

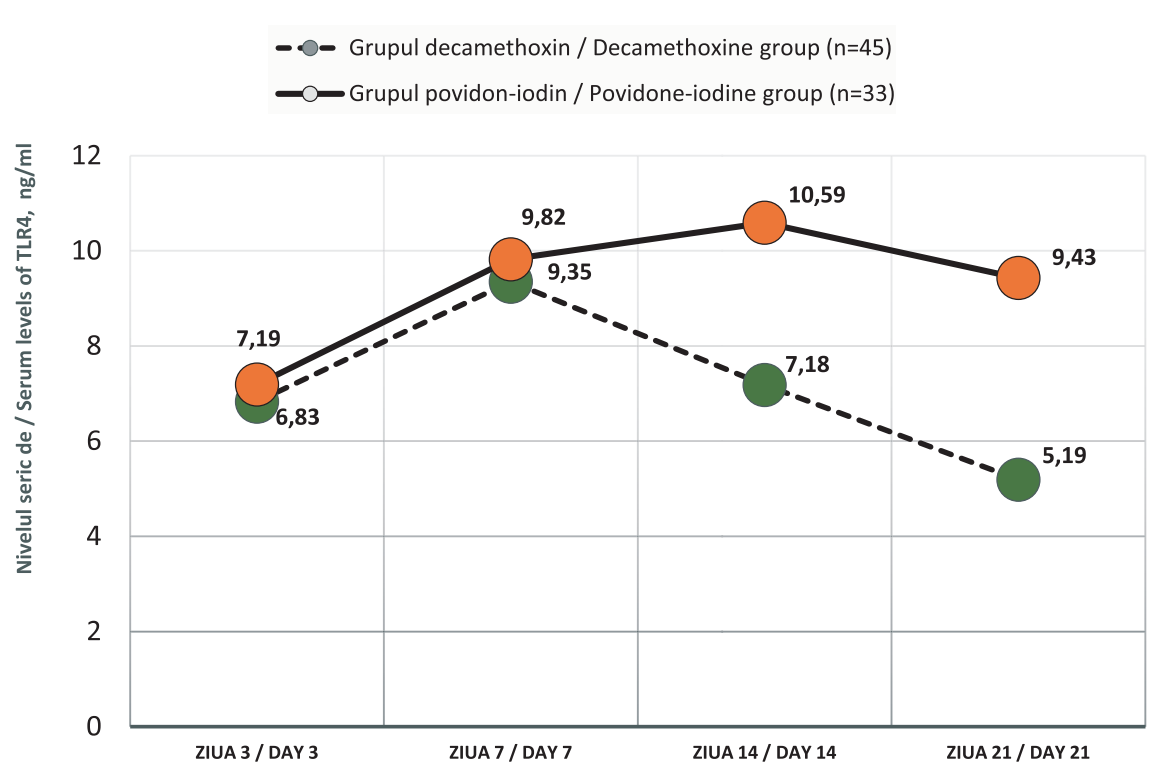


Categoria B

### CONTENT HIGHLIGHTS:

**Nazarchuk O. A. et al.**

The role of TLR4 in the non-specific immune response under antiseptic management of burn wound infection



# 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

## SUMAR

## CONTENT

EDITORIAL <b>Gabriel M. Gurman</b> Intervenții eroice și dezamăgiri	5	EDITORIAL <b>Gabriel M. Gurman</b> Heroic interventions and disappointments
ARTICOLE DE CERCETARE <b>Nadejda Dolma, Lucia Andries, Mircea Bețiu</b> Profilul imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și IgE totală și cel al citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ în serul sanguin, în funcție de severitatea, formele lezionale și cele IgE- asociate ale dermatitei atopice: studiu caz-control	8	RESEARCH ARTICLES <b>Nadejda Dolma, Lucia Andries, Mircea Betiu</b> Serum profiles of immunoglobulin IgA, IgG, IgM, total IgE, and IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ cytokines, depending on severity, lesional and IgE-associated forms of atopic dermatitis: case-control study
<b>Victoria Rusu, Lilia Țiganciu, Petru Rusu, Alexandru Cornogolub, Adrian Belii</b> Hipercapnia permisivă moderată, indusă pe parcursul anesteziei generale și efectele ei asupra echilibrului acido-bazic: studiu prospectiv, comparativ	22	<b>Victoria Rusu, Lilia Tiganciu, Petru Rusu, Alexandru Cornogolub, Adrian Belfi</b> Moderate permissive induced hypercapnia during general anesthesia and its effects on acid-base balance: prospective, comparative study
<b>Ion Dumbrăveanu, Pavel Banov, Iurie Arian, Adrian Tănase</b> Utilizarea preparatelor entomologice în tratamentul complex al pacienților cu prostatită cronică și disfuncție erectilă	31	<b>Ion Dumbraveanu, Pavel Banov, Iurie Arian, Adrian Tanase</b> The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction
<b>Eugen Guțu, Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Vasile Maloghin</b> Evaluarea calității vieții pacienților cu vene varicoase ale extremităților inferioare în perioada postoperatorie la distanță	44	<b>Eugen Gutu, Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Vasile Maloghin</b> Evaluation of quality of life in patients with lower limbs varicose veins in the late postoperative period
<b>Oleksandr Adamovych Nazarchuk, Vasyl Ivanovych Nahaichuk, Halyna Hryhorivna Nazarchuk</b> Rolul TLR4 în răspunsul imun non-specific sub managementul antiseptic al infecției în combustii	54	<b>Oleksandr Adamovych Nazarchuk, Vasyl Ivanovych Nahaichuk, Halyna Hryhorivna Nazarchuk</b> The role of TLR4 in the non-specific immune response under antiseptic management of burn wound infection
<b>Elena Dolapciu, Ninel Revenco</b> Factorii de risc în dezvoltarea excesului de masă corporală la copii în perioada de pubertate: studiu retrospectiv, de tip caz-control	62	<b>Elena Dolapciu, Ninel Revenco</b> Risk factors in the development of overweight in children during puberty: a retrospective, case-control study
<b>Evelina Lesnic</b> Stratificarea riscurilor pacienților cu tuberculoză: studiu retrospectiv, de cohortă	72	<b>Evelina Lesnic</b> Risk factors segregation of tuberculosis patients: retrospective, cohort study
<b>Alexandru Corlăteanu, Victoria Sîrcu, Victor Botnaru, Serghei Covanțev, Serghei Șandru, Serghei Cobălețchi, Nikolaos Siafakas</b> Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive: studiu prospectiv, consecutiv	82	<b>Alexandru Corlateanu, Victoria Sîrcu, Victor Botnaru, Serghei Covanțev, Serghei Sandru, Serghei Cobaletchi, Nikolaos Siafakas</b> Impact of obstructive sleep apnea on chronic obstructive pulmonary disease: prospective, consecutive study

REVISTĂ SISTEMATIZATĂ DE LITERATURĂ <b>Natalia Belii</b> Eficiența pregabalinei în calmarea durerii postoperatorii acute și în prevenirea tranziției durerii postoperatorii acute spre cea cronică: revistă sistematizată de literatură	89	SYSTEMATIC REVIEW <b>Natalia Belii</b> Pregabalin efficacy in acute postoperative pain relief and prevention of transition from acute postoperative pain to chronic: a systematic literature review
ARTICOL DE SINTEZĂ <b>Tatiana Țîmbalari, Oleg Lozan, Viorel Nacu</b> Istoricul dezvoltării transplantului de țesuturi și celule: articol de sinteză	108	NARRATIVE REVIEW <b>Tatiana Țîmbalari, Oleg Lozan, Viorel Nacu</b> History of tissue and cell transplantation's development: review article
IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ <b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Diana Condrățchi</b> Calcificări multiple – un martor taciturn al bolii de altă dată	123	IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE <b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Diana Condratchi</b> Widespread calcifications – silent witnesses of a former disease
RECENZII DE CARTE <b>Victor Botnaru</b> <i>Alexandru Corlăteanu</i> . Evaluarea multidimensională a bronhopneumopatiei cronice obstructive (monografie)	127	BOOK REVIEWS <b>Victor Botnaru</b> <i>Alexandru Corlateanu</i> . Multidimensional assessment of chronic obstructive pulmonary disease (monograph)
<b>Gheorghe Paladi</b> <i>Iurie Dondiuc</i> . Sănătatea maternă în Republica Moldova: provocări și perspective (monografie)	129	<b>Gheorghe Paladi</b> <i>Iurie Dondiuc</i> . The Maternal health in the Republic of Moldova: challenges and perspectives (monograph)
<b>In memoriam, Profesor Ion Lupan</b>	131	<b>In memoriam, Professor Ion Lupan</b>
<b>In memoriam, Profesor Constantin Ețco</b>	133	<b>In memoriam, Professor Constantin Etco</b>
Ghidul autorului	136	Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire	145	Cover letter
Declarația autorilor	146	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  
Iana Burmistr, 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

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

Iana Burmistr, 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, Chișinău, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 350 ex.

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

Categoria B (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)  
Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



## 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 Iliia, PhD, university professor

Cernețchi Olga, PhD, university professor

Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor

Ciocanu Mihai, PhD, university professor

Ciubotaru Anatol, PhD, university professor

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

Croitor Gheorghe, PhD, university professor

Curocichin Ghenadie, PhD, university professor

Gavriliuc Mihai, PhD, university professor

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

Gramma 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

Tăbărnă 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)

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

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

Dmytriiev Dmytro, PhD, associate professor (N. I. Pirogov, National Medical University, Vinnitsa, Ukraine)

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)

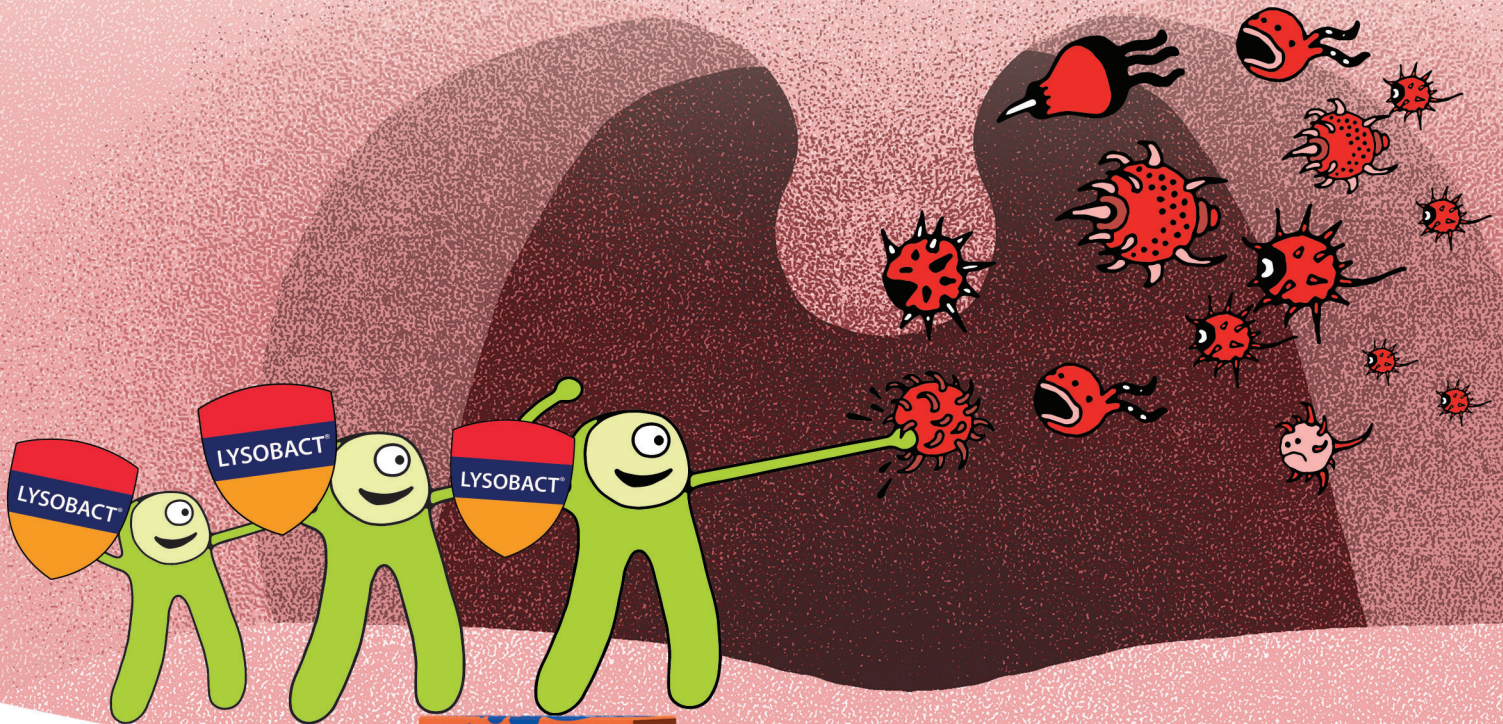
Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University Medical Center, Washington, USA)

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



# LYSOBACT®

## ЛЕЧИТ ГОРЛО ЕСТЕСТВЕННО!



ТЕПЕРЬ И В НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ ФОРМАХ - ТАБЛЕТКАХ ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ LYSOBACT DUO® И ДВУХ ФОРМАХ СПРЭЙВ.



**ЛИЗОЦИМ – ЕСТЕСТВЕННЫЙ ДЛЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ФЕРМЕНТ.**

- УСТРАНЯЕТ ПРИЧИНУ **БОЛИ В ГОРЛЕ**
- ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ (БАКТЕРИИ, ВИРУСЫ, ГРИБЫ)

- СОХРАНЯЕТ ПОЛЕЗНУЮ МИКРОФЛОРУ\*
- УСКОРЯЕТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ\*

\* Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д., Дикая А.В., Горелов А.В. Оценка эффективности Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. 7(1). С. 69–72. Это лекарство. Прочитайте внимательно инструкцию. В случае возникновения побочных эффектов обратитесь к врачу или фармацевту.





EDITORIAL

## Intervenții eroice și dezamăgiri

**Moto:**

*„Dezamăgirea provine mai des din ceea ce ai vrut să faci și n-ai făcut, decât din ceea ce ai făcut și nu ai reușit.”*

(Mark Twain, 1835–1910)

Mă reîntorc la Mark Twain pentru a declara încă o dată că sunt total de acord cu maestrul condeiului de pe Mississippi. Departate de a fi filosof, Twain a căutat, în viața de toate zilele, ca și în romanele sale, aspecte reale, mai toate obișnuite, transformând cu succes banalități în mici bijuterii literare. N-am idee la ce se referă citatul alăturat, însă știu că autorul a eșuat în meseria de miner și în cea de tipograf și sunt convins că nu a regretat nicio clipă faptul că soarta l-a făcut scriitor de renume. Oare ce-ar fi vrut să facă și n-a reușit? Oare ce visuri au fost lăsate deoparte de-a lungul vieții sale – pentru că i s-au părut irealizabile ori pentru că n-a avut timp să le dea curs – și l-au făcut să pună pe hârtie această frază? Personal, posed o listă îndeajuns de lungă de eșecuri, proiecte avortate de la bun început (rămase în faza de idei) sau abandonate pe parcurs.

Dar să ne întoarcem la oile noastre: cum se aplică citatul lui Twain în medicină? Gândurile mi se îndreaptă spre specialitatea mea. De-a lungul vremii, am tratat o sumedenie de pacienți sortiți unui deznodământ tragic, dat de gravitatea situației lor, pentru care medicina nu avea, la data respectivă, soluții eficiente. În aceste cazuri, datoria și etica profesională îți impun obligația de a încerca totul, fără a sta la îndoială – fără a încerca și aproape a friza imposibilul, soarta pacientului ar fi trecută cu litere mari în cartea deceselor inevitabile. Am efectuat traheotomii de urgență acolo unde nu am putut intuba și am cateterizat vena femorală la un pacient obez șocat și cu capital venos precar, pentru a putea perfuza lichide în hipovolemie acută. Am drenat pe loc un pneumotorax de tensiune, înainte măcar de a putea efectua o radiografie pulmonară, și am conectat la mașina ECMO pacientul suferind de hipoxie refractară la orice altă manevră terapeutică. În alte cazuri de hipoxie, ce însoțea un sindrom de insuficiență respiratorie acută, am apelat la tot personalul aflat în secție în acel moment pentru a plasa pacientul în decubit ventral, dovedit fiind că poate ajuta la recrutarea alveolelor încă neafectate de boală.

EDITORIAL

## Heroic interventions and disappointments

**Motto:**

*“The disappointment comes more often from what you wanted to do and you don’t do this, than from what you did and you failed.”*

(Mark Twain, 1835-1910)

I call again to Mark Twain, to declare that I am totally in agreement with the Mississippi pen master. Far from being a philosopher, Twain has sought, in his everyday life, as in his novels, real issues, all the more common, successfully transforming banalities into small literary jewels.

I have no idea what the quote is referring to, but I know the author has failed in the mining and typography and I am convinced, that he never regretted the fact, and that his fate made him a famous writer. What would he have done and failed? What dreams have been left behind in his life – because they seemed unrealistic or because he did not have time to do it – and made him put this phrase on paper? Personally, I have a long list of failures, aborted projects from the very beginning (remaining in the idea phase) or abandoned along the way.

But let’s go back: how is Twain’s quote applied to medicine? My thoughts turn to my specialty. Over the course of time, we treated a large number of patients with a tragic outcome, given the severity of their situation, for which medicine did not have effective solutions at that time. In these cases, duty and professional ethics, impose an obligation to try everything, without questions – without trying and almost striding the impossible, the fate of the patient would be written in the book of inevitable deaths. We performed emergency tracheotomies, where we could not intubate and have catheterized the femoral vein in a shocked obese patient and with precarious venous capital, in order to be able to infuse liquids into acute hypovolemia. We drained a tension pneumothorax before we could perform a pulmonary radiography and connected the ECMO machine to the patient, suffering from refractory hypoxia at any other therapeutic maneuver. In other cases of hypoxia, which accompanied an acute respiratory failure syndrome, we appealed to all staff in the department at that time, to place the patient in ventral decubitus, proven to help recruit the alveoli still unaffected by the disease.

Poate greșesc, dar nu-mi amintesc de vreun caz în care am știut că mai există ceva ce poate ajuta și am ezitat pentru că mi se părea prea greu de efectuat sau cu prea puține șanse de reușită. Frica de eșec în acest tip de situații e complet nejustificată, întrucât alternativa e dinainte cunoscută și soarta pacientului pecetluită. Asemenea intervenții „eroice” pot oferi, în nu puține cazuri, soluția salvatoare.

De partea cealaltă a subiectului, se află însă situațiile în care abținerea de la aplicarea unei metode terapeutice salvatoare e pe deplin justificată. Mă refer la acei pacienți pentru care verdictul e clar și drumul spre neant a devenit foarte scurt. În țara mea, Israel, fraza de mai sus e contestată cu tărie de mulți, adică de cei care consideră prelungirea vieții, din punct de vedere religios, ca o obligație ce trebuie respectată în fiecare caz, indiferent de prognostic. Pentru aceștia, orice amânare a verdictului final, fie chiar și de o zi, e absolut justificată, întrucât numai Cel de Sus poate decide momentul încetării din viață. Am mai avut ocazia să amintesc, la această rubrică, legea israeliană care permite oricărui pacient suferind de o maladie în stadiu final să semneze un document prin care refuză orice mijloc terapeutic care să-i prelungească în mod nejustificat viața și suferința. Acest aspect etic e clar pentru majoritatea populației israeliene, iar dorința pacientului e respectată în fiecare caz, cu sau fără aprobarea familiei.

