=0,60$), *T. forsythia* ($r_{xy}=0,86$), *A. actinomycetemcomitans* ($r_{xy}=0,85$), pentru toate – $p<0,001$.

Concluzii. Utilizarea testelor microbiologice în diagnosticarea afecțiunii parodontale asigură posibilitatea depistării maladiei la etapa incipientă. Este un instrument favorabil preventiv pentru managementul inițierii și progresării afecțiunii parodontale.

Cuvinte cheie: parodontita marginală cronică incipientă, microflora parodontopatoagenă.

Introducere

Parodontita marginală prezintă o afecțiune cronică de tip inflamator-distructiv de origine infecțioasă ce duce spre distrucția țesuturilor de suport a sistemului dentar [1]. Este o maladie lent progresivă și poate fi clinic nesemnificativ evidentă până la vârsta de 35 de ani [2]. În anul 2012, datele obținute asupra populației adulte din SUA, au arătat că peste 47% din adulți au prezentat cel puțin una din formele parodontitei marginale [3].

Pierderea de atașament clinic, în asociere cu formarea pungii parodontale și pierderea de os alveolar, necesită de a fi diferențiată de recesia gingivală, unde migrarea apicală a marginii gingivale nu este asociată cu formarea pungii parodontale. De obicei, apare pe suprafața bucală decât interproximal [2, 4]. Faza inițială a parodontitei marginale cronice a adultului reprezintă prezența pierderii de atașament clinic ≥ 2 mm, nefiind raportată la recesia gingivală [2].

Parodontita marginală a fost sistematizată conform clasificării abordate în cadrul Atelierului Internațional de Lucru din 1999 în: localizată sau generalizată, în funcție de gradul de răspândire $<30\%$ sau $>30\%$ din situsurile implicate. Severitatea maladiei este bazată pe gradul de pierdere al atașamentului clinic, fiind delimitată în forma ușoară (1-2 mm), medie (3-4 mm), severă (>5 mm) [5, 6]. Participanții Atelierului au concluzionat că parodontita marginală cronică se referă la progresarea afecțiunii în timp, fără tratament și nu sugerează că maladia ar fi „netratabilă” [5].

Parodontita marginală cronică este caracterizată prin afectarea populației adulte, însă, în ultima perioadă, se atestă o răspândire și în grupul persoanelor tinere [5, 7]. Distrucția este consistentă în raport cu cantitatea depunerilor de placă bacteriană precum și influența altor factori de risc (factorii anatomici care favorizează retenția plăcii dentare, marginile debordante ale reconstrucțiilor dentare, contactele interdentare deschise); tartrul subgingival, la fel, este depistat. În termeni generali, afecțiunea progresează lent, dar se pot înregistra acutizări distructive. În plus, rata progresării afecțiunii poate fi modificată prin influența factorilor locali, maladii generale și factori extrinseci, precum fumatul [5].

Este pe larg acceptată teoria de inițiere și progresare a infecției parodontale față de prezența microflorei capabile să provoace maladia [1]. Mai bine de 300 de specii de microorganisme au fost izolate din pungile parodontale, dar numai un procent mic constituie agenți etiologici [1]. Cel puțin, 3 caracteristici cu rol patogen ale microorganismelor parodontale

P. gingivalis ($r_{xy}=0.84$), *T. denticola* ($r_{xy}=0.60$), ($r_{xy}=0.86$), *A. actinomycetemcomitans* ($r_{xy}=0.85$) for all – $p<0.001$.

Conclusions. Using microbiological tests in diagnosing periodontal disease provides the possibility of detecting the disease at the initial stage. It is a favourable preventive tool for the management of initiation and progression of periodontal disease.

Key words: initial chronic periodontitis, periodontal pathogen microflora.

Introduction

Marginal periodontitis represents a chronic inflammatory-destructive type disease of infectious origin that leads to destruction of dental system supportive tissues [1]. It is a slowly progressive disease and may be clinically insignificant evident until the age of 35 years [2]. In 2012, data from the US adult population, have shown that over 47% of adults have experienced at least one form of periodontitis [3].

Clinical attachment loss, periodontal pocket formation in association with alveolar bone loss, requires to be distinguished from gingival recession, whereas apical migration is not always associated with periodontal pocket formation. Usually, it appears on the buccal site than on interproximal surface [2, 4]. The initial phase of chronic adult periodontitis is the presence of marginal clinical attachment loss ≥ 2 mm, not reported to gingival recession [2].

At the International Workshop in 1999, marginal periodontitis was systematized in accordance to classification in: localized or generalized, depending on the extent $<30\%$ or $>30\%$ of involved sites. The severity of disease is based on the degree of clinical attachment loss, as defined in the mild form (1-2 mm), medium (3-4 mm), severe (>5 mm) [5, 6]. Workshop participants concluded that chronic marginal periodontitis refers to progression of the disease over time without treatment and does not suggest that the disease would be “untreatable” [5].

Chronic periodontitis is characterized by affecting adult population, but lately, there is also a prevalence among young subjects [5, 7]. Destruction is consistent in relation to the amount of plaque deposits and the influence of other risk factors (anatomical factors favouring retention of dental plaque, overflowing fillings, open interproximal contacts); subgingival calculus, as is detected. In general terms, the disease progresses slowly, but can register destructive exacerbation. In addition, the rate of disease progression can be altered by the influence of local factors, general diseases and extrinsic factors, such as smoking [5].

It is widely accepted the theory of initiation and progression of periodontal infection by the presence of microflora capable of causing the disease [1]. More than 300 species of microorganisms were isolated from periodontal pockets, but only a small percentage are etiologic agents [1]. At least three characteristics of periodontal pathogenic role of microorganisms have been identified: the ability to colonize, the ability to avoid the host mechanism defenses and the competence to produce substances able to initiate tissue damage [1].

au fost identificate: capacitatea de a coloniza, abilitatea de a evita mecanismele de apărare ale macroorganismului și competența de a produce substanțe care pot direct iniția distrucția tisulară [1].

În lucrarea lui Loe (1965), a fost stipulată teoria de inițiere a inflamației gingivale de către microorganismele din placa bacteriană [7]. Experții confirmă că parodontita marginală este inițiată și dezvoltată de un grup de bacterii predominant gram-negative, anaerobe sau microaerofile, ce colonizează zona subgingivală [8]. Rolul speciilor microbiene subgingivale în etiologia afecțiunilor parodontale a fost pe larg documentată [9]. În cadrul grupului relevant de lucru al Atelierul Mondial în Parodontologia Clinică (1996), s-a stabilit că parodontita marginală umană este cauzată de *P. gingivalis*, *B. forsythius*, *T. denticola*, *P. intermedia* și *A. actinomycetemcomitans* [1, 8, 10-12]. Speciile numite apar mai frecvent în concentrații crescute în situsurile cu parodontită marginală, pe când alte specii bacteriene, precum cele din genul *Streptococcus* și *Actinomyces*, au fost asociate la sănătatea parodontală [11]. Totuși, nu toți pacienții sunt în egală măsură susceptibili la parodontita marginală. În plus, pe lângă cauza de origine microbiană, factorii de mediu, genetici, reacția imună a macroorganismului, joacă un rol important în patogeniza acestei maladii [1].

Efectele directe patologice ale bacteriilor asupra parodontiului marginal sunt semnificative în perioada semnelor incipiente ale afecțiunii [1]. Analiza probelor microbiologice ale plăcii dentare de la pacienții cu nivele severe de inflamație gingivală, au demonstrat o succesiune a speciilor bacteriene cu o capacitate înaltă de a induce direct un răspuns inflamator [5]. *P. gingivalis* este cunoscută că produce enzime (proteaze, colagenaze) care pot degrada direct țesuturile înconjurătoare în straturile superficiale ale parodontiului [5]. Bacterii, precum *A. actinomycetemcomitans*, produc factori ce duc la suprimarea răspunsului imun din partea organismului, diminuând, astfel, producerea de anticorpi [5].

O varietate de teste adiționale de laborator au fost antrenate în depistarea acestor tipuri de microorganisme. În timp ce complexul roșu este frecvent depistat în concentrații înalte la nivelul leziunilor parodontale, nivele joase ale fiecărei specii au fost depistate în situsuri sănătoase. Din aceste motive, metodele de depistare ale acestor microorganisme furnizează date cantitative despre bacteriile prezente și facilitează interpretarea rezultatelor testului [10]. Cu o tehnică performantă de identificare și abilitatea de a examina mai multe probe/mostre de placă dentară a unui număr cât mai larg de persoane, posibilitatea este mai mare de a examina extensiv speciile patogene suspectate în inițierea și dezvoltarea afecțiunilor parodontale [12].

Material și metode

Caracterizare generală a studiului

Studiu transversal, pe un lot de 84 de pacienți. Participanții au fost selectați conform următoarelor criterii de excludere: (1) comorbidități sistemice; (2) sarcina și alăptarea; (3) tratament antimicrobian sistemic în decursul ultimelor 6 luni; (4) administrarea remediilor anti-inflamatoare în decursul ultimelor 6 luni; (5) utilizarea habituală a antisepticelor orale; (6) prezența implantelor dentare sau al aparatelor ortodontice;

In his work Loe (1965), has stipulated the theory of initiation of the gingival inflammation by the microorganisms from the dental plaque [7]. Experts confirm that marginal periodontitis is initiated and developed by a group of predominantly gram-negative bacteria, anaerobic or microaerophilic, which colonize the subgingival area [8]. The role of subgingival microbial species in the etiology of periodontal diseases has been widely documented [9]. In the relevant working group World Workshop in Clinical Periodontology (1996) was established that marginal periodontitis is caused by *P. gingivalis*, *B. forsythius*, *T. denticola*, *P. intermedia* and *A. actinomycetemcomitans* [1, 8, 10-12]. The named species occur more frequently in high concentrations in sites with periodontitis, while other bacterial species such as the genus *Streptococcus* and *Actinomyces* were associated with periodontal health [11]. However, not all patients are equally susceptible to periodontitis. In addition to the cause of microbial origin, environmental factors, genetics, immune response of the host play an important role in the pathogenesis of this disease [1].

Direct pathological effects of periodontal bacteria on marginal periodontium are significant during early signs of the disease [1]. Microbiological analysis of dental plaque samples from patients with severe levels of gingival inflammation, have shown a succession of bacterial species with a high capacity to directly induce an inflammatory response [5]. *P. gingivalis* is known to produce enzymes (proteases, collagenase) that may degrade directly the surrounding superficial periodontal tissue [5]. Bacteria, such as *A. actinomycetemcomitans* produces factors that lead to the suppression of the host immune response, reducing thereby the production of antibodies [5].

A variety of additional laboratory tests were trained in detecting these types of microorganisms. While red complex is commonly found in high concentrations in periodontal lesions, low levels of each species were detected in healthy sites. For these reasons, detection methods of these organisms provide quantitative data about present bacteria and facilitate the interpretation of the test results [10]. With advanced equipment identification and the ability to examine multiple samples of dental plaque of a wide number of subjects, the opportunity is higher to extensively examine the suspected pathogenic species in the initiation and development of periodontal disease [12].

Material and methods

General characterization of the study

A cross-sectional study on a group of 84 patients. Participants were selected according to the following exclusion criteria: (1) systemic comorbidities; (2) pregnancy and lactation; (3) systemic antimicrobial therapy within the previous 6 months; (4) administering anti-inflammatory remedies within the last 6 months; (5) the use of habitual oral antiseptics; (6) the presence of dental implants or orthodontic appliances; (7) previously periodontal treatment; (8) the presence of less than 18 natural teeth.

Periodontal measurements were performed by a single examiner. Registration of periodontal pocket depth and clinical attachment level appreciation were recorded at all teeth of



Fig. 1 Sondarea parodontală cu înregistrarea CAL și GI.
Fig. 1 Clinical attachment level and gingival index probing.

(7) tratament parodontal anterior; (8) prezența a mai puțin de 18 dinți naturali.

Măsurările parodontale au fost efectuate de un singur examinator. Înregistrarea adâncimii pungii parodontale și aprecierea nivelului de atașament clinic au fost înregistrate la nivelul tuturor dinților arcadei dentare, 6 situsuri per dinte, cu excepția molarilor III, cu ajutorul sondei parodontale automatizate *Florida Probe*. Sângerarea la sondare a fost înregistrată în cadrul aprecierii indicelui gingival (GI) în 6 situsuri per dinte (Figura 1). Prezența plăcii bacteriene a fost apreciată prin intermediul indicelui Quigley & Hein.

Pacienții au fost divizați în două grupuri: lotul control – parodontal sănătos (PS) și lotul de studiu – pacienți cu parodontită marginală cronică forma incipientă (PMCI). Reprezentanții celui de-al doilea grup au inclus pacienți cu, cel puțin, un situs pozitiv de 1-2 mm pierdere de atașament clinic în zona proximală.

Protocolul de studiu a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz nr. 16, ședința din 25.01.2013, președinte CEC – Gavriluc Mihail, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Pacienții, înrolați în studiu, au semnat acordul informat.

Colectarea probelor subgingivale

Placa bacteriană supragingivală a fost înlăturată prin intermediul unei chiurete parodontale sterile. Placa subgingivală a fost colectată prin intermediul conurilor endodontice sterile (diametrul 25), fiind introduse în șanțul gingival/punga parodontală, în situsurile proximale pentru 10 secunde (Figura 2). La pacienții cu PMCI, probele microbiologice au fost prelevate din situsurile ce prezentau valori ale nivelului de atașament clinic de 1-2 mm. Conurile de hârtie au fost plasate apoi în mediu de transport (Figura 3). Examinările microbiologice au fost efectuate prin utilizarea metodei cantitative de polimerizare în lanț (PCR), setul *Periodont Screen Real-TM* pentru speciile *P. Gingivalis*, *B. Forsythus*, *T. Denticola*, și *A. Actinomycetemcomitans*, în cadrul laboratorului *Invitro Diagnostic*.

Analiza statistică

Datele clinice și microbiologice au fost analizate în programul SPSS V22.0 IBM. Au fost calculate media, deviația standard, eroarea standard, gradul de corelație. Diferențele dintre parametrii clinici au fost determinate prin testul ANOVA. Un $p < 0,05$

both dental arcades, six sites per tooth, excluding third molars, using automated periodontal probe *Florida Probe*. Bleeding on probing was recorded by assessing the gingival index (GI) în 6 sites per tooth (Figure 1). The presence of plaque index (PI) was appreciated by Quigley & Hein.

Patients were divided into two groups: control group – periodontal healthy (PH) and the study group – patients with chronic initial periodontitis (PCIP). Representatives of the second group included patients with at least one positive site of 1-2mm of CAL în the proximal area.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* Medical University (approval no. 16, session from 25.01.2013, President of REC – professor Gavriluc Mihail). Enrolled patients signed the informed consent.

Subgingival samples collection

Supragingival dental plaque was removed through a sterile periodontal curette. Subgingival plaque was collected via sterile endodontic cones (diameter 25) being introduced into the gingival sulcus/periodontal pocket, în proximal sites for 10 seconds (Figure 2). în patients with PCIP, microbiological samples were taken from sites presenting clinical attachment level values of 1-2 mm. The cones were then placed în the paper transport medium (Figure 3). Microbiological examinations were performed în *Invitro Diagnostic* laboratory, using quantitative polymerase chain method (PCR), *Periodont Screen Real-TM* periodontal kit for the species *P. gingivalis*, *B. forsythus* and *T. denticola*, and *A. Actinomycetemcomitans*.

Statistical analysis

Clinical and microbiological data were analyzed în IBM SPSS V22.0. It was calculated the mean, standard deviation, standard error; the degree of correlation. The differences between clinical parameters were determined by the ANOVA test. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

From the sample of 84 patients, 2295 teeth were subjected to clinical examination and microbiological samples were taken at the level of 504 teeth (6 teeth per participant). Periodontal clinical indications such as CAL, PI, GI, the number of



Fig. 2 Prelevarea probelor subgingivale prin intermediul conurilor de hârtie.

Fig. 2 Collecting subgingival samples using sterile paper points.

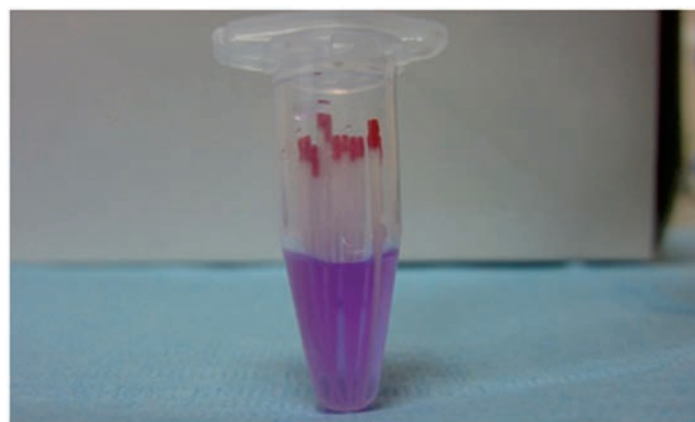


Fig. 3 Plasarea conurilor de hârtie cu probe microbiologice în mediu de transport cu ser fiziologic steril.

Fig. 3 Paper points with subgingival microbiota placed in sterile saline solution.

a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

Rezultate

Din eșantionul de 84 de pacienți, 2295 de dinți au fost supuși examenului clinic, iar probele microbiologice au fost prelevate la nivelul a 504 de dinți (6 dinți per participant). Indicii clinici parodontali, precum nivelul de atașament clinic (CAL), indicele de placă (PI), indicele gingival (GI), numărul de microorganisme depistate la ambele loturi de pacienți, sunt prezentați în Tabelul 1. Valorile medii ale CAL, PI și GI, în funcție de sexe, în lotul de studiu sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 1. Valorile nivelului de atașament clinic (CAL), indicelui parodontal (PI), indicelui gingival (GI) și numărului de microorganisme, depistate la ambele loturi.

	Vârsta	PI	GI	CAL	nr. m/o
Lotul PS	28,7±6,74	1,02±0,71	0,94±0,59	1,74±0,23	3,3±0,80
Lotul PMCI	26,0±6,25	0,13±0,08	0,0	0,09±0,08	0,0

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Tabelul 2. Valorile nivelului de atașament clinic (CAL), indicelui parodontal (PI), indicelui gingival (GI) și procentul persoanelor cu rezultate pozitive pentru speciile grupului roșu, în funcție de sexe.

	CAL	PI	GI	Pozitive pentru speciile grupului roșu, %			
				A	B	C	D
Bărbați	1,81±0,21	1,42±0,79	1,07±0,52	29,8	19,1	31,9	27,3
Femei	1,69±0,23	0,77±0,52	0,82±0,64	34,5	14,3	34,5	34,5
Total	1,75±0,22	1,09±0,66	0,95±0,58	64,3	33,4	66,4	61,8

Notă: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*. Datele sunt prezentate drept medie și deviere standard sau sub formă de valori relative (%).

Reacția de amplificarea în lanț (PCR) a demonstrat o distribuție proporțională a speciilor de microorganisme *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*. Prezența acestora

microorganismelor detectate în ambele grupuri de pacienți sunt prezentate în Tabelul 1. Valorile medii ale CAL, PI și GI în funcție de gen în grupul PCIP sunt prezentate în Tabelul 2.

Analiza PCR a demonstrat o distribuție proporțională a speciilor de microorganisme de *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*. Prezența acestora nu prezintă asociații relevante în relație cu genul pacienților (Tabelul 2). Concentrații scăzute ale speciilor enumerate au fost frecvent detectate în grupul de vârstă 18-25 ani, în două grupuri de vârstă de 26-35 și 36-42 ani, speciile au prezentat valori crescute, indicând un risc crescut de apariție a bolii (Tabelul 3). Interrelația speciilor de bacterii cu parametrii

Tabelul 1. Valorile nivelului de atașament clinic (CAL), indicelui parodontal (PI), indicelui gingival (GI) și numărul de microorganisme, depistate la ambele loturi.

	Age	PI	GI	CAL	no. m/o
Group PS	28.7±6.74	1.02±0.71	0.94±0.59	1.74±0.23	3.3±0.80
Group PMCI	26.0±6.25	0.13±0.08	0.0	0.09±0.08	0.0

Note: Data are presented as mean and standard deviation.

Tabelul 2. Valorile nivelului de atașament clinic (CAL), indicelui parodontal (PI), indicelui gingival (GI) și procentul persoanelor cu rezultate pozitive pentru speciile grupului roșu, în funcție de gen.

	CAL	PI	GI	Pozitive pentru speciile grupului roșu, %			
				A	B	C	D
Males	1.81±0.21	1.42±0.79	1.07±0.52	29.8	19.1	31.9	27.3
Females	1.69±0.23	0.77±0.52	0.82±0.64	34.5	14.3	34.5	34.5
Total	1.75±0.22	1.09±0.66	0.95±0.58	64.3	33.4	66.4	61.8

Note: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*. Data are presented as mean and standard deviation, or as relative values (%).

clinical parameters is described in Table 4. Significant associations were found between CAL values and mentioned bacte-

nu prezintă asocieri relevante în raport cu sexul pacienților (Tabelul 2). Concentrațiile joase ale speciilor menționate au fost frecvent depistate la grupul de vârstă 18-25 de ani, iar în cele două grupe de vârstă de 26-35 și de 36-42 de ani, speciile au prezentat valori crescute, ce indică riscul crescut al apariției bolii (Tabelul 3). Interrelația speciilor de bacterii cu parametrii clinici parodontali este descrisă în Tabelul 4. Asocieri semnificative au fost găsite între valorile CAL și speciile menționate de bacterii, demonstrând că cele anaerobe, odată cu avansarea distrucției tisulare parodontale, cresc în număr.

Tabelul 3. Procentul persoanelor cu rezultate pozitive pentru speciile *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, în funcție de grupul de vârstă.

Grup de vârstă, ani	Concentrație înaltă (>10 ⁵), %				Concentrație joasă (≤10 ⁵), %			
	A	B	C	D	A	B	C	D
18-25	1,2	1,2	1,2	1,2	10,7	3,6	10,7	10,7
26-35	5,6	3,6	7,1	5,9	3,6	5,9	3,6	3,6
36-42	8,3	3,6	8,3	5,9	0	4,8	0	0

Notă: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*.

Tabelul 4. Interrelația speciilor de bacterii cu parametrii clinici parodontali.

Parametru clinic	Concentrație înaltă (>10 ⁵), %				Concentrație joasă (≤10 ⁵), %			
	A	B	C	D	A	B	C	D
CAL	2	2	2	2	1,5	1,7	1,6	1,5
GI	1,9	1,6	1,8	1,8	0,6	0,7	0,6	0,6

Notă: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*.

Conform analizei de corelație, rezultatele indică o puternică asociere, statistic semnificativă, între variabila CAL și concentrația de microorganisme parodontopatogene (Tabelul 4). Odată cu creșterea valorilor CAL, crește și concentrația bacteriilor: *P. gingivalis* ($r_{xy}=0,84$), *T. denticola* ($r_{xy}=0,60$), *T. forsythia* ($r_{xy}=0,86$), *A. actinomycetemcomitans* ($r_{xy}=0,85$), $p<0,001$.

Discuții

Acest studiu descrie prevalența speciilor parodontopatogene ale complexului roșu (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*) și *A. actinomycetemcomitans*, depistate în probele de placă subgingivală la pacienții cu PMCI.

Studiile recente au demonstrat că atât situsurile parodontale sănătoase, cât și cele care răspund favorabil la tratamentul parodontal, conțin, de obicei, concentrații joase de bacterii parodontale patogene [10].

Speciile patogene investigate, sunt asociate inițierii și progresării afecțiunilor parodontale (Tabelul 4). În situsurile cu valorile CAL de 2 mm, o concentrație înaltă a combinațiilor *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* și *A. actinomycetemcomitans* au fost regăsite, confirmând teoria de puternică asociere între parodontita marginală cronică și complexul roșu, contribuind la pierderea de țesut parodontal [13].

Odată cu progresarea pierderii de atașament clinic, crește

ria, demonstrând că bacteriile anaerobe cresc în număr odată cu distrucția țesutului parodontal.

Conform analizei de corelație, rezultatele indică o puternică asociere, statistic semnificativă, între variabila CAL și concentrația de microorganisme parodontopatogene (Tabelul 4). Odată cu creșterea valorilor CAL, crește și concentrația bacteriilor: *P. gingivalis* ($r_{xy}=0,84$), *T. denticola* ($r_{xy}=0,60$), *T. forsythia* ($r_{xy}=0,86$), *A. actinomycetemcomitans* ($r_{xy}=0,85$), $p<0,001$.

Tabelul 3. Procentul persoanelor cu rezultate pozitive pentru speciile *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*, *A. actinomycetemcomitans*, according to age groups.

Age group, y.o.	High concentration (>10 ⁵), %				Low concentration (≤10 ⁵), %			
	A	B	C	D	A	B	C	D
18-25	1.2	1.2	1.2	1.2	10.7	3.6	10.7	10.7
26-35	5.6	3.6	7.1	5.9	3.6	5.9	3.6	3.6
36-42	8.3	3.6	8.3	5.9	0	4.8	0	0

Note: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*.

Tabelul 4. Interrelation between bacteria species and parodontal clinical parameters.

Clinical parameter	High concentration (>10 ⁵), %				Low concentration (≤10 ⁵), %			
	A	B	C	D	A	B	C	D
CAL	2	2	2	2	1.5	1.7	1.6	1.5
GI	1.9	1.6	1.8	1.8	0.6	0.7	0.6	0.6

Note: A – *P. gingivalis*; B – *T. denticola*; C – *T. forsythia*; D – *A. actinomycetemcomitans*.

Discussion

This study describes the prevalence of periodontal red complex species (*P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia*) and *A. actinomycetemcomitans* detected in samples of subgingival plaque in patients with PMCI.

Recent studies have shown that periodontal sites both healthy and those who respond favourably to periodontal treatment, containing typically low concentrations of periodontal pathogenic bacteria [10].

Investigated pathogenic species are associated with periodontal disease initiation and progression (Table 4). In sites with CAL of 2 mm, a high concentration combinations *P. gingivalis*, *T. denticola*, *T. forsythia* and *A. actinomycetemcomitans* were found, confirming the theory of strong association between chronic periodontitis and red complex contributing to the loss of periodontal tissue [13].

With the progression of CAL, increases the concentration of the species *A. actinomycetemcomitans* [13]. In our study, the results indicated a direct correlation between increased levels of periodontal clinical parameters (CAL, bleeding on probing, GI) and quantitative values of species of anaerobic microorganisms. Progression in deepness periodontal pockets, becomes a favourable environment for colonization and development of anaerobic microflora [11].

și concentrația speciei *A. actinomycetemcomitans* [13]. În studiul nostru, rezultatele au indicat o corelație directă între creșterea valorilor parametrilor clinici parodontali – CAL, sângerarea la sondare, apreciat în cadrul estimării GI și valorile cantitative ale speciilor de microorganisme anaerobe.

Progresarea în adâncime a pungilor parodontale devine un mediu favorizant pentru colonizarea și dezvoltarea microflorei anaerobe [11].

Un studiu timpuriu, efectuat de Zimmer și coll. (1991), a demonstrat stabilirea microflorei patogene în cavitatea orală de la vârste timpurii [15]. La fel, studiile efectuate de Haffajee și coll. (1998) [16], și Griffen (1998) [17] au confirmat această teorie.

Concluzii

A fost demonstrată o asociere strânsă între valorile maxime ale CAL, GI și prezența cantităților crescute a speciilor *P. gingivalis*. Testele microbiologice PCR, ne oferă date importante despre etiologia infecției parodontale. Utilizarea testelor microbiologice în diagnosticarea afecțiunii parodontale asigură posibilitatea depistării maladiei la etapa incipientă, care devine un instrument preventiv eficient pentru managementul inițierii și progresării afecțiunii parodontale.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictelor de interes.

Referințe / references

- Academy Reports. The pathogenesis of periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 1999; 70 (4): 457-70.
- Kinane D. Periodontal disease in children and adolescents: introduction and classification. *Periodontology*, 2000; 2001; 26: 7-15.
- Camelo-Castillo A., Mira A., Pico A., Nibali L., Henderson B., Donos N., Tomas I. Subgingival microbiota in health compared to periodontitis and the influence of smoking. *Front. Microbiol.*, 2015; 6: 119.
- Clerehugh V., Lennon M., Worthington H. Aspects of the validity of buccal loss of attachment greater than or equal to 1 mm in studies of early periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 1988; 15 (4): 207-10.
- Wiebe C., Putnins E. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology – an update. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2000; 66: 594-7.
- 1999 International Workshop for a Classification of periodontal diseases and conditions. Papers. Oak Brook, Illinois, October 30/ November 2, 1999. *Ann. Periodontol.*, 1999; 4: 1-112.
- Hamlet S., Cullinan M., Westerman B., Lindeman M., Bird P., Palmer J., Seymour G. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population. *J. Clin. Periodontol.*, 2001; 28: 1163-1171.
- Page R., Kornman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology*, 2000; 14: 9-11.
- Socransky S., Haffajee A., Smith C., Dibart S. Relation of counts of microbial species to clinical status at the sampled site. *J. Clin. Periodontol.*, 1991; 18: 766-775.
- Boyer B., Ryerson C., Reynolds H., Zambon J., Genco R., Snyder B. Colonization by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in adult patients as detected by the antibody-based Evalusite Test. *J. Clin. Periodontol.*, 1996; 23: 477-484.
- Herrera D., Contreras A., Gamonai J., Oteo A., Jaramillo A., Silva N., Sanz M., Enrique J., Leon B. Subgingival microbial profiles in chronic periodontitis patients from Chile, Colombia and Spain. *J. Clin. Periodontol.*, 2008; 35: 106-113.
- Haffajee A., Cugini M., Tanner A., Pollack R., Smith C., Kent R. Jr., Socransky S. Subgingival microbiota in healthy, well-maintained elder and periodontitis subjects. *J. Clin. Periodontol.*, 1998; 25: 346-353.
- Farias B., Souza P., Ferreira B., Melo R., Machado F., Gusmao E., Cimoës R. Occurrence of periodontal pathogens among patients with chronic periodontitis. *Braz. J. Microbiol.*, 2012; 43 (3): 909-916.
- Dumitrescu A. Etiology and pathogenesis of periodontal disease. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 2010.
- Zimmer W., Wilson M., Marsh P., Newman H., Bulman J. *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in the plaque of children without periodontitis. *Microbial ecology in health and disease*, 1991; 4: 329-336.
- Haffajee A., Cugini M., Tanner A., Pollack R., Smith C., Kent R., Socransky S. Subgingival microbiota in healthy, well maintained elder and periodontitis subjects. *J. Clin. Periodontol.*, 1998; 25: 346-353.
- Griffen A., Becker M., Lyons S., Moeschberger M., Leys E. Prevalence of *Porphyromonas gingivalis* and periodontal health status. *Journal of clinical microbiology*, 1998; 3239-3242.

ARTICOL DE CERCETARE

Plasmo-vaporizarea bipolară în tratamentul patologiilor sclerozante ale colului vezicii urinare: studiu prospectiv, pe serie de cazuri

Vitalii Ghicavii^{1*}

¹*Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Autor corespondent:

Vitalii Ghicavii, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: vghicavii@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Vaporizarea bipolară cu plasmă este o metoda relativ nouă, inițial fiind parte componentă a tehnicii endourologice monopolare, utilizate în patologia tractului urinar inferior. Această metodă necesită investigații și clarificări suplimentare referitoare la avantajele ei practice.

Ipoteza de cercetare

Cu scopul reducerii numărului de complicații, îmbunătățirii rezultatelor tratamentului sclerozei colului vezicii urinare și extinderii indicațiilor pentru tratamentul chirurgical al pacienților complicați somatic, s-a cercetat aplicabilitatea și eficiența rezecției și vaporizării plasmocinetice.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezecția și vaporizarea plasmocinetică a demonstrat rezultate clinice satisfăcătoare în termeni de 6 luni postoperatoriu, fără complicații intra- și postoperatorii majore, ceea ce confirmă siguranța procedurii.

Rezumat

Introducere. Actualmente, tratamentul hipertrofiei benigne de prostată (HBP) și sclerozei colului de vezică urinară (SCVU) se caracterizează prin dezvoltarea rapidă a modalităților tehnologice endoscopice noi, care, în prezent, concurează cu succes cu rezecția transuretrală (TUR) monopolară. Scopul creării direcției noi în endochirurgie – plasmo-vaporizarea bipolară (VBP) – este reducerea numărului de complicații, comparativ cu TUR monopolar și îmbunătățirea rezultatelor tratamentului HBP și SCVU.

RESEARCH ARTICLE

Bipolar plasma-vaporization in the treatment of sclerotic pathologies of urinary bladder neck: a prospective, case series study

Vitalii Ghicavii^{1*}

¹*Chair of surgical urology and nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Corresponding author:

Vitalii Ghicavii, PhD, associate professor

Chair of surgical urology and nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: vghicavii@yahoo.com

What is not known yet, about the topic

Bipolar plasma vaporization is a relatively new method, initially being a part of the monopolar endo-urological technique in treating pathologies of the inferior urinary tract. This method required supplementary investigations and clarifications regarding practical advantages and technical resources.

Research hypothesis

In order to reduce the number of complications, improving treatment results of bladder neck sclerosis and extending the indications for surgical treatment of somatically complicated patients, the need of implementing and efficiency research of a new technique was justified – plasmakinetic vaporization and resection.

Article's added novelty on this scientific topic

Initial data obtained in the first 6 months of this technique demonstrated, in general, clinical satisfactory results with no significant intra and postoperative complications, fact that confirms the safety of this procedure.

Abstract

Introduction. Nowadays, treatment of benign prostate hyperplasia (BPH) and urinary bladder neck sclerosis (UBNS) is characterized by rapid development of new endoscopic techniques that successfully compete with monopolar transurethral resection (TUR). The aim of the creation of a new directive in endosurgery – bipolar plasma vaporization, is to reduce the number of complications comparing with monopolar TUR and improving results of BPH and UBNS treatment.

Material și metode. Nouăsprezece pacienți cu vârsta medie de 69 (extreme: 51-89 ani) de ani și SCVU secundară, au beneficiat de VBP și supravegheați pe o perioadă de 6 luni postoperatoriu. Protocolul de supraveghere a inclus examinarea rectală digitală, analiza PSA, IPSS, QOL, vitezei maxime a jetului urinar, ecografiei abdominale, volumului rezidual post-evacuare și uretrografiei retrograde. Criteriile de includere au fost $Q_{\max} < 10$ ml/s și IPSS > 19 . Noul tip de electrod (tehnica „step-shaped”) produce, astfel, o vaporizare efectivă a țesutului, practic, fără semne de hemoragie la 320 W. Vaporizarea cu plasmă a fost efectuată sub anestezie spinală și cu folosirea soluției saline de irigare cu flux continuu.

Rezultate. Durata medie a intervenției a fost de 11 minute, perioada medie a cateterizării – 19 ore (extreme: 12-24 de ore), iar durata medie de spitalizare a constituit 26 de ore (extreme: 18-36 de ore). Postoperator, precum și la 1, 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală, valorile medii pentru Q_{\max} erau, respectiv, de 7,2 ml/s; 24,8 ml/s; 24,7 ml/s și 24,3 ml/s. La aceleași perioade de timp, media VRP a fost, respectiv, de 115 ml, 23 ml, 28 ml și 25 ml. În ceea ce privește scorurile simptomelor înainte de operație, IPSS și QoL au fost, respectiv, de 21,5 și 4,4. În timpul supravegherii, acești parametri au scăzut la 1, 3 și 6 luni până la 3,5 și 1,3; 3,6 și 1,4; 3,8 și 1,4 puncte.

Concluzii. Intervențiile endoscopice transuretrale TUR și VBP posedă eficacitate clinică înaltă în tratamentul pacienților cu HBP și SCVU. Totuși, rezultatele utilizării VBP par să fie mai avantajoase, decât după TUR a colului vezicii urinare și prostatei. Traumatizarea mai redusă, durata mai mică a intervenției, perioadei de reabilitare și a spitalizării, incidența mai scăzută a complicațiilor și recidivelor, demonstrează că intervențiile transuretrale respective sunt metode de elecție.

Cuvinte cheie: scleroză de col vezical, vaporizare, rezecție bipolară, prostată.

Introducere

Actualmente, tratamentul hiperplaziei benigne de prostată (HBP) și sclerozei colului vezicii urinare (SCVU) se caracterizează prin dezvoltarea rapidă a tehnologiilor endoscopice noi, care, în prezent, concurează cu rezecția monopolară transuretrală (TUR) de prostată – metodă de bază în tratamentul acestei afecțiuni pe parcursul mai multor decenii [1]. Rezecția transuretrală bipolară a prostatei [2], ablația (enuclearea) laser holmium (Ho LEP) [3-9] și vaporizarea transuretrală a prostatei (TURP) reprezintă noi modalități de tratare a HBP și SCVU [8, 10-12].

Evident că, fiecare dintre tehnologiile existente posedă avantaje și dezavantaje. Prezența instrumentelor, deprinderilor chirurgicale și indicațiilor determinate pentru una sau altă metodă au importanță semnificativă pentru obținerea rezultatului favorabil.

Cu scopul reducerii numărului de complicații survenite după TUR monopolar, îmbunătățirii rezultatelor tratamentului SCVU și extinderii indicațiilor pentru tratamentul chirurgical al pacienților complicați somatic, s-a creat o direcție nouă

Material and methods. Nineteen patients with mean age 69 years (ranging from 51 to 89) and secondary UBNS underwent bipolar plasma vaporization (BPV) and had a 6 months follow-up. Follow-up protocol included digital rectal exam, PSA, IPSS and QoL testing, maximum flow rate, abdominal ultrasound post-evacuation and retrograde urethrography. Including criteria were $Q_{\max} < 10$ ml/s and IPSS > 19 . The new electrode type (step-shaped technique) produces an effective vaporization of the tissue with almost no signs of haemorrhage at 320W. Plasma vaporization was made under spinal anaesthesia and using saline solution for continuous irrigation.

Results. The mean time of the intervention was 11 minutes, mean time of catheterization was 19 hours (ranging between 12 and 24 h) and mean time of hospital stay was 26 hours (ranging between 18 and 36 hours). Between the post-operative period and 1, 3 and 6 months mean values of Q_{\max} were 7.2 ml/s, 24.8 ml/s, 24.7 ml/s, 24.3 ml/s respectively. In the same periods of time mean values of residual volume post-evacuation were 115 ml, 23 ml, 28 ml and 25 ml respectively. Regarding symptoms score before the surgery, IPSS and QoL were 21.5 and 4.4 respectively. During follow up, these parameters lowered at 1, 3, and 6 months after the surgery to 3.5 and 1.3, 3.6 and 1.4, 3.8 and 1.4 points respectively.

Conclusions. Transurethral endoscopic procedures TUR and BPV have high clinical efficiency in treating patients with BPH and UBNS. However, BPV results seem to be better than TUR of the prostate and urinary bladder. Reduced traumatic effect, reduced intervention duration, reduced hospital stay and rehabilitation period, lower incidence of complications and relapse make transurethral methods the treatment of choice.

Key words: bladder neck sclerosis, vaporization, bipolar resection, prostate.

Introduction

Nowadays BPH and UBNS treatment is characterized by rapid development of new endoscopic technologies that compete with monopolar TUR, considered for decades the main method of treatment in these pathologies [1]. Bipolar transurethral prostate resection [2], Holmium laser ablation of the prostate (enucleation) (Ho LEP) [3-9] and transurethral vapor resection of the prostate (TUVRP) represent new methods of treating BPH and UBNS [8, 10-12].

Obviously, each method has its advantages and disadvantages. Presence of surgical instruments, surgical skills and indications determined for one or another method have significant importance in obtaining a favorable result.

In order to reduce the number of complications after monopolar TUR, improve treatment results of UBNS and extend indications for surgical treatment of somatically complicated patients – a new surgical branch was created: bipolar surgery by means of which new methods like plasmakinetic resection and vaporization appeared. These methods use saline solutions for irrigation and avoid electrical current circulation

în endoscopie – chirurgie bipolară. Aceasta, la rândul ei, a stat la baza dezvoltării noilor metode – rezecția și vaporizarea plasmocinetică, ce presupune utilizarea în calitate de lichid de irigare a soluțiilor saline, dar și lipsa circulației curentului prin corpul pacientului, datorită plasării a doi electrozi în instrumentul propriu-zis, spre deosebire de rezecția monopolară, standard, în care electrodul pasiv se află pe membrul inferior al pacientului [13-16].

De menționat că, până în prezent, eficiența clinică la distanță, indicațiile și contraindicațiile pentru aplicarea acestei metode la pacienții cu risc înalt nu au fost pe deplin concretizate. Un interes incontestabil prezintă studiul comparativ al perioadei postoperatorii și al rezultatelor îndepărtate ale tratamentului la bolnavi după rezecția transuretrală monopolară standard, cu electrod cu buclă, și rezecția transuretrală plasmocinetică.

Material și metode

În acest studiu ne-am propus evaluarea experienței noastre inițiale referitoare la vaporizarea bipolară cu plasmă (VBP), efectuate la pacienți cu SCVU secundară și aprecierea eficienței, siguranței și rezultatelor postoperatorii pe termen scurt ale acestui tratament.

Un număr total de 19 pacienți, cu vârsta medie de 69 (extreme: 51-89 ani) de ani și SCVU secundară, au beneficiat de VBP și au fost supravegheați pe o perioadă de 6 luni. SCVU secundară a fost diagnosticată în 11 cazuri după TURP monopolar și în 8 cazuri – după intervenție chirurgicală deschisă pentru HBP. Protocolul de supraveghere a inclus examinarea rectală digitală, analiza PSA (antigenul specific al prostatei), scorului internațional al simptomelor prostatice (IPSS), indexului calității vieții (QoL), vitezei maxime a jetului urinar (Q_{max}), ecografiei abdominale, volumului rezidual post-evacuare și uretografiei retrograde. Criteriile de includere au fost $Q_{max} < 10$ ml/s și IPSS > 19 puncte.

Forma sferică a noului tip de electrod, producător al unei coroane de plasmă pe suprafața sa, în contact direct cu țesutul fibros (tehnica „step-shaped”), produce, astfel, o vaporizare efectivă, practic fără semne de hemoragie la 320 W. Vaporizarea cu plasmă a fost efectuată cu succes sub anestezie spinală și folosirea soluției saline de irigare în flux continuu.

Toți pacienții au fost evaluați la 1, 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală prin intermediul scorului IPSS, QoL, Q_{max} și RV. De asemenea, la 6 luni, în caz de necesitate, la unii pacienți au fost efectuate uretografia retrogradă și ecografia transrectală.

Rezultate

VBP a fost efectuată cu succes în toate cazurile. Nu au existat complicații majore intra- sau postoperatorii. Pe durata tuturor procedurilor, pierderile de sânge au fost ne semnificative și nici un pacient nu a necesitat hemotransfuzie. De asemenea, nu au fost semnalate stări septice, leziuni termice profunde, sângerări postoperatorii semnificative sau retenție de urină postoperatorie. Toți pacienții au fost capabili de a urina în mod spontan și de a reține urina după înlăturarea cateterului. Patru pacienți au prezentat simptome iritative moderate (în

through the patient by using 2 electrodes în the instrument itself, în contrast to monopolar standard resection where the passive electrode is placed on the lower limb of the patient [13-16].

It is worth to mention, that until now, long term clinical efficiency, indications and contraindications of this method în patients with high risk have not yet been fully established. An indisputable interest has a comparative study between postoperative period and distance results în patients that underwent standard monopolar transurethral resection and plasmakinetic transurethral resection. All of the above mentioned determine the novelty of the problem, both from scientific and practical point of view, and also determine the need of a comparative study regarding the efficiency of the mentioned endoscopic treatment method.

Material and methods

In the present study we proposed to evaluate our initial experience of BPV (bipolar plasma vaporization) în patients with secondary UBNS and appreciate efficiency, safety and short term postoperative results of this method.

A total number of 19 patients with mean age 69 years (ranging from 51 to 89 years) and secondary UBNS underwent BPV and had a 6 months follow-up. Secondary UBNS was diagnosed în 11 cases after monopolar TURP and în 8 cases after open surgery for BPH (open adenectomy). Follow-up protocol included digital rectal exam, PSA (prostate specific antigen) testing, IPSS testing (International Prostate Symptoms Score), QoL testing (Quality of Life), Q_{max} appreciation (maximum flow rate), abdominal ultrasound, residual volume post-evacuation and retrograde urethrography. Including criteria were $Q_{max} < 10$ ml/s and IPSS > 19 .

Spherical shape of the new type electrode, that produces a plasma crown on its surface în direct contact with the fibrous tissue (step shaped technique), executes an effective vaporisation with almost no signs of haemorrhage at 320W. Plasma vaporisation was successfully made under spinal anaesthesia and using saline solution for continuous irrigation.

All patients were evaluated at 1, 3 and 6 months after the surgery by the means of IPSS score, QoL score, Q_{max} and RV (residual volume). Also, at 6 months after the surgery patients were examined by retrograde urethrography and trans-rectal ultrasound if it was necessary.

Results

BPV was successfully made în all cases. There were no major complications intra or postoperatively. During all procedures, blood loss was minimal and none of the patients required blood transfusions. Also, no septic cases, no profound thermal lesions, no significant postoperative blood loss or postoperative urine retention were observed. All patients were capable to urinate spontaneously and hold the urine after catheter removal. Four patients had moderate irritative signs (dysuria) and underwent conservative treatment. The mean duration of the intervention was 11 minutes (ranging

mare parte, disurie) și au primit tratament conservativ. Durata medie a intervenției a fost de 11 minute (extreme: 5-22 de minute), durata medie a cateterizării a fost de 19 ore (extreme: 12-24 de ore) și durata medie de spitalizare a constituit de 26 de ore (extreme: 18-36 de ore).

Postoperatoriu și la 1, 3 și 6 luni după intervenția chirurgicală, valorile medii pentru Q_{max} erau, respectiv, de 7,2 ml/s, 24,8 ml/s, 24,7 ml/s și 24,3 ml/s. În aceleași perioade de timp, media VRP, respectiv, a fost de 115 ml, 23 ml, 28 ml și 25 ml. Referitor la scorurile simptomelor înainte de operație, IPSS și QoL au fost, respectiv, de 21,5 și 4,4 puncte. În timpul supravegherii, acești parametri au scăzut la 1, 3 și 6 luni până la 3,5 și 1,3; 3,6 și, respectiv, 1,4 și 3,8 și 1,4 puncte. Uretrografia retrogradă, efectuată la 6 luni postoperator, nu a arătat aspecte sugestive pentru o re-stenoză.

Parametrii pre- și postoperatori la pacienții cu SCVU, beneficiari de VBP, sunt prezentați în Tabelul 1.

Tabelul 1. Parametrii pre- și postoperatori la pacienții cu scleroza colului vezicii urinare, care au beneficiat de vaporizare bipolară cu plasmă.

Parametri	Preoperatoriu	Postoperatoriu		
		1 lună	3 luni	6 luni
Q_{max}^{\dagger} , ml/s	7,2 (3,0 - 9,8)	24,8 (21,1 - 27,2)	24,7 (19,7 - 26,8)	24,3 (19,5 - 27,1)
RV [#] , ml	115 (45 - 230)	23 (0 - 55)	28 (0 - 65)	25 (0 - 60)
IPSS [§] , puncte	21,5 (20 - 27)	3,5 (2 - 6)	3,6 (2 - 7)	3,8 (2 - 7)
QoL ^{**} , puncte	4,4 (3 - 5)	1,3 (1 - 2)	1,4 (1 - 2)	1,4 (1 - 2)

Notă: [†]- debitul mediu al jetului urinar, [#]- reziduu vezical; [§]- scorul internațional al simptomelor prostatei; ^{**}- calitatea vieții. Datele sunt prezentate sub formă de medie și extreme.

Discuții

Conform rezultatelor studiului dat, există unele avantaje importante, oferite de VBP în tratamentul SCVU secundar. Acest tip de vaporizare nu schimbă vizual caracteristicile țesuturilor, astfel permite chirurgului să diferențieze țesutul fibros și fibrele musculare ale capsulei de prostată cu o precizie mai mare. Datorită lipsei de hemoragii, vizibilitatea rămâne excelentă pe tot parcursul procedurii. Zona de vaporizare s-a remarcat printr-o suprafață deosebit de netedă și margini ascuțite, fără neregularități sau resturi și fără leziuni termice suplimentare ale țesutului subiacent.

Cât privește durata medie a intervenției, VBP a arătat un timp mai bun decât incizia cu laser [17-20] (11,0 față de 23,7 minute), demonstrând, astfel, eficacitatea în eliminarea rapidă a țesutului cicatricial. Rezultatele perioadei de supraveghere sunt satisfăcătoare, comparativ cu datele din literatură. Astfel, Basok E. *et al.* (2008) [21], a raportat că la pacienții cu SCVU secundară, care au beneficiat de vaporizare bipolară și o supraveghere medie de 12,2 luni, Q_{max} a crescut de la 3,4 ml/s (preoperator) la 16,2 ml/s. În cazul nostru, deși perioada de supraveghere a fost mai scurtă, progresele Q_{max} au fost mai substanțiale: de 7,2 ml, preoperatoriu, la 24,3 ml/s la 6 luni.

Referitor la TUR, în studiul realizat de Sevriukov și coautorii,

from 5 to 22 minutes), the mean catheterisation time was 19 hours (ranging from 12 to 24 hours) and the mean hospital stay duration was 26 hours (between 18 and 36 hours). Between the postoperative period and 1, 3 and 6 months mean values of Q_{max} were 7.2 ml/s, 24.8 ml/s, 24.3 ml/s respectively. In the same periods of time mean values of residual volume post-evacuation were 115 ml, 23 ml, 28 ml and 25 ml respectively. Regarding symptoms score before the surgery, IPSS and QoL were 21.5 and 4.4 respectively. During follow up, these parameters lowered at 1, 3, and 6 months after the surgery to 3.5 and 1.3, 3.6 and 1.4, 3.8 and 1.4 points respectively. Retrograde urethrography made in 6 months postoperatively showed no signs of re-stenosis.

Pre and postoperative parameters of patients with UBNS that underwent BPV are presented in Table 1.

Table 1. Pre- and postoperative parameters in patients with UBNS that underwent BPV

Parameters	Preoperative	Postoperative		
		1 month	3 months	6 months
Q_{max}^{\dagger} , ml/s	7.2 (3.0 - 9.8)	24.8 (21.1 - 27.2)	24.7 (19.7 - 26.8)	24.3 (19.5 - 27.1)
RV [#] , ml	115 (45 - 230)	23 (0 - 55)	28 (0 - 65)	25 (0 - 60)
IPSS [§] , points	21.5 (20 - 27)	3.5 (2 - 6)	3.6 (2 - 7)	3.8 (2 - 7)
QoL ^{**} , points	4.4 (3 - 5)	1.3 (1 - 2)	1.4 (1 - 2)	1.4 (1 - 2)

Note: [†]- mean value of flow rate, [#]- residual volume; [§]- international prostate symptoms score; ^{**}- quality of life. Data are presented as mean and extreme values.

Discussion

According to the results of the present study we can conclude that there are some important advantages offered by BPV in treating secondary UBNS. This type of vaporization does not visually change the characteristics of the tissues, offering the surgeon the possibility to differentiate the fibrous tissue and the muscle fibers of the prostate capsule with a better accuracy. Absence of blood loss offers excellent visualization during the entire procedure. Vaporization zone was very smooth and had sharp edges, with no irregularities or tissue remains, with no supplementary thermal lesions of the underlying tissue.