N-aș vrea să minimalizez dramatismul unei asemenea situații. Nu e ușor pentru pacient, pentru familia sa sau pentru medic. A te afla în fața unui bolnav a cărui viață ar putea fi prelungită, dar prelungirea e considerată de pacient (în mod cu totul justificat) doar o continuare a suferinței fără leac, reprezintă o scenă greu de acceptat, chiar și pentru un medic cu experiență și cu „nervi de oțel”. În acest scenariu, eroul principal e pacientul și „acțiunea” se desfășoară după voința sa.

Dar mai există un alt tip de situații, nu mai puțin dramatic, în care soluția nu e la îndemâna oricui. E vorba de pacientul a cărui stare gravă nu e urmarea unei maladii cronice cu deznădămint cunoscut de la bun început și care permite pacientului lucid să ia o hotărâre drastică și inechivocă. Aici mă refer la pacientul aflat într-o situație fără ieșire ca urmare a unei maladii acute sau a unui grav accident. Exemplele sunt multiple, dar voi aminti doar unul, tot legat de specialitatea mea, și anume moartea cerebrală. De dragul respectării subiectului pe care l-am ales pentru acest material, mă voi abține de la a discuta problema donării de organe pentru transplantare, strâns legată de moartea cerebrală. Aspectul pe care doresc să-l amintesc aici este inutilitatea continuării tratamentului unui pacient diagnosticat în moarte cerebrală, considerată azi de toți specialiștii ca reprezentând moartea întregului organism. Parametrii de diagnosticare a morții cerebrale sunt cunoscuți și acceptați de toți specialiștii în materie. Nu se cunoaște niciun caz în care un pacient diagnosticat în moarte cerebrală (după toate criteriile clinice și instrumentale) și care să-și revină, nici măcar pentru a rămâne în stare vegetativă. Continuarea ventilației mecanice, administrarea de vasopresoare sau menținerea normovolemiei, toate la un loc

Maybe I'm wrong, but I do not remember any case in which I knew there was something else to help and I hesitated because it seemed too difficult to perform or with too few chances of success. The fear of failure in this type of situation is completely unjustified, as the alternative is already known and the fate of the patient sealed. Such “heroic” interventions can offer, in a few cases, the saving solution.

On the other hand, however, there are situations in which refraining from the application of a therapeutic method of salvation is fully justified. I refer to those patients for whom the verdict is clear, and the way to nothingness has become very short. In my country, Israel, the above phrase is strongly contested by many, that is, by those who regard the prolongation of life, religiously, as an obligation to be respected in every case, regardless of prognosis. To them, any postponement of the final verdict, even one day, is absolutely justified, since only the Upper can decide the moment of the cessation of life. I have had the opportunity to recall, in this section, the Israeli law that allows any patient suffering from an end-stage disease, to sign a document refusing any therapeutic remedy that would unduly prolong life and sufferings. This ethical aspect is clear to most Israeli people, and the patient's desire is respected in each case, with or without family approval.

I would not minimize the drama of such a situation. It is not easy for the patient, his family or the doctor. To find yourself in front of a patient whose life may be prolonged, but the extension is considered by the patient (entirely justified) only a continuation of cure without suffering, is a difficult to accept scene, even for an experienced physician and with “steel nerves”. In this scene, the main hero is the patient and the “action” is carried out according to his will.

But there is another kind of situation, not less dramatic, where the solution is not everyone's reach. This is the patient with a serious condition, that is not caused by a chronic disease, known from the very beginning and which allows the lucid patient to take a drastic and unequivocal decision. Here I refer to the patient in emergency situation as a result of an acute illness or a serious accident. The examples are multiple, but I will remember only one, still related to my specialty, namely brain death. For the sake of observing the topic, I have chosen for this material, I will abstain from a discussion of organ donation for transplantation, closely related to brain death. The appearance I want to remember here is the futility of continuing the treatment of a patient diagnosed with cerebral death, considered today by all specialists as the death of the whole organism. Diagnostic parameters for brain death are known and accepted by all those specialists in the field. There is no case in which a patient diagnosed with brain death (after all clinical and instrumental criteria) that recovered, not even to remain vegetative. Continuing mechanical ventilation, administration of vasopressors or maintenance of normovolemia all together are caused by a total failure and predicted from the beginning. To do an abstraction of data from literature, means that it does not follow the clearest ethical principles

sunt sortite unui eșec total și prognozate de la bun început. A face abstracție de datele din literatură înseamnă a nu respecta cele mai clare principii etice care impun abținerea de la orice intervenție menită eșecului de la bun început și în sută la sută din cazuri.

Pe undeva pe la mijloc se află acele situații în care, cel puțin în aparență, mai există o foarte mică speranță de ameliorare – și cazuri din acestea nu sunt foarte rare. Aici intervine ceea ce nouă ne place să numim judecata clinică, o expresie pe cât de valoroasă, pe atât de nebuloasă și nedefinită. Din păcate, în asemenea cazuri, nimic nu o poate înlocui. Și poate acestor cazuri li se potrivește citatul lui Twain: regretul de a nu fi făcut ceea ce, retrospectiv, ar fi trebuit să fie făcut.

Medicina este însă departe de a fi o știință exactă. Ea nu e nici robotică, nici inginerie. În ochii mei, medicina e cea mai umană îndeletnicire și, ca atare, e supusă greșelii exact în aceeași măsură în care omul, în general, e supus erorilor de tot felul. Experiența de o viață, accesul la literatura de rigoare și bunul-simț clinic pot doar să restrângă numărul erorilor comise, dar nicidecum nu pot anula pericolul greșelii.

**Gabriel Gurman,**  
**Profesor Emerit de Anestezie,**  
**Omer, Israel**  
*Viața Medicală nr. 39*

that require the refraining of any intervention that is intended to be the failure from the beginning in one hundred percent cases.

Somewhere in the middle, are those situations where, at least in appearance, there is still a very little hope of improvement – and cases of these are not very rare. Here comes what we like to call clinical judgment, an expression as valuable, as nebulous and undefined. Unfortunately, in such cases, nothing can replace it. And perhaps these cases fit Twain's quote: the regret of not having done what, retrospectively, should have been done.

But medicine is far from being an exact science. It's neither robotics, nor engineering. In my eyes, medicine is the most human occupation, and as such, it is subjected to mistakes precisely to the extent that man is generally subjected to errors of all kinds. The experience of a lifetime, the access to the literature and the clinical sense, can only limit the number of errors committed, but they cannot undo the danger of the mistake.

**Gabriel Gurman,**  
**Professor Emeritus of Anaesthesia,**  
**Omer, Israel**  
*Viata Medicala nr. 39*



ARTICOL DE CERCETARE

## Profilul imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și IgE totală și cel al citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ în serul sanguin, în funcție de severitatea, formele lezionale și cele IgE-asociate ale dermatitei atopice: studiu caz-control

Nadejda Dolma<sup>1†</sup>, Lucia Andries<sup>2†</sup>, Mircea Bețiu<sup>3†</sup>

<sup>1</sup>Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Laboratorul de alergologie și imunologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Catedra de dermatovenerologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 14.09.2017

Data acceptării spre publicare: 30.11.2017

### Autor corespondent:

Nadejda Dolma, medic-dermatovenerolog

Institutul Mamei și Copilului

str. Burebista, 93, Chișinău, Republica Moldova, MD-2062

e-mail: nadin.virlan@gmail.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Evoluția dermatitei atopice (DA), în mare măsură, depinde de răspunsul imun. Studiile existente comunică rezultate controversate referitor la implicarea factorilor imuni umorali și celor nespecifici în geneza și evoluția DA.

### Ipoteza de cercetare

Descrierea particularităților verigii imune umorale ale DA ar facilita identificarea unor forme lezionale particulare ale maladiei, cu adaptarea, în consecință, a tratamentului imuno-modulator.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost determinate concentrațiile serice ale IgA, IgG, IgM și IgE totală, precum și cele ale IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , în funcție de severitatea, formele lezionale și cele IgE-asociate ale dermatitei atopice la copii de 0-2 ani și de 2-18 ani, comparativ cu grupele de vârstă similare, practic sănătoase.

### Rezumat

**Introducere.** Studiile privind particularitățile răspunsului imun în diverse forme evolutive ale dermatitei atopice (DA) la pacienți de diferită vârstă au un caracter controversat. Facto-

RESEARCH ARTICLE

## Serum profiles of immunoglobulin IgA, IgG, IgM, total IgE, and IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ cytokines, depending on severity, lesional and IgE-associated forms of atopic dermatitis: case-control study

Nadejda Dolma<sup>1</sup>, Lucia Andries<sup>2</sup>, Mircea Bețiu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Laboratory of allergology and clinical immunology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Chair of dermatovenerology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 14.09.2017

Accepted for publication on: 26.05.2017

### Corresponding author:

Nadejda Dolma, dermatologist-venerologist

Mother and Child Institute

93, Burebista str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2062

e-mail: nadin.virlan@gmail.com

### What is not known yet, about the topic

The evolution of atopic dermatitis (AD) is largely dependent on the nature of the immune response. Existent studies in this field show controversial outcomes regarding the involvement of humoral and non-specific immune factors in the genesis and evolution of the pathology.

### Research hypothesis

Characterization of humoral immune chain of AD would facilitate identification of particular lesional forms of the disease, which would allow to adapt the immune-modulatory treatment.

### Article's added novelty on this scientific topic

Serum concentrations of IgA, IgG, IgM and total IgE were determined as well as levels of IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , depending on IgE association, the severity and lesional form of the disease in children aged 0-2 years and 2-18 years, comparing healthy children of similar age.

### Abstract

**Introduction.** Studies on the particularities of the immune response in various evolutionary forms of AD in patients of different ages are controversial. Immune factors play a decisive

rii imuni au un rol decisiv în evoluția DA. Descrierea particularităților verigii umorale ale DA ar facilita identificarea unor forme lezionale particulare ale maladiei, cu adaptarea, în consecință, a tratamentului imunomodulator.

**Material și metode.** Studiul de tip caz-control, a inclus 110 pacienți cu dermatită atopică și 110 copii „aparent sănătoși”, repartizați în grupe de vârstă sub 2 ani (lotul I) și de la 2 la 18 ani (lotul II). Prin metodă imunoenzimatică, a fost dozat nivelul imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM și IgE-totale, precum și profilul citokinic (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) în serul sanguin, în funcție de severitatea maladiei (SCORAD), de formele ei lezionale și de cele IgE- asociate ale maladiei.

**Rezultate.** Studiul relevă micșorarea nivelului de IgA serică, majorarea IgE totală și a citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , în comparație cu loturile martor respective. Aceste devieri au fost exprimate mai evident la bolnavii cu vârsta peste 2 ani (lotul II) în formele grave și moderate. S-a observat majorarea semnificativă pentru TNF- $\alpha$  și mai puțin exprimată pentru IL-2 în forma exudativă a maladiei (ambele loturi). Creșterea IL-4 a fost mai evidentă în formele lichenificate (lotul II). Tendința evolutivă pentru TNF- $\alpha$  a fost ascendentă pentru forma exudativă la copiii peste 2 ani (lotul II) și una descendentă – la cei sub 2 ani (lotul I). S-au observat corelații pozitive semnificative dintre IgE totală și IL-4 în forma eritemato-scuamoasă și forma eritemato-scuamoasă lichenificată. Corelații negative – dintre IgE totale și TNF- $\alpha$  în forma gravă a DA și dintre IL-4 și TNF- $\alpha$  – în forma exudativă a dermatitei atopice. O diferență notabilă a indicilor citokinelor (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) și a imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM) în grupele de vârstă la bolnavii cu dermatita atopică extrinsecă și cea intrinsecă nu a fost evidențiată. Totodată, s-a constatat scăderea indicilor IgA în ambele loturi, mai evidentă în forma intrinsecă. Dinamica IgE totale a fost net ascendentă în forma extrinsecă. S-a remarcat o creștere a indicilor IL-2 și TNF- $\alpha$  odată cu vârsta; devierile de vârstă ale IL-4 prezentând o tendință de majorare în forma extrinsecă și una de scădere – în forma intrinsecă a DA.

**Concluzii.** A fost demonstrată o tendință de evoluție bifazică a răspunsului imun la bolnavii cu dermatită atopică care, în formele incipiente (sub 2 ani), eritemato-scuamoase și exudative, extrinsece, este preponderent de tip Th2, cu majorarea IgE totale și a IL-4. În formele de stare (peste 2 ani), cu lichenificare, cele intrinseci, răspunsul imun a fost de tip Th1 (majorarea TNF- $\alpha$ , IL-2).

**Cuvinte cheie:** dermatita atopică, evoluția, clinica, statutul imun, citokine proinflamatorii.

## Introducere

Dermatita atopică (DA) reprezintă o maladie multifactorială, cronică-recidivantă, care afectează 15-30% din populația pediatrică [1]. La copii, din totalul maladiilor alergice, ponderea DA constituie 50-70% [2, 3, 4]. Patogenia acesteia rezultă din interacțiunile factorilor ereditari și dobândiți ai bolnavului, perturbări ale barierei cutanate (ipoteza „outside-in”), anomalii imune (ipoteza „inside-out”). Conform opiniei unor

role în AD evoluția, facilitând dezvoltarea de tulburări patologice. Caracteristicile lanțului umoral influențează stabilirea formelor lezionale care ar fi utile pentru selecția imunomodulatorilor.

**Material and methods.** The case-control study included 110 AD patients and 110 “apparently healthy” children, assigned to age groups under 2 years of age (group I) and 2 to 18 years (group II). The serum IgA, IgG, IgM and IgE-total immunoglobulin levels as well as the cytokine profile (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) were determined using immuno-enzymatic methods, and divided according to the severity of the disease (SCORAD), lesional forms and IgE-associated forms of the disease.

**Results.** The study revealed a decrease in serum levels of IgA, an increase in total IgE and serum IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  levels compared to the respective control groups. These deviations were more pronounced in patients over the age of 2 years (group II) in severe and moderate forms. Significant increase for TNF- $\alpha$  and less expressed for IL-2 in exudative form (both groups) was observed, the increase of IL-4 being more evident in the lichenified forms of AD (group II). The evolutionary trend for TNF- $\alpha$  was ascending for exudative form in children over 2 years (group II) and descending in those under 2 years of age (group I). Significant positive correlations between total IgE and IL-4 in erythematous and lichenified erythematous forms were observed; negative correlations between total IgE and TNF- $\alpha$  in severe forms and between IL-4 and TNF- $\alpha$  in the exudative form of AD. A notable difference in the cytokine (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) and immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) indices in age groups in patients with extrinsic and intrinsic AD was not observed. At the same time, there was a decrease in IgA indices in both groups, more evident in intrinsic form, the IgE-total dynamics being net ascending in extrinsic form. An increase in age-related IL-2 and TNF- $\alpha$  indices has been noted, IL-4 age deviations exhibiting an increase in extrinsic and decrease in intrinsic form.

**Conclusions.** A biphasic evolutionary trend of immune response in patients with AD has been demonstrated, which is predominantly Th2-type with total IgE and IL-4 increase, in early stages (under 2 years), which presents more frequently in its erythematous and exudative, extrinsic forms. In active forms (over 2 years), with lichenification, intrinsic forms, the immune response was of Th1 type (TNF- $\alpha$ , IL-2 increase).

**Key words:** atopic dermatitis, evolution, clinic, immune status, pro-inflammatory cytokines.

## Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a multi-factorial, chronic-relapsing disorder affecting 15-30% of the pediatric population [1], representing 50-70% of all children's allergic diseases [2, 3, 4]. Its pathogenesis results from interactions of the hereditary and acquired factors of the patient, disturbances of the skin barrier (the “outside-in” hypothesis), immune abnormalities (the “inside-out” hypothesis). According to the opinion of

autori, DA "inside-out" se caracterizează printr-o hiperplazie reactivă epidermală și, în primul rând, a limfocitelor Th2, iar cea "outside-in" este determinată de defecte genetice ale barierei cutanate [5], cu perturbări în diferențierea keratinocitelor și cu stimularea sistemului imun [6, 7, 8].

Astfel, mecanismul imunopatologic în DA este unul complex, bifazic, cu implicarea Th1 și Th2, fiind, în esență, concurent. Este exprimat clinic prin succesiunea leziunilor exudative acute, caracteristice pentru răspunsul Th2, cu leziuni infiltrative cronice, ce țin de răspunsul Th1 [9, 10, 11]. Dezechilibrul limfocitelor în stadiul acut și în cel cronic se asociază cu hiperproducerea IgE totale în 50-80% din cazuri, cu activarea celulelor Langerhans (CLs), degranularea mastocitelor. Finalul este reprezentat de un proces autoimun (cu anticorpi tip IgE) contra proteinelor epidermale [9, 12, 13].

Aprecierea severității DA se face conform sistemului de evaluare SCORAD, care stabilește forma ușoară, moderată sau severă a maladiei [14]. La copiii cu vârste între 0 și 5 ani, forma ușoară a DA se prezintă în 63,7-80,0% din cazuri, cea moderată – în 10,3-24,0%, cea severă – în 1,6-2,0% de cazuri și extrem de severă – în 0,3% din cazuri. Eritrodermia Hill se atestă în 2,2-2,4% din cazuri, la sugari, și în 12,6% din cazuri – la adolescenți [15, 16, 17].

În funcție de concentrația serică a IgE totale, DA este separată în două forme: extrinsecă, DAe (70-80%), cu nivele majore de IgE și cea intrinsecă DAi (20-30%), cu nivele normale de IgE totală, cu debut și sensibilizări specifice mai tardive [18, 19, 20]. DAe este dirijată de sensibilizări la alergeni alimentari și/sau aeroalergeni, agenți microbieni sau autoantigeni și are un pronostic mai puțin favorabil pe termen lung, comparativ cu DAi [21, 22, 23]. Sensibilizarea specifică la bolnavii cu DAe prezintă fundalul favorizant pentru dezvoltarea reacțiilor alergice sistemice [2].

Concomitent, în DAe vs. DAi, se constată un profil citokinic antagonist [24, 25, 26] atât în torentul sangvin, cât și în pielea afectată [7, 19, 21]. Prin urmare, DAe, indusă de factorii de mediu, se caracterizează prin nivele crescute de IL-4 și IL-13, acestea fiind responsabile de sinteza IgE totală și, respectiv, de reacția de hipersensibilitate de tip I [21]. DAi, influențată de factori ereditari, este mai puțin asociată cu dinamica IL-4 și IL-13, ceea ce confirmă lipsa hipersensibilizării mediate de IgE totală [7, 9, 23]. Eventual, cumularea acțiunii de sensibilizare alergică în DAi poate facilita trecerea acesteia în DAe [23].

Reeșind din faptul că factorii imunologici și cei citokinici sunt implicați în evoluția procesului patologic al DA, monitorizarea indicilor respectivi ar putea prezenta un suport util pentru tratamentul imunomodulator [27, 28, 29].