Regarding the mean duration of the intervention, BPV showed better duration than laser incision [17-20] (11.0 minutes compared to 23.7 minutes), demonstrating its efficiency in rapid elimination of scar tissue. Regarding objectivity, our follow-up results are satisfactory compared to literature data. In the study held by Basok E. K. *et al.*, 2008 [21] patients with secondary UBNS underwent bipolar vaporization and had mean follow-up duration of 12.2 months, where Q_{max} elevated from 3.4 ml/s before the surgery to 16.2 ml/s. In our case, even though the duration of follow-up is smaller, Q_{max} progress was substantial from the preoperative value of 7.2 ml/s to 24.3 ml/s at 6 months after the surgery.

In the study made by Sevriukov *et al.*, regarding TUR, where

în care a fost efectuată doar rezecția bipolară, RV a scăzut de la 92,3 ml (preoperatoriu) la un maxim de 35 ml, după intervenția chirurgicală; Q_{\max} a crescut de la 8,1 ml/s la 19,8 ml/s și IPSS a fost redus de la 20,8 până la 7,5 puncte [22, 23].

Din această perspectivă, putem spune că vaporizarea cu plasmă constituie o implementare promițătoare a sistemului *BiVap* (vaporizare bipolară). Studiul nostru a remarcat îmbunătățiri substanțiale la media RV, care, de la 115 ml a scăzut la 25 ml la 6 luni postoperatoriu; de asemenea, au fost obținute progrese semnificative ale Q_{\max} și IPSS: primul a crescut de la 7,2 ml/s la 24,3 ml/s, iar cel de-al doilea parametru – de la 21,5 a scăzut la 3,8.

Totodată, VBP poate fi comparată cu o incizie cu laser. Potrivit unui studiu, realizat de Bach T. *et al.* [17], în care 14 pacienți au beneficiat de incizie cu laser cu undă continuă de 2 microni, Q_{\max} a crescut de la 9 ml/s înainte de operație la 23 ml/s, după o supraveghere de 12 luni. Scorul simptomelor și QoL s-a îmbunătățit de la 22 la 8 puncte și, respectiv, de la 4 la 1 punct. Rezultatele noastre sunt similare acestor cifre, dovedindu-se, astfel, eficacitatea VBP. Pe de altă parte, tehnologia bipolară pare să fie mai avantajoasă din punct de vedere al costurilor, comparativ cu tratamentul cu laser [21, 24-26].

Vaporizarea bipolară cu plasmă este o metoda relativ nouă, inițial, fiind o parte a tehnicii chirurgicale aplicate în patologia tractului urinar inferior. Deși a fost confirmată ca fiind o procedură sigură pentru tratamentul hiperplaziei benigne a prostatei [27] și a tumorilor vezicale mari neinvazive [28], utilizarea acestei metode capătă amploare largă și la pacienții cu SCVU.

Datele obținute pe termen de până la 6 luni al acestei tehnici, au arătat, în general, rezultate clinice satisfăcătoare. Aspectele postoperatorii ale lojei prostatice au relevat un pasaj mare, fără obstrucție, în fiecare dintre cazuri. Timp redus de funcționare, cateterism și spitalizare, precum și ameliorările semnificative postoperatorii ale Q_{\max} , RV, IPSS și scorului QoL reprezintă avantaje importante ale acestei noi tehnici. De asemenea, este important de menționat faptul că nu s-au constatat complicații intra- și postoperatorii majore, ceea ce confirmă siguranța procedurii.

În funcție de toate aceste aspecte menționate, rezultatul VBP este comparat, în mod favorabil, cu incizia sau rezecția monopolară, vaporizarea sau rezecția bipolară, precum și cu incizia cu laser. Referitor la rata de re-stenoză, VBP pare a fi destul de promițătoare, deși sunt necesare studii mai ample pentru elucidarea acestui aspect. Or, rezultatele pe termen lung (mai mult de 12 luni) și viabilitatea generală a metodei rămâne a fi stabilită. Prin urmare, BPV reprezintă o alternativă valoroasă în tratamentul SCVU secundară, cu bună eficacitate, morbiditate redusă, recuperare postoperatorie rapidă și parametri de supraveghere satisfăcători.

Referitor la complicațiile pe termen lung, rata unei re-stenoze după un tratament endoscopic al SCVU este considerabilă, indiferent de tehnica aplicată: de 13,7% – pentru rezecția standard [29] și de 27,5% – pentru incizia monopolară a colului vezical [22]. Conform studiilor publicate, un avantaj im-

only bipolar resection was made, RV dropped from 92.3 ml preoperatively to a maximum of 35 ml after the surgery, Q_{\max} elevated from 8.1 ml/s to 19.8 ml/s and IPSS reduced from 20.8 to 7.5 [22, 23].

From this perspective, we can affirm that plasma vaporization is a promising implementation of the *BiVap* system (bipolar vaporization). Our study showed remarkable improving in RV mean values that dropped from 115 ml to 25 ml in 6 months after the surgery and significant progresses of Q_{\max} and IPSS – Q_{\max} elevated from 7.2 ml/s to 24.3 ml/s and IPSS dropped from 21.5 to 3.8.

Also, BPV can be compared to laser incision. According to the study held by Bach T. *et al.* [17], in which 14 patients underwent laser incision with a continuous wave of 2 microns, Q_{\max} elevated from 9 ml/s before surgery to 23 ml/s after a 12 months follow-up. Symptoms score and QoL improved from 22 to 8 and from 4 to 1 respectively. It is clear that our results are similar to these numbers, proving BPV's efficiency. From another point of view, bipolar technology seems to be more cost effective than laser treatment [21, 24-26].

Bipolar plasma vaporization is a relatively new method, being initially a part of the surgical technique for treating urinary inferior tract pathologies. Although it was widely confirmed that it was a safe procedure for treating BPH [27] and large non-invasive bladder tumors [28], this method is now being more widely used in patients with UBNS. This method required supplementary investigations and proves regarding practical advantages and technical supply, fact that determined the object of this study. Data obtained from 6 months follow-up of this technique showed satisfactory clinical results. Postoperative aspects of the prostate showed a wide passage with no obstruction in each of the cases. Reduced time of execution, catheterization and hospital stay, as well as significant improving after the surgery of Q_{\max} , RV, IPSS and QoL score represent the advantages of this new method. Also it is worth to mention that no intra and postoperative complications were noted, fact that proves the safety of the method.

Depending on all these factors, BPR results are compared with monopolar incision or resection, bipolar vaporization or resection and laser incision. Regarding re-stenosis, BPV seems so have promising results, although further research is needed to confirm this fact. Thus, long term results (more than 12 months) and general viability of the method has to be established. All in all make BPV a valuable alternative in treating secondary UBNS, with good efficiency, reduced morbidity, rapid postoperative recovery and satisfactory follow-up parameters.

Regarding long term complications, rate of re-stenosis after endoscopic treatment of UBNS is considerable according to literature data, regardless of the method used: 13.7% for standard resection [29] and 27.5% for monopolar incision of the bladder neck [22]. According to published researches, an important advantage of instantaneous bipolar vaporization of fibrous tissue is that it contributes to a reduced recurrence rate of appearance of scar tissue [21]. Also, laser incision was

portant al vaporizării bipolare instantanee al țesutului fibros este că acest fapt contribuie la o recurență scăzută de formare a țesutului cicatricial [21]. De asemenea, incizia cu laser a fost implementată pentru a asigura o dezintegrare a zonei fibroase și epitelizarea secundară, fără cicatrici.

Datorită perioadei relativ scurte de supraveghere postoperatorie în studiul nostru, este prea devreme pentru a formula anumite concluzii referitor la vaporizarea cu plasmă *BiVap*. Dar, deoarece nu există imagini uretrografice sugestive a restenozei la 6 luni, iar progresele în ceea ce privește parametrii de supraveghere au rămas constante, VBP pare să confirme capacitatea de a preveni o fibroza recurentă. Acest aspect poate constitui un fundament solid pentru studiile ulterioare.

Concluzii

Intervențiile endoscopice transuretrale, TUR și VBP, posedă eficacitate clinică înaltă în tratamentul pacienților cu HBP și SCVU. Rezultatele VBP par a fi mai avantajoase față de TUR a colului vezicii urinare și a prostatei. Caracterul traumatizant mai redus, durata mai mică a intervenției, a perioadei de reabilitare și a spitalizării, incidența mai scăzută a complicațiilor și recidivelor, pledează în favoarea intervențiilor transuretrale respective. Posibilitatea minimizării volumului de intervenție prin efectuarea VBP permite de a cruța pacienții de vârstă înaintată și senilă de obstrucția infravezicală, provocată de HBP și SCVU.

Vaporizarea bipolară cu plasmă prezintă și avantaje importante în tratamentul SCVU secundară: lipsa hemoragiilor, vizibilitatea bună pe tot parcursul procedurii, o durată mai redusă de reabilitare, datorită eliminării mai rapide a țesutului cicatricial.

Conflict de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Aho T. *et al.* Holmium laser bladder neck incision versus Holmium laser enucleation of the prostates less than 40 grams: a randomized trial. *J. Urol.*, 2005; 174 (1): 210-214.
2. Al-Singary W., Arya M., Patel H. Bladder neck stenosis after transurethral resection of prostate: does size matter? *Urol. Int.*, 2004; 73 (3): 262-5.
3. Varshney A. Holmium laser enucleation of prostate (HoLEP): the platinum standard. *JIMSA*, 2011; 24 (3).
4. Bach T. *et al.* Bladder neck incision using a 70W 2 micron continuous wave laser (RevoLix). *World J. Urol.*, 2007; 25 (3): 263-7.
5. Basok E. *et al.* Can bipolar vaporization be considered an alternative energy source in the endoscopic treatment of urethral strictures and bladder neck contracture? *Int. Braz. J. Urol.*, 2008; 34 (5): 577-84; discussion 584-6.
6. Dincel C. *et al.* Plasma Kinetic vaporization of the prostate: clinical evaluation of a new technique. *J. Endourol.*, 2004; 18 (3): 293-298.
7. Elzayat E. *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J. Urol.*, 2006; 175 (4): 1428-1432.

implemented in order to offer a disintegration of the fibrous zone and secondary epithelialization with no scar tissue.

Because of the short follow-up period in our study, it is too soon to speak about long term results of *BiVap*. However, urethrography images show no re-stenosis after 6 months, and progresses of the parameters included in the follow-up remained constant, suggesting that BPV seems to prevent recurrent fibrosis. This aspect could be an interesting finalization of further studies.

Conclusions

Endoscopic transurethral interventions TUR and BPV have high clinical efficiency in treating patients with BPH and UBNS. However, BPV results seem to be more advantageous than TUR of the bladder neck and prostate. Less trauma effect, shorter intervention duration, shorter rehabilitation and hospital stay, lower recurrence and complications rate make transurethral techniques methods of choice and their execution is preferable in prostate and bladder neck stenosis. The possibility of minimizing the volume of intervention by executing BPV allows us to spare elderly and senile patients from infravesical obstruction caused by BPH and UBNS.

Bipolar plasma vaporization has important advantages in treating secondary UBNS: lack of blood loss, good visualization during the entire procedure, better rehabilitation mean time thanks to fast elimination of the scar tissue.

Conflict of interests

Nothing to declare.

8. Geavlete B. Continuous versus conventional bipolar plasma vaporization of the prostate and standard monopolar resection – a prospective, randomized comparison of a new technological advancement. *BJU Int.*, 2013; 112 (1): E3.
9. Geavlete B. *et al.* Bipolar plasma vaporization versus standard transurethral resection in secondary bladder neck sclerosis: a prospective, medium-term, randomized comparison. *Ther. Adv. Urol.*, 2013; 5 (2): 75-83.
10. Geavlete B. *et al.* Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate: "the better choice" in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.*, 2010; 106 (11): 1695-9.
11. Ghicavii V. Evaluarea comparativă a inciziei și rezecției transureturale în cadrul tratamentului endoscopic al sclerozei de col vezical, sclerozei de prostată și hiperplaziei prostatice benigne: studiu retrospectiv, descriptiv, pe serie de cazuri. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2015; 3 (1): 19-25.
12. Ghicavii V. Particularitățile tratamentului sclerozei de prostată. *Arta Medica*, 2015; 4 (57): 57-60.
13. Ghicavii V., Pleșacov A. *et al.* Rezultatele tardive ale ureterotomiei interne optice. *Revista română de urologie*, 2015; 14 (3): 32.

14. Ghicavii V., Popov M., Platon V. *et al.* Incizia transuretrală a prostatei și colului vezicii urinare (ITUP). Conf. Aniversară „190 de ani ai SCR”. Chișinău, 2007, p. 116-118.
15. Gillig P. *et al.* Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *European Urology*, 2008; 53 (4): 744-749.
16. Kranzbühler B. *et al.* Pure bipolar plasma vaporization of the prostate: the Zürich experience. *Journal of endourology*, 2013; 27 (10): 1261-6.
17. Kuntz R., Lehrich K. Holmium laser enucleation versus open enucleation for large prostates. *J. Urol.*, 2002; 168: 1465-8.
18. Kuntz R., Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus trans vesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J. Urol.*, 2002; 168(4): 1465-1469.
19. Kuntz R., Lehrich K., Ahyai S. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur. Urol.*, 2008; 53: 160-8.
20. Madsen F., Bruskewitz R. Transurethral incision of the prostate. *The Urologic Clinics of North America*, 1995; 22 (2).
21. Razaghi M. *et al.* Direct vision internal urethrotomy with application of holmium: YAG laser. *J. Lasers Med. Sci.*, 2011; 2 (3): 126-8.
22. Reich O. *et al.* Plasma vaporization of the prostate: initial clinical results. *Eur. Urol.*, 2010; 57 (4): 693-8.
23. Sataa S., Yassine N., Horchani A. Bladder neck sclerosis after surgical or transurethral resection of the prostate: a report of 40 cases. *Tunis Med.*, 2009; 87 (12): 810-3.
24. Мазо Е. Б., Чепуров А. К., Коздоба Л. С. Гольмиевый лазер в лечении урологических заболеваний. Метод. Реком. МЗ РФ. Тверь, 2003, с. 48.
25. Меринов Д. С. и др. Опыт трансуретральной лазерной гольмиевой и биполярной энуклеации аденомы простаты больших размеров. IV Российский Конгресс по Эндоурологии и новым технологиям. Батуми, 2014, с. 44-46.
26. Неймарк Б. А., Торбик Д. В. Метод «биполярная плазмокINETическая трансуретральная резекция простаты» в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы больших размеров. IV Российский Конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Батуми, 2014, с. 46-47.
27. Осмоловский Б. Е. Трансуретральная фотоселективная лазерная vaporization в лечении аденомы предстательной железы. Авт. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2008, с. 103.
28. Чепуров А. К. Гольмиевый лазер в лечении урологических заболеваний: автореферат диссертации докт. мед. наук. Москва, 2000, с. 44.
29. Шкодкин С., Идашкин Ю., Фентисов В. Опыт применения биполярной резекции простаты. Матер. I Росс. Конгр. по Эндоурол. Москва, 2008, с. 115-116.

ARTICOL DE SINTEZĂ

Aspecte etiologice și patogene- tice în disfuncția temporo-man- dibulară: sinteză de literatură

Lilian Nistor^{1*}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Lilian Nistor, doctorand

Catedra de stomatologie terapeutică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova

e-mail: liliannistor@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Disfuncțiile temporo-mandibulare (DTM) reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică. Viziunea medicală asupra etiologiei și patogeniei disfuncțiilor temporo-mandibulare s-a modificat substanțial în ultimii ani datorită noilor studii științifice, care privesc aceste maladii prin prisma unor modele plurifactoriale complexe, astfel fiind realizată o abordare terapeutică multidisciplinară.

Ipoteza de cercetare

De a sistematiza datele recente din literatura de specialitate, referitor la etiologia și patogenia a diverse forme de disfuncție temporo-mandibulară.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul evaluează datele recente, raportate din literatură, ce cuprind aspecte etiologice și patogenetice ale disfuncției temporo-mandibulare, care au o importanță deosebită în direcționarea tratamentului, în dependență de forma clinică.

Rezumat

Introducere. Etiologia DTM rămâne și astăzi un subiect controversat în literatura de specialitate. În contextul ultimelor rezultate ale cercetării științifice, caracterul plurifactorial al etiologiei DTM este unanim acceptat. Unele teorii etiologice au fost abandonate, altele valorificate, venind timpul teoriilor etiologice plurifactoriale. Semnificația și importanța factorilor în etiologia și patogenia disfuncției temporo-mandibulare este și astăzi un subiect de discuție în rândul cercetătorilor și cliniciștilor, pentru stabilirea imperativelor științifico-didactice.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile anilor 2000-2014, selectate pe baza unor cuvinte cheie: disfuncție temporo-mandibulară, etiologia DTM, mecanisme patogene-

REVIEW ARTICLE

Etiological and pathogenic as- pects of the temporomandibu- lar dysfunction: a review

Nistor Lilian^{1*}

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Nistor Lilian, PhD fellow

Chair of therapeutic stomatology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy”

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: liliannistor@gmail.com

What is not known, about the topic

Temporomandibular dysfunctions (TMD) is a significant public health problem. The medical view on the etiology and pathogenesis of the temporomandibular dysfunctions has changed significantly in recent years due to new scientific studies concerning these diseases in terms of pluri-factorial complex models, thus being employed a multidisciplinary therapeutic approach.

Research hypothesis

To systematize the recent data from the dental literature concerning the etiology and pathogenesis of various forms of temporomandibular dysfunction.

Article's added novelty on the scientific topic

In the article there is presented the recent data from the dental literature, which covers etiological and pathogenetic aspects of the temporomandibular that have a great importance in directing the treatment, depending on the clinical form.

Abstract

Introduction. The etiology of TMD remains a controversial topic in the dental literature. In the context of the recent scientific research results, the plurifactorial nature of TMD etiology has been widely accepted. Some etiological theories have been abandoned, others were valorized, currently there are being proposed the plurifactorial etiological theories. The significance and importance of the factors in the etiology and pathogenesis of temporomandibular dysfunction remains even today a topic of discussion among researchers and clinicians, in order to establish scientific and educational imperatives.

Material and methods. There were analyzed the articles published between 2000-2014; that were selected based on the following keywords: temporomandibular dysfunction,

tice a diverse forme de DTM, factori etiologici, cu aplicarea unor criterii de includere și excludere. Datele obținute, mai apoi, au fost sistematizate și analizate.

Rezultate. Analizând și sintetizând datele din literatura de domeniu, referitor la etiologia și patogenia DTM, am sistematizat informația respectivă în funcție de ponderea și semnificația factorilor condițio-cauzali, mecanismelor de producere a disfuncției și interrelația acestora în diverse forme clinice.

Concluzii. Analiza factorilor etiologici și a patogeniei, care intervin în geneza DTM, este un reper anamnestic important pentru stabilirea diagnosticului și aplicarea metodelor eficiente de tratament.

Cuvinte cheie: disfuncție temporo-mandibulară, etiologie, mecanisme patogenetice, factori etiologici.

Introducere

În concordanță cu criteriile studiilor epidemiologice, recomandate de OMS, Reyckler H. *et al.* (2008), susțin că în jur de 30-50% din populația examinată în cadrul unei cercetări au suferit, pe parcursul vieții, de cel puțin un episod de disfuncție temporo-mandibulară [1].

Conform datelor studiilor din cadrul Institutului Național de Cercetări Cranio-Faciale și Dentare (SUA) [2], disfuncțiile temporo-mandibulare sunt o problema semnificativă de sănătate publică, afectând aproximativ 5-12% din populația adultă. Disfuncția temporo-mandibulară reprezintă a doua, cea mai întâlnită, afecțiune musculo-scheletală, prima fiind durerea lombară cronică și are un impact semnificativ asupra activității cotidiene, gradului de funcționalitate psiho-socială și a calității vieții.

Material și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; l. engl. *US National Library of Medicine, National Institute of Health*). A fost efectuată căutarea după cuvintele cheie: „disfuncție temporomandibulară”, „etiologia disfuncțiilor temporomandibulare”, „mecanisme patogenetice a disfuncțiilor temporomandibulare”, „factori etiologici a disfuncțiilor temporomandibulare”, printre publicațiile de până în septembrie 2015. După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost alese cele ce, potențial, puteau să conțină date referitoare la etiologia și patogenia disfuncțiilor temporomandibulare. Au fost analizate abstractele și textele integrale ale acestor articole, fiind selectate 18 articole, care conțineau informații referitor la teoriile etiologice plurifactoriale, factorii etiologici intra- și extrasistemici. Ulterior, informația a fost sistematizată cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane asupra etiologiei și patogeniei disfuncțiilor temporomandibulare.

Rezultate

Un factor cauzal important în etiologia și patogenia disfuncției temporo-mandibulare este considerat, actualmente, stresul emoțional [3].

TMD etiology, pathogenetic mechanisms of various forms of TMD, etiologic factors. The selection process has used inclusion and exclusion criteria. The accumulated data has subjected to systematization and analysis.

Results. Analyzing and synthesizing the literature of the field, on the etiology and pathogenesis of TMD, we have systematized the data depending on its weight and significance of conditional-causal factors, the mechanisms that produce dysfunction and their interrelation in various clinical forms.

Conclusions. The analysis of etiological factors and pathology involved in the genesis of TMD is an important anamnestic milestone, which helps to establish the diagnosis and to select and apply effective methods of treatment.

Key words: temporomandibular dysfunction, etiology, pathogenetic mechanisms, etiologic factors.

Introduction

In line with the WHO-recommended criteria for epidemiological studies, Reyckler H. *et al.* (2008) affirm that about 30-50% of the population examined in their research, has suffered of at least one episode of temporomandibular dysfunction during their lifetime [1].

According to the studies conducted at the National Institute of Dental and Craniofacial Research (USA) [2], temporomandibular dysfunctions are a significant public health problem, affecting approximately 5-12% of the adult population. Temporomandibular dysfunction is the second most common, musculoskeletal disease, after chronic back pain and has a significant impact on daily activities, on the degree of psychosocial functionality and upon the quality of life.

Material and methods

The source of information was represented by scientific articles from the online database PubMed (US National Library of Medicine, National Institute of Health). A search has been conducted using the following key words: “*temporomandibular dysfunction*”, “*etiology of temporomandibular disorders*”, “*pathogenetic mechanisms of temporomandibular disorders*”, “*etiologic factors of temporomandibular disorders*” through online resources, published until September 2015. After reviewing the titles of the found articles, there were chosen the ones that potentially could contain data regarding the etiology and pathogenesis of temporomandibular disorders. There were analyzed the abstracts and the full texts of these articles, thus there were selected 18 articles that contained information regarding plurifactorial etiological theories, intra-systemic and extra-systemic etiological factors. Subsequently, the data was systematized, with the presentation of the main aspects of the contemporary view concerning the etiology and pathogenesis of the temporomandibular disorders.

Results

Currently, emotional stress is considered an important causal factor in the etiology and pathogenesis of temporomandibular dysfunction [3].

Stress factors trigger various adaptive phenomena, to

Factorii stresanți declanșează diverse fenomene adaptive, la care organismul uman este impus să reacționeze în funcție de nivelul de percepere a stresului și starea sistemului nervos vegetativ simpatic.

Datele unor investigații psiho-emoționale la persoanele cu DTM, demonstrează o gamă largă de caracteristici ale comportamentului: nervozitate, anxietate, obsesie etc [4].

În acest context, conform lui Molina O. *et al.* (2001), anxietatea joacă un rol important în producerea disfuncțiilor temporo-mandibulare, drept factor predispozant și agravant, fiind implicată în perceperea durerii [5].

Dworkin S. *et al.* (2002), recomandă ca pacienții cu DTM să urmeze terapiile – psihologică și comportamentală, ca parte a tratamentului complex datorită rolului factorilor psihosociali în cadrul etiologiei multifactoriale a DTM [6].

Într-un studiu realizat de Bonjardim L. *et al.* (2008), care a utilizat Scala HADS (l. engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), au găsit o corelație statistică între apariția DTM și anxietate [7].

Dougall A. *et al.* (2012), au stabilit, în urma cercetării științifice, o diferență statistic semnificativă pentru variabilele pre- și post-tratament a stresului și a dereglărilor psihosomatice [8].

Vedolin G. *et al.* (2009), într-un studiu realizat, a observat niveluri sporite de stres la pacienții cu DTM în comparație cu persoanele sănătoase [9].

Conform lui Rollman G. *et al.* (2000), în literatura de domeniu, există dovezi, că unii pacienți cu DTM au o predispoziție biologică de reacționare sporită la stres, ceea ce în perspectivă ar recomanda treninguri de relaxare, consiliere etc., pentru a diminua șansa de apariție a semnelor și simptomelor ei [10].

Stresul poate influența activitatea simpatică, intervenind în DTM în două moduri: ca factor cauzal și favorizant [3].

Stările psiho-emoționante condiționate de stres pot fi responsabile de alterarea răspunsului muscular prin hiperactivitatea lui [11, 12].

În același timp, anumite particularități anatomice cum ar fi: inserția mușchiului pterigoidian lateral superior, caracterul abrupt al pantei posterioare a tuberculului articular, morfologia particularizată a condilului și a fosei mandibulare, predispun pacientul la DTM. Proporția inserției fibrelor mușchiului pterigoidian lateral superior pe col și pe disc prezintă variații individuale, influențând producerea dislocării discului articular [3].

O serie de autori [3], sunt de părerea că, în cazul discurilor afectate morfologic, subțierea marginii posterioare, alungirea ligamentelor discale colaterale, a laminei retrodiscale inferioare, hiperactivitatea mușchiului pterigoidian lateral superior produsă de stres, duce la poziționarea mai anterioară a discului în raport cu condilul, în condiții de repaus articular.

Acestea sunt mecanismele de producere a disfuncțiilor ansamblului condil-disc.

Secundar suprasolicitării funcționale a ATM prin activități parafuncționale, are loc microtraumatizarea elementelor articulare și apariția osteoartritei.

În unele observații clinice și studii electromiografice [3]

which the human body is forced to react based on the level of perceived stress and the status of the sympathetic autonomic nervous system.

Several psycho-emotional studies conducted on individuals with TMD, reveal a wide range of behavioral features, such as nervousness, anxiety, obsession etc [4].

In this context, according to Molina O. *et al.* (2001), anxiety plays an important role in initiating temporomandibular disorders, playing the role of a predisposing and aggravating factor that is involved in pain perception [5].

Dworkin S. *et al.* (2002) recommend that TMD patients should follow psychological and behavioral therapies as part of their complex treatment, due to the role of psychosocial factors in the etiology of multifactorial TMD [6].

In a study conducted by Bonjardim L. *et al.* (2008), where the researchers have deployed the HADS Scale (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), there has been established a statistical correlation between the occurrence of TMD and anxiety [7].

Dougall A. *et al.* (2012), based on their research, have established statistically significant difference between the variables before and after the treatment of stress and psychosomatic disorders [8].

In a study conducted by Vedolin G. *et al.* (2009), the authors have observed increased stress levels in patients with TMD in comparison to healthy individuals [9].

According to Rollman G. *et al.* (2000), in the dental literature, there are evidences that some patients with TMD exhibit a biological predisposition of showing increased reaction to stress, which in perspective, would make relaxation training, counseling etc., more recommendable for these individuals, in order to lessen the chance of developing TMD signs and symptoms [10].

Stress can influence the sympathetic activity by interfering with TMD two ways: as a causal or favorable factor [3].

The psycho-emotional stress may be the ones responsible for the alteration of muscle response via muscle hyperactivity [11, 12].

At the same time, certain anatomical features such as: the insertion of the superior lateral pterygoid muscle, the steepness of the posterior slope of the articular tubercle, the peculiar morphology of the condyle and of the mandibular fossa, can be considered to be predisposing factors to TMD. The proportion insertion of the fibers of the superior lateral pterygoid muscle on the condyloid process and the disk, show individual variations, which can facilitate an articular disk dislocation [3].

Several authors [3], state that in the case of morphologically affected disks, the thinning of the posterior ridge, the stretching of the collateral disk ligaments and of the inferior retrodiscal lamina, hyperactivity of the superior lateral pterygoid muscle caused by stress; all of these lead to a more anteriorized disk position to the condyle, during articular rest.

These are the mechanisms of producing the dysfunction of the condyle-disk assembly.

Secondary to the functional overload of TMJ due to para-functional activities, there occurs the micro-injury to the joint elements and the onset of osteoarthritis.

In some clinical observations and electromyographic stu-

s-a determinat că la 80% din pacienții cu DTM, s-au depistat parafuncții musculare.

În același timp, hiperactivitatea musculară produsă de stres poate agrava artrita reumatoidă și inflamația țesuturilor retrodiscale.

Hiperactivitatea musculară caracterizată prin creșterea tonusului muscular, declanșată de interferențele ocluzale, reprezintă, la rândul ei, un factor cauzal, care poate suprasolicita elementele ATM.

După cum afirmă Okeson J. (2012), disarmoniile ocluzale sunt un factor important al DTM [3].

În unele studii clinice s-au observat corelații statistice semnificative dintre influența pe termen lung a interferențelor ocluzale și apariția frecventă a semnelor și simptomelor disfuncționale [13].

Demonstrațiile existente curente sugerează că influența ocluziei în apariția și dezvoltarea DTM este scăzută. Totuși, o influență scăzută înseamnă că particularitățile ocluziei pot contribui la apariția unei părți din semnele/simptomele DTM [14].

Meta-analiza a 57 de studii epidemiologice referitor la posibila relație dintre ocluzie și DTM [3], a concluzionat că în 35 din ele este demonstrată existența unei astfel de asocieri.

Conform lui Roda A. *et al.* (2007), disarmoniile între relația centrică (RC) și intercuspidația maximă (IM), precum și ocluzia încrucișată unilaterală, au demonstrat un potențial predictiv pentru anumite forme de DTM [15].

Simmons H. *et al.* (2008), raportează că, în prezența relațiilor ocluzale scheletale, clasa a II-a tip scheletal, reprezintă risc sporit de apariție a DTM [4].

Am adus aceste date a cercetărilor din domeniu la subiectul respectiv pentru a menționa impactul disarmoniilor ocluzale în apariția și dezvoltarea DTM.

Disarmoniile ocluzale acute (contacte premature din intercuspidația maximă și interferențelor de parte nelucrătoare din cursul mișcărilor excentrice a mandibulei) au un impact major asupra funcției mușchilor masticatori. Sistemul neuro-muscular se poate adapta la imperfecțiunile ocluzale prin apariția unor noi engrame musculare, care permit mandibulei să ocolească aceste contacte cu potențial distructiv. Dacă fenomenul compensator nu se produce, apare o formă mai severă de DTM miogenă (spasm muscular, mialgie etc.) [3].

La rând cu cele expuse anterior, disarmoniile ocluzale cronice nu declanșează, în mod obligatoriu, DTM. Dacă pacientul nu prezintă semne și/sau simptome disfuncționale, se consideră că ocluzia se găsește în limitele toleranței fiziologice. Nivelul de adaptare este reprezentat de toleranța fiziologică individuală.

Un alt factor etiologic cauzal este macrotraumatismul. În urma macrotraumatismelor are loc alungirea ligamentelor colaterale ale ATM sau ele pot determina dislocarea condilului de la nivelul fosei mandibulare. Secundar, va fi compromis raportul dinamic condil-disc. Solicitarea bruscă și excesivă a suprafețelor articulare poate întrerupe continuitatea lor structurală și apariția incompatibilității morfologice (ade-

dies [3] there has been determined that în 80% of patients with TMD, there were found muscle parafunctions.

At the same time, muscle hyperactivity caused by stress can aggravate rheumatoid arthritis and inflammation of the retrodiscal tissues.

Muscle hyperactivity characterized by increased muscle tone that triggered by occlusal interferences, în turn represents a causal factor, which can overload the TMJ elements.

As Okeson J. (2012) is stating it, occlusal disharmonies are an important factor în the etiology of TMD [3].

In some clinical trials, there had been observed statistically significant correlations between the long-term influence of occlusal interferences and the frequent occurrence of dysfunctional signs and symptoms [13].

The current arguments show that the influence of occlusion în the onset and development of TMD is low. However, a lesser influence means that some peculiarities regarding occlusion may contribute to some of the TMD signs/ symptoms [14].

The meta-analysis of 57 epidemiological studies regarding the possible relationship between occlusion and TMD [3] concluded that 35 of them demonstrate the existence of such an association.

According to Roda A. *et al.* (2007), imbalances between centric relation (CR) and maximum intercuspation (IM), as well as the unilateral cross bite exhibit a potential predictive value for certain forms of TMD [15].

Simmons H. *et al.* (2008) reported that în the presence of occlusal skeletal relations like skeletal Class II, there is an increased risk of developing TMD [4].

We have brought these data from the researches on this topic în order to highlight the impact of occlusal disharmonies on the onset and development of TMD.

Acute occlusal disharmonies (premature contacts în maximum intercuspation and interferences on the non-working side during the eccentric movements of the jaw) have a major impact on the masticatory muscle function. The neuromuscular system can adapt itself to occlusal imperfections by using of new muscle engrams that allow the jaw to bypass these contacts with a destructive potential. If the compensatory phenomenon does not occur, it denotes a more severe form of myogenic TMD (muscle spasm, myalgia etc.) [3].

An addition to the aforementioned information, chronic occlusal disharmonies do not always trigger TMD. If the patient has signs and/or dysfunctional symptoms, it can be concluded that the occlusion is within the limits of physiological tolerance. The adaptation level is represented by the individual physiological tolerance.

Another etiologic causative factor is the macro-trauma. Macro-trauma leads to the elongation of collateral TMJ ligaments or it can cause the dislocation of the condyle at the level of the mandibular fossa. Secondary, there will be compromised the dynamic condyle-disk ratio. Sudden and excessive strain of the articular surfaces can interrupt their structural continuity and can lead to morphological incompatibility (intraarticular adhesions, morphological deviations, subluxation, and spontaneous dislocation).

rențe intraarticulare, deviații de formă, subluxația, dislocarea spontană).

În alt aspect, traumatismele cervicale, la rândul lor, pot fi urmate de disfuncții cranio-cervicale.

Artralgia, asociată cu zgomotele articulare și limitarea mișcărilor mandibulei, în astfel de situații, se explică prin relație neuro-fiziologică, care există între mușchii cervicali și cei masticatori.

Unii autori menționează că efectele excitatorii centrale (impulsuri constante de durere profundă în structurile musculare scheletice, nervoase, vasculare) perturbă adesea activitatea musculară prin anumite mecanisme specifice [3, 15, 18].

Un factor favorizant, local, care influențează toleranța fiziologică individuală, este instabilitatea ortopedică [3]. Aprecierea stării de stabilitate ori instabilitate ortopedică, în urma examenului clinic funcțional și paraclinic, este foarte importantă în prevenirea apariției și procesului evoluției DTM, în special, celor artrogene, cu aplicarea unor soluții terapeutice eficiente.

Factorii sistemici, care condiționează toleranța fiziologică individuală, sunt: cei constituționali, condiția fizică, tonusul simpatic, mecanismele de modulare ale durerii etc.

Pe măsura progresării disfuncției ansamblului condil-disc (prin reducerea elasticității lamei retrodiscale superioare), condilul agravează traumatizarea lamei retrodiscale inferioare și a țesuturilor retrodiscale, provocând inflamația acestora. Conform lui Kopp S. *et al.* (2001), inflamația țesuturilor sinoviale este principalul determinant al apariției artralgiei [16]. În cascada inflamatorie sunt implicate procese celulare complexe, precum activarea T-limfocitelor, macrofagilor și celulelor plasmice cu expunere a numeroși mediatori inflamatori (prostaglandine, serotonina, citokinele proinflamatoare, precum și antagoniștii acestora). Conform Ūçeyler N. *et al.* (2006), cascada inflamatorie și raportul dintre substanțele pro- și antiinflamatorii au o importanță în evoluția procesului algic și în cronicizarea maladiei [17].

De asemenea, în aceste procese sunt implicate și substanțe neurochimice din eferența simpatică (neuropeptida Y; norepinefrina etc.), cât și peptide neuroendocrine, care contribuie la durerea în articulația temporo-mandibulară [3].

Okeson J. *et al.* (2012), consideră că articulația temporo-mandibulară poate fi afectată de mai multe tipuri de patologii, cum ar fi: osteoartrita, osteoartroza și poliartritele [3]. În osteoartrită nu este vorba de un răspuns inflamator autentic, ci de o stare neinflamatorie, care duce la distrugerea suprafețelor articulare și a osului articular. Cauza este atribuită unei suprasolicitări mecanice a articulației.

În același timp, solicitările funcționale la nivelul suprafețelor articulare stimulează procesul de remodelare. În cazul când se depășește capacitatea de remodelare a condilului, apare un răspuns distructiv. Când modificările osoase sunt active, procesul este denumit osteoartrită, dar când, pe măsura remodelării, situația devine stabilă, iar morfologia osoasă rămâne alterată, este vorba de osteoartroză.

Studiile experimentale de laborator au demonstrat că articulația temporo-mandibulară poate să se adapteze la modifi-

In another aspect, the cervical traumatism, in turn, may be followed by cranio-cervical disorders.

Arthralgia, associated with articular noise and the limitation of mandible movements, in such situations, can be explained by the neuro-physiological correlation that exists between the muscles of the neck and jaw.

Some authors state that the central excitatory effects (constant deep pain impulses in the structures of skeletal muscles, nerves, vessels) often disrupt the muscle activity by certain specific mechanisms [3, 15, 18].

One favorable local factor that influences the individual physiological tolerance is the orthopedic instability [3]. The assessment of the orthopedic stability or instability, after a clinical and paraclinical functional exam, is very important as a preventive measure during the development of TMD, particularly for the arthrogenic clinical forms, when used in combination with effective therapeutic solutions.

The systemic factors that determine the individual physiological tolerance are the factors related to body constitution, the physical condition, the sympathetic tonus, the mechanisms of pain modulation etc.

As the condyle-disk assembly dysfunction progresses (by reducing the elasticity of the retrodiscal superior lamina), the condyle will exacerbate the traumatic effect on the inferior retrodiscal lamina and on the retrodiscal tissues, causing their inflammation. According to Kopp S. (2001), the inflammation of the synovial tissues is the main determinant for the onset of arthralgia [16]. In the inflammatory cascade, there are involved a series of complex cellular processes, such as the activation of T-lymphocytes, macrophages and plasma cells, with their exposure to numerous inflammatory mediators (prostaglandins, serotonin, pro-inflammatory cytokines and their antagonists). According to Ūçeyler N. *et al.* (2006), the inflammatory cascade and the ratio between the pro- and anti-inflammatory substances are important in the evolution of the algic process and chronic disease [17].

In addition, in these processes there are also involved the neurochemical substances from the sympathetic efferentation (neuropeptide Y, norepinephrine, etc.), as well as neuroendocrine peptides that contribute to the pain in the temporomandibular joint [3].

Okeson J. (2012) considers that several diseases, such as osteoarthritis, osteoarthrosis and polyarthrosis [3], can affect the temporomandibular joint. In osteoarthritis, there is no genuine inflammatory responses, but there is a non-inflammatory condition that results in the destruction of the joint and bone articular surfaces. The cause is attributed to a mechanical overload of the joint.

At the same time, the functional demands at the level of the articular surfaces stimulates the remodeling processes. In the case when the remodeling capacity of the condyle is exceeded, there will follow a destructive response. When the changes in the bone are active, the process is called osteoarthritis, but when, as the remodeling is active, the situation becomes stable and bone morphology remains altered, there can be an osteoarthrosis.

Experimental laboratory studies have shown that the tem-

cările suprasolicitării biomecanice ale mandibulei, permițând țesuturilor articulare afectate să mențină o funcționalitate eficientă. Această adaptabilitate poate fi negativ afectată de câțiva factori, precum: vârsta avansată, leziuni traumatice în antecedente, tonus simpatic sporit, schimbări hormonale. Lezările mecanice, însoțite de hipoxie și inflamație neurogenică, manifestă mecanismele implicate în apariția proceselor degenerative în articulația temporo-mandibulară [18].

Factori etiologici variați pot provoca poliartrite cu inflamația suprafețelor articulare. În funcție de acești factori, se distinge artrita traumatică, infecțioasă, reumatoidă etc. Artrita traumatică este produsă de un microtraumatism cu lezarea și inflamația suprafețelor articulare. Artritele infecțioase pot lua naștere prin invazia bacteriană pe calea unei plăgi sau consecutiv bacteremiei. Artritele reumatoide sunt afecțiuni sistemice, care implică mai multe articulații în organism. În cadrul lor, are loc inflamația membranei sinoviale, care se extinde, ulterior, la țesuturile conjunctive înconjurătoare și la suprafețele articulare. În cazuri grave se asociază resorbția țesuturilor osoase, cu deformarea consecutivă a capului condilian. În urma deformării capului condilian poate apărea malocluzia acută [3].

Aderențele intracapsulare împiedică mișcările de translație ale condilului în fosa articulară, ceea ce determină limitarea foarte intensă a mișcărilor mandibulei. Acest fenomen poartă denumirea de anchiloză osoasă, care afectează esențial mișcările mandibulei. Acestea se încadrează în forma clinică de hipomobilitate mandibulară cronică. În cele din urmă, tulburările de creștere osoasă, cum ar fi: agenezia, hipoplazia, hiperplazia și neoplazia pot duce la tulburări funcționale cu inducerea unor malocluzii semnificative.

Discuții

Analiza datelor literaturii din domeniu ne demonstrează caracterul plurifactorial al etiologiei DTM. Pondere factorilor descriși în apariția diverselor forme clinice de DTM este în dependență de frecvența, intensitatea și durata acțiunii acestor factori și de toleranța fiziologică individuală. În centrul patogeniei DTM stă suprasolicitarea de durată, nefiziologică a componentelor sistemului stomatognat prin hiperactivizarea musculară. Interrelația diverselor forme clinice de DTM poate fi caracterizată prin apariția, inițial, a disfuncțiilor musculare, care, progresând, produc disfuncții articulare și invers.

Teoriile etiologice plurifactoriale sistematizează factorii etiologici: intrasistemici și suprasistemici, care pot îndeplini rolul de factor cauzal, favorizant sau perpetuant.

În acest context, mecanismele patogenetice, descrise în literatura din domeniu, sunt influențate de acțiunea diversilor factori etiologici, caracterul modificărilor structurale și funcționale, capacitatea de adaptare la imperfecțiuni a elementelor sistemului stomatognat.

Din cele expuse anterior, putem menționa că, actualmente, se realizează cercetări privitor la etiologia DTM în diverse aspecte: genetic, hormonal, patofiziologic, comportamental etc [4, 9-11, 14, 16].

poromandibular joint can adapt to changes in the biomechanical load of the mandible, allowing the affected joint tissues to maintain an effective functionality. This adaptability can be negatively affected by several factors such as advanced age, history of injuries, increased sympathetic tone, and hormonal changes. Mechanical injuries, accompanied by hypoxia and neurogenic inflammation exhibit the mechanisms involved in the development of degenerative processes in the temporal-mandibular joint [18].

Various etiological factors may cause polyarthritis with the inflammation of the articular surfaces. Depending on these factors, there can be distinguished clinical forms, such as traumatic arthritis, infectious arthritis, rheumatic arthritis etc. Traumatic arthritis is caused by a microtrauma, associated with inflammation and damage to the joint surfaces. Infectious arthritis may be incurred by bacterial invasion by means of a wound or because of bacteremia. Rheumatoid arthritis comprise systemic diseases involving several joints of the body. In such conditions, there is an inflammation of the nearby synovial membrane, which extends thereafter to the surrounding connective tissues and to the articular surfaces. In severe cases, it is associated with bone-tissue resorption, with subsequent deformation of the condyle head. After such a deformation occurred, latter there can be developed an acute malocclusion [3].

Intracapsular adhesions prevent the translational movements of the condyle in the articular fossa, which produce an intense limitation in the movements of the mandible. This phenomenon is called ankylosis, which essentially affects the movements of the mandible. These ones fit into the clinical form of chronic jaw hypomobility. Finally, bone growth disorders such as agenesis, hypoplasia, hyperplasia, and neoplasia, can lead to functional disorders with the onset of significant malocclusion.

Discussion

The analysis of the data from the dental literature demonstrates the pluri-factorial nature of the TMD etiology. Each factor's share in the etiology of various clinical forms of TMD depends on the frequency, intensity and the duration of action of these factors, and on the individual physiological tolerance. At the core of the TMD pathogenesis, there is the long-term strain, a non-physiological strain upon the components of the stomatognathic system, via muscular hyperactivity. The interrelation of the various clinical forms of TMD can be characterized by the initial onset of muscle dysfunctions, which later will progress and will produce articular dysfunctions and vice-versa.

The pluri-factorial etiologic theories systematize the etiological factors as follows: intra-systemic and supra-systemic factors that can serve as causative, favorable and perpetuating factors.

In this context, the pathogenetic mechanisms described in the dental literature, are influenced by the action of various etiological factors, by the nature of structural and functional changes, by the ability to adapt to the imperfections of the elements from the stomatognathic system.

Concluzii

Analiza factorilor etiologici și a patogeniei, care intervin în geneza DTM, este un reper anamnestic important pentru stabilirea diagnosticului și aplicarea metodelor eficiente de tratament.

Conflict de interes

Nimic de declarat.

From the aforementioned data, we can mention that, currently, there are being conducted researches concerning the etiology of TMD from various aspects, such as the genetic, hormonal, pathophysiological, behavioral one etc [4, 9-11, 14, 16].

Conclusions

The analysis of etiological factors and pathology involved in the genesis of TMD is an important anamnestic milestone, which helps to establish the diagnosis and to select and apply effective methods of treatment.

Conflict of interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Reyckler H., Tovarub S. Current recommendations for the diagnosis of temporomandibular joint disorders. Review paper. Part one. *Mædica A Journal of Clinical Medicine*, 2008; 3(1): 52.
2. National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR). <http://www.nidcr.nih.gov/OralHealth/Topics/TMJ/TMJDisorders.htm> (Accesat pe data de: 10.05.2016).
3. Okeson J. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 7th edition. Elsevier Health Sciences, 2012, 504 p.
4. Simmons III H., Gibbs S. Anterior repositioning appliance therapy for TMJ disorders: specific symptoms relieved and relationship to disk status on MRI. *Journal of the Tennessee Dental Association*, 2008; vol. 89, p. 4.
5. Molina O., Dos Santos J., Mazzetto M., Nelson S., Nowlin T., Mainieri É. Oral jaw behaviors in TMD and bruxism: a comparison study by severity of bruxism. *Cranio: the journal of craniomandibular practice*, 2001; 19 (2): 114-122.
6. Dworkin S., Sherman J., Mancl L., Ohrbach R., LeResche L., Truelove E. Reliability, validity, and clinical utility of the research diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders Axis II Scales: depression, non-specific physical symptoms, and graded chronic pain. *Journal of orofacial pain*, 2002; 16 (3): 207-220.
7. Bonjardim L., Lopes-Filho R., Amado G., Albuquerque Jr. R., Goncalves S. Association between symptoms of temporomandibular disorders and gender, morphological occlusion, and psychological factors in a group of university students. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*, 2008; 20 (2): 190-194.
8. Dougall A., Jimenez C., Haggard R., Stowell A., Riggs R., Gatchel R. Biopsychosocial factors associated with the subcategories of acute temporomandibular joint disorders. *Journal of orofacial pain*, 2012; 26 (1): 7.
9. Vedolin G., Lobato V., Conti P., Lauris J. The impact of stress and anxiety on the pressure pain threshold of myofascial pain patients. *Journal of oral rehabilitation*, 2009; 36 (5): 313-21.
10. Rollman G., Gillespie J. The role of psychosocial factors in temporomandibular disorders. *Current review of pain*, 2000; 4 (1): 71-81.
11. Xu W., Guo C., Wu R., Xu C. Investigation of the psychological status of 162 female TMD patients with different chronic pain severity. *The Chinese Journal of Dental Research*, 2011; 1 (8): 53-57.
12. Turner J., Mancl L., Huggins K., Sherman J., Lentz G., LeResche L. Targeting temporomandibular disorder pain treatment to hormonal fluctuations: A randomized clinical trial. *Pain*, 2011; 152 (9): 2074-2084.
13. Al-Riyami S. Temporomandibular joint disorder in patients with skeletal discrepancies. *UCL Eastman Dental Institute for Oral Health Sciences*, London, 2010, 430 p.
14. Türp J., Schindler H. The dental occlusion as a suspected cause for TMDs: epidemiological and etiological considerations. *Journal of oral rehabilitation*, 2012; 39 (7): 502-512.
15. Roda R., Bagán J., Díaz Fernández J., Hernández Bazán S., Jiménez Soriano Y. Review of temporomandibular joint pathology: Part I: Classification, epidemiology and risk factors. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2007; 12 (4): 292-298.
16. Kopp S. Neuroendocrine, immune and local responses related to temporomandibular disorders. *J. Orofacial. Pain*, 2001; 15 (1): 9-28.
17. Üçeyler N., Valenza R., Stock M., Schedel R., Sprötte G., Sommer C. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis & Rheumatism*, 2006; 54 (8): 2656-2664.
18. Milam S., Schmitz J. Molecular biology of temporomandibular joint disorders: proposed mechanisms of disease. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2005; 53: 1448-1454.

PREZENTARE DE CAZ

Comunicările fascio-celulare după ruptură de trahee. Prezentare de caz cu comentariu anatomoclinic și analiza literaturii

Serghei Suman^{†1*}, Ala Suman^{†2}

¹Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

²Laboratorul de chirurgie hepato-bilio-pancreatică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Serghei Suman, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: serghei.suman@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Datele publicate până la momentul actual, referitor la subiectul fasciilor și spațiilor celulare ale unor regiuni aparte, au fost obținute prin diferite metode, ceea ce prezintă surse contradictorii în descrierea lor.

Ipoteza de cercetare

Prezentare de caz clinic a traumatismului de gât contondent, soldat cu ruptură de trahee, însoțit de emfizemul spațiilor celulare, pornind de la baza craniului și până în spațiul retroperitoneal.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Datele prezentate ar putea fi utile pentru diferiți specialiști ai sistemului de sănătate, care lucrează în domeniul chirurgiei oromaxilofaciale și chirurgiei de urgență. Sunt prezentate posibilitățile de tratament și cele de comentariu radioimagistic prin prisma anatomiei chirurgicale a fasciilor și spațiilor celulare.

Rezumat

Introducere. Leziunile minore bonte ale gâtului reprezintă o condiție relativ comună, care poate pune viața în pericol numai în circumstanțe rare.

Prezentare de caz. Traumatism de gât contondent, însoțit de emfizem subcutanat cu pneumomediastin (toracic și abdominal), secundar unui accident: aspecte radiologic (CT), clinic, precum și opțiunile pentru managementul inițial în departamentul de urgență.

CASE REPORT

Fascio cellular communications after tracheal rupture. Case report with anatomoclinical comments and literature review

Serghei Suman^{†1*}, Ala Suman^{†2}

¹Chair of topographic anatomy and operative surgery, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

²Laboratory of hepato-pancreato-biliary surgery, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

Corresponding author:

Serghei Suman, PhD, assoc. prof.

Chair of topographic anatomy and operative surgery

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: serghei.suman@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The published data until today, regarding the subject of the fascias (sheaths) and cellular spaces of the particular regions were obtained by different methods, which presents contradictory sources in their description.