## Material și metode

Studiul a fost realizat în Institutul Mamei și Copilului pe parcursul anilor 2012-2015. În cercetare, au fost incluși 110 pacienți cu DA (lotul de bază) și 110 copii „aparent sănătoși” (lotul martor). Loturile de studiu au împărțite în subloturi, în funcție de vârstă: până la 2 ani (lotul I) și 2-18 ani (lotul II). Au fost incluși doar pacienții cu DA izolată; prezența comorbidităților a reprezentat criteriul de excludere.

authors, AD's "inside-out" is characterized by a reactive epidermal hyperplasia and primarily Th2 lymphocytes, and the "outside-in" is guided by genetic defects of the skin barrier [5], resulting in disturbances in differentiating keratinocytes and stimulating the immune system [6, 7, 8].

Thus, the immune-pathological mechanism in AD is a complex, biphasic, with Th1 and Th2 involvement, being essentially concurrent and clinically expressed by successive acute exudative lesions characteristic for the Th2 response with chronic infiltrative lesions associated with the Th1 response [9, 10, 11]. Imbalance of lymphocytes in acute and chronic phases is associated with IgE-total hyperproduction in 50-80% of cases, activation of Langerhans cells (LCs), degranulation of mast cells, finally triggering an autoimmune (IgE antibody) against epidermal proteins [9, 12, 13].

The severity of AD is assessed according to the SCORAD evaluation system, which is designed to assess the sensitivity and specificity for various diseases (mild, moderate and severe) [14]. The mild form of AD in children aged 0-5 years is present in 63.7-80.0% of cases, moderate – 10.3-24.0% severe – 1.6-2.0% and extremely severe – 0.3%, Hill erythrodermia is observed in 2.2-2.4% of infants and 12.6% in teenagers [15, 16, 17].

Depending on the serum IgE concentration, AD is divided into two forms: extrinsic, ADe (70-80%) with increased levels of IgE and intrinsic, ADi (20-30%) with normal levels of total IgE, with late onset and specific sensitization [18, 19, 20]. ADe is directed by sensitization to food allergens and/or air allergens, microbial or autoantigenic agents and has a less favorable long-term prognosis of life compared to ADi [21, 22, 23]. The specific sensitization in patients with ADe presents the background for the development of systemic allergic reactions [2].

Concurrently, in ADe, compared to ADi, a cytokine antagonist profile is present [24, 25, 26] and is found in both the bloodstream and the affected skin [7, 19, 21]. Therefore, ADe, driven by environmental factors, is characterized by increased levels of IL-4 and IL-13, which are responsible for the synthesis of IgE-total and type I hypersensitivity reactions [21], respectively. ADi, is influenced by hereditary factors, is less associated with IL-4 and IL-13 dynamics, which confirms the lack of mediated IgE hypersensitivity [7, 9, 23]. Eventually, by cumulating the allergen sensitization action ADi can facilitate its passage into ADe [23].

Based on the fact that immunological and cytokine factors are involved in the evolution of the pathological process of AD, monitoring of these indices is a support in modulation of the immune response [27, 28, 29] in its therapy.

## Material and methods

The study was conducted within the Mother and Child Institute during 2012-2015. In the research, 110 patients with AD (baseline) and 110 "apparently healthy" children (control group), respectively, were assigned to age groups up to 2 years (group I) and 2-18 years (group II). No patients with AD and associated pathology were included.

Stabilirea diagnosticului clinic al dermatitei atopice s-a efectuat conform criteriilor Hanifin J. și Rajka G. (1980) [30]. Severitatea maladiei s-a calculat conform scorului SCORAD [14]. Nivelul imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM și IgE) și profilul citokinic (IL-2, IL-4 și TNF- $\alpha$ ) în serul sanguin a fost dozat prin metoda imunoenzimatică ELISA. S-a luat în considerație severitatea DA, formele lezionale și asocierea cu IgE ale maladiei.

Datele primare au fost numerizate și analizate statistic cu soft-ul *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*, versiunea 6. Datele sunt prezentate sub formă de medie și eroare standard. Teste statistice aplicate: t-Student, Wilcoxon și coeficientul de corelație Spearman' rho (rs). Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ.

## Rezultate

Debutul DA la vârsta de 2-6 luni s-a constatat în 81 (71,0%) de cazuri. Durata maladiei a oscilat de la 3 săptămâni până la 15 ani. Anamneza familială pozitivă s-a constatat la 67 (60,9%) de pacienți, dintre care, pe linie maternă – 34 (30,9%) de cazuri, pe cea paternă – 24 (21,8%) de cazuri. Din partea ambilor părinți, anamneza familială pozitivă a fost constatată în 9 (8,2%) cazuri.

Forma clinică eritemato-scuamoasă a DA s-a observat în 23 de cazuri (lotul I – 10; lotul II – 13); forma eritemato-scuamoasă lichenificată – în 37 de cazuri (toate – în lotul II); forma exudativă – în 34 de cazuri (lotul I – 24; lotul II – 10). DA de tip prurigo Besnier – în 16 cazuri (toate – în lotul II).

Conform indicelui SCORAD (iSc), au fost constatate următoarele forme clinice: ușoară (iSc <20) – 23 (20,9%) de cazuri (lotul I – 5; lotul II – 18), iSc = 18,48±0,48,  $p < 0,05$ ; moderată (iSc 20-40) – 67 (60,9%) de cazuri (lotul I – 19; lotul II – 48), iSc=33,71±0,53,  $p < 0,05$ ; gravă (iSc >40) – 20 (18,2%) de cazuri (lotul I și II – câte 10 cazuri), iSc=54,44±2,28,  $p < 0,05$ .

Din totalul pacienților, forma extrinsecă (asociată cu elevarea IgE totală) a DA s-a observat la 65 (59,1%) de pacienți, respectiv, în lotul I – 15 și în lotul II – 50 de cazuri; cea intrinsecă – la 45 (40,9%) de pacienți, respectiv, în lotul I – 19 și în lotul II – 26 de cazuri.

Cercetarea statusului imun umoral al pacienților lotului de bază, comparativ cu lotul martor, a demonstrat modificări diverse ale concentrației serice a imunoglobulinelor claselor A, E totală și citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ; valorile medii ale concentrațiilor lor serice sunt prezentate în Tabelul 1.

The clinical diagnosis of atopic dermatitis was performed according to the Hanifin J. and Rajka G. (1980) criteria [30]. The severity of the disease was calculated according to SCORAD score [14]. The level of immunoglobulins (IgA, IgG, IgM and IgE) and the cytokine profile (IL-2, IL-4 and TNF- $\alpha$ ) in blood serum was performed by ELISA immune-enzymatic method. The severity of AD, lesions and association with IgE of the disease was taken into consideration.

Primary data was mathematically and statistically analyzed using the *Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows* soft, version 6. Data is presented as mean values and standard error. Statistical tests applied: t-Student, Wilcoxon, Spearman' rho correlation coefficient (rs). A  $p$  value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

The onset of the disease was found in 81 cases (71.0%) at 2-6 months of age. The duration of the illness fluctuated from 3 weeks to 15 years. The positive family history was found in 67 (60.9%) patients, including 34 (30.9%) maternal cases, 24 (21.8%) paternal cases. Both parents were implied in 9 (8.2 %) cases.

The clinical form of erythematous-squamous AD was observed in 23 cases (group I – 10, group II – 13), lichenified erythematous-squamous form – 37 cases (group II), exudative form – 34 (group I – 24, group II – 10) and 16 cases of Besnier prurigo (group II).

According to the SCORAD index (Sci), the following clinical forms were found: mild form with Sci below 20 – 23 (20.9%) cases (group I – 5 cases, group II – 18 cases), Sci = 18.48±0.48,  $p < 0.05$ ; moderate form (Sci 20-40) in 67 (60.9%) cases (group I – 19, group II – 48), Sci = 33.71±0.53,  $p < 0.05$ ; serious form (Sci above 40) – 20 (18.2%) cases (10 cases each group), Sci = 54.44±2.28,  $p < 0.05$ .

Of all patients, extrinsic form (associated with IgE-total elevation) was observed in 65 (59.1%) patients, respectively in group I – 15 patients and in lot II – 50 cases and intrinsic to 45 (40.9%) patients, respectively in group I – 19 and in lot II – 26 cases.

Investigation of the humoral immune status of patients in the baseline group compared to the control group demonstrated different changes in the serum concentration of the A, E-class total immunoglobulins and IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  cytokines

**Tabelul 1.** Valorile medii ale imunoglobulinelor serice la bolnavii cu DA în lotul I și lotul II.

**Table 1.** Mean serum immunoglobulin levels in AD patients in group I and group II.

Parametri Parameters	Lotul I (0-2 ani) / Group I (0-2 y.o.)		Lotul II (2-18 ani) / Group II (2-18 y.o.)	
	Lotul cu DA AD group (n=34)	Lotul martor Reference group (n=34)	Lotul cu DA AD group (n=76)	Lotul martor Reference group (n=76)
IgA (g/l)	0.83±0.11*	1.48±0.10	0.76±0.05*	1.56±0.08
IgG (g/l)	8.69±0.81**	8.33±0.53	10.84±0.37**	10.18±0.30
IgM (g/l)	1.03±0.09**	1.06±0.10	1.73±0.21**	1.76±0.21
IgE total (UI/ml)	68.50±16.63*	5.67±1.52	157.04±20.63*	25.68±4.16

Notă: diferențe statistic semnificative în comparație cu lotul martor: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p > 0,05$ .

Note: statistical significant differences comparatively with the control group: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p > 0.05$ .



Conform datelor din Tabelul 1, atât la pacienții lotului I, cât și la cei din lotul II, s-a constatat o scădere de, respectiv, 1,8 și 2,05 ori a imunoglobulinei de clasa A, comparativ cu copiii aparent sănătoși (lotul martor). Concomitent, a fost stabilită și o creștere de, respectiv, 12,1 și 6,1 ori (statistic semnificativă) a IgE totale pentru pacienții lotului I și II vs. loturile martor.

Pentru citokinele studiate, au fost stabilite creșteri esențiale în ambele loturi vs. lotul martor, dar mai evidente în lotul II, comparativ cu lotul I (Figura 1). Astfel, la pacienții din lotul II s-au constatat modificări mai evidente atât a IgE totală, cât și a IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , fapt ce demonstrează implicarea acestora în procesul patologic local.

Rezultatul studiului perturbărilor imune la pacienții lotului I cu diverse forme lezionale ale DA este prezentat în Tabelul 2.

Conform formelor lezionale ale DA, în grupele de vârstă s-a constatat micșorarea nivelelor de IgA de 1,4 și, respectiv, de 2 ori în forma eritemato-scuamoasă și cea exudativă din lotul I; idem, IgA s-a micșorat la pacienții din lotul II – de 1,7 ori în forma eritemato-scuamoasă, de 2,1 ori – în forma eritemato-scuamoasă lichenificată, de 3,5 ori – în forma exudativă și de

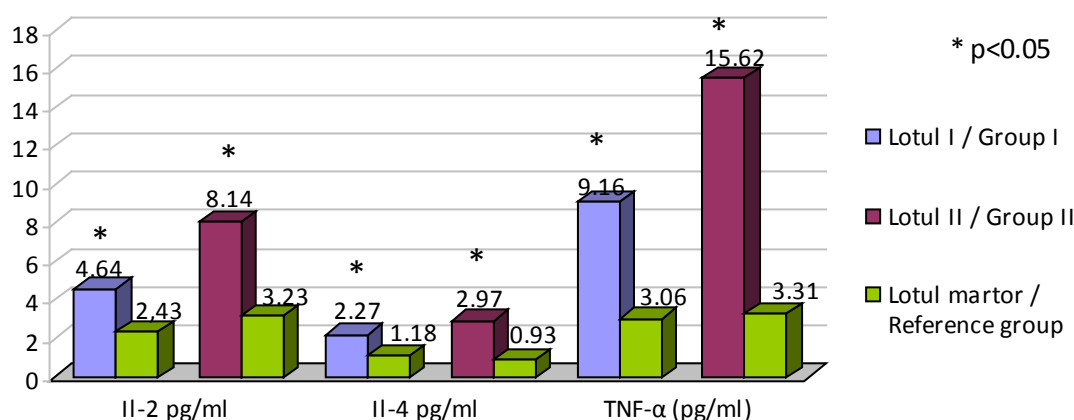
[21, 29, 34]. The mean values of immunoglobulins and serum cytokines in patients in the age groups as compared to the control group are shown in Table 1.

According to the data elucidated in Table 1, there was a 1.8 and 2.05 fold decrease of IgA and a total IgE increase of 12.1 and 6.1 times (statistically significant) in patients in both groups compared to the control group.

For the cytokines studied, essential increases were recorded in both groups compared to the control groups, but more obvious increases were noted in group II compared to group I (Figure 1). Thus, patients from group II had more obvious increases of both total IgE, as well as IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , fact that demonstrate their local involvement in the pathological process.

Immune disturbances in patients of group I with various lesional forms are illustrated in Table 2.

According to the lesional forms of AD in different age groups, the IgA indices decreased 1.4 and 2 times respectively in the erythematous-squamous and exudative forms of group I and decreased 1.7 times in the erythematous-squamous



**Fig. 1** Valorile medii ale citokinelor serice (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) la bolnavii cu DA în grupele de vârstă (lotul I și lotul II).  
**Fig. 1** The mean serum cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) in AD patients in different age groups (group I and group II).

**Tabelul 2.** Nivelele imunoglobulinelor și citokinelor circulante la copiii din lotul I (0-2 ani), cu dermatită atopică, în funcție de aspectul lezional al maladiei.

**Table 2.** Mean values of immunoglobulins and circulating cytokines in children from group I (age 0-2), with AD according to the lesional aspect of the disease.

Parametri Parameters	Lot martor Reference group (n=34)	Forma eritemato-scuamoasă Erythema-squamous form (n=10)	Forma exudativă (veziculo-crustoasă) Exudative form (vesiculo-crustaceous) (n=24)
IgA, g/l	1.48±0.10	1.07±0.24**	0.74±0.13*
IgG, g/l	8.33±0.53	8.65±1.43**	7.95±0.99**
IgM, g/l	1.06±0.10	1.35±0.30**	1.10±0.15**
IgE total, UI/ml	5.67±1.52	65.60±44.22**	115.58±28.5*
IL-2, pg/ml	2.43±0.50	5.10±1.76**	5.78±1.11*
IL-4, pg/ml	1.18±0.22	1.15±0.24**	3.95±0.64*
TNF- $\alpha$ , pg/ml	3.06±0.46	12.35±2.94*	9.00±1.33*

Notă: diferențe statistic semnificative în comparație cu lotul martor: \*– p<0,05; \*\*– p>0,05.

Note: statistically significant differences compared to the control group: \*– p<0.05; \*\*– p>0.05.



**Tabelul 3.** Nivelele imunoglobulinelor și citokinelor circulante la copiii din lotul II (2-18 ani), cu dermatită atopică, în funcție de aspectul lezional al maladiei.

**Table 3.** Values of immunoglobulins and circulating cytokines in children from group I (age 0-2), with AD according to the lesional aspect of the disease.

Parametri Parameters	Lot martor Reference group (n=76)	Forma eritemato-scuamoasă Erythema-squamous form (n=13)	Forma eritemato-scuamoasă lichenificată Erythema-squamous form with lichenification (n=37)	Forma exudativă Exudative form (n=10)	Forma tip prurigo Besnier Besnier prurigo form (n=16)
IgA, g/l	1.56±0.08	0.92±0.14*	0.76±0.07*	0.45±0.07*	0.82±0.14*
IgG, g/l	10.18±0.30	10.88±0.71**	10.42±0.54**	9.21±1.32**	8.00±0.94*
IgM, g/l	1.76±0.21	1.15±0.08*	1.95±0.34**	1.82±0.97**	0.96±0.10*
IgE, U/ml	25.68±4.16	150.93±33.98*	129.70±34.6*	73.81±18.44*	113.04±36.44*
IL-2, pg/ml	3.23±0.46	8.57±2.69**	7.26±0.88*	8.01±2.27*	10.33±2.44*
IL-4, pg/ml	0.93±0.15	4.41±0.96*	4.63±0.56*	3.53±0.96*	4.45±0.73*
TNF-α, pg/ml	3.31±0.33	11.69±2.19*	8.98±1.07*	19.97±4.85*	11.29±1.90*

Notă: diferențe statistic semnificative în comparație cu lotul martor: \* – p<0,05; \*\* – p>0,05.

Note: statistically significant differences compared to the control group: \* – p<0.05; \*\* – p>0.05.

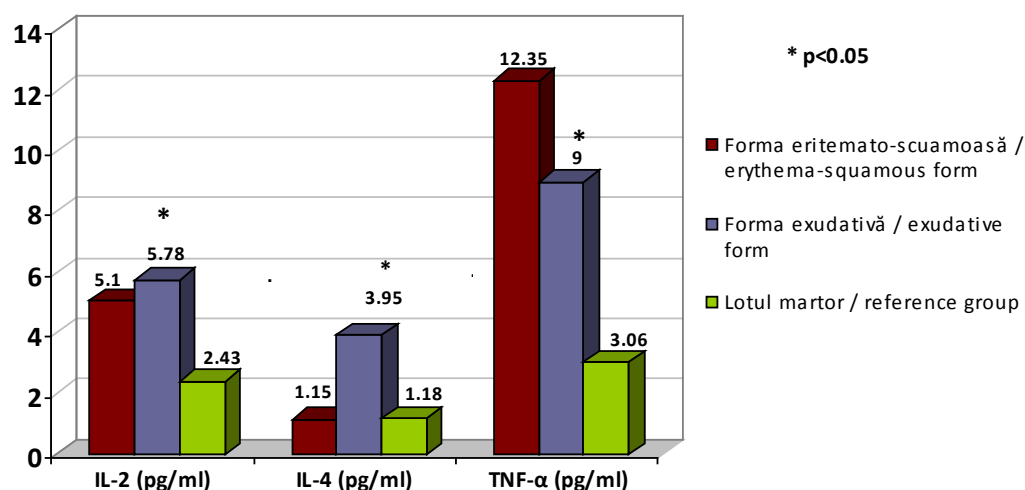
1,9 ori – în cea de tip prurigo Besnier. E de menționat scăderea evidentă a nivelului IgA în forma exudativă a DA. Nivelele de IgG și IgM, în ambele loturi, s-au prezentat cu modificări nesemnificative (p>0,05), excepție fiind cele pentru IgG și pentru IgM în forma de tip prurigo Besnier, și pentru IgM – în forma eritemato-scuamoasă la pacienții din lotul II, valorile medii ale acestora micșorându-se de 1,3 și 1,8 ori și, respectiv, de 1,5 ori, în comparație cu lotul martor. În lotul II (Tabelul 3), se observă creșterea valorilor medii pentru IgE totală în toate formele clinice lezionale: de 5,9, 5, 2,9 și, respectiv, de 4,4 ori, acestea fiind amplificate semnificativ, de 20,4 ori, în forma exudativă din lotul I, comparativ cu lotul martor.

Valorile medii ale TNF-α au fost majorate de 4 și de 2,9 ori în forma eritemato-scuamoasă și, respectiv, cea exudativă, la pacienții din lotul I; valorile IL-2 și IL-4 fiind în creștere de 2,4 și, respectiv, de 3,4 ori – în forma exudativă, comparativ cu lotul martor (Figura 2).

Analiza concentrațiilor citokinelor serice din lotul II a rele-

form, 2.1 times in lichenified erythemato-squamous form, 3.5 times in exudative form and 1.9 times in the Besnier prurigo type from group II. Noteworthy, an apparent decrease in IgA level in exudative form in patients from group II was noted. Levels of IgG and IgM in both groups showed minor changes (p>0.05), except for IgG and IgM in Besnier prurigo form and IgM in erythemato-squamous form in patients from group II, their average values decreased by 1.3 and 1.8 times and by 1.5 times, respectively, compared to the control group. In group II (Table 3), the mean values of total IgE in all lesional clinical forms increased by 5.9, 5, 2.9 and 4.4 times, respectively, and these were significantly increased by 20.4 times in exudative form from group I compared to the control group.

The mean TNF-α values had a 4-fold and 2.9-fold increase in the erythemato-squamous and exudative forms in patients from group I, with the IL-2 and IL-4 index increasing 2.4 and respectively 3.4 times in exudative form compared to the control group (Figure 2).



**Fig. 2** Valorile medii ale citokinelor circulante la bolnavii cu DA din lotul I (0-2 ani), în funcție de aspectul lezional.  
**Fig. 2** The mean values of circulating cytokines in patients with AD from group I (age 0-2), according to the lesional aspect.

vat majorarea acestora în toate formele clinice lezionale indicate, comparativ cu lotul martor, inclusiv pentru IL-2 – de 2,7, 2,3, 2,5 și, respectiv, de 3,2 ori; pentru IL-4 – de 4,7, 5, 3,8 și, respectiv, de 4,8 ori; pentru TNF- $\alpha$  – de 3,5, 2,7, 6 și, respectiv, de 3,4 ori (Figura 3).

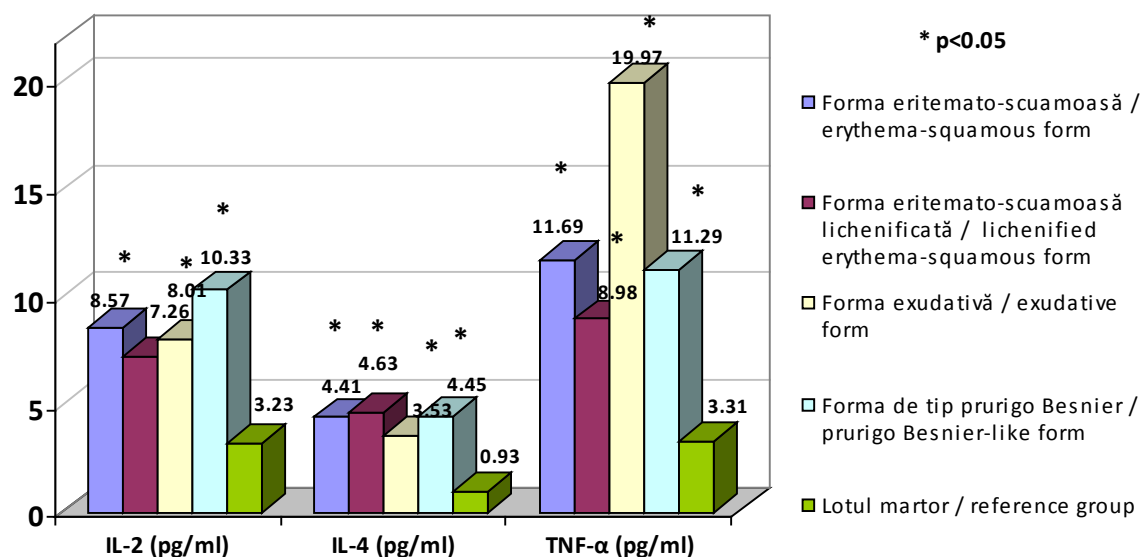
Sunt de menționat modificările semnificative din lotul II ale ale IL-2 în forma de tip prurigo Besnier și cea lichenificată; ale IL-4 – pentru forma de tip prurigo Besnier și ale TNF- $\alpha$  – pentru forma exudativă, toate – în comparație cu lotul martor. Totodată, analiza nivelelor citokinelor respective din lotul I a constatat creșterea, în comparație cu lotul martor, a IL-2 și IL-4 în forma exudativă și a TNF- $\alpha$  – în forma eritemato-scuamoasă; diferența lor pentru formele lezionale respective fiind ne semnificativă, comparativ cu lotul II.

Valorile medii ale imunoglobulinelor și citokinelor serice în grupele de vârstă (lotul I / lotul II), conform severității DA, în comparație cu lotul martor, sunt prezentate în Tabelul 4.

Analysis of the serum cytokine indices from group II revealed their increase in all indicated lesional clinical forms, compared to the control group, including for IL-2 of 2.7, 2.3, 2.5 and 3.2 times, respectively; for IL-4 – 4.7, 5, 3.8 and 4.8-fold increase, respectively; for TNF- $\alpha$  – of 3.5, 2.7, 6 and 3.4 times respectively (Figure 3).

Noteworthy, there were significant changes in group II with elevation in mean values of IL-2 in Besnier prurigo-type and lichenified group; elevation of IL-4 in Besnier prurigo form and elevated TNF- $\alpha$  in exudative form, as compared to the control group. At the same time, the analysis of the respective cytokine indices in group I shows their increase, compared to the control group for IL-2 and IL-4 in exudative form and an increase in TNF- $\alpha$  in erythematous-squamous form, their difference for the respective lesions being insignificant compared to group II.

The mean values of immunoglobulins and serum cytokines in age groups (group I / group II) according to the severity of



**Fig. 3** Valorile medii ale citokinelor circulante la copiii din lotul II (2-18 ani), în funcție de aspectul lezional al dermatitei atopice.  
**Fig. 3** The mean values of circulating cytokines in children with AD from group II (age 2-18) according to the lesional aspect

**Tabelul 4.** Nivelele imunoglobulinelor și citokinelor serice, în funcție de severitatea dermatitei atopice.

**Table 4.** Levels of serum immunoglobulins and cytokines, depending on the severity of atopic dermatitis.

Parametri Parameters	Lotul martor Control group (n=110)		Ușoară Mild (n=23)		Moderată Moderate (n=67)		Gravă Severe (n=20)	
	0-2 ani (n=34)	2-18 ani (n=76)	0-2 ani (n=5)	2-18 ani (n=18)	0-2 ani (n=19)	2-18 ani (n=48)	0-2 ani (n=10)	2-18 ani (n=10)
IgA, g/l	1.48±0.10	1.56±0.08	1.10±0.31**	1.04±0.11*	0.89±0.14*	0.72±0.06*	0.73±0.21*	0.53±0.14*
IgG, g/l	8.33±0.53	10.18±0.30	7.36±2.38**	11.19±0.79**	9.24±1.04**	10.17±0.46**	8.82±1.55**	13.12±1.04*
IgM, g/l	1.06±0.10	1.76±0.21	1.22±0.27**	1.44±0.12**	1.13±0.17**	1.92±0.32**	1.09±0.22**	1.37±0.25**
IgE total, UI/ml	5.67±1.52	25.68±4.16	11.58±5.31**	74.10±19.47*	69.40±24.98*	119.53±16.0*	172.17±44.04*	300.99±98.75*
IL-2, pg/ml	2.43±0.50	3.23±0.46	5.22±2.75**	2.62±0.58**	5.27±1.19*	7.06±1.06*	4.67±1.30**	9.43±1.83*
IL-4, pg/ml	1.18±0.22	0.93±0.15	2.76±1.93**	2.61±0.54*	2.28±0.47*	3.14±0.36*	3.48±0.94*	5.57±1.76*
TNF- $\alpha$ , pg/ml	3.06±0.46	3.31±0.33	5.60±2.11**	8.37±1.86*	10.19±1.93*	11.69±1.23*	7.87±2.17*	18.96±3.40*

Notă: diferențe statistic semnificative în comparație cu lotul martor: \* – p<0,05; \*\* – p>0,05.

Note: statistically significant differences compared to the control group: \* – p<0.05; \*\* – p>0.05.

Nivelul seric al IgA s-a dovedit a fi în scădere de 1,7 ori în forma moderată și de 2 ori – în cea gravă, în lotul I. Aceste descreșteri ale IgA s-au înregistrat și în formele evolutive ale lotului II, în comparație cu lotul martor: de 1,4 ori – în forma ușoară, de 2,2 ori – în forma moderată și de 2,9 ori – în forma gravă. Indicatorii pentru IgG și IgM, în toate formele din ambele loturi, au prezentat modificări nesemnificative, comparativ cu lotul martor ( $p>0,05$ ), excepție fiind majorarea de 1,3 ori a IgG în forma gravă a DA la pacienții lotului II.

În Figura 4 este prezentat nivelul seric al citokinelor circulante (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) în formele ușoară, moderată și gravă ale DA, în funcție de vârstă (lotul I – 0-2 ani și lotul II – 2-18 ani).

În formele ușoară și moderată a DA, IL-2 a manifestat majorări de 2,2 ori ale concentrației în ambele loturi; iar în forma gravă – de 2,9 ori în lotul II. Nivelul seric al IL-4 a fost crescut de 1,9 ori în forma moderată și de 3 ori ori – în forma gravă a DA la pacienții din lotul I; în lotul II, majorarea IL-4 a fost de 2,8 ori – în forma ușoară, de 3,4 ori – în forma moderată și de 6 ori – în forma gravă. Valorile medii ale TNF- $\alpha$  au crescut de 2,5 în forma ușoară, de 3,5 ori – în forma moderată și de 5,7 ori – în forma gravă a DA la pacienții din lotul II; în cazul lotului I, nivelele TNF- $\alpha$  au fost crescute de 3,3 ori – în forma moderată și de 2,6 ori – în forma gravă.

Conform datelor din Tabelul 5, se relevă o scădere pentru IgA și o creștere pentru IgE totală și citokinele serice (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) în toate formele clinice. Creșterea IgE a fost mai exprimată în forma gravă și cea moderată a DA la bolnavii din lotul II.

În formele extrinsecă și intrinsecă ale DA, nivelele imunoglobulinelor serice și citokinelor circulante, în funcție de loturile de studiu, sunt rezentate în Tabelul 5.

Analiza valorilor medii ale IgA denotă o diminuare de 1,5 ori în forma extrinsecă și de 2,2 ori – în forma intrinsecă, pentru lotul I, și de 1,9 și, respectiv, de 2,6 ori, pentru lotul II, în comparație cu lotul martor. În același timp, concentrațiile IgA

AD as compared to the control group are shown in Table 4.

IgA serum levels were 1.7 times lower in moderate form and 2 times lower in the severe group from group I. These IgA decreases were also recorded in the evolutionary form of group II as compared to the control group: 1.4 times in mild form, 2.2 times in moderate form and 2.9 times in severe form. IgG and IgM indices in all forms in both groups showed insignificant changes compared to the control group ( $p>0.05$ ), except for 1.3-fold increase for IgG in the severe form of AD of group II.

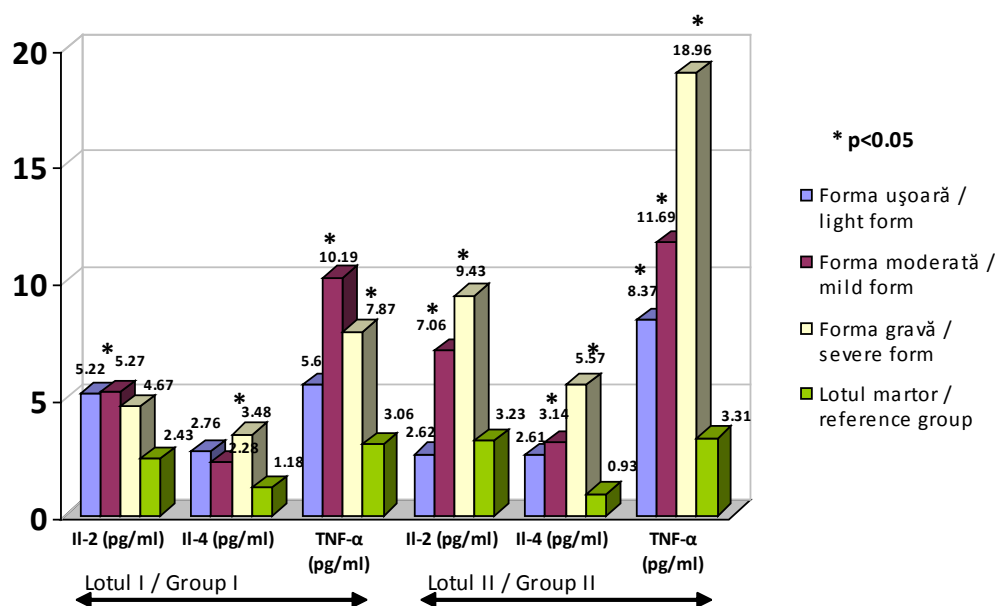
Figure 4 shows serum levels of circulating cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) in mild, moderate and severe forms of AD, depending on age (group I – age 0-2 years, group II – age 2-18 years).

In mild and moderate forms of AD, IL-2 increased 2.2 times in both groups and 2.9 times in severe form (group II). The serum level of IL-4 was increased by 1.9 times in moderate form and 3 times in severe form of AD in patients from group I; and in group II the increase was 2.8 times in mild form, 3.4 times in moderate form and 6 times in severe form. The mean values of TNF- $\alpha$  showed a 2.5-fold increase in mild form, 3.5-fold in moderate and 5.7-fold in severe form in patients in group II, respectively elevated by 3.3-fold in moderate form and 2.6 in severe form in patients from group I.

According to the data in Table 5, a decrease for IgA and an increase for total IgE and serum cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) has been noted in all clinical forms. The increase of IgE was more evident in severe and moderate forms of DA in patients from group II.

Levels of serum immunoglobulins and circulating cytokines, in extrinsic and intrinsic forms of AD, depending on study groups, are presented in Table 5.

Analysis of mean IgA values shows a decrease of 1.5 in extrinsic form and 2.2 times in intrinsic form for group I and 1.9



**Fig. 4** Valorile medii ale citokinelor serice în lotul I (0-2 ani) și lotul II (2-18 ani), în funcție de severitatea dermatitei atopice.  
**Fig. 4** The mean serum cytokine values in group I (0-2 years) and group II (2-18 years) according to the severity of atopic dermatitis.

**Tablelul 5.** Nivelele imunoglobulinelor serice și citokinelor circulante în formele extrinseci și intrinseci ale dermatitei atopice, în funcție de grupele de vârstă.  
**Table 5.** Values of serum immunoglobulins and circulating cytokines in the extrinsic and intrinsic forms of AD in different age groups.

Parametri Parameters	Lot martor Control group (n=110)		Forma extrinsecă (DAe) Extrinsic form (DAe) (n=65)		Forma intrinsecă (DAi) Intrinsic form (DAi) (n=45)	
	0-2 ani 0-2 years (n=34)	2-18 ani 2-18 years (n=76)	0-2 ani 0-2 years (n=15)	2-18 ani 2-18 years (n=50)	0-2 ani 0-2 years (n=19)	2-18 ani 2-18 years (n=26)
	IgA, g/l	1.48±0.10	1.56±0.08	0.96±0.15*	0.83±0.07*	0.66±0.16*
IgG, g/l	8.33±0.53	10.18±0.30	8.80±1.10**	10.70±0.43**	9.35±1.26**	11.30±0.66**
IgM, g/l	1.06±0.10	1.76±0.21	0.91±0.11**	1.85±0.28**	1.15±0.15**	1.55±0.30**
IgE total, UI/ml	5.67±1.52	25.68±4.16	136.18±29.66*	230.27±25.59*	12.98±2.90*	16.21±2.83**
IL-2, pg/ml	2.43±0.50	3.23±0.46	4.31±1.16**	9.23±1.25*	4.71±1.36**	6.03±1.14*
IL-4, pg/ml	1.18±0.22	0.93±0.15	2.45±0.59*	3.55±0.48*	2.29±0.67**	1.85±0.26*
TNF-α, pg/ml	3.06±0.46	3.31±0.33	8.89±1.87*	15.08±1.08*	9.14±1.41*	16.64±1.84*

Notă: diferențe statistic semnificative în comparație cu lotul martor: \*- p<0,05; \*\* - p>0,05.

Note: statistically significant differences compared to the control group: \*- p<0.05; \*\* - p>0.05.

au fost mai mici de 1,5 ori în forma intrinsecă, comparativ cu cea extrinsecă la pacienții din lotul I și, respectiv, de 1,4 ori – la cei din lotul II, însă diferențele date au fost statistic ne semnificative. Variațiile medii ale IgM și IgG, în ambele loturi, au prezentat modificări ne semnificative.

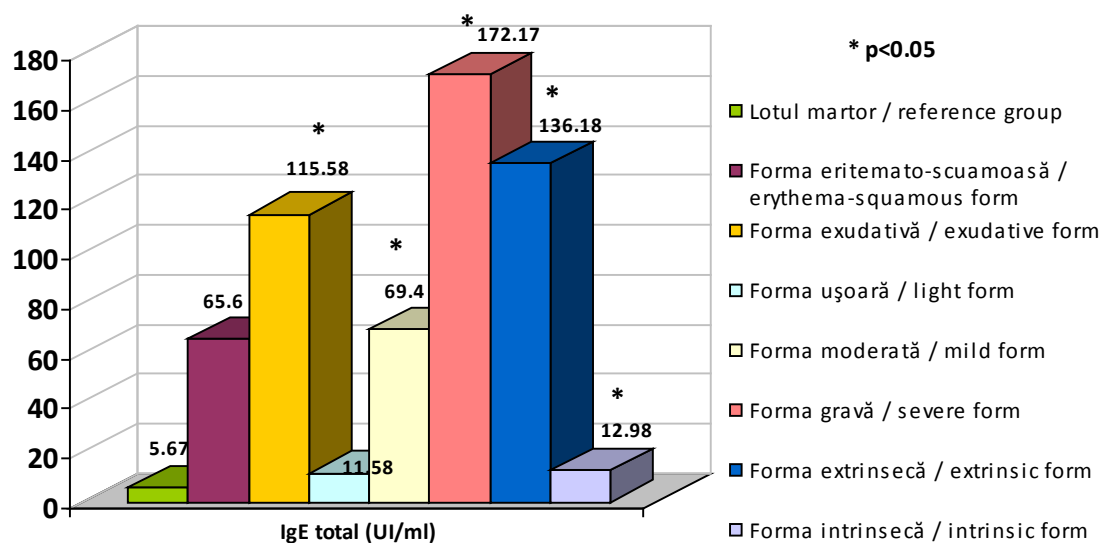
Cantitatea IgE totală serică în formă extrinsecă, în funcție de vârstă, a fost de 136,18±29,66 UI/ml (lotul I) și de 230,27±25,59 UI/ml (lotul II), fiind mai mare, respectiv, de 24 de ori și de 9 ori, comparativ cu lotul martor. Concentrațiile de IgE totală au fost crescute în lotul II de 1,7 ori, comparativ cu lotul I. În lotul II, pacienții cu formă intrinsecă a DA au prezentat un nivel al IgE totală modificat ne semnificativ, acesta fiind amplificat de 2,3 ori în lotul I, comparativ cu lotul martor.

Concentrația serică medie a IgE totală, în funcție de severitatea maladiei și formele ei clinice, sunt prezentate, respectiv, în Figurile 5 și 6.