Research hypothesis

Clinical case presentation of a blunt neck trauma resulted with the rupture of the trachea, accompanied by emphysema of the cellular spaces from the base of the skull till the retroperitoneal space.

Article's added novelty on this scientific topic

The data presented in this clinical case might be useful for various members of the healthcare system, working in the area of the oromaxillofacial surgery and emergency surgery. Here are presented different options of treatment and for radio-imagistic comments through the angle of the surgical anatomy of the fascias and cellular spaces.

Abstract

Introduction. Minor blunt neck injury trauma is a relatively common condition which can be potentially life-threatening in only rare circumstances.

Case report. A blunt neck trauma accompanied by subcutaneous emphysema and pneumomediastinum (thoracic and abdominal) secondary to an accident, its radiologic (CT) appearance, clinical presentation, and the options for initial management in the emergency department.

Discuții. Pneumomediastinul se poate dezvolta până la 10% dintre pacienții care au suferit traume închise cervicale sau toracice. Acestea pot fi o cauză semnificativă de morbiditate și mortalitate la persoanele afectate, ca urmare a leziunilor asociate de esofag, laringe sau trahee. Managementul, în aceste condiții, variază de la abordarea conservatoare, cu o monitorizare atentă și antibioterapie, până la intervenție chirurgicală, în funcție de amploarea și gravitatea leziunilor aerodigestive.

Concluzii. Așa cum este ilustrat în cazul nostru, pacientul stabil hemodinamic, cu emfizem extins după un traumatism contondent de gât, fără alte leziuni identificabile, necesită monitorizare în unitatea de terapie intensivă, fără examinări imagistice repetate, fapt ce ar limita examinările suplimentare, inutile. CT este un examen de mare valoare, atât pentru pacienții care pot fi observați în condiții de siguranță, cât și a celor care au nevoie de o evaluare suplimentară.

Cuvinte cheie: traumă închisă a gâtului, pneumomediastin, emfizemul spațiilor celulare.

Introducere

Traumatismele închise ale gâtului la copii, de obicei, sunt consecințe ale accidentelor auto (sindromul „tablou de bord”). Ele, de asemenea, se pot produce în caz de accidentare cu bicicleta (izbirea și accidentarea regiunii cervicale de volan), prin cădere (traumatisme cervicale, secundare contactului direct cu un obiect solid) și leziuni profesionale, de exemplu, în timpul practicării sportului (bicicletă, snowmobil, schiat pe apă etc.) [1].

Fiind expuse la impact, organele gâtului (laringele, traheea) pot fi strivite din anterior, în special, la nivelul inelului cricoid, și comprimate (esofagul) de coloana vertebrală, amplasată posterior. Aerul pătrunde de-a lungul spațiilor celulare ale mediastinului spre spațiul subcutanat al gâtului, provocând emfizemul cervicofacial, subcutanat, pneumomediastinul [2].

Pneumomediastinul, urmat de emfizemul cervicofacial, are o evoluție benignă, pe motivul continuării în pneumotorace printr-un defect pleural, secundar disecției de către aer a acesteia pe traiectul tecii bronhovasculare (efectul Macklin), sau prin niște microperforații, ce nu sunt clinic aparente [3].

Emfizemul cervicofacial și pneumomediastinul sunt rareori depistate și pot fi raportate în timpul procedurilor chirurgicale stomatologice, ca sechele ale intervențiilor chirurgicale, efectuate anterior la nivelul tractului aerodigestiv superior, sau ca și consecință a unei traume orofaciale [4-6]. Uneori, acestea se pot complica și pot pune viața în pericol, dar, cel mai frecvent, ele sunt autolimitate și benigne. Simptomele de bază sunt durerile în piept, durerile în gât, prezența dispneei și durere la înghițire (odinofagie) [5]. Gestionarea acestei situații variază de la abordarea conservatorie, cu observarea atentă în unitatea de terapie intensivă (ATI) și antibioterapie, până la reconstrucția laringotraheală sau esofagiană, în funcție de starea pacientului, statutul lui hemodinamic, probele clinice și severitatea traumei aerodigestive [7, 8].

În continuare, este prezentat un caz de emfizem extins subcutanat, cervicofacial, al mediastinului toracic și abdominal, precum și cu prezența aerului în spațiile celulare paraperito-

Discussion. Pneumomediastinum may develop in up to 10% patients who have sustained blunt cervical or thoracic trauma and may be a significant cause of morbidity and mortality in affected individuals because of the associated damage to the esophagus, larynx or trachea. Management of this condition varies from conservative approach with close observation and antibiotic therapy to surgical intervention, depending on the extent and severity of aerodigestive injuries.

Conclusions. As illustrated in our case, hemodynamically stable patient with extended emphysema after blunt neck trauma injuries without other identifiable injuries, requires only monitoring in intensive care, without repeated imaging examinations, fact that would limit extra useless investigations. CT is of great value both to patients can be safely observed, and to those who need further evaluation as well.

Key words: blunt neck trauma, pneumomediastinum, emphysema of cellular spaces.

Introduction

Blunt trauma to the neck typically results from motor vehicle crashes (dashboard syndrome) in childhood, but also occurs with bicycle accidents (neck striking the handlebars), falls (neck striking an object) and sports-related injuries (for example minibike, snowmobile, water jet ski etc.) [1].

Impact to the exposed anterior aspect of the neck may crush the larynx or the trachea, particularly at the cricoid ring, and compress the esophagus against the posterior spinal column. The air ascends along the mediastinum toward the subcutaneous space of the neck, causing cervicofacial subcutaneous emphysema, pneumomediastinum [2].

Pneumomediastinum following cervicofacial emphysema has a benign etiology, caused by extension of a pneumothorax through a pleural tear, air dissection around the bronchovascular sheath (the Macklin effect), or micro perforations that are not clinically apparent [3].

Cervicofacial emphysema and pneumomediastinum are rarely observed and have been reported in relation to dental surgical procedures, sequelae of surgical intervention in the upper aerodigestive tract, or orofacial trauma [4-6]. They may cause a potentially life-threatening condition, but the majority of cases are self-limiting and benign. Symptoms include chest pain, neck pain, dyspnea and pain with swallowing (odynophagia) [5]. Management of this condition varies from conservative approach with close observation in the intensive care unit (ICU) and antibiotic therapy to laryngotracheal or esophageal reconstruction, depending on the patient's hemodynamic status, clinical tests and severity of aerodigestive injuries [7, 8].

Next is presented a case of an extended subcutaneous emphysema, cervicofacial, thoracic and abdominal mediastinum, the presence of air in the paraperitoneal cellular spaces, which developed after a direct hit with the fist at the level of the anterior cervical region in a 20 y.o. male patient.

This report focuses on the radiological aspect, including the one illustrated on CT scan, regarding the communication and expanding areas of the cellular spaces, especially parava-

neale, care a apărut la un bărbat de 20 de ani după o lovitură directă cu pumnul la nivelul regiunii cervicale anterioare.

Acest articol pune accent pe aspectul radiologic, inclusiv, cel ilustrat la CT, referitor la comunicările și ariile de extindere ale spațiilor celulare, în special, celor paravazale, pe prezentarea clinică, precum și pe opțiunile pentru managementul inițial, în departamentul de urgență.

Prezentare de caz

Un bărbat în vârstă de 20 de ani (f/o 13111), transportat la Institutul de Medicină Urgentă cu dureri în regiunea gâtului și toracelui, dispnee, disfonie, după un traumatism în regiunea anterioară a gâtului prin lovitură directă cu pumnul. Câteva ore mai târziu, el a acuzat senzație de constricție toracică centrală și dispnee ușoară, disfagie și emfizem subcutanat, cu o răspândire proximală până la nivelul liniei temporale, iar inferior – până la nivelul rebordurilor costale.

Examinarea primară a constatat semnele vitale normale și o stare generală de gravitate medie. Abdomenul moale, indolor, fără semne de iritare peritoneală. Analizele de sânge au arătat o leucocitoză ușoară. Concluzia ECG – ritm sinusal, FCC 84 bpm, AEC S1, S2, S3.

Radiografia cervicală la spitalizare (26.07.2015) a constatat emfizem subcutanat al țesuturilor moi, lipsa fracturilor. Radiografia, efectuată pe 30.07.2015 concluzionează: emfizem subcutanat și intermuscular bilateral, neînsemnat. Pneumomediastinum de volum moderat. Hemopneumotorace absent.

Tomografia computerizată (26.07.2015), are următoarea concluzie: aspect CT sugestiv pentru o leziune a porțiunii distale a laringelui, în segmentul anterior, la nivelul trecerii în trahee. Emfizem subcutanat al gâtului. Aspect CT pentru pneumomediastinum masiv. Pneumotorace parietal pe stânga și esențial pe dreapta. Emfizem subcutanat al peretelui toracic.

Prezența pneumotoracelui pe clișeele radiologice a impus drenarea cavității pleurale bilateral. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații.

Pacientul a fost consultat și de chirurgul toracal, după care, a fost internat în secția de reanimare, unde a beneficiat de tratament conservativ, cu aplicarea măștii de oxigen umezit. Radiografia de control, repetată, a arătat rezolvarea pneumomediastinului și pacientul a fost externat după trei zile, fără complicații.

Comentariu anatomoclinic

Imaginile tomografice pun accent pe spațiile celulare, implicate în propagarea gazului, aria lor de extindere, dar și comunicările celulo-adipoase.

În straturile profunde ale feței, unde sunt amplasați mușchii mimici și formațiunile neurovasculare, la diferite niveluri și între ele, se determină fisuri celulare interfasciale, care au fost detașate de presiunea emfizemului. Acumularea gazului la distanță între straturile de mușchi mimici și periostul maxilei, argumentează și formarea spațiului de acumulare a colecțiilor patologice în afecțiunile stomatologice (Figura 1A).

Spațiile celulare din regiunile laterale ale feței, fiind limitate de lamelele profundă și superficială (în pofida caracterului aponeurotic al fasciei), demonstrează legături laxe între straturile celulare. Se vizualizează prezența gazului în spațiile celulare din regiunea laterală a feței, în pofida faptului că acestea

sal spaces, clinical presentation and initial management options în the emergency department.

Case report

A 20 y.o. man (r/c 13111) was admitted to the Emergency Medicine Institute, with an injury to the anterior neck region through a direct blow with the fist. Initially, the patient had pain în the neck, thorax, shortness of breath and dysphonia. A few hours later, he complained of central chest tightness and mild shortness of breath, dysphagia and subcutaneous emphysema with proximal spread to the temporal line, and distal spread to the level of costal margins.

The examination revealed normal vital signs and a general condition of medium severity. The abdomen was soft, painless, with no signs of peritoneal irritation. Blood tests showed a mild leukocytosis. ECG conclusion: sinus rhythm, HR (heart rate) 84 bpm, EAH (electrical axis of the heart) S1, S2, S3.

Cervical X-ray at admission (July 26, 2015) revealed subcutaneous emphysema of soft tissues, lack of fracture. The X-ray, performed on July 30, 2015 concluded: insignificant subcutaneous and bilateral intermuscular emphysema. Pneumomediastinum of moderate volume; absent hemopneumothorax.

Conclusion of Computed Tomography (July 26, 2015): CT appearance suggestive for distal laryngeal lesions în the anterior segment at the level of passage into the trachea. Subcutaneous neck emphysema. CT appearance of massive pneumomediastinum. Parietal pneumothorax on the left, essentially on the right. Subcutaneous emphysema of the chest wall.

The presence of pneumothorax on X-ray films required bilateral pleural cavity drainage. The postoperative period ran without complications.

The patient was also consulted by the thoracic surgeon, afterwards being admitted to intensive care unit, where he underwent conservative treatment with humidified oxygen mask application. Repeated X-ray revealed resolving of pneumomediastinum, the patient being discharged after three days without any complications.

Anatomoclinical comment

The tomographic images obtained emphasize cellular spaces involved în gas propagation, their natural range of spread and cell-fat communication.

In the deeper layers of the face, where mimic muscles and neurovascular formations are located at different levels and between them, interfascial cell layers are determined which have been detached by the pressure of emphysema. The remote gas accumulation between mimic muscles and maxilla periosteum accounts for the formation of accumulation space of pathological collections în dental conditions (Figure 1A).

The presence of gas în the cellular spaces of lateral region of the face is viewed, even if these spaces are limited by deep and shallow lamellae of the fascia with aponeurotic character. The subcutaneous layer emphysema is determined by the loose structure of the parotid fascia of the superficial lamella. The parotid gland spaces and masticatory muscle sheaths are tightly closed în the place of their adherence to the periosteum, the interfascial emphysema being caused by the ingress of gas în neurovascular complexes. The presence of gas în the

sunt limitate de lamelele profunde și superficiale ale fasciei proprii, care posedă caracter aponeurotic. Emfizemul stratului subcutanat este determinat de structura laxă a lamelei superficiale a fasciei parotide. Lojele glandelor parotide și ale tecilor mușchilor masticatori sunt bine închise în locul aderenței lor la periost, iar emfizemul interfascial a fost determinat de pătrunderea gazului pe traiectul pachetelor neurovasculare. Prezența gazului în stratul subcutanat este determinat de structura laxă a lamelei superficiale a fasciei parotide.

Presiunea emfizemului din spațiul retrovisceral a continuat vertical, inclusiv, pe traiectul structurilor prin spațiile celulare profunde ale feței, iar comunicarea cu spațiile celulare prevertebrale nu poate fi posibilă din cauza grosimii aponevrozei prevertebrale. Direcția propagării emfizemului din spațiul retrovisceral a continuat în direcție verticală, inclusiv, spre spațiile celulare profunde ale feții, cauza fiind grosimea și densitatea aponevrozei prevertebrale.

Propagarea emfizemului de-a lungul fisurilor celulare temporomandibulare și temporopterigoidiene are loc în direcție craniană și se limitează cu linia temporală, iar forma și dimensiunile spațiului variază în dependență de nivelul fixării mușchiului temporal.

Spațiile celulare temporopterigoidian și interpterigoidian, limitate de formațiunile omonime, superior, comunică liber cu spațiul subtemporal, iar în pofida faptului că sunt separate între ele de lamelă fascială, propagarea gazului a fost asigurată pe traiectul pachetului vasculonervos maxilar în plan transversal, deoarece acest pachet vasculonervos este lipsit de teaca proprie.

Spațiile celulare parafaringiene, limitate de fascia viscerală, prevertebrală, membrana faringoprevertebrală și stilofaringiană, au o continuitate verticală și oblică (pe traiectul pachetului vasculonervos principal al gâtului), cu propagare cervicală spre mediastin (anterior și posterior). Acest fapt este confirmat prin prezența gazului în aceste regiuni pe imaginile CT (Figura 1B).

Cu toate că a fost demonstrată fixarea fasciei proprii a gâtului de procesele transversale și că nu este posibilă comunicarea spațiilor celulare ale gâtului anterior cu cel posterior, imaginea respectivă demonstrează clar emfizemul lojelor musculare posterioare. Spațiile celulare sunt vizualizate în plan vertical, iar lojele musculare sunt bine limitate și conturate. Imaginea respectivă demonstrează pătrunderea gazului din regiunea anterioară a gâtului și în lojele musculare cervicale posterioare.

Leziunea anterioară de trahee, care corespunde spațiului celular pretraheal, s-ar părea că propagarea ar trebui să fie doar în plan sagital-anterior (hioid-mediastin anterior). Însă, continuitatea și comunicarea între spațiile celulare ale gâtului (peste 20 de spații), se dovedește a fi relativ liberă.

Emfizemul din spațiul pretraheal a continuat circular între lamela parietală a fasciei viscerale și fascia omoclaviculară, spre spațiul celular retrovisceral, asigurând continuitate transversală și verticală. Însă, practic, continuitatea și comunicarea între spațiile celulare ale gâtului se dovedește a fi relativ liberă. Doar că prezența și descrierea unui caz nu poate arăta toate particularitățile anatomo-clinice și diferențele dintre tipurile constituționale, vârstă și sex (Figura 2).

subcutaneous layer is determined by the lax structure of the superficial lamella of the parotid fascia.

The direction of emphysema propagation from the retrovisceral space continued vertically, including deep facial cellular spaces, except the prevertebral ones because of the thickness and density of prevertebral aponeurosis.

The propagation of emphysema along the temporomandibular and temporoptyergoid cellular fissures occurs cranially and is limited to the temporal line. The shape and dimensions of the space vary depending on the temporal muscle attachment.

The interptyergoid and temporoptyergoid cellular spaces, limited by the homonymous formations, communicate above with the subtemporal space. Despite the fact that these spaces are separated by the fascial lamella, the gas propagation was transversely possible on the maxillary neurovascular complex trajectory as the neurovascular complex lacks its own sheath.

The parapharyngeal cellular spaces, limited by the visceral and prevertebral fascia, pharyngeal-vertebral and stylopharyngeal membrane, have a vertical and oblique continuity (on the main neurovascular complexes of the neck trajectory) with (anterior and posterior) propagation into the neck and mediastinum. This is confirmed at CT by the presence of gas in these regions (Figure 1B).

Despite the fact that there was demonstrated the fixation of the neck fascia to transverse processes which does not allow communication of the anterior cell spaces with the posterior ones, the image obtained clearly demonstrates the presence of emphysema in the posterior muscular spaces. The cellular spaces are viewed vertically, and muscular spaces are well limited and defined. This image shows gas penetration from the anterior neck region to the posterior cervical muscular spaces.

The anterior injury to the trachea, which corresponds to the pretracheal cellular space, should determine the propagation only on the anterior-sagittal plane (anterior hyoid-mediastinum). But the continuity and communication between the neck cellular spaces (over 20 spaces) turn out to be relatively free.

The emphysema of the pretracheal space continued circularly between the parietal lamella of the visceral fascia and omoclavicular fascia to the retrovisceral cellular space, ensuring both a transverse and vertical continuity. But in practice, the continuity and communication between cellular spaces of the neck prove to be relatively free. But the presence and description of a single case can not show all the anatomo-clinical peculiarities and differences between the constitutional types, age and sex (Figure 2).

The continuity of the loose cellular tissue on the trajectory of anatomical formations (along the cervical and brachial plexus and subclavian vessels) caused the spread of gas from the lateral neck triangle into the axillary cavity. The paravasal cellular space of the subclavian artery on its path and circularly contrasts the anatomical formation.

Figure 3B shows the spread of emphysema, and, respectively, the communication between the superficial and deep subpectoral cellular spaces, despite the fact that the fascia in this region (*coracoclavicalis*) has a pronounced density.

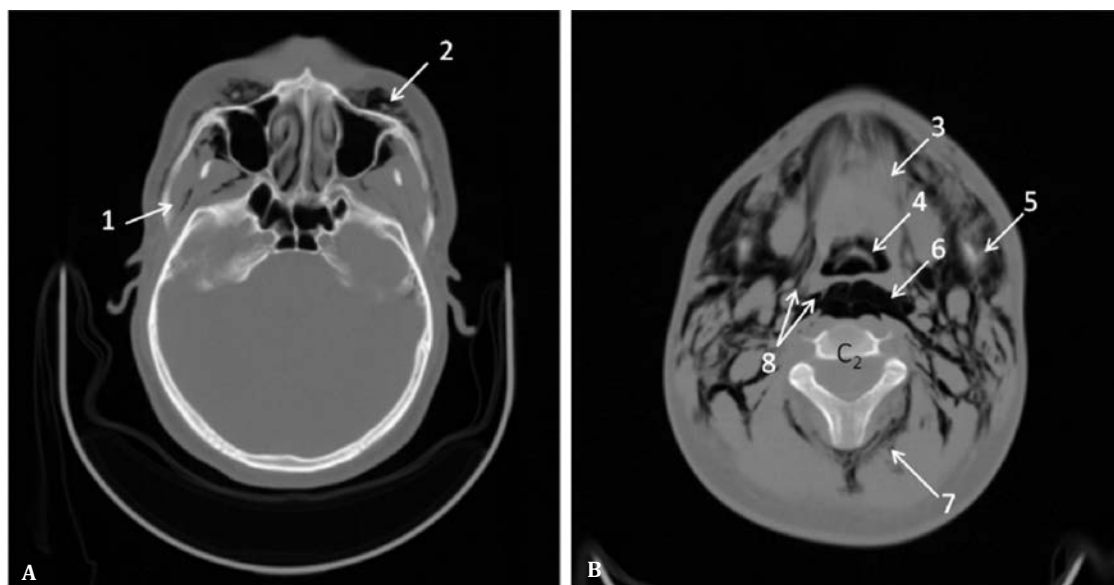


Fig. 1 Imagine CT. Emfizem subcutanat cu răspândire până la nivelul craniului facial și spațiile celulare profunde. A – secțiune la nivelul arcadei zigomatice; B – secțiune la nivelul C₂. Aria de răspândire a aerului. 1 – spațiile celulare interpteroide; 2 – emfizem al țesutului subcutanat la nivelul craniului facial; 3 – limba; 4 – epiglota; 5 – mandibula; 6 – gaz în spațiul celular retrofaringian; 7 – răspândirea gazului în lojele musculare cervicale posterioare; 8 – structuri conjunctivo-fibroase ce limitează spațiile celulare parafaringiene.

Fig. 1 CT image. Spread of subcutaneous emphysema to the facial skull and deep cellular spaces. A – section at the level of the zygomatic arch; B – section at the level of C₂. Range of air spreading. 1 – interpterygoid cellular spaces; 2 – subcutaneous tissue emphysema at the level of the facial skull; 3 – tongue; 4 – epiglottis; 5 – mandible; 6 – gas in the retropharyngeal cellular space; 7 – gas spread into the posterior cervical muscle spaces; 8 – conjunctive-fibrous structures limiting parapharyngeal cellular spaces.

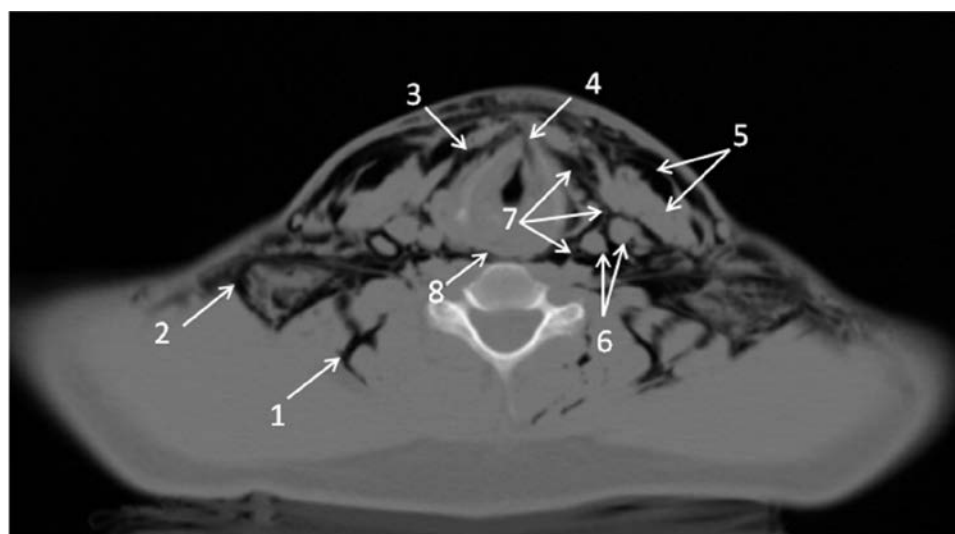


Fig. 2 Secțiune CT la nivelul leziunii de trahee. Aria de răspândire a aerului a cuprins spațiile celulare anterioare și posterioare ale gâtului, inclusiv, cu ușurință s-a propagat de-a lungul pachetelor vasculonervoase. 1 – răspândirea gazului în lojele musculare cervicale posterioare; 2 – emfizem pe traiectul plexului cervical; 3 – spațiul celular pretraheal; 4 – nivelul leziunii; 5 – m. sternocleidomastoidian și gaz în teaca sa; 6 – a. carotidă com. și v. jugulară int.; 7 – emfizem visceral circular; 8 – spațiul celular retrovisceral.

Fig. 2 CT section at the level of tracheal lesion. Range of air spread involved anterior and posterior cellular spaces of the neck, that also spread easily along neurovascular complexes. 1 – gas spread to posterior cervical muscle spaces; 2 – emphysema on cervical plexus pathway; 3 – pretraheal cell space; 4 – lesion level; 5 – sternocleidomastoid muscle and gas in its sheath; 6 – carotid artery and internal jugular vein; 7 – circular visceral emphysema; 8 – retrovisceral cellular space.

Continuitatea țesutului celular lax pe traiectul formațiunilor anatomice (de-a lungul plexului cervical și al vaselor subclaviculare), a condus la propagarea gazului din triunghiul lateral al gâtului spre cavitatea axilară (Figura 3).

The adherence of the main neurovascular sheath complex of the neck to the posterior wall of the sternocleidomastoid muscle sheath caused emphysema of the muscle sheath and contrasting of the blunt Gruber retrosternocleidomastoid sac [4].

Se vizualizează propagarea gazului din triunghiul lateral al gâtului în cavitatea axilară prin intermediul țesutului celular lax, ce acompaniază plexul brahial și vasele subclaviculare. Spațiul celular paravazal al arterei subclaviculare, pe traiect și circular, contrastează formațiunea anatomică.

Figura 3B demonstrează continuitatea comunicării prin emfizemul spațiilor celulare subpectorale superficial și profund. Cu toate că *fascia coracoclavicostalis* posedă o densitate pronunțată, fenomenul în cauză s-a răspândit până la acest nivel.

Imaginea demonstrează răspândirea emfizemului și, respectiv, comunicarea dintre spațiile celulare subpectorale superficial și profund, în pofida faptului că fascia din această regiune (*coracoclavicostalis*), după cum s-a menționat, este bine dezvoltată.

Aderarea tecii pachetului vasculonervos principal al gâtului la peretele posterior al tecii mușchiului sternocleidomastoidian, a dus la emfizemul tecii mușchiului și contrastarea sacului cec retrosternocleidomastoidian Gruber [4].