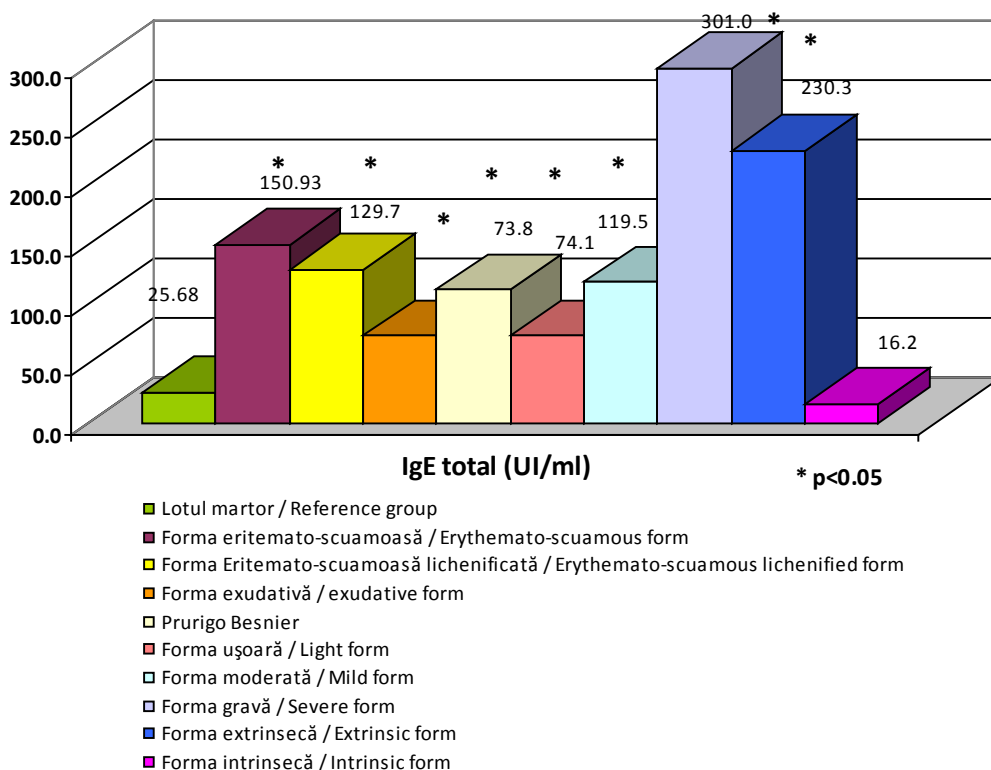
and 2.6 times respectively for group II compared to control group. At the same time, IgA indices were less than 1.5 times in intrinsic form compared to extrinsic for group I and 1.4 times respectively for group II, but differences were not statistically significant. The mean variations in IgM and IgG in both groups showed insignificant changes.

Total serum IgE in extrinsic form depending on the age was 136.18±29.66 IU/ml (group I) and 230.27±25.59 IU/ml (group II), being 24 times and 9 times greater comparing to the control group. Total IgE were 1.7 times higher in group II compared to group I. Total IgE level in group II in patients with intrinsic form of AD showed insignificant changes, being 2.3 times higher in group I compared to the control group.

The mean total serum IgE concentration according to the severity and clinical forms of AD is presented, respectively, in Figure 5 and 6.



**Fig. 5** Valorile medii ale IgE totală la bolnavii cu DA din lotul I (0-2 ani), în funcție de severitatea maladiei și formele ei clinice.  
**Fig. 5** Mean values of IgE in patients with AD from group I (age 0-2), according to the severity of the disease and its clinical forms.



**Fig. 6** Valorile medii ale IgE totală la bolnavii cu DA din lotul II (2-18 ani), în funcție de severitatea bolii și formele ei clinice  
**Fig. 6** Mean values of total IgE in patients with AD from group II (age 2-18), according to the severity of the disease and its clinical forms.

S-a constatat majorarea valorilor medii ale IL-4 și TNF- $\alpha$  de 2,1 ori și, respectiv, de 2,9 ori în formă extrinsecă (lotul I), comparativ cu lotul martor. Valorile IL-2 au variat nesemnificativ (Figura 7).

Niveul seric al IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , la pacienții cu DA extrinsecă din lotul II, a fost mărit de 2,9 ori, 3,8 ori, și, respectiv, de 4,6 ori vs. lotul martor; comparativ cu lotul I, valorile date au fost mai mari față de lotul I de, respectiv, 2,1 ori, 1,5 ori și de 1,7 ori.

Totodată, în lotul I s-a observat creșterea semnificativă a valorilor medii ale TNF- $\alpha$ : de 3 ori – în forma intrinsecă (însă nu și pentru IL-2 și IL-4), comparativ cu lotul martor. În lotul II, valorile medii ale IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  la bolnavii cu DA intrinsecă au fost amplificate de 1,9 ori, de 2 și, respectiv, de 5 ori, în comparație cu lotul martor. IL-2 și TNF- $\alpha$  au fost crescute de 1,3 ori și, respectiv, de 1,8 ori, în comparație cu lotul I. În același timp, IL-4 a scăzut de 1,2 ori la copiii cu vârsta de peste 2 ani, cu forma intrinsecă a DA.

Valorile concentrațiilor IgE totală, IL-2, IL-4 și TNF- $\alpha$  au fost supuse analizei corelaționale (Spearman's rho test), în funcție de formele lezionale, severitate, de natura extrinsecă sau intrinsecă a DA. Au fost evidențiate următoarele corelații pozitive, statistic semnificative: IgE/IL-4 în forma gravă și forma intrinsecă (rs=0,42/0,46) din lotul I și în forma eritemato-scuamoasă (rs=0,45) din lotul II.

IgE/IL-2 din lotul II – în forma eritemato-scuamoasă cu lichenificări, cea de tip prurigo Besnier, în forma moderată și cea gravă (respectiv, rs=0,41/0,40/0,42/0,38); IgE/TNF- $\alpha$  – în forma extrinsecă (rs=0,51).

The mean values of IL-4 and TNF- $\alpha$  were 2.1-fold and 2.9-fold higher in the extrinsic form (group I) compared with the control group, with IL-2 being insignificant (Figure 7).

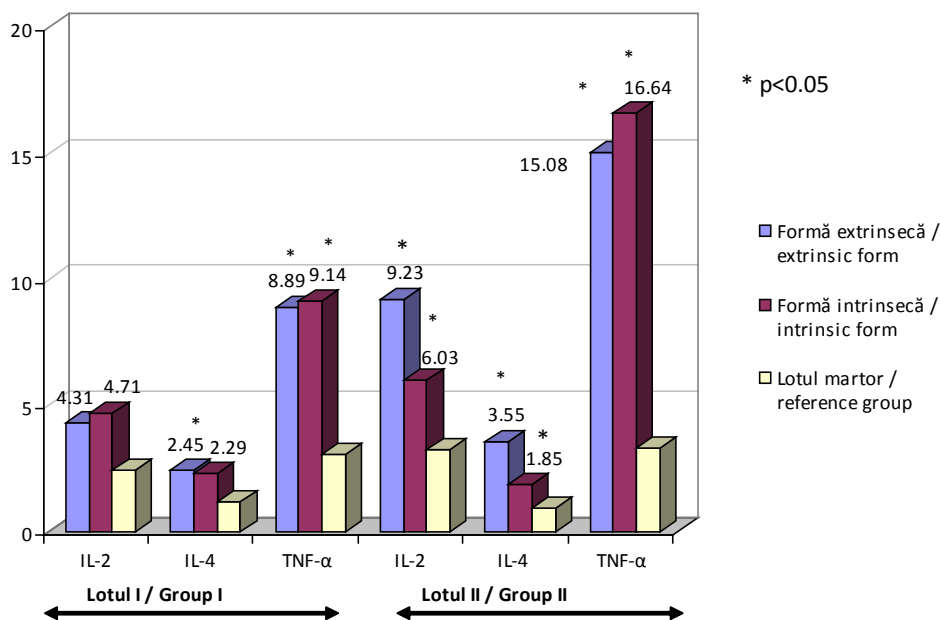
Serum levels of cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) in patients with extrinsic AD in group II were increased by 2.9 fold, 3.8-fold and 4.6-fold respectively, with an increase of 2.1 times, 1.5 times, and 1.7 times compared to group I.

At the same time, a significant increase in mean values of TNF- $\alpha$  was recorded in group I in 3-fold in the intrinsic form, but not for IL-2 and IL-4 as compared to the control group. In group II mean values of serum cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) in patients with intrinsic AD, were increased by 1.9-fold, 2-fold and 5-fold respectively compared to the control group for IL-2 and TNF- $\alpha$  increasing 1.3-fold and 1.8-fold, respectively, compared to group I. At the same time, IL-4 decreases 1.2 times in children older than the age of 2 years in the intrinsic form.

Concentration's values of total IgE, IL-2, IL-4 and TNF- $\alpha$  were subjected to analysis with the Spearman's rho test, according to lesional forms, severity, extrinsic or intrinsic nature of AD. The following statistically significant positive correlations have been highlighted: IgE/IL-4 in severe form and intrinsic form (rs=0.42/0.46) from group I and erythematous form (rs=0.45) from group II.

IgE/IL-2 in erythematous form with lichenification (prurigo Besnier type), moderate form, severe form (rs=0.41/0.40/0.42/0.38 respectively) of group II. IgE/TNF- $\alpha$  in extrinsic form (rs=0.51).





**Fig. 7** Nivelul citokinelor circulante în formele extrinsecă și intrinsecă ale dermatitei atopice.  
**Fig. 7** Level of circulating cytokines in extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis.

IL-2/IL-4 – în forma eritemato-scuamoasă cu lichenificări din lotul II ( $rs=0,45$ ) și în forma exudativă din lotul I ( $rs=0,53$ ).

IL-2/TNF- $\alpha$  – în forma de tip prurigo Besnier ( $rs=0,40$ ) din lotul II; IL-4/TNF- $\alpha$  – în forma eritemato-scuamoasă ( $rs=0,50$ ) din lotul I.

Corelații negative notabile s-au constatat: IL-4/TNF- $\alpha$  – în forma extrinsecă ( $rs=-0,35$ ) din lotul I; IL-4/TNF- $\alpha$  – în forma exudativă, forma de tip prurigo Besnier ( $rs=-0,56/-0,44$ ) din lotul II și în forma extrinsecă ( $rs=-0,35$ ) din lotul I. IgE/TNF- $\alpha$  – în forma gravă ( $rs=-0,55$ ) și în forma intrinsecă ( $rs=-0,31$ ) din lotul II.

## Discuții

Dermatita atopică se caracterizează prin dezechilibrul răspunsului imun Th2 și Th1 [19, 21]. Evoluția imunopatologică de tip Th2 și Th1 în DA este complicată, rezultatele studiilor privind expresia răspunsului imun fiind controversate [31, 32, 33].

Studiul nostru a avut drept scop evaluarea modificărilor cantitative ale nivelurilor imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM și IgE totală) și ale profilului citokinic (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) în serul bolnavilor cu DA, pe grupe de vârstă, conform severității maladiei (indicele SCORAD), formelor clinice lezionale și cele extrinseci/intrinseci.

În unele studii clinice, efectuate pe un lot de bolnavi cu DA infantilă (până la 3 ani) în stadiul de acutizare [34] și în formele grav/moderate [35], s-a constatat scăderea nivelului seric al imunoglobulinelor claselor IgA, IgG și IgM, precum și creșterea IgE totale [34]. Datele altor autori au constatat scăderea nivelului IgA și creșterea IgE, în concordanță cu indicele SCORAD, la bolnavii cu vârste cuprinse între 2 și 18 ani, în stadiul de acutizare al maladiei [28, 35, 36]. Studiile mai recente, realizate la bolnavii cu DA diseminată și gravă (vârste de 5-10 ani), au relevat majorarea IgG și IgM, asociată cu o creștere evidentă și

IL-2/IL-4 in erythemato-squamous form with lichenifications of group II ( $rs=0.45$ ) and in exudative form from group I ( $rs=0.53$ ).

IL-2/TNF- $\alpha$  in Besnier prurigo form ( $rs=0.40$ ) from group II. IL-4/TNF- $\alpha$  in erythemato-squamous form ( $rs=0.50$ ) from group I.

Notable negative correlations were found: IL-4/TNF- $\alpha$  in extrinsic form ( $rs=-0.35$ ) from group I; IL-4/TNF- $\alpha$  – in exudative form, Besnier prurigo type ( $rs=-0.56/-0.44$ ) from group II and in extrinsic form ( $rs=-0.35$ ) from group I. IgE/TNF- $\alpha$  – in severe form ( $rs=-0.55$ ) and in intrinsic form ( $rs=-0.31$ ) from group II.

## Discussion

Atopic dermatitis is characterized by the Th2 and Th1 immune response imbalance [19, 21]. Immunopathological evolution of Th2 and Th1 type in AD is complicated, the results of immune response expression studies being controversial [31, 32, 33].

Our study aimed at evaluating the quantitative changes in immunoglobulin levels (IgA, IgG, IgM and total IgE) and the cytokine profile (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) in blood serum in AD patients, according to age groups and according to the severity of the disease (SCORAD index) and to lesional and extrinsic/intrinsic clinical forms.

In some clinical trials performed on groups of patients with infantile AD (under 3 years) in acute stage [34] and in severe/moderate forms [35], blood serum levels of immunoglobulins of the IgA, IgG and IgM class, as well as the increase in total IgE has been noted [34]. Data from other authors found increased levels of IgA and IgE in accordance with the SCORAD index in patients aged 2-18 years at the stage of acute illness [28, 35, 36]. More recent studies among patients with disseminated

pentru IgE [37]. Un alt studiu clinic, realizat pe un lot de bolnavi cu DA grav/moderată, exudativă și eritemato-scuamoasă (vârste de 5-18 ani), au constatat o creștere evidentă a nivelului seric de IgE totală, fără schimbări semnificative ale IgA, IgM și IgG [37].

Datele proprii au demonstrat micșorarea nivelului de IgA la bolnavii cu vârsta peste 2 ani și creșterea celui de IgE totală la copiii de până la 2 ani cu DA, devierile date fiind mai evidente în forma exudativă și cea gravă a maladiei. Valorile IgG și IgM au prezentat modificări nesemnificative. Deficitul constat al IgA în DA, care se amplifică în funcție de gravitate și vârstă, în asociere cu majorările respective ale IgE totală, este o dovadă a diminuării rolului protector, antialergen, de barieră, inclusiv la nivelul mucoaselor, pentru IgA, sub influența sensibilizatoare sistemică a IgE.

În studiile efectuate, s-a constatat un nivel seric net superior al IL-4 (răspuns imun al Th2) în DA extrinsecă [19], în comparație cu devierile respective în DA intrinsecă [2, 24]. Unii autori au constatat creșterea nivelului seric al IL-4 [31, 38, 39] proporțional gradului de severitate SCORAD, inclusiv la bolnavii cu DA diseminată și complicată [38]. Alte studii confirmă lipsa modificărilor semnificative pentru IL-2 și IL-4 la bolnavii cu DA cu vârste diverse, inclusiv în fazele acute/subacute ale DA [29], precum și în formele severe și extrinsece [33, 35, 40]. Totodată, rezultatele proprii au constatat majorări semnificative ale IL-4 și IL-2, în funcție de severitatea maladiei, acestea fiind mai evidente la bolnavii în vârstă de peste 2 ani, cu forme grave și lichenificate ale DA.

Nivelul seric al citokinelor proinflamatorii (IL-2, TNF- $\alpha$ ), care determină răspunsul Th1, se prezintă divers în studiile de rigoare efectuate. Astfel, s-a constatat majorarea nivelurilor de IL-2 și TNF- $\alpha$  în funcție de scorul SCORAD [36, 39]. Creșterea nivelului seric al IL-2 s-a atestat în DAi [41]. Unii autori au relevat lipsa schimbărilor corelative ale TNF- $\alpha$  cu valoarea scorului SCORAD, vârstei, sexului și nivelului de IgE totală (forma extrinsecă și forma intrinsecă) [33, 36]. În alte studii, s-a constatat lipsa diferențelor semnificative pentru TNF- $\alpha$ , atât în stadiul de acutizare, cât și în stadiul de remisiune a maladiei [31, 34]. Datele unor autori au relevat creșterea nivelului de TNF- $\alpha$  la bolnavii cu evoluție gravă a DA, atât în acutizare, cât și în remisiune [37, 38, 39].

Astfel, rezultatele obținute în studiul nostru denotă faptul că citokinele răspunsului celular Th1 (IL-2, TNF- $\alpha$ ) sunt în creștere la bolnavii cu vârsta de peste 2 ani, cu DA gravă.

Majorarea acestora a fost mai evidentă pentru TNF- $\alpha$  în forma exudativă și intrinsecă a DA, iar pentru IL-2 – în forma de tip prurigo Besnier și cea extrinsecă.

Constatarea corelațiilor pozitive semnificative dintre IgE totală serică și IL-4, atât în forma severă din lotul I, cât și în forma eritemato-scuamoasă și forma eritemato-scuamoasă lichenificată din lotul II, denotă dominarea răspunsului imun de tip Th2 la pacienții atopici de toate vârstele. Totodată, devierile de vârstă ale IL-4 au prezentat o tendință de creștere în forma extrinsecă și una de scădere – în forma intrinsecă. În DA, s-a evidențiat caracterul bifazic umoral (Th2) și celular (Th1) al răspunsului imun, în funcție de vârstă. Astfel, odată cu dezvoltarea formelor infiltrative lichenificate ale DA după

and severe AD (ages 5-10 years) reveal an increase in IgG and IgM, associated with an apparent increase for IgE as well [37]. Another clinical trial in a group of patients with severe/moderate, exudative and erythematous forms of AD (5-18 years of age) experienced a clear increase in serum total IgE without significant changes in IgA, IgM and IgG [37].

Our own data demonstrated the reduction of IgA indices in patients over the age of 2 years and their increase for total IgE in those up to 2 years, the deviations being more obvious in exudative and serious forms. The IgG and IgM levels showed insignificant changes. The observed deficiency of IgA in AD, which is amplified by severity and age, in association with respective increases in total IgE, serves as an evidence of the diminishing role of protective, antiallergenic, barrier, even at the mucosal level, of the IgA under the influence systemic sensitizers of IgE.

In the performed studies, a net superior serum level of IL-4 (Th2 immune response) was found in extrinsic AD [19] compared to the respective deviations in intrinsic AD [2, 24]. Some authors noted the elevation of serum IL-4 [31, 38, 39] according to the degree of severity of SCORAD, including in patients with disseminated and complicated AD [38]. Other studies confirm the lack of significant changes in IL-2 and IL-4 in AD patients of various ages, including acute/subacute AD [29], and in severe and extrinsic forms [33, 35, 40]. At the same time, our own results show significant increases in IL-4 and IL-2 according to the severity of the disease, which are superior in patients aged over 2 years with severe and lichenified forms of AD.

Serum levels of pro-inflammatory cytokines (IL-2, TNF- $\alpha$ ) responsible for the Th1 response are diverse in rigorous studies. Thus, there is an increase in the IL-2 and TNF- $\alpha$  levels according to SCORAD severity [36, 39]. The elevation of serum IL-2 is found in ADi [41]. Some authors reveal the lack of correlative changes in TNF- $\alpha$  according to the SCORAD index, age, gender and total IgE level (extrinsic form and intrinsic form) [33, 36]. In other studies, there was a lack of significant differences in TNF- $\alpha$  at both the acute and remission stage of the disease [31, 34]. The data of some authors reveal the amplification of TNF- $\alpha$  in patients with severe evolution of AD both in acute stage and remission [37, 38, 39].