Spațiile celulare ale cavității toracelui, fiind împărțite în parietale, anterioare și posterioare, sunt valabile în cazul propagării colecțiilor lichidiene, iar în cazul pneumomediastinului, cât și a emfizemului parietal, acest fenomen nu este posibil.

Propagarea colecțiilor purulente și lichidiene în unele spații celulare ale toracelui (parapleural, mediastinal anterior și posterior), are un caracter localizat, pe când în cazul emfizemului, are un caracter difuz.

Decolarea pleurei parietale din cauza emfizemului tensionat, s-a produs la nivelul domului pleural datorită prezenței unui strat adipos bine pronunțat.

Fenomenul a continuat parietal posterior, mai pronunțat fiind prevertebral, segment extins până la nivelul liniilor axilare posterioare. Anterior nu poate avea loc detașarea, din cauza absenței sau dezvoltării slabe a țesutului prepleural și concreșterea intimă cu mușchiul transvers al toracelui.

Formațiunea cu nr. 10 din figura 3B, indică continuitatea fasciei omoclaviculare în fascia retrosternală, prezentă în acest caz, care limitează, la rândul său, spațiul celular retrosternal, limitat, din anterior, de fascia endotoracică. Traiectul structurii vizate este transversal și conturează spațiul menționat.

Continuitatea țesutului adipos de-a lungul axului longitudinal al formațiunilor anatomice din mediastinul anterior a permis, cu ușurință, instalarea pneumomediastinului tensionat. Spațiul celular pretraheal nu are limită inferioară; el, cu ușurință, continuă pe parcursul tecii fasciale a aortei descendente, hilul pulmonar și esofag. Continuitatea acestor spații celulare a condus la instalarea pneumotoracelui printr-o leziune pleurală cu disecție de aer de-a lungul tecii bronhovasculare (efectul Macklin), sau prin microperforații care nu sunt clinic aparente [3].

Deci, prezența neîntreruptă a țesutului adipos de-a lungul axei longitudinale a structurilor anatomice din mediastinul anterior, a favorizat instalarea cu ușurință a pneumomediastinului tensionat. Spațiul celular pretraheal fiind delimitat, inferior, de către o foiță fascială cribroasă (trecerea retrosternală a lamelei parietale în cea viscerală a fasciei endocervicale), comunică cu ușurință, pe traiectul aortei descendente și esofagului, cu spațiile celulare ale mediastinului.

The cellular (parietal, anterior and posterior) spaces of the chest cavity allow the propagation of the fluid but not air collections, as in the case of pneumomediastinum and parietal emphysema.

The propagation of purulent and fluid collections in some cellular areas of the thorax (parapleural, anterior and posterior mediastinal) has a localized character, while in the case of emphysema it has a diffuse character.

The detachment of the parietal pleura caused by tension emphysema occurred at the level of the pleural dome due to the presence of a well pronounced fatty layer.

The phenomenon continued posteriorly and parietally, being more pronounced prevertebrally, and the segment extended to the posterior axillary lines. No anterior detachment can take place due to the absence or weak development of the prepleural tissue and intimate concrescence with the transverse thoracic muscle.

Formation no. 10 in Figure 3B shows the continuity of the omoclavicular fascia in the retrosternal fascia, present in this case, which limits the retrosternal cellular space, bounded from above by the endothoracic fascia. The trajectory of the structure concerned is transverse and outlines the space referred.

The continuity of the adipose tissue along the longitudinal axis of the anatomical formations of the anterior mediastinum allowed tension pneumomediastinum to occur. The pretracheal cell space has no inferior limit, it easily continues over the fascial sheath of the descending aorta, pulmonary hilum and esophagus. The continuity of these cellular spaces caused cellular pneumothorax through a pleural injury with air dissection along the bronchovascular sheath (Macklin effect) or microperforations that are not clinically apparent [3].

Thus, the uninterrupted presence of the adipose tissue along the longitudinal axis of the anatomical structures in the anterior mediastinum favored tension pneumomediastinum to easily occur. The pretracheal cell space, being bordered inferiorly by a rough fascial sheet (the retrosternal passage of the parietal lamella into the visceral lamella of the endocervical fascia) communicates easily along the descending aorta and esophagus with the mediastinal cellular spaces.

Paraesophageal cellular space contrasting is not observed because the fascial sheath of the organ is poorly pronounced. In the paraaortic space, bounded by the mediastinal fasciae, the emphysema is not obvious because the fascial septa are fixed along the aorta path (Figure 3).

The way the mediastinal cellular space emphysema travels on the path of anatomical formations towards the abdominal path occurs due to the presence of minor amounts of lax cellular tissue and the continuity of fascial sheaths.

The continuity of the fascial cylinder along the abdominal aorta participates in the formation of the fascial sheath of the renal pedicle, visualized by contrasting the emphysema continuity on the trajectory of renal vessels. It is noted that emphysema is located only bilaterally from the aorta and had no tendency to spread circularly (Figure 4).

Therefore, the penetration of gas from the mediastinal cellular spaces into the retroperitoneal space occurs due to the

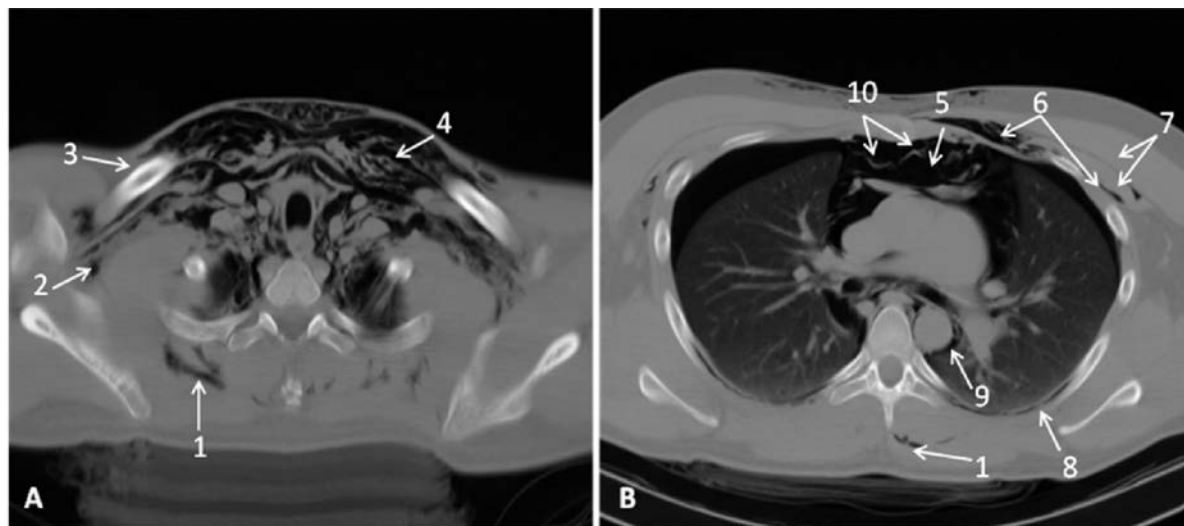


Fig. 3 A – secțiune CT la nivelul 1/3 medie a claviculei; B – secțiune CT la nivelul hilului pulmonar. Aria de răspândire a aerului a cuprins spațiile celulare anterioare, posterioare și laterale ale gâtului, inclusiv, cu ușurință, s-a propagat de-a lungul plexului cervical, spre cavitatea axilară. Contrastarea circulară a spațiului celular paraaortal. 1 – răspândirea gazului în lojele musculare dorsale; 2 – emfizem pe traiectul vaselor subclaviculare spre cavitatea axilară; 3 – clavicula; 4 – sacul cec retrosternocleidomastoidian (Gruber); 5 – pneumomediastinum; 6 – spațiile celulare subpectorale, superficial și profund; 7 – mm. pectorali; 8 – contrastarea spațiului parapleural; 9 – spațiul celular paraaortal; 10 – continuitatea fasciei coracoclavicostale, ce limitează spațiul retrosternal.

Fig. 3 A – CT section at the level of 1/3 average of the clavicle; B – CT section at the level of the hilum of the lung. The range of air spread comprised anterior, posterior and lateral cellular spaces of the neck, it also easily spread throughout the cervical plexus to the axillary cavity. Circular paraaortic cellular space contrasting. 1 – gas spread in dorsal muscle spaces; 2 – emphysema on subclavian vessels pathway toward the axillary cavity; 3 – clavicle; 4 – blunt retrosternocleidomastoid sac (Gruber); 5 – pneumomediastinum; 6 – superficial and deep subpectoral cellular spaces; 7 – pectoral muscles; 8 – parapleural space contrasting; 9 – paraaortic cellular space; 10 – continuity of coracoclavicostal fascia, that limits the retrosternal space.

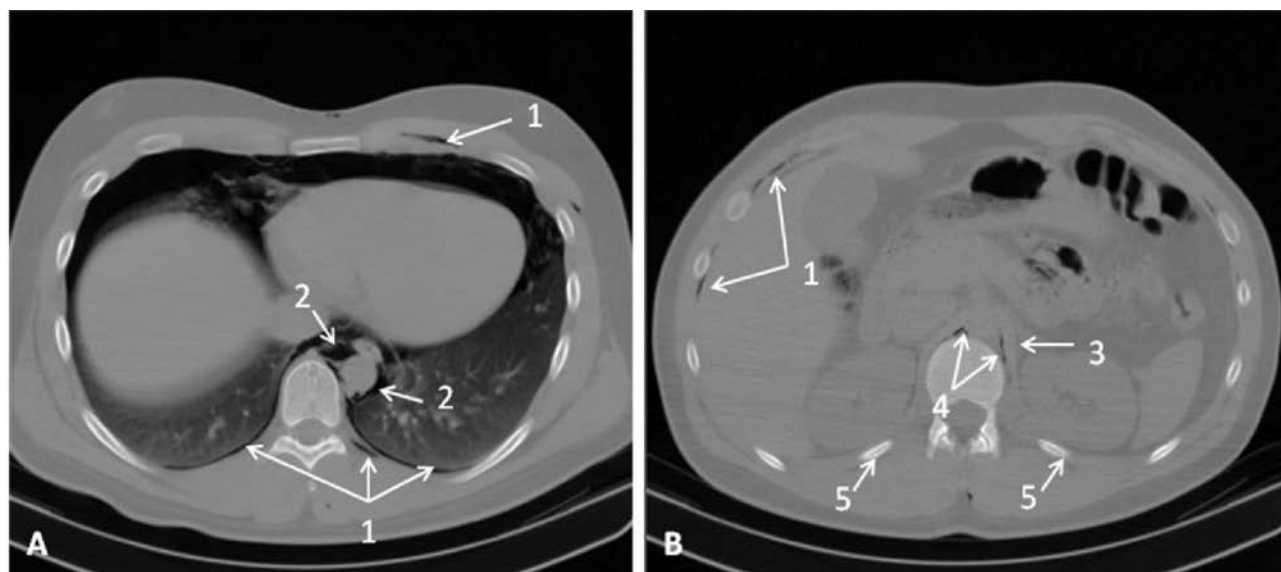


Fig. 4 A – secțiune CT la nivelul joncțiunii esofago-gastrice; B – secțiune CT la nivelul Th₁₂. Aria de răspândire a aerului a cuprins spațiile celulare paraperitoneale. 1 – răspândirea gazului în *textus cellulosus retroperitonealis*, inclusiv, se determină gaz sub *fascia endoabdominalis*; 2 – contrastarea circulară a spațiului celular paraaortal – mediastinul abdominal; 3 – *artera renalis*; 4 – răspândirea gazului pe traiectul vaselor renale; 5 – coasta XII.

Fig. 4 A – CT section at the level of esophageal gastric junction; B – CT section at the level of Th₁₂. Range of air spread involved the paraperitoneal cellular spaces. 1 – gas spreading in *textus cellulosus retroperitonealis*, it being also determined under *fascia endoabdominalis*; 2 – circular contrasting of paraaortic cellular space – abdominal mediastinum; 3 – renal artery; 4 – gas spread along renal vessels; 5 – XII rib.

Contrastarea spațiului celular paraesofagian nu este observată, deoarece teaca fascială a organului, ca atare, nu este evidențiată pe traiect, iar spațiul celular paraaortal fiind limitat de fasciile mediastinale. Septurile fasciale, care se fixează pe traiectul aortei, nu permit dezvoltarea emfizemului circular paraaortal.

Contrastarea spațiului celular paraesofagian nu se observă din cauza unei teci fasciale slab pronunțate a organului. În spațiul paraaortal, delimitat de fasciile mediastinale, emfizemul nu se evidențiază din motivul prezenței unor septuri fasciale (Figura 3).

Calea de parcurgere a emfizemului din spațiile celulare mediastinale pe traiectul formațiunilor anatomice spre calea abdominală, are loc datorită prezenței unei cantități neînsemnate de țesut celular lax, precum și continuității tecilor fasciale.

Continuitatea cilindrului fascial de-a lungul aortei abdominale participă și la formarea învelișului fascial al pediculului renal, fapt bine vizualizat prin contrastarea continuității emfizemului pe traiectul vaselor renale. Se observă că emfizemul este localizat doar bilateral de aortă și nu a avut tendință de propagare circulară (Figura 4).

Așadar, pătrunderea gazului din spațiile celulare mediastinale în spațiul retroperitoneal are loc datorită continuității tecilor fasciale și a prezenței unei cantități neînsemnate de țesut celular lax.

Discuții

Leziuni grave ale regiunii cervicale anterioare ca urmare a traumelor din copilărie sunt observate rar. Poziția înaltă a laringelui, mandibula relativ mai mare, gâtul relativ scurt la copil, protejează laringele și traheea [1]. De asemenea, mobilitatea și plasticitatea structurilor căilor respiratorii la copii le face mai puțin predispuse la fracturi și, astfel, se reduce gravitatea prejudiciului [9].

Traumatismele închise ale gâtului pot duce la o gamă largă de leziuni la nivelul laringelui, traheei sau al ambelor organe. Rănirea altor structuri din regiunea gâtului include coloana cervicală, esofagul, vasele și nervii [1, 9].

Traumatismul traheobronșic constituie o afecțiune rară și, totodată, potențial letală; ea rezultă din traumatismul contondent sau penetrant al toracelui, sau în traumatismele gâtului și, ca urmare, au diferite manifestări clinice [2]. Acestea, includ semne de leziune ale țesuturilor moi (de exemplu, hiperemie, echimoze, tumefiere, durere) ale gâtului anterior, emfizem subcutanat, pneumomediastin sau deformarea reperelor cartilajinoase [2, 9].

În pofida faptului că pneumomediastinul și emfizemul spațiilor celulare, apărut în urma traumatismului toracic sever contondent sau traumatismului cervical, este adesea considerat drept un indicator de prejudiciu aerodigestiv grav, un prejudiciu de tract aerodigestiv major este stabilit la aproximativ 7% dintre pacienții cu traumatism contondent pneumomediastinal [8]. Sunt recomandate radiografia și examinări endoscopice pentru a investiga pacienții cu traumatisme aerodigestive [9].

Radiografiile posterioare și laterale sunt, de obicei, utile pentru diagnosticul de pneumomediastin; radiografiile toraci-

continuity of fascial sheaths and presence of a minor amount of lax cellular tissue.

Discussion

Serious anterior neck injuries from childhood trauma are rare. The high position of the larynx, the relatively larger mandible, and the shorter neck of a child protect the larynx and trachea airway [1]. Also, the mobility and the pliability of the paediatric airway structures make it less prone to fractures and thus reduce injury severity [9].

Blunt trauma to the neck can result in a wide range of injuries to the larynx, trachea, or both. Injuries to other structures in the neck include the cervical spine, esophagus, vascular, and nerves [1, 9].

Tracheobronchial injury, a rare but potentially fatal condition, results from blunt or penetrating chest or neck trauma and has different clinical signs [2]. These include signs of soft tissue injury (e.g., redness, ecchymosis, swelling, tenderness) to the anterior neck, subcutaneous emphysema, pneumomediastinum or deformity to the cartilaginous landmarks [2, 9].

Despite the fact that pneumomediastinum and subcutaneous emphysema following severe blunt thoracic or cervical trauma is often considered an indicator of serious aerodigestive injury, a major aerodigestive tract injury is seen in approximately 7% of patients with blunt trauma pneumomediastinum [8]. Radiographic and endoscopic studies are recommended to evaluate patients for the aerodigestive injuries [9].

Anterior and lateral radiographs are usually helpful for diagnosis of pneumomediastinum, as posteroanterior chest radiographs typically demonstrate a radiolucent line between the left heart border and the mediastinal pleura [10].

However, radiographic imaging may not be as accurate in assessment of the severity and extent of injury. CT scan has high precision in identifying patients with a high likelihood of serious aerodigestive tract injury, also in visualizing the level of rupture and its consequences with respect to the pulmonary parenchyma [4, 7].

In the present case, the initial physical examination showed important cervicofacial and thoracic subcutaneous emphysema. The chest radiograph and thoracic CT confirmed these clinical findings and revealed the area of gas spreading inbetween cellular spaces in cranial and abdominal directions, as well as the communication degree between them.

Complementary diagnostic procedures hence recommend (microlaryngoscopy, bronchoscopy, esophagoscopy) are often performed for the evaluation of all pneumomediastinum patients to exclude a major aerodigestive tract injury [8, 10].

However, the efficacy of such testing in otherwise stable patients with pneumomediastinum is controversial [10].

It has been hypothesized that pneumomediastinum after blunt trauma in clinically stable patients is rarely associated with significant underlying injury [8].

The clinical significance of isolated pneumomediastinum in the stable blunt trauma patient remains unclear. This leads to significant challenges in the management of the following patients: in certain cases, pneumomediastinum may represent an indicator of severe thoracic injury, although in other instan-

ce posterioare demonstrează, în mod tipic, o linie radiotransparentă între granița inimii stânga și pleura mediastinală [10].

Cu toate acestea, imaginea radiografică nu poate fi la fel de exactă în evaluarea gravității și amplitudinii traumatismului. Scanarea CT este de o precizie înaltă privind identificarea pacienților gravi, cu un risc ridicat de accidentare a tractului aerodigestiv; de asemenea, în vizualizarea nivelului de ruptură și consecințelor ei, referitoare la parenchimul pulmonar [4, 7].

În cazul de față, examenul fizic inițial a constatat emfizem cervicofacial și subcutanat toracic important. Radiografia toracică și CT cranio-cervico-toracică a confirmat aceste constatări clinice și a relevat aria de răspândire a gazului prin spațiile celulare în sens cranio-abdominal, precum și gradul de comunicare între ele.

Prin urmare, proceduri recomandate de diagnosticare complementară (microlaringoscopie, bronhoscopie, esofagoscopie) sunt, de multe ori, efectuate pentru evaluarea tuturor pacienților cu pneumomediastin, pentru a exclude un traumatism major al tractului aerodigestiv [8, 10].

Cu toate acestea, eficacitatea unor astfel de examinări la pacienți stabili cu pneumomediastin este controversată [10].

Astfel, a fost emisă ipoteza că pneumomediastinul, după un traumatism contondent la pacienți stabili clinic, este rareori asociat cu o traumă de bază semnificativă [8].

Semnificația clinică a pneumomediastinului izolat, la un pacient cu traumatism contondent stabil, rămâne neclară. Acest lucru duce la provocări semnificative în gestionarea următorilor pacienți: în anumite cazuri, pneumomediastinul poate reprezenta un vestitor de prejudiciu toracic sever, deși, în alte cazuri, ar putea nici să nu fie leziuni aerodigestive [8, 10].

În cazul de față, au existat dovezi clinice de afectare aerodigestivă (de exemplu, dispnee, disfonie, durere toracică), astfel, încât testele suplimentare de diagnostic nu au fost necesare pentru determinarea prezenței prejudiciului aerodigestiv. Amploarea și gravitatea leziunii aerodigestive a determinat conduita definitivă a pneumomediastinului rezultat din traumatism contondent la pacientul dat. Managementul conservator constă în monitorizarea pacientului în unitatea de terapie intensivă, în administrarea de oxigen umidificat și antibiotic, cu condiția că acesta este stabil hemodinamic și nu are semne clinice de afectare a tractului aerodigestiv [8].

S-a constatat că pneumomediastinul fără pneumotorace, adesea poate fi tratat conservator. Cu toate acestea, debutul pneumomediastinului masiv și pneumotoraxului poate necesita traheotomie și tub toracostomic, ca tratament inițial [10]. Pneumomediastinul, cu prezența manifestărilor clinice sugestive pentru leziunile traheobronșice, confirmate prin teste de diagnostic, poate necesita traheostomie sau repararea primară a leziunii, cu posibilă stentare [1, 8, 10].

Concluzii

Pacientul cu pneumomediastin după un traumatism contondent la nivelul gâtului, fără alte leziuni identificate și hemodinamic stabil, poate beneficia doar de monitorizare în unitatea de terapie intensivă, fără explorări invazive sau imagistice repetate.

Obiectivele unui astfel de management ar fi evitarea teste-

ces, there may actually be no aerodigestive injury present [8, 10].

In the present case, there was no clinical evidence of aerodigestive injury (e.g. dyspnea, chest pain, shortness of breath), so further diagnostic testing was not necessary for determining the presence of aerodigestive injury. The extent and severity of aerodigestive injuries determine the definitive management of pneumomediastinum resulting from blunt trauma in patients. Conservative management consisting of intensive care unit observation, humidified oxygen and antibiotic has been suggested in patients who are hemodynamically stable and have no clinical signs of aerodigestive tract injury [8].

It has been stated that pneumomediastinum without pneumothorax often can be treated conservatively; however, the onset of massive pneumomediastinum and pneumothorax may require both tracheotomy and tube thoracostomy as initial treatment [10]. Pneumomediastinum with the presence of clinical findings regarding tracheobronchial injuries, confirmed by diagnostic testing, may require tracheostomy or primary repair of the injury with possible stenting [1, 8, 10].

Conclusions

A hemodynamically stable patient with pneumomediastinum after a blunt neck trauma, with no other injuries identified, may be subjected only to observation in intensive care unit without repeated imaging or invasive tests.

The management objectives focus on limiting unnecessary tests, at the same time ensuring that significant aerodigestive injuries are not omitted. CT scanning is valuable in determining patients who can be safely observed and who need further evaluation for pneumomediastinum.

The above-mentioned case, via CT data, clearly demonstrates the degree of communication of the cellular spaces between regions, which can not be neglected in septicopurulent complications. The continuity and communications of cellular spaces are relatively free, being different in age and gender groups, as well as from case to case.

This clinical case focuses once again on the possible ways of spread of pus or gas through the cellular spaces of adjacent regions, namely the mediastinal cellular spaces, neck and facial regions. However, gas has a much higher coefficient of propagation on the trajectory of fasciae and aponeuroses, in comparison to pathological fluids and blood.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

All the authors participated equally in the management and presenting the clinical case.

lor inutile, asigurând, în același timp, că leziunile aerodigestive semnificative nu sunt trecute cu vederea. Scanarea CT este de mare valoare în selectarea pacienților care pot fi observați în condiții de siguranță și a celor care au nevoie de o evaluare suplimentară pentru pneumomediastin.

Cazul sus-menționat, datorită imaginilor CT, demonstrează clar gradul de comunicare a spațiilor celulare dintre regiuni, ceea ce nu este de neglijat în cazul complicațiilor septicopurulente. Continuitatea și comunicările spațiilor celulare sunt relativ libere, ele diferă în grupurile de vârstă și sex, precum și de la caz la caz.

Cazul clinic respectiv, o dată în plus, pune accentul pe căile posibile de difuzare a supurațiilor sau gazelor prin spațiile celulare ale regiunilor adiacente. Este vorba, în situația dată, despre spațiile celulare ale mediasinului, regiunilor cervicală și facială. Cu toate acestea, gazele au un coeficient de propagare pe traiectul fasciilor și aponeurozelor mult mai ridicat, în comparație cu lichidele patologice și sângele.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Autorii au participat în mod egal la gestionarea și prezentarea cazului clinic dat.

Referințe / references

1. Claes I., Van Schil P., Corthouts B., Jorens P. Posterior tracheal wall laceration after blunt neck trauma in children: a case report and review of the literature. *Resuscitation*, 2004; 63: 97-102.
2. Marathe U., Tran L. Pediatric neck trauma causing massive subcutaneous emphysema. *J. Trauma*, 2006; 61: 440-3.
3. Palmese S., Carbone D., Muoio R., Scarano D., Odierna I., Scibilia A. *et al.* The Macklin effect in the etiology for pneumomediastinum in chest trauma. *Recenti Prog. Med.*, 2008; 99: 458-60.
4. Horowitz I., Hirshberg A., Freedman A. Pneumomediastinum and emphysema following surgical extraction of mandibular third molars: three case reports. *Oral Surg.*, 1987; 63: 25-8.
5. Shine N., Sader C., Coates H. Cervicofacial emphysema and pneumomediastinum following pediatric adenotonsillectomy: a rare complication. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2005; 69: 1579-82.
6. Almog Y., Mayron Y., Weiss J., Lazar M., Avrahami E. Pneumomediastinum following blowout fracture of the medial orbital wall: a case report. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.*, 1993; 9: 289-91.
7. Dissanaik S., Shalhub S., Jurkovich G. The evaluation of pneumomediastinum in blunt trauma patients. *J. Trauma*, 2008; 65: 1340-5.
8. Neal M., Sippey M., Gaines B., Hackam D. Presence of pneumomediastinum after blunt trauma in children: what does it really mean? *J. Pediatr. Surg.*, 2009; 44: 1322-7.
9. Losek J., Tecklenburg F., White D. Blunt laryngeal trauma in children: case report and review of initial airway management. *Pediatr. Emerg. Care*, 2008; 24: 370-3.
10. Chapdelaine J., Beaunoyer M., Daigneault P., Bérubé D., Bütter A., Ouimet A. *et al.* Spontaneous pneumomediastinum: are we over-investigating? *J. Pediatr. Surg.*, 2004; 39: 681-4.