Thus, the results obtained in our study indicate that the cytokines of Th1 cell response (IL-2, TNF- $\alpha$ ) are increasing in patients over 2 years for severe AD, the increase being more evident for TNF- $\alpha$  in exudative, intrinsic form and for IL-2 in extrinsic prurigo Besnier type.

The finding of significant positive correlations between serum total IgE and IL-4 in both severe form from group I and erythematous-squamous form and lichenified erythematous-squamous forms from group II shows the dominance of Th2-type immune response in atopic patients in all ages. At the same time, the age deviations of IL-4 exhibit a growing trend in extrinsic form and a decrease in intrinsic form. In AD, there is a biphasic character of immune response (Th2) and cellular response (Th1) according to age. Thus, with the development of the lichenified infiltrative forms of AD after 2 years of age, there is a significant increase in the Th1 cell response cytoki-

vârsta de 2 ani, se constată o creștere semnificativă a citokinelor răspunsului celular Th1, confirmată și de corelațiile pozitive dintre IL-2 și TNF- $\alpha$ , dar și de cele negative dintre IL-4 și TNF- $\alpha$ , precum și dintre IgE totală și TNF- $\alpha$ , în anumite forme clinice. Creșterea ușoară a nivelului seric de IL-4 (Th2), comparativ cu citokinele proinflamatorii TNF- $\alpha$  și IL-2 (Th1), se datorează, probabil, unui răspuns compensator, de concurență Th2/Th1, la copiii cu un istoric mai mare de 2 ani al dermatitei atopice, având leziuni infiltrative lichenificate.

### Concluzii

1) Studiul efectuat la bolnavii cu DA, în funcție de vârstă, a constatat micșorarea nivelului de IgA, creșterea nivelelor de IgE totală și ale citokinelor serice (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ), comparativ cu lotul martor. Devierile respective au fost exprimate, mai evident, la bolnavii cu vârstă de peste 2 ani, în formele gravă și moderată ale DA.

2) S-a constatat majorarea evidentă pentru TNF- $\alpha$  și mai puțin exprimată pentru IL-2, acestea fiind în creștere odată cu vârstă, iar corelațiile pozitive semnificative dintre citokinele menționate constată persistența răspunsului inflamator cronic Th1.

3) S-a observat că nivelul seric al IL-4 este constant majorat în toate grupele de vârstă și formele clinice ale DA, fapt ce determină caracterul universal al markerului respectiv în stabilirea fenomenului atopic.

4) S-au evidențiat corelații semnificative ale creșterii IL-4 cu cele ale IgE, în special, în formele severe ale DA (răspuns Th2).

5) Nu a fost evidențiată, în schimb, o diferență notabilă a citokinelor IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$  și a imunoglobulinelor serice (IgA, IgG, IgM) în funcție de grupele de vârstă la bolnavii cu DA extrinsecă și DA intrinsecă

6) S-a constatat o tendință de evoluție bifazică a răspunsului imun care, în formele incipiente (sub 2 ani), eritemato-scuamoase și exudative, extrinsece, este preponderent de tip Th2 (majorarea IgE, IL-4); ulterior, în formele de stare (peste 2 ani), cu lichenificare, intrinsece, răspunsul Th2 este asociat cu cel al Th1 (majorarea TNF- $\alpha$ , IL-2), producând, finalmente, rezultate controversate și de concurență ale răspunsului limfocitic combinat, Th2/Th1.

7) Analiza clinico-imunologică a indicatorilor statutului imun permit conștientizarea procesului patologic și selectarea remediilor potrivite de imunocorecție.

### Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la realizarea studiului și la scrierea manuscrisului.

nes, confirmed by the positive correlations between IL-2 and TNF- $\alpha$  but also by the negative interactions between IL-4 and TNF- $\alpha$  as well as between total IgE and TNF- $\alpha$  in certain clinical forms. The slight increase in serum IL-4 (Th2) compared to the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-2 (Th1) is possibly due to a Th2/Th1-compliant compensatory response in children with a history of 2 years of atopic dermatitis with lichenified infiltrative lesions.

### Conclusions

1) The study performed in AD patients, according to age groups revealed a decrease in IgA levels, increase for total IgE and serum cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) compared to the control group. These deviations being expressed more evident in patients over 2 years of age in the severe/moderate forms of AD.

2) The apparent increase for TNF- $\alpha$ , and less expressed for IL-2 was found to be increasing with age, and significant positive correlations between the cytokines demonstrates the Th1 chronic inflammatory response.

3) It has been observed that the serum levels of IL-4 are constantly increased in all age and clinical forms of AD, ensuring its universal character in establishing of the atopic phenomenon.

4) Significant correlations between the elevations of IL-4 and IgE have been shown, particularly manifested in severe AD forms (Th2 response).

5) A notable difference in cytokines (IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ ) and serum immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) has not been found in different age groups in patients with extrinsic DA and intrinsic DA.

6) A biphasic evolutionary tendency of the immune response has been found, which is predominantly of the Th2 type (increase of IgE, IL-4) in the early (under 2 years), erythematous-scuamous and exudative, extrinsic forms (Th2/Th1 increase); which, eventually, in active forms (more than 2 years) with lichenification and intrinsic forms tends to have a Th2 response associated with Th1 response (increased TNF- $\alpha$ , IL-2), resulting in controversial results and concurrence of the combined Th2/Th1 lymphocyte response.

7) The clinical-immunological analysis of the immune status indices allow to identify the underlying pathological process and possibilities for immune therapy.

### Conflict of interest

Nothing to declare

### Authors' contribution

All authors have contributed equally in the study and writing of the manuscript.

## Referințe / references

1. Spergel J. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, 2010; 30: 269-280.
2. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014; 69: 3-16.
3. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015; 66: 8-16.
4. Silverberg J., Hanifin J. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013; 132: 1132-8.
5. Marenholz I., Nickel R., Ruschendorf F., Schulz J., Esparza-Gordillo T. *et al.* Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013; 13: 478-486.
6. Boguniewicz M., Leung D. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol. Rev.*, 2011; 242: 233-246.
7. Eyerich K., Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*, 2013; 68: 974-982.
8. Guttman-Yassky E., Nograles K., Krueger J. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis. Part II: Immune cell subsets and therapeutic concepts. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2011; 127 (6):1420-1432.
9. Peng W., Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2015; 45: 566-574.
10. Gittler J., Shemer A., Suarez-Farinas M. *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2012; 130 (6): 1344-1354.
11. Turner M., Travers J., Kaplan M. T helper cell subsets in the development of atopic dermatitis. *Journal of drugs in dermatology*, 2012; 11 (10): 1174-1178.
12. Altrichter S., Kriehuber E. *et al.* Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 2232-9.
13. Novak N., Valenta R., Bohle B. *et al.* Fc-epsilonRI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes *in vitro*. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2004; 113 (5): 949-957.
14. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index (Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis). *Dermatology*, 1993; 186: 23-32.
15. Akdis C., Akdis M., Bierber T., Bindslev-Jensen C., Eigenmann P., Hamid Q. *et al.* Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy. Asthma and Immunology PRACTALL Consensus Report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006; 61: 969-987.
16. Saeki H., Lizuka H., Mori Y. *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 152 (1): 110-114.
17. Zheng T., Yu J., Oh M., Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2011; 3: 67-7.
18. Suarez-Farinas M., Dhingra N. *et al.* Intrinsic atopic dermatitis (AD) shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared to extrinsic AD. *The journal of allergy and clinical immunology*, 2013; 132 (2): 361-370.
19. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 112: 252-262.
20. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J. Dermatol.*, 2010; 58 (1): 1-7.
21. Bieber T. Mechanisms of disease: atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 1483-94.
22. Leung D. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.*, 2013; 62: 151-161.
23. Ring J., Weidinger S., Darsow U., Behrendt H. IgE vs. non-IgE related atopic eczema. International Symposium Update on Atopic Eczema. Dermatitis Syndrome. Book of Abstracts. *Acta Dermatovenerologica (Croatia)*, 2004; 12: 111.
24. Akdis C., Akdis M., Simon D., Dibbert B., Weber M., Gratzl S. *et al.* T cells and T cell derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, 1999; 113: 628-634.
25. Boyman O., Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2012; 12: 180-190.
26. Noh G., Lee J. Atopic dermatitis and cytokines: the immunoregulatory and therapeutic implications of cytokines in atopic dermatitis. Part II: negative regulation and cytokine therapy in atopic dermatitis. *Recent pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, 2012; 6 (3): 248-61.
27. Huang J., Lee W., Chen L. Changes of serum levels of IL-2, intercellular adhesion molecule-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and Th1 and Th2 cell in severe atopic dermatitis after intravenous immunoglobulin therapy. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, 2000; 84 (3): 345-52.
28. Vakirlis E., Lazaridou E., Tzellos T. *et al.* Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis. *J. of the Europ. Academy of Dermatol. and Venereol.*, 2010; 25: 409-416.
29. Чуслева А. А. Клинико-патогенетическое значение цитокинов и медиаторов аллергического воспаления у детей с атопическим дерматитом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2013; 24 с.
30. Hanifin J., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener. (Stokholm)*, 1980; 92 (Suppl): 44-47.
31. Волкова Е. Н., Морозов С. Г., Тарасова М. В. *et al.* Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом. *Вестник дермат. и венерол.*, 2014; 2: 26-30.
32. Волошина М. А. Клинико-иммунологическая эффективность наружного лечения при атопическом дерматите. *Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2015; 22 с.*
33. Сормологова И. Н. Показатели иммунитета и качества жизни у школьников Забайкалья. *Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2013; 21 с.*
34. Галанина А. В. Иммуногенетические параметры изменения клинико-лабораторных показателей и их коррекция при атопическом дерматите у детей раннего возраста: *Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Пермь, 2008; 36 с.*
35. Тарбеева О. Н. Иммунные нарушения и их коррекция при младенческой форме атопического дерматита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Архангельск, 2013; 18 с.
36. Цораева, З. А. Нарушение местного и системного иммунитета при атопическом дерматите у детей и совершенствование тактики его лечения. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2007; 26 с.
37. Илек Я. Ю., Зайцева Г. А., Галанина А. В. *et al.* Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего возраста. *Современные технологии в медицине*, 2013; 2 (5): 89-92.
38. Булина О. В., Горланов И. А., Калинина Н. М. Параметры цитокинового звена иммунитета у детей старшего возраста при атопическом дерматите. *Аллергология*, 2004; 1: 27-30.
39. Козулин Е. Е. Эффективность даларгина и кремнеземной корнеотерапии при атопическом дерматите и их влияние на регуляторные нейропептиды и цитокины. *Автореф. дисс. канд. мед. наук. Хабаровск, 2009; 19 с.*
40. Платонова А. Н. Узкополостное средневолновое Уф-излучение в комплексном лечении детей, больных атопическим дерматитом. *Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2010; 18 с.*
41. Ricci G., Patrizi A., Bellini F. *et al.* Cytokines levels in children affected by atopic and nonatopic eczema. *The Open Dermatology Journal*, 2008; 2: 18-21.



ARTICOL DE CERCETARE

## Hipercapnia permisivă moderată, indusă pe parcursul anesteziei generale și efectele ei asupra echilibrului acido-bazic: studiu prospectiv, comparativ

Victoria Rusu<sup>1,2\*</sup>, Lilia Țiganciu<sup>2</sup>, Petru Rusu<sup>2,3</sup>, Alexandru Cornogolub<sup>2,3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data depunerii manuscrisului: 05.09.2017

Data acceptării spre publicare: 24.11.2017

### Autor corespondent:

Victoria Rusu, doctorand

Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
165, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, Chișinău, Republica Moldova  
e-mail: victoria\_rusu@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

## Moderate permissive hypercapnia, induced during general anesthesia and its effects on acid-base balance: prospective, comparative study

Victoria Rusu<sup>1,2\*</sup>, Lilia Tiganciu<sup>2</sup>, Petru Rusu<sup>2,3</sup>, Alexandru Cornogolub<sup>2,3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>“Sfanta Treime” Clinical Municipal Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 05.09.2017

Accepted for publication on: 24.11.2017

### Corresponding author:

Victoria Rusu, PhD fellow

Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 “Valeriu Ghereg”  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD 2004  
e-mail: victoria\_rusu@mail.ru

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Tradițional, ventilarea pulmonară artificială (VPA) intraanestezică a pacientului era efectuată în regim de hiperventilare moderată (ETCO<sub>2</sub>=33-35 mmHg) sau normoventilare (ETCO<sub>2</sub>=35-40 mmHg). Efectul ventilării cu hipercapnie (ETCO<sub>2</sub> ≥45 mmHg) permisivă, indusă intraanestezic, asupra modificărilor echilibrului acido-bazic al pacientului nu a fost, deocamdată, studiat.

### Ipoteza de cercetare

Ventilarea pulmonară artificială cu hipercapnie permisivă (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg), indusă intraanestezic, nu afectează mai puternic statutul echilibrului acido-bazic al pacientului decât VPA în normocapnie.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că VPA cu hipercapnie permisivă (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg), indusă intraanestezic în cadrul colecistectomiei laparoscopice, nu induce modificări semnificativ diferite ale echilibrului acido-bazic, comparativ cu VPA în normocapnie. Modificările acido-bazice constatate par să fie induse de alte procese (comorbidități, hemodinamică, volemie) decât de hipercapnia intraanestezică.

### What is not known yet, about the topic

Traditionally, mechanical ventilation (MV) of the patient during anesthesia was made in a moderate hyperventilation regimen (ETCO<sub>2</sub>=33-35 mmHg) or normal ventilation (ETCO<sub>2</sub>=35-45 mmHg). The effect of permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub> ≥45 mmHg) during anesthesia on acid-base balance of the patient has not been studied yet.

### Research hypothesis

Mechanical ventilation with permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg) during anesthesia, in laparoscopic cholecystectomy does not affect acid-base balance stronger than mechanical ventilation in normocapnia.

### Article's added novelty on this scientific topic

It has been established that MV with permissive hypercapnia (ETCO<sub>2</sub>=45-55 mmHg) during anesthesia in laparoscopic cholecystectomy does not affect acid-base balance more than in normocapnia case. The observed acid-base changes appear to be induced by other processes (comorbidities, hemodynamics, volemia) than intraanesthetic hypercapnia.



## Rezumat

**Introducere.** Capnia este responsabilă de o serie de efecte fiziologice, cu impact clinic important. Ventilarea pulmonară artificială, pe durata anesteziei generale, poate asigura, separat, atât oxigenarea, cât și nivelul de CO<sub>2</sub> din sânge. Hipercapnia moderată a fost asociată cu o trezire mai rapidă, cu bronhodilatare, cu reducerea riscului de infecție de plagă; totodată, hipercapnia a fost asociată cu acidoză respiratorie, vasoconstricție pulmonară hipoxică, creșterea presiunii intracerebrale. Nu a fost studiat, deocamdată, impactul hipercapniei moderate, induse intraanestezic, asupra echilibrului acido-bazic.

**Material și metode.** Studiu prospectiv, consecutiv. Acordul Comitetului de Etică a Cercetării și al pacientului eligibil – obținute. Înrolați pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică electivă, fără comorbidități severe. Seturi de date complete, analizate – 34 (lotul „normocapnie” – 19 pacienți; lotul „hipercapnie” – 15 pacienți). Hipercapnia a fost indusă intraanestezic prin creșterea spațiului mort al circuitului respirator. Au fost înregistrați parametrii antropometrici, durata anesteziei, durata de spitalizare. Pentru a evalua echilibrul acido-bazic, a fost colectată o probă de sânge din artera radială. Teste statistice aplicate: t-Student nepereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Soft statistic utilizat: *GraphPad Prism, versiunea 6 (Graph Pad Software Inc, CA, SUA)*.

**Rezultate.** Loturile de studiu – omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, masei corporale, înălțimii, vârstei, duratei anesteziei și celei de spitalizare. Rezultate comparative, lotul „normocapnie” vs. „hipercapnie”: pH 7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) vs. 7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324), p<0,0001; pO<sub>2</sub> 192,8 (95%CI: 181,0 – 204,6) vs. 213,0 (95%CI: 189,4 – 196,3) mmHg, p=0,6300; HCO<sub>3</sub> (actual) 22,51 (95%CI: 22,28 – 22,73) vs. 23,26 (95%CI: 23,06 – 23,46) mmol/l, p<0,0001; HCO<sub>3</sub> (standard) 22,33 (95%CI: 22,02 – 22,63) vs. 23,01 (95%CI: 22,79 – 23,24) mmol/l, p=0,0010; BE (actual), -2,032 (95%CI: -2,713 – -1,351) vs. -2,913 (95%CI: -3,772 – -2,054) mmol/l, p=0,0932; BE (standard) -1,663 (95%CI: -2,345 – -0,982) vs. -2,273 (95%CI: -3,115 – -1,432) mmol/l, p=0,2356. Analiza Bland-Altman ETCO<sub>2</sub> vs. PaCO<sub>2</sub>: biasul = -0,1618; DS al biasului = 1,532; Limitele de acord de 95% = -3,164 – 2,841.

**Concluzii.** (1) Cu toate că pacienții ASA 1-2, beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, prezintă valori ale parametrilor echilibrului acido-bazic orientate spre acidoză semnificativ mai frecvent și mai accentuate decât pacienții ventilați în normocapnie, acestea nu ating o semnificație clinică, care să necesite vreo intervenție corectivă și sunt rapid reversibile după revenirea la normocapnie. (2) Tulburările acido-bazice intraoperatorii, indiferent de modul de ventilare pulmonară artificială, aplicată în studiu, sunt favorizate de postul preoperator prelungit, deshidratarea preoperatorie a pacienților, BPOC, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică. (3) Capnometria poate fi utilizată în locul gazometriei sanguine arteriale pentru dirijarea capniei intraanestezice, având acuratețe diagnostică similară la contingentul menționat de pacienți, dar și avantajul noninvasivității și continuității afișării valorilor.

## Abstract

**Introduction.** Capnia is responsible for several physiological effects, with important clinical impact. Mechanical ventilation during general anesthesia can separately assure both oxygenation and blood levels of CO<sub>2</sub>. Moderate hypercapnia was associated with a faster wake up, bronchodilation, reduced risk of wound infection; at the same time, hypercapnia was associated with respiratory acidosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction and a rise in intracranial pressure. The impact of moderate hypercapnia, induced during anesthesia, on acid-base balance has not been studied yet.

**Material and methods.** Prospective, consecutive study. Ethics Research Committee's and patient's consent have been received. The study enrolled patients scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, without severe comorbidities. Data sets were complete and analyzed – 34 patients (out of which – 19 patients in “normocapnia” group, and 15 – in “hypercapnia” group). Hypercapnia was provided during anesthesia by a rising respiratory dead space. Were registered anthropometric parameters, anesthesia length, and length of hospital stay. In order to evaluate acid-base balance, was used a sample of arterial blood, from radial artery. The following statistical tests were applied: t-Student unpaired test, two-tailed (for continuous type data, with normal distribution), Fisher's exact test, for category type data. The used soft: *GraphPad Prism, version 6 (Graph Pad Software Inc., CA, USA)*.

**Results.** The study groups were homogenous from the point of view of gender repartition, weight, height, age, anesthesia length and hospital stay length. Comparative results, "normocapnia" vs. "hypercapnia" group: pH 7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) vs. 7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324), p<0.0001; pO<sub>2</sub> 192.8 (95%CI: 181.0 – 204.6) vs. 213,0 (95%CI: 189.4 – 196.3) mmHg, p=0.6300; HCO<sub>3</sub> (actual) 22.51 (95%CI: 22.28 – 22.73) vs. 23.26 (95%CI: 23.06 – 23.46) mmol/l, p<0.0001; HCO<sub>3</sub> (standard) 22.33 (95%CI: 22.02 – 22.63) vs. 23.01 (95%CI: 22.79 – 23.24) mmol/l, p=0.0010; BE (actual), -2.032 (95%CI: -2.713 – -1.351) vs. -2.913 (95%CI: -3.772 – -2.054) mmol/l, p=0.0932; BE (standard) -1.663 (95%CI: -2.345 – -0.982) vs. -2.273 (95%CI: -3.115 – -1.432) mmol/l, p=0.2356.

**Conclusions.** (1) Although patients with ASA 1-2, scheduled laparoscopic cholecystectomy, ventilated artificially, intra-anesthetic, in induced permissive hypercapnia, have acid-base parameters oriented to acidosis more frequently and more pronounced than those ventilated in normocapnia, this do not achieve clinical significance requiring any corrective intervention and are rapidly reversible after returning to normocapnia. (2) Intraoperative acid-basic disorders, regardless of artificial pulmonary ventilation mode applied in the study, are favored by prolonged pre-operative post, pre-operative dehydration of patients, COBP, congestive heart failure, hypertension and chronic renal failure. (3) Capnometry may be used in place of blood arterial gasometry for the management of intra-anesthetic capnia, with similar diagnostic accuracy to the mentioned patient population, but also the benefit of non-invasiveness and continuity in the display of values.

**Cuvinte cheie:** echilibrul acido-bazic, colecistectomie laparoscopică, hipercapnie permisivă, hipercapnia indusă intra-anestezic.

### Introducere

Ventilarea pulmonară artificială a pacientului, pe durata anesteziei, securizează căile aeriene, asigură schimbul de gaze (oxigenarea hemoglobinei și evacuarea de bioxid de carbon), menține echilibrul dintre ventilarea și perfuzia pulmonară și, de asemenea, servește drept vector pentru agenții anestezici inhalatori. Hiperventilarea permite evacuarea mai rapidă a anesteziilor inhalatorii, durata de trezire a pacientului devenind, astfel, mai scurtă [1]. Totodată, hiperventilarea diminuează perfuzia cerebrală și cea a plăgii operatorii – efect care întârzie trezirea [2] și crește riscul de infecție de plagă [3]. Pentru a permite hiperventilarea pacientului, dar fără a scădea presiunea parțială de  $\text{CO}_2$  din sânge, unele spitale dotau, în trecut, mașinile de anestezie cu butelii cu  $\text{CO}_2$ , care era administrat în fluxul de gaz proaspăt [4].

A fost demonstrat că menținerea intraanestezică a unei hipercapnii moderate este asociată cu reducerea riscului infecției de plagă [3], cu accelerarea trezirii din anestezie, indiferent dacă ea este asigurată cu propofol [5] sau cu anesteziile inhalatorii [6]; de asemenea, hipercapnia produce bronhodilatatie [7]. Pe de altă parte, hipercapnia poate induce acidoză respiratorie, vasoconstricție pulmonară hipoxică sau crește presiunea intracraniană la pacienții cu leziune cerebrală traumatică [7].

Practic, nu au fost găsite referințe despre impactul hipercapnii induse în timpul anesteziei asupra severității acidozei. În această ordine de idei, scopul studiului a fost evaluarea comparativă a lotului de cercetare normocapnic vs. hipercapnic (au fost comparați parametrii echilibrului acido-bazic la pacienții ventilați artificial intraoperator, pe modelul colecistectomiei laparoscopice programate).

### Material și metode

#### *Design-ul și parametrii studiului*

Studiul este de tip prospectiv, comparativ. Pacienții au fost repartizați, aleatoriu, fie în lotul de ventilare pulmonară artificială intraanestezic în normocapnie ( $\text{ETCO}_2=35\text{-}40$  mmHg), fie în hipercapnie moderată ( $\text{ETCO}_2=45\text{-}60$  mmHg).

Durata de colectare a datelor: aprilie 2015 – decembrie 2016 în Secția de anestezie și terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”. Anestezia și îngrijirea perioperatorie, precum și intervenția chirurgicală, a fost asigurată de aceeași echipă de specialiști. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 21 din 24.02.2015, președinte al CEC – prof. Mihail Gavriiliuc, dr. hab. șt. med., prof. univ.). Toți pacienții înrolați au semnat un acord informat în scris.

#### *Participanții*

Eligibili pentru a fi incluși în studiu au fost 34 de pacienți. Seturi de date complete, analizate – 34 (lotul „normocapnie” – 19 pacienți, lotul „hipercapnie” – 15 pacienți).

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacient adult ( $\geq 18$  ani), beneficiar de colecistectomie laparoscopică programată;

**Key words:** acid-base balance, laparoscopic cholecystectomy, permissive hypercapnia, induced intra-anesthetic hypercapnia.

### Introduction

Mechanical ventilation of a patient under anesthesia secures airway, ensures gas exchange (hemoglobin oxygenation and evacuation of carbon dioxide), and maintains equilibrium between ventilation and pulmonary perfusion, also serving as a vector for inhalational anesthetic. Hyperventilation provides faster evacuation of inhalational anesthetics, thus shortening the duration of awakening of the patient [1]. There with, hyperventilation diminishes cerebral and surgical wound perfusion and that of wound surgery – an effect that retards awakening [2] and raises the risk of wound infection [3]. In order to permit hyperventilation of the patient, but without diminishing blood  $\text{PaCO}_2$ , some hospitals provide anesthesia machines with  $\text{CO}_2$  cylinders, which is administered into the fresh gas flow [4]. It has been demonstrated that moderate hypercapnia during anesthesia is associated with a reduced risk of wound infection [3], with faster awakening from anesthesia, regardless of what anesthetic is being used, propofol [5] or inhalational agent [6], also hypercapnia causes bronchodilation [7]. On the other side, hypercapnia can induce respiratory acidosis, hypoxic pulmonary vasoconstriction or rise intracranial pressure in patients with traumatic brain injury [7].

Practically, no references have been found that would relate about the impact of induced hypercapnia during anesthesia upon the severity of acidosis. This being said, the aim of the study was to comparatively evaluate normocapnic vs. hypercapnic group (were compared acido-base balance parameters at patients artificially ventilated, intraoperative, on the scheduled laparoscopic cholecystectomy model).

### Material and methods

#### *Design and parameters of the study*

The study is a prospective, comparative type. Patients were randomly assigned, either to the intra-anesthetic artificial ventilation group in normocapnia ( $\text{ETCO}_2=35\text{-}40$  mmHg) or to moderate hypercapnia ( $\text{ETCO}_2=45\text{-}60$  mmHg).

Time frame data was collected: April 2015 – December 2016 in the Department of Anesthesia and Intensive Care of the Municipal Clinical Hospital "Sfanta Treime". Anesthesia and perioperative care, as well as surgery, was provided by the same team of specialists. The research protocol was approved by the Ethic Committee of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (minutes no.21 from 21.02.2015, CEC president – Prof. Mihail Gavriiliuc, PhD, university professor). All enrolled patients signed an informed agreement.

#### *Participants*

Eligible to be included in the study were 34 patients. Analyzed complete data sets – 34 (“normocapnia” group – 19 patients; “hypercapnia” group – 15 patients).

The study inclusion criteria were:

- adult patient ( $\geq 18$  y. o.) that underwent elective laparoscopic cholecystectomy;

- semnarea acordului scris de înrolare în studiu;
- pacient fără afecțiuni neurologice, respiratorii sau cardiace, care ar afecta statutul gazometriei sanguine;

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- dorința exprimată de pacient de a ieși din studiu;
- fișă standardizată de achiziție de date incompletă;
- conversia colecistectomiei laparoscopice la tehnica deschisă.

#### *Asistența anestezică*

Pacienții suferinzi de colecistită calculoasă cronică au beneficiat de colecistectomie laparoscopică în mod programat. Tehnica anestezică utilizată a fost cea generală intravenoasă, pe pivot inhalator.

Hidratarea perioperatorie a fost efectuată cu soluție Ringer lactat. Profilaxia antiemetică și antihyperalgezică a fost efectuată sistematic cu dexametazonă, 8 mg bolus, până la inducție.

Analgezia postoperatorie a fost asigurată cu ketoprofen, 100 mg de 2 ori pe zi i. v.; la necesitate (intensitatea durerii  $\geq 40$  mm pe scorul vizual analogic) – tramadol 100 mg i. m.

#### *Ventilarea pulmonară artificială și inducerea hipercapniei*

Ventilarea pulmonară artificială a fost asigurată de mașina de anestezie *Draeger Fabius Plus* (*Draeger Inc.*, Houston, TX, SUA) cu următorii parametri: regim volum-control (VCV), frecvență respiratorie – 12-14 rpm, volum inspirator – 7-8 ml/kg. Frecvența și volumul respiratorii erau ajustate pentru menținerea unui  $SpO_2 \geq 95\%$  și unui  $ETCO_2$  de 35-40 mmHg.

Hipercapnia controlată, pentru lotul respectiv, a fost indusă prin creșterea spațiului mort (conectarea unui tub gofrat, de lungime variabilă, între sonda oro-traheală și piesa Y). Ajustarea capniei se efectua prin alungirea sau scurtarea tubului gofrat, respectiv – prin creșterea sau reducerea spațiului mort și al volumului de gaz alveolar reinhalat. Parametrii vitali, inclusiv –  $SpO_2$  și concentrația end-expiratorie a bioxidului de carbon ( $ETCO_2$ ), au fost monitorizați conform standardului ASA, cu monitorul multifuncțional *Nihon Kohden BSM-6301A* (*Nihon Kohden Corporation*, Tokyo, Japonia).

#### *Echilibrul acido-bazic*

Pentru efectuarea echilibrului acido-bazic au fost colectate probe de sânge din artera radială în seringi heparinizate. Sângele a fost colectat în momentul când  $ETCO_2$  atinge cel mai înalt nivel.

Au fost înregistrați următorii parametri: pH,  $CO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3$  (actual),  $HCO_3$  (standard), BE (actual), BE (standard).

#### *Analiza statistică*

Valorile numerice ale parametrilor au fost numerizate în tabel Excel, după care – importate în softul de analiză statistică *GraphPad Prism*, versiunea 6 (*Graph Pad Software Inc*, CA, SUA). Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, sau medie și interal de încredere de 95% a mediei. Teste statistice aplicate: t-Student pereche, bicaudal (pentru datele de tip continuu, cu distribuție normală), testul exact Fisher, pentru datele de tip categorie. Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ.

- signed informed consent regarding enrollment into the study;
- no previous neurocognitive dysfunctions, respiratory or cardiac, that would affect gasometry status.

Exclusion criteria were:

- expressed desire of the patient to leave the study;
- incomplete standardized data chart;
- conversion of laparoscopic cholecystectomy to open technique.

#### *Anesthetic assistance*

Patients that suffered of chronic calculous cholecystitis, underwent elective laparoscopic cholecystectomy, in a scheduled manner. The used anesthetic technique was the general intravenous, supplemented by inhalatory anesthesia.

Perioperative hydration was performed with lactated Ringer's solution. Anti-emetic and antihyperalgesic prophylaxis was performed systematically with dexamethasone, 8 mg bolus, before the induction. Postoperative analgesia was provided with ketoprofen, 100 mg twice daily, intravenous; to the necessity (pain intensity  $\geq 40$  mm on analog visual score) – tramadol 100 mg intramuscular.

#### *Artificial pulmonary ventilation and hypercapnia induction*

Artificial pulmonary ventilation was performed with *Draeger Fabius Plus* anesthesia machine (*Draeger Inc.*, Houston, TX, SUA) with the following parameters: volume control ventilation (VCV), respiratory frequency – 12-14 respirations per minute, inspiratory volume – 7-8 ml/kg. Frequency and respiratory volume were adjusted to maintain  $SpO_2 \geq 95\%$  and  $ETCO_2$  of 35-40 mmHg.

Controlled hypercapnia, for the respective group, was induced by a raise in dead space (connection of a corrugated tube of variable length, between the endo-tracheal tube and Y piece). Adjustment of capnia was made through shortening or elongation of the corrugated tube, respectively through reducing or elevating of dead space and of the volume of re-inhaled alveolar gas. Vital parameters, including –  $SpO_2$  and end-expiratory concentration of carbon dioxide ( $ETCO_2$ ), were monitored according to ASA standards, with the multifunctional *Nihon Kohden BSM-6301A* (*Nihon Kohden Corporation*, Tokyo, Japan)

#### *Acid-base balance*

To perform the acid-base balance, radial artery samples were collected in heparinized syringes. Blood was collected when  $ETCO_2$  reached the highest level. The following parameters were recorded: pH,  $CO_2$ ,  $PaO_2$ ,  $HCO_3$  (actual),  $HCO_3$  (standard), BE (actual), BE (standard).

#### *Statistical analysis*

The numerical values of the parameters were numbered in the Excel table, then imported into the *GraphPad Prism* statistical analysis software, version 6 (*Graph Pad Software Inc*, CA, USA). Data are presented as absolute and relative values, or average and 95% confidence interval of the mean. Applied statistical tests: paired, two tailed t-Student test (for continuous type data with normal distribution), Fisher's exact test, for category-type data. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Rezultate

Loturile de studiu au fost omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, masei corporale, înălțimii, vârstei, duratei anesteziei și celei de spitalizare. Rezultatele echilibrului acido-bazic intraanestezic este prezentat în Tabelul 1.

**Tabelul 1.** Valorile numerice ale echilibrului acido-bazic intraanestezic la pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică (lotul normocapnie vs. hipercapnie indusă).

**Table 1.** Numerical values of intra-anesthetic acid-base balance in patients receiving laparoscopic cholecystectomy (group of normocapnia vs. induced hypercapnia).

Parametru Parameters	Lot normocapnie Normocapnia group (PaCO <sub>2</sub> =35-45 mmHg), n=19	Lot hipercapnie indusă Induced hypercapnia group (PaCO <sub>2</sub> =46-50 mmHg), n=15	t	p
pH	7,381 (95%CI: 7,366 – 7,396) [extreme: 7,330 – 7,430]	7,306 (95%CI: 7,288 – 7,324) [extreme: 7,220 – 7,350]	6,84	<0,0001
pO <sub>2</sub> , mmHg	192,8 (95%CI: 181,0 – 204,6) [extreme: 106,3 – 215,0]	213,0 (95%CI: 189,4 – 196,3) [extreme: 169-213,0]	0,49	0,6300
HCO <sub>3</sub> (actual), mmol/l	22,51 (95%CI: 22,28 – 22,73) [extreme: 21,90 – 23,50]	23,26 (95%CI: 23,06 – 23,46) [extreme: 22,60 – 24,00]	5,13	<0,0001
HCO <sub>3</sub> (standard), mmol/l	22,33 (95%CI: 22,02 – 22,63) [extreme: 21,00 – 23,30]	23,01 (95%CI: 22,79 – 23,24) [extreme: 22,30 – 23,80]	3,63	0,0010
BE (actual), mmol/l	-2,032 (95%CI: -2,713 – -1,351) [extreme: -5,600 – -1,000]	-2,913 (95%CI: -3,772 – -2,054) [extreme: -7,600 – -1,000]	1,73	0,0932
BE (standard), mmol/l	-1,663 (95%CI: -2,345 – -0,982) [extreme: -6,600 – -1,000]	-2,273 (95%CI: -3,115 – -1,432) [extreme: -7,400 – -0,500]	1,21	0,2356

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.

Astfel, în lotul cu hipercapnie indusă, se constată o acidoză semnificativ mai mare decât în lotul normocapnie, cu reducerea semnificativă, în consecință, a concentrației de bicarbonat. Presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial, precum și deficitul de baze sunt comparabile, fără diferențe semnificative.

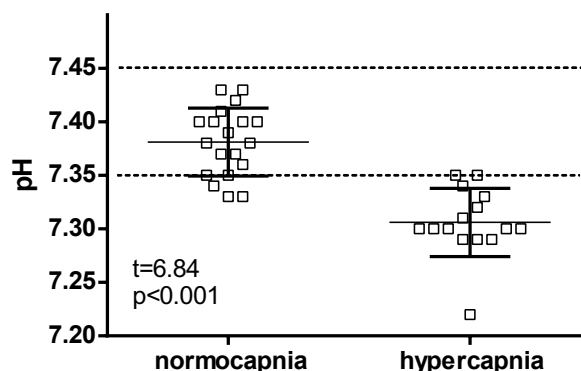
Dispersia valorilor individuale ale pH-ului ambelor loturi de studiu este reflectată în Figura 1. Valori de referință (normale) ale pH-ului au fost 7,35-7,45. Se observă tendința spre acidoză a tuturor pacienților, ventilați în hipercapnie permisivă, indusă intraanestezic. Nici pacienții din lotul ventilat în normocapnie nu au evitat acidocă, aceasta constatându-se la fiecare al cincilea pacient.

## Results

The study lots were homogeneous in terms of gender, body weight, height, age, duration of anesthesia and hospitalization. The results of intra-anesthetic acid-base equilibrium are shown in Table 1.

Thus, in the induced hypercapnia group, there is a significantly higher acidosis than in the normocapnia group, with a significant reduction in the concentration of bicarbonate. Partial oxygen pressure in arterial blood as well as basal deficit are comparable without significant differences.

The dispersion of the individual pH values of both study lots is reflected in Figure 1. The (normal) reference values of the pH were 7.35-7.45. Is observed the acidosis trend of all patients, ventilated in permissive hypercapnia, induced intra-anesthetically. Neither patients in the ventilated group in normocapnia did not avoid acidosis, this being the case in every fifth patient.



**Fig. 1** pH-ul arterial intraanestezic al pacienților studiați (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

**Fig. 1** Arterial pH during anesthesia in studied patients (normocapnia vs. hypercapnia groups).

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.



Dispersia valorilor individuale ale bicarbonatului actual al ambelor loturi de studiu este reflectată în Figura 2. Din cele constatate, nivelul de bicarbonat în lotul „hipercapnie” se află în limitele valorilor normale (de referință). Lotul pacienților ventilați în normocapnie are o tendință de reducere a rezervei alcaline, statistic semnificativă. Fiecare al șaselea pacient, ventilat în normocapnie, a avut o reducere a rezervei alcaline, la limita inferioară a valorii de referință.

The dispersion of the individual values of the current bicarbonate of both groups is shown in Figure 2. Of those found, the bicarbonate level in the hippocampus group is within the limits of the normal (reference) values. The group of patients ventilated in normocapnia has a statistically significant reduction in alkaline reserve. Each sixth patient, ventilated in normocapnia, had a reduction in the alkaline reserve at the lower limit of the baseline.

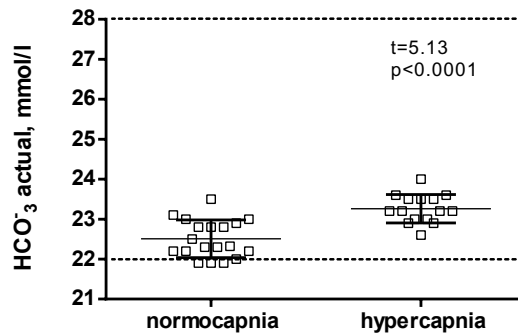


Fig. 2 Valoarea HCO<sub>3</sub> actual intraanestezic (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d’Augustino-Pearson. Valori de referință pentru HCO<sub>3</sub>: 22-28 mmol/l.