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1
www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

Hemoptizie în perioada postpartum

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2*}, Oxana Munteanu¹, Eugenia Scutaru¹, Vladimir Vataman³

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, USMF „Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova.

²Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

³Catedra de morfopatologie, USMF „Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Doina Rusu, dr. șt. med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: doina.rusu@usmf.md

Pacientă de 26 de ani, la a 6-a lună postpartum a fost internată în clinica pneumologie pentru hemoptizii repetate, junghi toracic și febră 39°C. Pulmonar pe dreapta, subscapular, submatitate și murmur vezicular diminuat.

La vârsta de 23 ani, după un avort spontan, diagnosticată cu molă hidatiformă, pentru care a urmat 7 serii de chimioterapie cu metotrexat. În următoarele 12 luni, prin măsurători repetate, nu au fost înregistrate valori serice crescute de gonadotropină corionică umană (HCG, *human chorionic gonadotropin*). Ulterior, survine sarcina, finalizată prin nașterea la termen a unui copil sănătos. Toată perioada postpartum prezintă eliminări vaginale sanguinolente. La a 4-a lună postpartum, prin raclat uterin, celulele tumorale nu au fost confirmate. În aceeași perioadă a apărut și primul episod de hemoptizie.

Întrebări:

- 1) Care sunt modificările de pe radiografia și CT toracelui? (Figurile 1, 2)
- 2) Considerând datele anamnestice și tabloul radiologic, care ar fi cel mai probabil diagnostic?
- 3) Ce investigații recomandați pentru confirmarea diagnosticului?
- 4) Care este tratamentul și prognosticul acestei maladii?

A postpartum hemoptysis

Victor Botnaru¹, Doina Rusu^{1,2*}, Oxana Munteanu¹, Eugenia Scutaru¹, Vladimir Vataman³

¹Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova.

²Institute of Phthisiopneumology “Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova.

³Chair of pathological morphology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Doina Rusu, MD, PhD, assoc. prof.

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: doina.rusu@usmf.md

A 26-year-old woman, at 6-th month postpartum, was admitted to the pulmonology department for repeated hemoptysis, chest pain, fever 39°C. Dullness and decreased vesicular murmur were detected on the lower right pulmonary area. Her medical history revealed a molar pregnancy with abortion at age of 23. A chemotherapy with methotrexate was performed. Serial testing of β -HCG (HCG, *human chorionic gonadotropin*) serum concentrations for next 12 months revealed normal values. A pregnancy occurred after and she delivered a healthy baby. Throughout the postpartum period the patient presented vaginal bleeding. At the 4-th month postpartum the uterine curettage was performed and tumor cells were not detected. At this time appeared first episode of hemoptysis.

Questions:

- 1) What are the changes on chest X-ray and chest CT? (Figures 1 and 2)
- 2) Considering history and imaging, which is the most likely diagnosis?
- 3) What examinations would you suggest for confirmation of the disease?
- 4) What are the treatment and the prognosis of the disease?

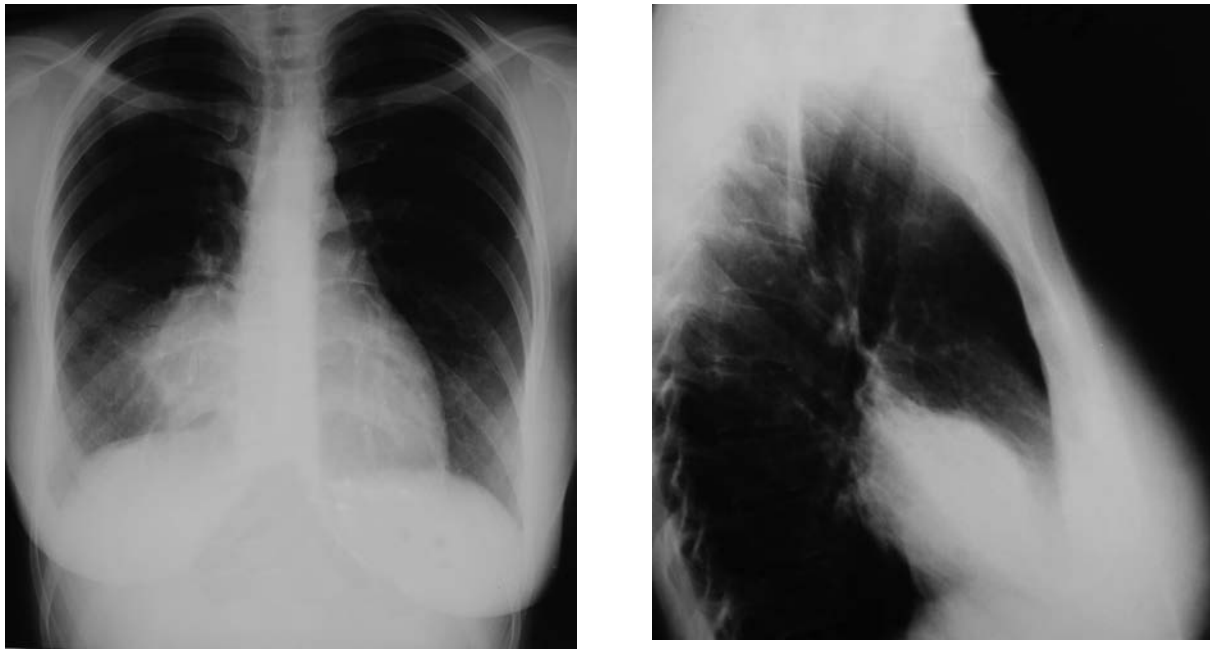


Fig. 1 Radiografia toracelui.
Fig. 1 Chest X-ray.

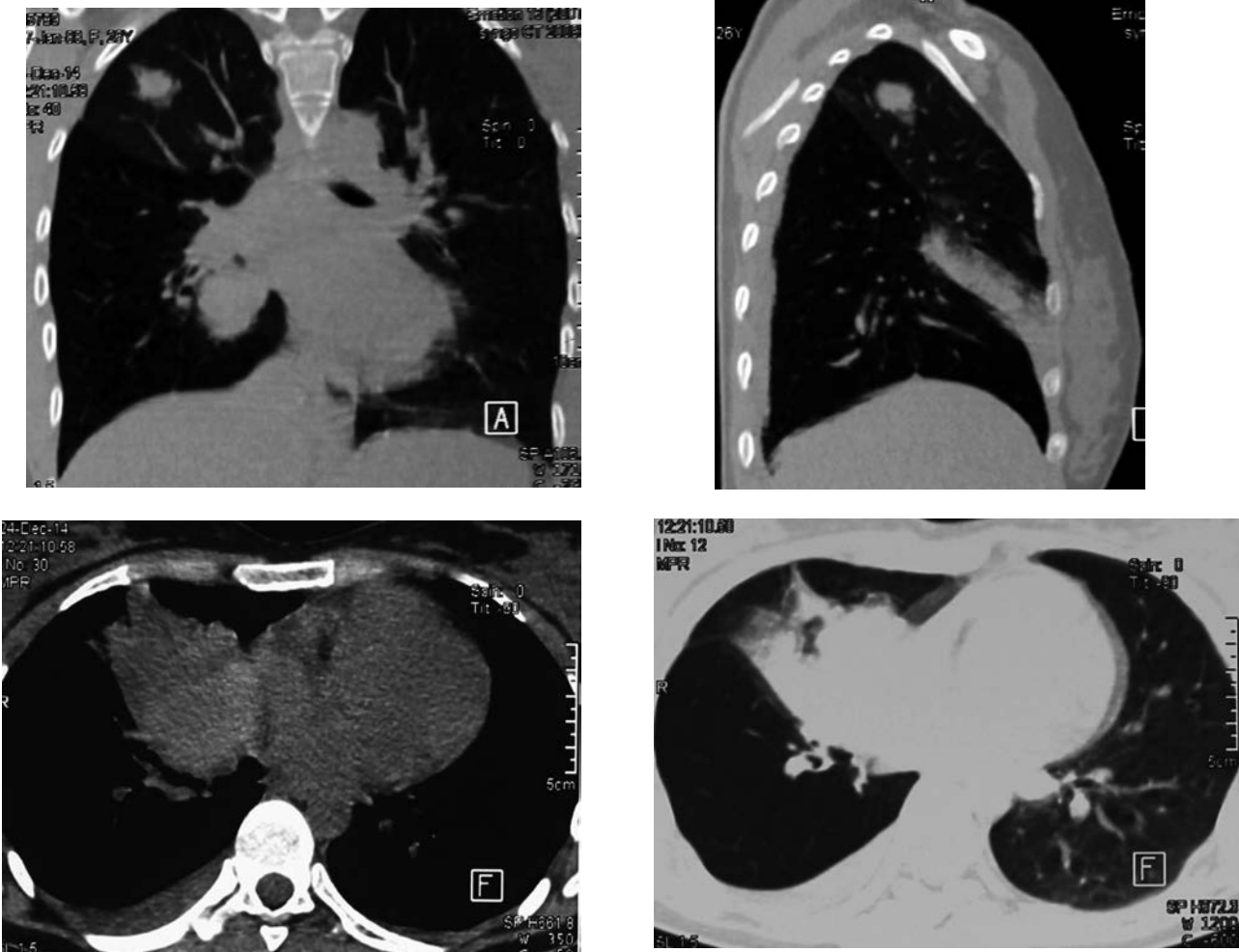


Fig. 2 CT toracelui.
Fig. 2 Chest CT.

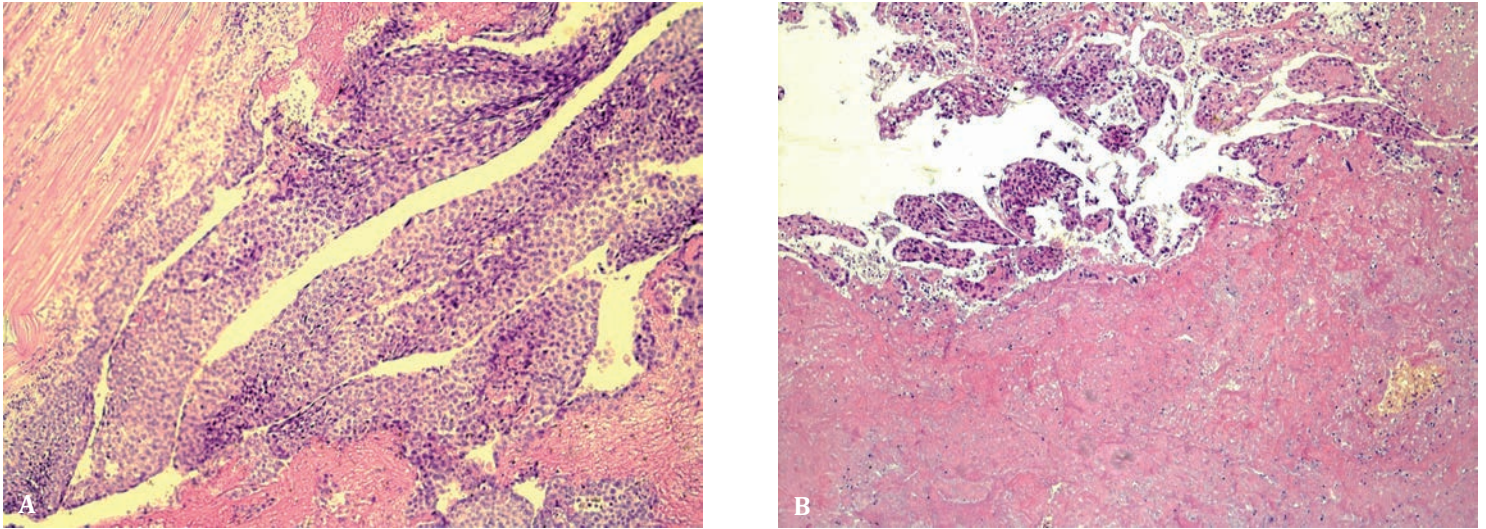


Fig. 3 Aspecte microscopice ale coriocarcinomului (din colecția conf. V. Vataman) A – creșterea infiltrativă a coriocarcinomului (celule citotrofoblastice și sincițiotrofoblastice) în miometru. B – embol mixt trombo-celular în lumenul arterei pulmonare cu celule tumorale de coriocarcinom și mase trombotice (colorație HE, $\times 200$)

Fig. 3 Microscopic aspects of choriocarcinoma (from personal collection of assoc. prof. V. Vataman). A – myometrium invasion by choriocarcinoma cells (cytotrophoblastic and syncytiotrophoblastic cells). B – pulmonary artery embolism with mixed choriocarcinoma cells and thrombotic masses (HE staining, $\times 200$).

Răspunsuri:

- 1) Radiografia toracelui pune în evidență o opacitate sferică în S2 dreapta și o opacitate neregulată în segmentele lobului mediu, de o intensitate variabilă, de la sticlă mată până la intensitate costală. În incidența laterală, se poate suspecta colecția lichidiană interlobară. CT toracic confirmă în S2 pe dreapta nodul pulmonar cu dimensiunile 1,5 x 2,0 cm, cu halou în „sticlă mată”. Este certificată colecția lichidiană atât în scizura interlobară, cât și liberă, în cavitatea pleurală, suspectată de a fi sânge.
- 2) Coriocarcinomul metastatic pulmonar. Coriocarcinomul, forma malignă și cea mai agresivă dintre tumorile gestaționale trofoblastice, se asociază cu antecedente de molă (în 50% dintre cazuri), istoric de avort (25%), naștere la termen (20%) și sarcină ectopică (5%). Metastazele apar precoce în plămâni (75%), vagin (15%), ficat și creier (10%), de obicei, prin diseminare hematogenă [6]. Elementele sugestive de diagnostic sunt:
 - a) sarcina în curs sau recentă;
 - b) pierderile hemoragice vaginale după mola veziculară, avort sau graviditate normală.
 Hemoragia intratoracică, hemoptizia, dispneea, durerea toracică, epanșamentul pleural hemoragic sunt manifestările extinderii pulmonare [2, 4].
- 3) Măsurarea β -HCG (subunitatea specifică a HCG). Titru sporit sau în creștere al β -HCG este un marker foarte sensibil și specific. HCG este un hormon produs, în mod normal, de placenta și, în mod aberant, de unele tumori cu celule germinale, printre care mola hidatiformă, coriocarcinomul [1]. În cazul pacientei prezentate, la a 4-a lună postpartum nivelul β -HCG atingea 19.000 mUI/ml (N 0-2,7 mUI/ml), iar la a 6-a lună postpartum, nivelul β -HCG a fost de 1.000.000 mUI/ml. Histeroscopia

Answers:

- 1) The chest X-ray shows a spherical S2 opacity and middle right lobe irregular opacity with variable intensity, from ground glass to high intensity. An interlobar effusion is suspected. Chest CT also highlighted a nodule on right S2 (1.5 x 2 cm), with ground glass halo. Fluid collection, suspected to be blood, is confirmed both in interlobar fissure and pleural cavity.
- 2) Secondary lung choriocarcinoma. Choriocarcinoma, a malignant and the most aggressive gestational trophoblastic neoplasia (GTN), is associated with a history of hydatidiform mole (50% of cases), history of abortion (25%), normal pregnancy (20%) or ectopic pregnancy (5%). Metastases occur early in the lungs (75%), vagina (15%), liver and brain (10%), usually by hematogenous dissemination [6]. Suggestive for diagnosis are:
 - a) current or recent pregnancy;
 - b) vaginal bleeding after hydatidiform mole, abortion or normal pregnancy.
 Intrathoracic haemorrhage, hemoptysis, dyspnea, chest pain, pleural effusion of blood are manifestations of lung involvement [2, 4].
- 3) Identification of high or rising serum titers of β -HCG (a specific HCG subunit) is a very specific and sensitive marker. HCG is produced normally by the placenta and aberrantly by some germ cell tumors, including hydatidiform mole, choriocarcinoma [1]. In presented case, at the 4th month postpartum β -HCG level were 19,000 mIU/ml (N 0-2.7 mIU/ml) with subsequent rising to 1,000,000 mIU/ml at the 4th month postpartum. Hysteroscopy can identify uterine lesions not revealed by ultrasound, and Doppler usually detects the tumor hypervascularisation. MRI is useful for recognition of

ar putea identifica leziunile uterine care nu pot fi apreciate ecografic, iar examenul Doppler determină hipervascularizarea tumorii. Tomografia prin RMN este utilă pentru stabilirea penetrării miometrului. Radiografia pulmonară relevă pleurezie secundară hemoragiilor din metastazele pulmonare. CT și tomografia prin RMN cerebral, USG hepatică sunt recomandate pentru identificarea metastazelor. Examenul histologic după biopsierea tumorii poate fi neconcludent datorită necrozelor și hemoragiilor multiple [2-4].

În cazul prezentat, din biopsia transbronșică au fost evidențiate celule neoplazice. Ecografic, au fost identificate și alte focare metastatice în splină, ficat, rinichi.

- 4) Tratamentul coriocarcinomului este bazat, mai mult, pe diagnosticul clinic decât pe cel histologic. Această boală este una pentru care se acceptă inițierea tratamentului oncologic în baza valorilor unui marker tumoral, β -HCG, fără confirmări obligatorii histologice. Terapia cu citostatice reprezintă tratamentul de elecție pentru coriocarcinom. Chirurgia are un rol redus, de urgență, sau de chirurgie de salvare pentru boala chimiorezistentă. Coriocarcinomul este radiorezistent. Radioterapia este, totuși, indicată în tratamentul metastazelor cerebrale. Prognosticul acestei maladii este estimat printr-un scor prognostic propus de OMS și FIGO (l. engl. *International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Prognosticul coriocarcinomului asociat unei sarcini „normale” este nefavorabil, în special, datorită diagnosticării întârziate și metastazărilor multiple [2, 5, 6].

myometrium penetration. Chest X-ray may reveal secondary pleural effusion, bleeding from lung metastases. CT and MRI of the brain, liver ultrasound are recommended to identify metastasis. Histological examination of tumor biopsy may be unconvincing due to multiple necrosis and hemorrhages [2-4].

In our patient, in the transbronchial biopsy were highlighted neoplastic cells. Ultrasound identified splenic, liver and kidneys metastasis.

- 4) Choriocarcinoma usual treatment is based on clinical diagnosis more than histology. Histological confirmation of tumor is not mandatory. The initiation of treatment can be based on the values of the tumor marker (β -HCG). Cytostatic therapy is the treatment of choice for choriocarcinoma. Prognostic factors play an important role for therapeutic strategy in GTN. Surgery completes the therapy: emergency surgery or rescue surgery for chemoresistant disease. Choriocarcinoma is radioresistant, however radiotherapy is indicated for the treatment of brain metastases. In order to evaluate the severity of the disease and the type of chemotherapy WHO (*World Health Organization*) and FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) risk factor scoring system are used. The outcome of choriocarcinoma after term pregnancy is generally unfavorable because of delayed diagnosis and metastasis [2, 5, 6].

Referințe / references

1. Baker V. Gestational trophoblastic disease. In: Abeloff MD, Armitage AO, eds. *Clinical oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2041-2050.
2. Brăila M., Bădulescu F., Bădulescu A. Boli trofoblastice gestaționale. În: Berceanu S., Bădulescu A., Brăila M., Bădulescu F. (eds). *Patologia tumorală genito-mamară*. București: Editura Didactică și Pedagogică R.A., 2000: 324-354.
3. Brătilă E., Ionescu C., Vlădescu C. *et al.* Gestational choriocarcinoma after term pregnancy: a case report. *Rom J Morphol Embryol*, 2015; 56 (1): 267-271.
4. Goldstein P., Berkowitz R. Gestational trophoblastic disease. In: Abeloff M. (ed). *Clinical oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2004: 2347-2368.
5. Kohorn E., Goldstein D., Hancock B. *et al.* Combining the staging system of the International Federation of Gynecology and Obstetrics with the scoring system of the World Health Organisation for Trophoblastic Neoplasia. Report of the Working Committee of the International Society for the Study of Trophoblastic Disease and International Gynecologic Cancer Society. *Int. J. Gyn. Cancer*, 2000; 10: 84-88.
6. Kudella A., Freedman R., Kavanagh J. Gestational trophoblastic tumors. In: Pazdur R. (ed). *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 8th ed. New York: CMP Oncology, 2004: 499-508.

RECENZIE DE CARTE

Aparatul de susținere și mișcare (vol. I)

(culegere de cursuri)

Sub redacția: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupașcu*

Tipografia Sirius, Chișinău, 2011, 264 p.

ISBN 978-9975-4222-4-6

Sistemul nervos central. Splanhnologie (vol. II)

(culegere de cursuri)

Sub redacția: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupașcu*

Tipografia Sirius, Chișinău, 2015, 340 p.

ISBN 978-9975-57-174-6

Sistemele cardiovascular, limfatic, nervos periferic și organele senzoriale (vol. III)

(culegere de cursuri)

Sub redacția: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupașcu*

Tipografia Sirius, Chișinău, 2015, 425 p.

ISBN 978-9975-57-178-4

Aceste culegeri de cursuri constituie o încercare reușită întreprinsă de autori în direcția îmbinării predării anatomiei tradiționale cu cea a anatomiei funcționale și clinice, supuse într-un tot necesităților actuale ale medicinei practice. Ele reprezintă rezultatul unui studiu practic de mai mulți ani și al unei vaste analize a literaturii de specialitate, asupra uneia dintre disciplinele de bază ale medicinei din cele mai vechi timpuri și până în prezent.

Valorificându-și experiența științifică și didactică acumulată de-a lungul anilor, cei ce au colaborat la elaborarea și pregătirea acestor volume pentru tipar și-au propus să pună la dispoziția diverselor categorii de cititori (studenți, rezidenți, medici practicieni) un instrument de lucru util în aprofundarea cunoștințelor și datelor acumulate anterior, oferindu-le un punct de sprijin, atât de necesar pentru desăvârșirea pregătirii lor profesionale.

Realizat de un colectiv de autori, constituit din cadre didactice care predau *Anatomia omului* în cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din

BOOK REVIEW

The locomotor system (vol. I)

(collection of lectures)

Editors: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupascu*

Sirius Typography, Chisinau, 2011, p. 264

ISBN 978-9975-4222-4-6

Central nervous system. Splanchnology (vol. II)

(collection of lectures)

Editors: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupascu*

Sirius Typography, Chisinau, p. 340

ISBN 978-9975-57-174-6

The cardiovascular, lymphatic, peripheral nervous system and sensory organs (vol. III)

(collection of lectures)

Editors: *Ilia Catereniuc, Teodor Lupascu*

Sirius Typography, Chisinau, 425 p.

ISBN 978-9975-57-178-4

This series of lectures' collections represent a successful attempt carried out by the authors towards the connection of the traditional teaching of anatomy and her functional and clinical aspects, matching entirely the current needs of practical medicine. They represent the result of a multiannual practical study and an extensive literature review on one of the core disciplines of medicine from ancient times until now.

Making use of the scientific and didactic experience gained over the years, those who collaborated on the development and preparation of these volumes had the goal to offer various categories of readers (students, residents, practicing physicians) an useful tool in improving previously acquired knowledge and data, giving them a foothold, so necessary for completing their professional training.

Conducted by a team of authors consisting of academic staff teaching *Human Anatomy* at *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy from Moldova, this collection of lectures is designed as a summary of knowledge that has to be accumulated by those who seek to prepare them-

Republica Moldova, această colecție de cursuri este concepută ca o prezentare sintetică a cunoștințelor pe care trebuie să le acumuleze cel ce dorește să se pregatească cu seriozitate și să se perfecționeze în domeniul complex și de mare interes al structurii și funcției corpului uman. Este practic imposibil de a purcede în studiul oricărei specialități din medicină, fără un fundament stabil și sigur în domeniul anatomiei omului.

Un interes deosebit prezintă buna sistematizare a informației în 3 volume, care însumează 1029 de pagini, cu conținut de un interes major științific și metodico-didactic, atât pentru studenți și rezidenți, cât și pentru cadrele didactice și medicii specialiști.

Primul volum se referă la aparatul de susținere și mișcare. Autorii au combinat descrierea teoretică a aparatului locomotor, cu aspectele clinice și funcționale ale acestuia, reușind, astfel, să scoată în evidență relele dintre anatomie și specialități ca traumatologia, ortopedia, chirurgia etc.

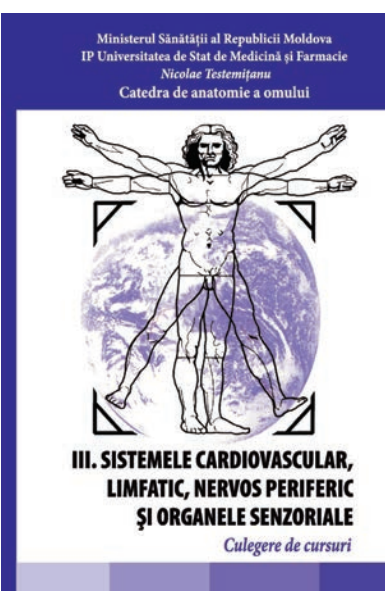
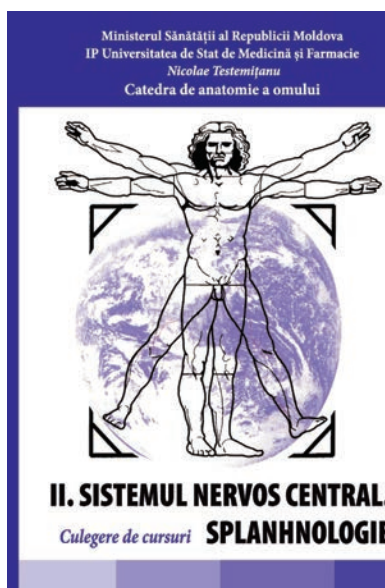
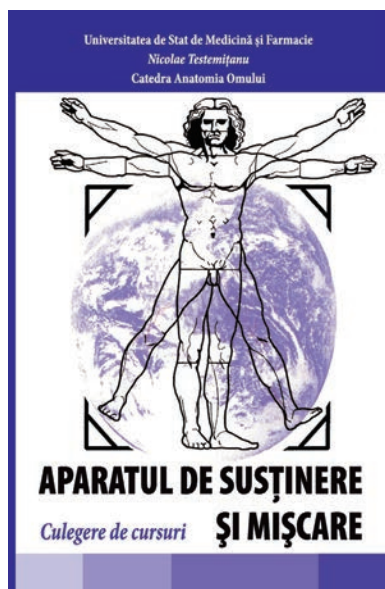
În ceea ce privește morfologia funcțională a sistemului neurovegetativ, minuțios descris în vol. II și III, în viziune contemporană, autorii prezintă detaliat cele trei modalități de relații reciproce ale părților componente: simpatic, parasimpatic și metasimpatic. Ei menționează, că majoritatea viscerelor, de rând cu prezența în ele a mecanismelor extraganglionare (simpatic, parasimpatic), spinale, supraspinale etc., mai conțin și un altul, de bază, care ține de reglarea locală a activității lor funcționale.

Referitor la cursurile pe splanhnologie, sistemele cardiovascular, limfatic și organele senzoriale, informația este expusă într-o manieră bine argumentată, succint structurată, astfel încât cititorilor le este ușor să găsească rapid răspunsul la orice întrebare apărută în procesul de studiu.

Culegerile menționate de cursuri reprezintă, astfel, un instrument util în procesul de cunoaștere, examinare și actualizare a cunoștințelor în domeniul *Anatomiei omului*, înscriindu-se ca o realizare de valoare în repertoriul bibliografiei științifico-didactice.

Deci, avem în față o apariție valoroasă și de real folos nu numai pentru specialiștii teoreticieni, ci și pentru medicii cliniciști din diferite specialități, o serie de culegeri care, neapărat, se va înscrie în rândul manualelor de prestigiu, editate în țara noastră.

Stanislav Groppa, dr. hab. șt. med.,
prof. univ., Academician al AȘM



selves seriously and to improve in the complex and interesting area of the human body's structure and function. It is almost impossible to proceed in the study of any medical specialty, without a stable and secure foundation in the human anatomy.

Of particular interest is the proper systematization of the information in 3 volumes, which include together 1029 pages, containing a scientific and methodical content of major interest, for both students and residents, as well as for the teaching staff and medical specialists.

The first volume covers the locomotor system. The authors have combined the theoretical description of the musculoskeletal system, with its clinical and functional aspects, thus managing to highlight the relay between the anatomy and other specialties as traumatology, orthopedics, surgery, etc.

Regarding the functional morphology of the neuro-vegetative system, thoroughly described in vol. II and III, in contemporary perspective, the authors described in detail the three ways of mutual relations between its components: sympathetic, parasympathetic and metasympathetic. They noted that most viscera, along with the presence in them of the extranodal mechanisms (sympathetic, parasympathetic), spinal, supraspinal etc., also contain another one, a basic mechanism, pertaining to local regulation of their functional activity.

Concerning the courses on splanchnology, the cardiovascular, lymphatic systems and sensory organs, the information is displayed in a well-reasoned manner, briefly structured, so that the readers find it easy to get quickly the answer to any queries that appeared in the educational process.

The discussed collections of lectures are thus an useful tool in the process of acquiring, reviewing and updating the knowledge in the area of *Human anatomy*, enrolling as a realization of great value in the repertory of scientific and didactical bibliography.

So, we have in front of us a valuable and of real help appearance not only for theorists, but also for clinicians from different specialties, a series of collections that would absolutely stand among prestigious textbooks published in our country.

Stanislav Groppa, PhD,
university professor, academician of ASM

RECENZIE DE CARTE

Variabilitatea elementelor neurovasculare ale complexului spleno-ligamentar

(monografie)

Autor: Olga BelicEditura Balacron, Chişinău, 2015, 202 p.
ISBN 978-9975-128-520

Una dintre problemele primordiale ale morfologiei moderne este studierea variabilităţii individuale ale organelor corpului uman, în prim-plan – a vascularizării şi inervaţiei lor, atât la nivel macroscopic, cât şi mezo-microscopic. De această tendinţă s-a ținut cont şi în actualele cercetări.

Scopul studiului a constat în abordarea multiaspectuală a complexului spleno-ligamentar la om în diferite perioade de vârstă. În special, s-au accentuat particularităţile structurale, topografice, dimensionale ale aparatului neurovascular al splinei şi ale ligamentelor ei. De obicei, reprezentanţii cercetărilor medico-biologice fundamentale depun eforturi pentru a prezenta datele proprii prin prisma valorii lor aplicative. Această tendinţă este justificată, ea se observă şi în monografia dnei Olga Belic.

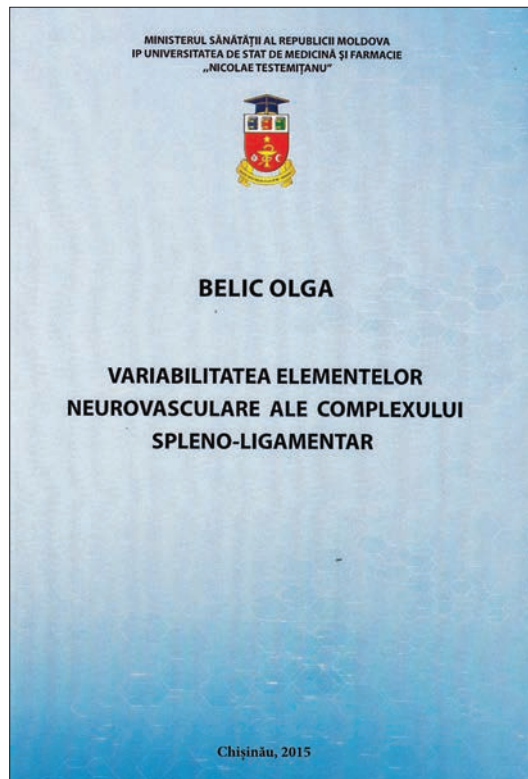
În materialele prezentate, se observă o studiere amplă a complexului spleno-ligamentar. Este vorba nu numai despre caracteristicile structural-funcţionale ale splinei la nivel macro-, mezo- şi microscopic la adulţi, dar şi despre particularităţile embriogenetice ale organului supus studiului, deoarece anume această informaţie facilitează percepţia variantelor şi anomaliilor splinei care se observă în ontogeneza postnatală, în speţă – asplenia, polisplenia, splina flotantă ş.a.

Baza cercetărilor a constituit-o, în majoritate, materialul cadaveric. Datele morfometrice care se referă la splină şi alte structuri, au fost suplimentate cu informaţie obţinută ultrasonografic sau prin tomografie computerizată, nemaivorbind despre cercetările experimentale. În acest mod, s-a trasat o

BOOK REVIEW

Variability of neurovascular elements in the spleno-ligamental complex

(monograph)

Author: Olga BelicBalacron Editions, Chisinau, 2015, 202 p.
ISBN 978-9975-128-520

One of the primary problems of modern morphology is the study of individual variability of organs of the human body, and in the foreground, the vasculature and their innervation at both the macroscopic and meso- and microscopic levels. This trend was also taken into account in the current research.

The study aimed to address multidimensionally the spleno-ligamentous complex in humans in different age periods, especially focusing on the structural and topographical particularities, spleen dimensional neurovascular apparatus and its ligaments. Typically, representatives of medical and biological research (fundamental) endeavour to present data in terms of their own applications. This trend is also observed in the monograph of Mrs. Olga Belic.

In the presented materials, there is a broad study of spleno-ligamentous complex. It is not only about structural and functional characteristics of the spleen at macro, meso- and microscopic level in adults, but also about the embri-

ogenetic peculiarities of the organ, since this information facilitates perception of variants and spleen abnormalities which are observed in postnatal ontogenesis. These conditions are asplenia, polysplenia, floating spleen and other.

The research is based on cadaveric material, but, for example, morphometric data which refers to the spleen and others are supplemented with data obtained by ultrasonography, computed tomography, let alone about experimental research. This, in its own way is a direct link between data collected on cadaveric material and intra vital data.

By retrograde analysis of observation charts from Institu-

relație directă între datele obținute pe material cadaveric și cele intravitale.

În arhiva Institutului de Medicină Urgentă din Chișinău, autoarea a analizat retrospectiv 290 de foi de observație ale pacienților cu diverse leziuni traumatice ale splinei. O splenectomie, efectuată în urma unui traumatism sau din altă cauză, poate duce la complicații, uneori grave. Deci, se caută modalități de a evita aceste complicații. În actualul studiu, s-a încercat de a găsi soluții care contribuie la rezolvarea acestei probleme. Mai exact, s-a recurs la experiențe pe iepuri – autogrefarea eterogenă a fragmentelor lienale (după splenectomie) în mușchiul marele drept al abdomenului. Rezultatele studiului experimental au fost prezentate în ultimul capitol al monografiei. Ele inspiră un anumit optimism prin faptul că, în decurs de 6-7 săptămâni, fragmentele lienale inoculate eterotopic în țesut muscular sunt supuse proceselor distructiv-regeneratorii care duc la restabilirea unui substrat tisular nou, într-o anumită măsură, similar celui lienal obișnuit. Prin urmare, autogrefarea eterotopică a fragmentelor lienale poate oferi o oarecare compensare funcțională în perioada de post-splenectomie.

În baza celor expuse, consider că monografia „*Variabilitatea elementelor neurovasculare ale complexului spleno-ligamentar*” este o lucrare științifică, ce conține date originale proprii și o analiză amplă a literaturii de specialitate. Ea reprezintă un studiu finalizat, care merită o apreciere înaltă. Valoarea monografiei crește datorită materialului ilustrativ bogat – preponderent fotocopii ale pieselor native, obținute prin diverse procedee tehnice. În așa mod, complexul spleno-ligamentar este elucidat multilateral, iar cititorului i se propune o informație utilă și aplicativă.

Viorel Nacu, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar

te of Emergency Medicine (Chisinau) archive – 290 patients treated at the hospital, there were established various traumatic injuries of the spleen, which were assessed by author in the study. So the same spleen and splenic ligaments and are analysed in case of injury, frequency of which, as it is known, is constantly growing. A splenectomy which is often a result of an injury or other cause, can lead to complications, sometimes serious. So there is a search for the ways to fight, at least to lower these complications. In the current study there is an attempt to find a solutions that contributes to solving this problem. More specifically, were performed experiments (on rabbits) – auto transplant of heterogeneous splenic parts (after splenectomy) into the rectus abdominis muscle. The results of the experimental study are presented in the last chapter of the monograph. They inspire some optimism since it was demonstrated that heterotopic splenic parts in the muscle tissue, within 6-7 weeks, undergoes destructive and regenerative processes that lead to the restoration of a new tissue substrate, to a certain extent, similar to the original spleen. Therefore, one can talk about some functional compensation during the auto transplantation of the heterotopic splenic fragments.

Based on the all mentioned above, I believe that the monograph “*Variability of neurovascular elements in the spleno-ligamentar complex*” is a scientific work that contains its original data and a comprehensive analysis of the literature and presents a comprehensive study that deserves high appreciation. Monograph value increases due to the fact that it is illustrated by a large number of images – mostly native photocopies of parts, obtained by various techniques. Thus, spleno-ligamentous complex is a multilateral study. The readers can get useful morphological information as well as applicative information.

Viorel Nacu, MD, PhD,
university professor

RECENZIE DE CARTE

Sindromul nefrotic la copii. Aspecte clinico-paraclinice și tratament

(monografie)

Autor: Angela Ciuntu

Tipografia Paradis Media, Chișinău, 2016, 165 p.
ISBN 978-9975-3096-0-8

Monografia „*Sindromul nefrotic la copii. Aspecte clinico-paraclinice și tratament*” este o lucrare care a urmărit să prezinte principiile de bază ale evaluării unui pacient cu sindrom nefrotic. Autoarea, Angela Ciuntu, are o preocupare specială pentru tratamentul copiilor cu sindrom nefrotic. În lucrare, autoarea propune atât rezidenților, cât medicilor practicieni o lectură necesară pentru aprofundarea cunoștințelor în evaluarea clinică și paraclinică a copilului cu sindrom nefrotic, pornind de la principiile de bază și ajungând la informații fundamentale de biochimie, imagistică și strategii moderne de tratament.

Actualitatea problemei abordate în lucrarea dată este determinată de creșterea continuă a morbidității, evoluției clinice dominante de severitatea sindromului nefrotic acut, de modificările funcționale, morfologice, umorale, tendința de recidivare, acutizări frecvente, procentul înalt de cronicizare și invalidizare. Scopul lucrării este de a prezenta limitele diagnosticului, diagnosticului diferențial și tratamentului la pacienții cu sindrom nefrotic în funcție de vârstă, particularitățile clinico-biologice, morfopatologice și patogenice. Monografia este structurată în opt capitole.

În capitolul 1 al monografiei sunt elucidate particularitățile anatomo-fiziologice ale aparatului reno-urinar, structura microscopică și ultramicroscopică a glomerulului, bazele anatomice ale filtrației glomerulare la copii.

Următorul capitol este dedicat semiologiei principalelor sindroame glomerulare. Concepțiile actuale din nefrologie sunt prezentate sub forma unor sindroame clinico-biologice (sindromul nefritic acut, sindromul nefrotic, rapid progresiv sau cronic), care au fost încadrate în forme anatomo-clinice. Acest mod de abordare oferă posibilitatea stabilirii unui di-

BOOK REVIEW

Nephrotic syndrome în children. Clinical and paraclinical aspects and treatment

Author: Angela Ciuntu

Typography Paradis Media, Chisinau, 2016, 165 p.
ISBN 978-9975-3096-0-8

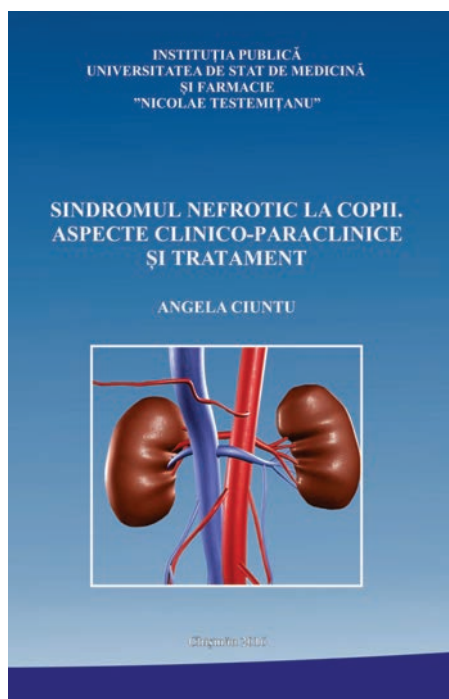
Monograph on the topic, Nephrotic Syndrome în Children. Clinical and Paraclinical Aspects and Treatment, is a study aimed to present the basic principles needed to evaluate a patient with nephrotic syndrome. The author, Angela Ciuntu has a special concern for the treatment of children with NS proposing to the residents and medical practitioners a study required for deepening the knowledge în the clinical and paraclinical evaluation of children suffering from nephrotic syndrome, starting from the basic principles and reaching the basic information of biochemistry, imagistic and modern treatment strategies.

The actuality of the issue approached în this study is determined by the continued growth of morbidity, the clinical course dominated by the severity of acute nephrotic syndrome, functional modifications, morphological, humoral, tendency of recurrence, frequency of exacerbation, high incidence of chronicity and the invalidity. The purpose of this study is to set limits of diagnosis, differential diagnosis, and therapy în patients with nephrotic syndrome according to age, clinical and biological pecu-

liarities, pathological and pathogenic aspects. The monograph is divided into eight chapters.

Chapter 1 of the monograph defines the anatomical and physiological particularities of renal and urinary tract, the microscopic and ultramicroscopic structure of the glomerulus, anatomical bases of glomerular filtration în children.

The next chapter is dedicated to the semiology of major glomerular syndromes. Current conceptions în nephrology are presented în the form of clinical-biological syndromes as (acute nephritic syndrome, nephrotic syndrome, progressive or chronic) and placed în anatomic and clinical forms. This approach offers the possibility of establishing an exact diagnosis



agnostic exact, în conformitate cu cunoștințele și progresele actuale ale nefrologiei clinice, oferind, totodată, o orientare prognostică și terapeutică corespunzătoare.

Capitolul 3 al lucrării este consacrat sindromului nefrotic la copii. Se atrage atenția, în special, particularităților patogene, patofiziologice, definițiilor sindromului nefrotic conform protocoalelor internaționale (de ex., KDIGO 2012), modificărilor histopatologice, cât și noilor algoritmi de diagnostic și principiilor contemporane de tratament diferențiat, în funcție de sensibilitatea față de glucocorticoizi. S-a prezentat o meta-analiză a cercetărilor clinice randomizate, a remediilor de substituție și adjuvanților glucocorticoizilor la copiii cu sindrom nefrotic frecvent recidivant, steroid-dependent și rezistent.

Partea a 4-a, care constituie partea cea mai importantă a lucrării, este consacrată glomerulosclerozei focale și segmentare la copii, fiind abordată etiopatogenia, clasificarea variantelor morfopatologice, tabloul clinic, diagnosticul paraclinic, tratamentul contemporan conform ghidurilor internaționale.

Următorul, al 5-ea capitol, elucidează particularitățile evoluției nefropatiei membranoase la copii, etiopatogenia, factorii de risc, morfopatologia, metodele de diagnostic, tratament, dar și modalitatea de selectare a pacienților pentru tratamentul cu imunosupresoare.

Partea a 6-a a lucrării este consacrată glomerulonefritei membranoproliferative la copii, unde s-au elucidat aspectele genetice și clinice ale celor 3 tipuri ale acestei entități clinice, de asemenea – etiopatogenia, morfopatologia, examinările paraclinice (modificările urinare, sanguine, sistemului complementului), tratamentul diferențiat.

Partea a 7-a este dedicată glomerulonefritei rapid progresive la copii. Acest compartiment include clasificarea patogenică, principalele mecanisme etiopatogenetice, morfopatologie, investigațiile paraclinice necesare și tratamentul specific.

Compartimentul 8 cuprinde noi viziuni etiopatogenetice ale nefropatiei glomerulare cu depozite de IgA la copii, rolul factorilor genetici în calitate de marker de prognostic nefavorabil în nefropatia glomerulară IgA, clasificarea morfopatologică Oxford, diagnosticul, tratamentul, factorii de progresie.

Aș menționa descrierea exhaustivă a tehnicilor de diagnostic, inclusiv morfopatologice, biochimice, serologice, precum și o serie de procedee terapeutice în sindromul nefrotic la copii.

Apărută în condiții grafice deosebite, monografia conf. univ. Angela Ciuntu constituie o lectură utilă pentru toți cei care vor să-și apofundeze cunoștințele în problemele de diagnostic și tratament al sindromului nefrotic la copii.

În concluzie, aș menționa că monografia elaborată de Dr. Angela Ciuntu este bazată pe o bogată experiență profesională și pe studiul unei bibliografii recente. Este ușor de parcurs datorită stilului concis, clar și ordonat, iar iconografia bogată conferă lucrării un caracter științific și practic de mare importanță.

Jana Bernic, dr. hab. șt. med, prof. univ.,
Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică
USMF „Nicolae Testemițanu”

according to current knowledge and progress of clinical nephrology, while providing appropriate prognostic and therapeutic guidance.

Chapter 3 is dedicated to nephrotic syndrome in children, especially to pathogenic and pathophysiological peculiarities, definitions of NS according to the international protocols (for example: KDIGO 2012), histopathological changes, along with new algorithms for diagnosis and modern principles of differential treatment depending on the sensitivity to glucocorticoids. It was aimed to present a meta-analysis of randomized clinical research, substituted / adjuvant remedies of glucosteroids in children with frequently recurrent NS, steroid dependent and resistant.

Chapter 4 constitutes the most important part of the work and is dedicated to focal segmental glomerulosclerosis in children being approached the etiopathogenia, classification of pathological variants, clinical picture, paraclinic diagnosis, up-to-date treatment according to international guidelines.

Chapter 5 highlights the development of the peculiarities of membranous nephropathy in children, etiopathology, risk factors, morphopathology, diagnostic methods, treatment and selection of patients for treatment with immunosuppressants.

Chapter 6 is dedicated to membrano-proliferative glomerulonephritis in children where the author elucidated the genetic and clinical aspects of the 3 types of membrano-proliferative glomerulonephritis, ethio-pathogenesis, pathology, laboratory examinations (changes in urination, blood complementary system) and differentiated treatment.

Chapter 7 is dedicated to rapidly progressive glomerulonephritis in children. This section includes the pathogenic classification, main ethiopathogenetic mechanisms, morphopathology, laboratory investigations and specific treatment.

Chapter 8 highlights the new ethio-pathogenetic visions of glomerular nephropathy with deposits of IgA in children, the role of genetic factors as a marker of poor prognosis in IgA nephropathy, Oxford pathological classification, diagnosis, treatment and progression factors.

I would like to mention the exhaustive description of diagnostic techniques along with a number of therapeutic procedures in the treatment of the nephrotic syndrome in children.

The monograph of Associate Professor, Angela Ciuntu, published under outstanding graphics, constitutes a study for those who want to enhance the knowledge in diagnosis and treatment of NS in children.

In conclusion, I would like to mention that the monograph elaborated by Dr. Angela Ciuntu, is based on a rich professional experience and the study of up-to-date bibliography, it is easy to read due to concise, clear and orderly style of writing, while rich iconography gives this study a scientific and practical aspect of great importance.

Jana Bernic, PhD, university professor
Chair of surgery, orthopedics and pediatric anaesthesiology
Nicolae Testemițanu SUMPh

Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

Moldovan Journal of Health Sciences

Ghidul autorului

Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

Instructions for Authors

Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilierea autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilierea se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redată concis și logic, cu accentuarea celor noi.

Discuții

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

Concluzii

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Abrevieri

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

Material and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreă organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

autor (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;

- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

ratețea sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legende și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be place under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and place in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permisiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belfi A., Cobăletchi S., Casian V., Belfi N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ Web reference

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „***In press***” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. Belî A., Cobălețchi S., Casian V., Belî N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belî A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belî, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

For more details, please contact:

Adrian Belî, PhD, university professor
Editor-in-chief
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: _____

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: _____

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: _____

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: _____

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

Autorii (nume, prenume complet, semnătură):

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____

Locul și data: _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Concepția și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

_____;

_____.

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

_____.

Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:*(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

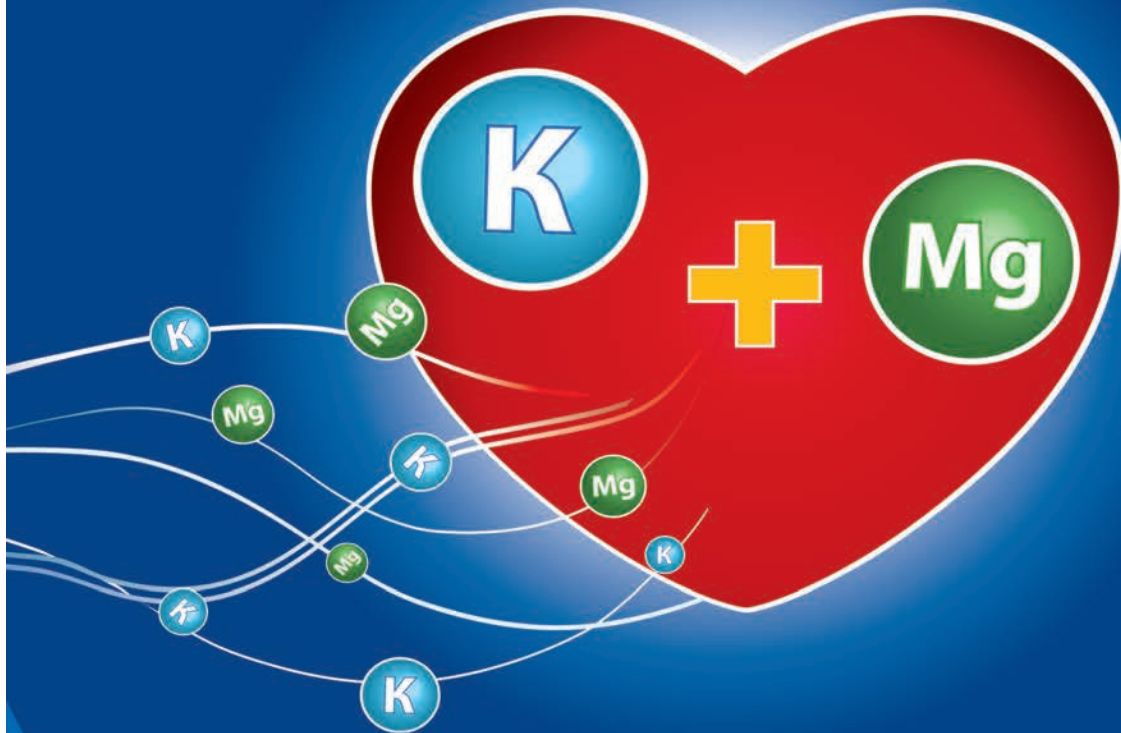
Semnătura autorului

Data

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

PANANGIN®

Vital pentru inimă!



- Aportul regulat de magneziu reduce riscul atacului de cord de 2 ori. ¹
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. ²
- Panangin conține magneziu și potasiu

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501
2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



GEDEON RICHTER

Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.
Nr. 13490 din 23.10.2008

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului



GEDEON RICHTER

Reprezentanța în Republica Moldova, Chișinău, str. A. Pușkin, 47/1, bl. A, of.1; Tel./Fax: 22-14-49; 22-26-71;
www.gedeonrichter.md

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011