Fig. 2 Actual HCO<sub>3</sub> level during anesthesia (normocapnia vs. hypercapnia group).

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d’Augustino-Pearson test. Reference range for HCO<sub>3</sub>: 22-28 mmol/l.

Deficitul de baze a fost ușor mai accentuat în lotul ventilat în hipercapnie, fără, însă, a atinge semnificația statistică. Dispersia valorilor a fost mare în lotul ventilat în normocapnie. Un deficit de baze mai mare de 2 mmol/l s-a constatat la 5 (20%) pacienți din 19 – în lotul normocapnie vs. 9 (60%) din 15 pacienți – în lotul ventilat cu hipercapnie permisivă indusă.

Baseline deficiency was slightly more pronounced in the ventilated group in hypercapnia without, however, achieving statistical significance. The dispersion of values was high in the ventilated group in normocapnia. A baseline deficiency greater than 2 mmol/l was found in 5 (20%) patients in 19 – in the normocapnie vs. 9 (60%) of 15 patients – in the ventilated group with induced permissive hypercapnia.

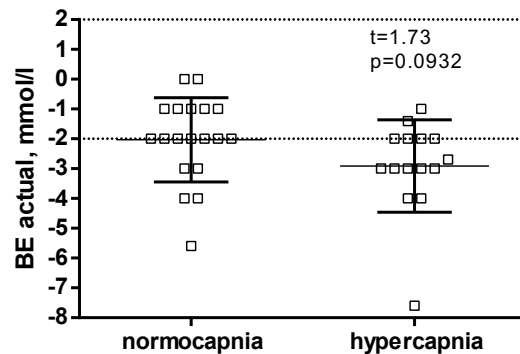


Fig. 3 Excesul de baze intraanestezic (lotul normocapnie vs. hipercapnie).

Notă: Test statistic: t-Student bicaudal nepereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată prin testul d’Augustino-Pearson. Valori de referință pentru BE: ±2,0 mmol/l.

Fig. 3 Actual basis excess during anesthesia (normocapnia vs. hypercapnia group).

Note: Statistics: two-tailed unmatched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d’Augustino-Pearson test. Reference range for BE: ±2.0 mmol/l.

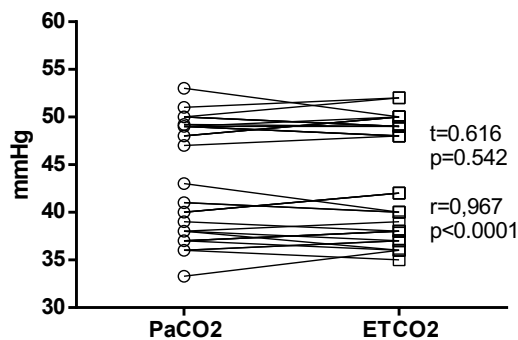
Aprecierea echilibrului acido-bazic s-a efectuat în baza probei de sânge, colectată din artera radială a pacientului. Cu toate că a fost utilizat în condiții experimentale, acest test nu este aplicabil, însă, de rutină, la pacienții programați, beneficiari de colecistectomie laparoscopică, deoarece este excesiv

The assessment of the acid-base balance was performed on the basis of the blood sample collected from the radial artery of the patient. Although it has been used under experimental conditions, this test is not routinely applicable to laparoscopic cholecystectomy in scheduled patients because it is excessi-



de invaziv pentru pacienții ASA I-II. Unul dintre parametrii echivalenți ar fi  $ETCO_2$ , dacă se dovedește că la această categorie de pacienți diferențele de acuratețe diagnostică față de  $PaCO_2$  nu sunt semnificative. Figura 4 prezintă interrelația individuală a valorilor  $PaCO_2$  și a  $ETCO_2$ . Rezultatele au fost similare din punct de vedere statistic, prezentând un grad de corelare extrem de strâns ( $r=0,967$ ).

vely invasive for ASA I-II patients. One of the equivalent parameters would be  $ETCO_2$  if it is shown that in this category of patients the differences in diagnostic accuracy from  $PaCO_2$  are not significant. Figure 4 shows the individual relationship of  $PaCO_2$  and  $ETCO_2$  values. The results were statistically similar, exhibiting an extremely tight correlation ( $r=0.967$ ).



**Fig. 4** Relația dintre valorile  $PaCO_2$  individuale cu cele pereche ale  $ETCO_2$ .

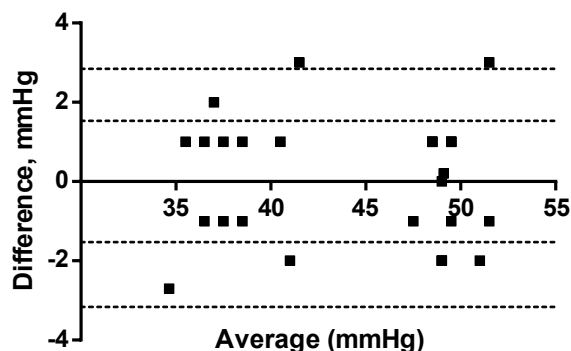
Notă: Test statistic: t-Student bicaudal pereche. Distribuția gaussiană a seriei de date verificată și confirmată prin testul d'Augustino-Pearson.

**Fig. 4** Relationships between individual  $PaCO_2$  and  $ETCO_2$  paired values.

Note: Statistics: two-tailed matched t-Student test. Normal distribution of data series was verified and confirmed by d'Augustino-Pearson test.

Pentru a confirma posibilitatea de a utiliza  $ETCO_2$  în locul  $PaCO_2$  pentru ghidarea capniei și, indirect, a efectelor ei biologice, a fost efectuată analiza Bland-Altman a seriilor de date pereche. Astfel, în limitele de valori ale capniei arteriale de 35-55 mmHg, diferențele de acuratețe diagnostică ale  $ETCO_2$  au fost identice și cuprinse în limitele de -3,16 și 2,84 mmHg, ceea ce este cu mult inferior de limita de admisibilitate de  $\pm 5$  mmHg (Figura 5).

To confirm the possibility of using  $ETCO_2$  instead of  $PaCO_2$  for guiding the capnia and indirectly for its biological effects, was performed the Bland-Altman analysis of the pair data series. Thus, within the 35-55 mmHg blood pressure limits, the diagnostic accuracy differences of  $ETCO_2$  were identical and within the range of -3.16 and 2.84 mmHg, which is well below the admittance limit of  $\pm 5$  mmHg (Figure 5).



**Fig. 5** Analiza Bland-Altman a exactității aprecierii valorii capniei arteriale prin  $ETCO_2$  (referință – gazometria sanguină arterială,  $PaCO_2$ ).

Notă: biasul = -0,1618; DS al biasului = 1,532; Limitele de acord de 95% = -3,164 – 2,841.

**Fig. 5** Bland-Altman analysis of agreement between arterial capnia and  $ETCO_2$  (reference – arterial blood gases,  $PaCO_2$ ).

Note: bias = -0.1618; SD of bias = 1.532; 95% Limits of Agreement = -3.164 to 2.841.

În cele din urmă, 14/19 pacienți (73,7%) din lotul „normocapnie” nu au prezentat nicio tulburare acido-bazică, comparativ cu 2/15 (13,3%) – în lotul „hipercapnie” ( $p=0,0006$ ). Niciun pacient dintre cei studiați nu a prezentat acidoză respiratorie izolată. În lotul „hipercapnie” a predominat semnificativ acidoza metabolică mixtă, respiratorie și metabolică (Tabelul 2). Fiecare al cincilea pacient din ambele loturi a prezentat o acidoză respiratorie parțial compensată.

Finally, 14/19 patients (73.7%) of the "normocapnia" group showed no acido-base disorder compared to 2/15 (13.3%) – in the "hipercapnia" group ( $p=0.0006$ ).

None of the patients in the study did not experience isolated respiratory acidosis. The "hipercapnia" group, significantly predominated mixed metabolic acid, respiratory and metabolic acidosis (Table 2). Each fifth patient in both groups showed partial compensated respiratory acidosis.

**Tabelul 2.** Tulburările echilibrului acido-bazic intraanestezic, lotul normocapnie vs. hipercapnie.**Table 2.** Intraanesthetic acid-basic disturbances in normocapnia vs. hypercapnia study groups.

Tipul de tulburare <i>Type of disturbance</i>	Lot normocapnie <i>Normocapnia group</i> (PaCO <sub>2</sub> =35-45 mmHg), n=19	Lot hipercapnie indusă <i>Induced hypercapnia group</i> (PaCO <sub>2</sub> =46-50 mmHg), n=15	<i>p</i>
Fără tulburări acido-bazice <i>Without acid-basic disturbances</i>	14/19 (73,7%)	2/15 (13,3%)	0,0006
Acidoză respiratorie izolată <i>Isolated respiratory acidosis</i>	0	0	NA
Acidoză respiratorie parțial compensată <i>Partially compensated respiratory acidosis</i>	4/19 (21,0%)	3/15 (20,0%)	1,000
Acidoză respiratorie cu acidoză metabolică concomitentă <i>Concomitant respiratory and metabolic acidosis</i>	0	10/15 (66,7%)	<0,0001
Acidoză respiratorie, asociată cu alcaloză metabolică <i>Respiratory acidosis in association with metabolic alkalosis</i>	1/19 (5,3%)	0	NA

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

Note: applied statistics – Fisher's exact test. NA – nonapplicable.

### Discuții

Studiul dat a avut drept scop să evalueze modificările parametrilor echilibrului acido-bazic din sângele arterial la pacienții beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, care au fost ventilați intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, comparativ cu cele, înregistrate la pacienții similari, dar ventilați întraanestezic în regim de normocapnie.

Totodată, s-a evaluat posibilitatea de a utiliza ETCO<sub>2</sub> în locul PaCO<sub>2</sub> în ghidarea nivelului de hipercapnie și ale efectelor ei biologice, deoarece primul parametru este noninvasiv, se poate estima continuu și nu prezintă diferențe semnificative față de valorile PaCO<sub>2</sub> la pacienții fără BPOC, vicii cardiace sau insuficiență cardiacă congestivă severă.

Devierile în valorile parametrilor acidobazici în direcția acidozei la pacienții ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie dirijată au fost conform așteptărilor. Ceea ce s-a constatat, a fost devierea lor ne semnificativă din punct de vedere clinic (adică, acestea nu necesită măsuri de corecție prin intervenție medicală și sunt rapid reversibile către valorile inițiale, odată ce ventilarea în hipercapnie a fost întrerută). În schimb – se induc efectele biologice pozitive, semnificative ca și impact clinic – creșterea perfuziei cerebrale și a plăgii operatorii, ușurarea cedării oxigenului de pe hemoglobină către țesuturi, reducerea frecvenței greței și vomiei postoperatorii, accelerarea trezirii din anestezie și a tranzitului intestinal.

Din perspectiva echilibrului acido-bazic, aplicarea metodei de ventilare pulmonară artificială cu hipercapnie permisivă indusă intraanestezic este sigură și nu afectează siguranța pacientului.

Ceea ce s-a constatat, însă, a fost și faptul că fiecare al patrulea pacient, ventilat în normocapnie, a prezentat tulburări ale echilibrului acido-bazic (acidoză respiratorie parțial compensată, acidoză respiratorie în asociere cu alcaloză metabolică). Acest fapt poate fi explicat că la pacienții din ambele loturi, există și alți factori, care se implică în generarea tulburărilor acido-bazice. Aici ar putea fi incriminate, în special: postul alimentar prelungit preoperator, aportul insuficient de apă (atât peroral cât și în perfuzie intravenoasă); diabetul zaha-

### Discussion

The purpose of this study was to evaluate the changes in the parameters of the acid-base balance in arterial blood in patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy who were ventilated intra-anaesthetic in permissive induced hypercapnia, compared to those seen in similar patients, but ventilated intra-anesthetic in the normocapnia

At the same time, the possibility of using ETCO<sub>2</sub> instead of PaCO<sub>2</sub> in guiding the level of hypercapnia and its biological effects was assessed as the first parameter is non-invasive, it can be continuously assessed and does not show significant differences compared to PaCO<sub>2</sub> values in patients without COPD, severe congestive heart failure.

Deviations in acid-base parameters in the direction of acidosis in ventilated artificial intra-anesthetic patients, in guided hypercapnia were as expected. As it was found, was their clinically insignificant deviation (ie, they do not require corrective action by medical intervention and are quickly reversible to the initial values once ventilation in the hypercapnia has been interrupted). Instead, positive biological effects are induced, significant as a clinical impact – increased cerebral perfusion and surgical wound, relief of oxygen release from hemoglobin to tissues, reduced frequency of postoperative nausea and vomiting, accelerating anesthesia awakening and intestinal transit.

From the perspective of the acid-base balance, the application of the artificial pulmonary ventilation method with intra-anesthetic induced percutaneous hypercapnia is safe and does not affect the safety of the patient.

What was found, however, was the fact that every fourth patient, ventilated in normocapnia, presented disorders of acid-base balance (partially compensated respiratory acidosis, respiratory acidosis in combination with metabolic alkalosis). This can be explained by the fact that in patients in both groups there are other factors that are involved in the generation of acid-base disorders. Here, it could be incriminated, in particular: prolonged food starvation insufficient water intake (both peroral and intravenous infusion); diabetes, congestive

rat, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, insuficiența renală cronică interferează semnificativ capacitatea de compensare a organismului.

### Concluzii

1) Cu toate că pacienții ASA 1-2, beneficiari de colecistectomie laparoscopică programată, ventilați pulmonar artificial intraanestezic în hipercapnie permisivă indusă, prezintă valori ale parametrilor echilibrului acido-bazic orientate spre acidoză semnificativ mai frecvent și mai accentuate decât pacienții ventilați în normocapnie, acestea nu ating o semnificație clinică, care să necesite vreo intervenție corectivă și sunt rapid reversibile după revenirea la normocapnie.

2) Tulburările acido-bazice intraoperatorii, indiferent de modul de ventilare pulmonară artificială, aplicată în studiu, sunt favorizate de postul preoperator prelungit, deshidratarea preoperatorie a pacienților, BPOC, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică.

3) Capnometria poate fi utilizată în locul gazometriei sanguine arteriale pentru dirijarea capniei intraanestezice, având acuratețe diagnostică similară la contingentul menționat de pacienți, dar și avantajul noninvasivității și continuității afișării valorilor.

### Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Conceptul și designul studiului – AB și VR; elaborarea protocolului de cercetare – AB, VR; colectarea datelor primare – VR, PR, LȚ; numerizarea datelor – VR; analiza statistică – AB; scrierea versiunii primare a manuscrisului – VR, PR, AC; discutarea și redactarea manuscrisului – AB, PR, VR, LȚ, AC. Toți autorii au citit și aprobat versiunea finală a manuscrisului.

heart failure, hypertension, chronic renal failure, significantly interfere with the body's ability to compensate.

### Conclusions

1) Although patients with ASA 1-2, scheduled laparoscopic cholecystectomy, ventilated artificially intra-anesthetic lung ventilation in induced permissive hypercapnia, have acid-base parameters oriented to acidosis, more frequently and more pronounced than those ventilated in normocapnia, these do not reach clinical significance, requiring corrective intervention, and are rapidly reversible upon return to normocapnia.

2) Intraoperative acid-base disorders, irrespective of the artificial pulmonary ventilation mode applied in the study, are favored by prolonged preoperative starvation, preoperative dehydration of patients, COPD, congestive heart failure, hypertension and chronic renal failure.

3) Capnometry may be used instead of arterial gasometry for conduction of intra-anesthetic capnography with similar diagnostic accuracy to the mentioned patient population, but also the benefit of non-invasiveness and continuity of the display of values.

### Declaration of conflicting interests

Authors declare lack of any conflict of interests, financial or nonfinancial, associated with this study.

### Authors' contribution

Concept and design of the study – AB and VR; elaboration of the research protocol – AB, VR, GS; primary data collection – VR, PR; digitization of data – GS; statistical analysis – AB; writing of the primary version of the manuscript – AB, PR; discussion and redaction of the manuscript – AB, GS, PR, VR.

All authors have read and approved the final version of the manuscript.

### Referințe / references

1. Sakata D., Gopalakrishnan N., Orr J., White J., Westenskow D. Rapid recovery from sevoflurane and desflurane with hypercapnia and hyperventilation. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 79-82.
2. Ito H., Kanno I., Ibaraki M., Hatazawa J., Miura S. Changes in human cerebral blood flow and cerebral blood volume during hypercapnia and hypocapnia measured by positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 665-70.
3. Akça O., Kurz A., Fleischmann E., Buggy D., Herbst F., Stocchi L. et al. Hypercapnia and surgical site infection: a randomized trial. *Br. J. Anaesth.*, 2013; 111 (5): 759-767.
4. Razi P. Carbon dioxide – a survey of its use in anaesthesia in the UK. *Anaesthesia*, 1989; 44: 348-51.
5. Hosseinzadeh H., Pouranvari H., Japarpour R. Effect of induced hypercapnia on the time of emergence from propofol anesthesia in elective surgery. *J. Urmia Univ. Med. Sci.*, 2015; 26 (1): 39-46.
6. Piyvsh M., Drummond P., Drummond J. Cerebral physiology and the effects of anesthetic drugs. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 308.
7. Marhong J., Fan E. Carbon dioxide in the critically ill: too much or too little of a good thing? *Respir. Care*, 2014; 59 (10): 1597-605.
8. Curley G., Laffey J., Kavanagh B. CrossTalk proposal: there is added benefit to providing permissive hypercapnia in the treatment of ARDS. *J. Physiol.*, 2013; 591 (11): 2763-5.
9. Curley G., Hayes M., Laffey J. Can 'permissive' hypercapnia modulate the severity of sepsis-induced ALI/ARDS? *Critical Care*, 2011; 15: 212
10. Morisaki H., Serita R., Innami Y., Kotake Y., Takeda J. Permissive hypercapnia during thoracic anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999; 43 (8): 845-9.
11. Weissenborn K., Rückert N., Hecker H., Manns M. The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. *J. Hepatol.*, 1998; 28 (4): 646-53.
12. Kircheis G., Fleig W., Görtelmeyer R., Grafe S., Häussinger D. Assessment of low-grade hepatic encephalopathy: a critical analysis. *J. Hepatol.*, 2007; 47 (5): 642-50.



ARTICOL DE CERCETARE

## Utilizarea preparatelor entomologice în tratamentul complex al pacienților cu prostatită cronică și disfuncție erectilă

Ion Dumbrăveanu<sup>\*†</sup>, Pavel Banov<sup>†</sup>, Iurie Arian<sup>†</sup>, Adrian Tănase<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 27.10.2017

Data acceptării spre publicare: 13.12.2017

### Autor corespondent:

Ion Dumbrăveanu, 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: ion.dumbraveanu@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

## The use of entomological drugs in complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction

Ion Dumbraveanu<sup>\*†</sup>, Pavel Banov<sup>†</sup>, Iurii Arian<sup>†</sup>, Adrian Tanase<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Chair of urology and surgical nephrology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 27.10.2017

Accepted for publication on: 13.12.2017

### Corresponding author:

Ion Dumbraveanu, PhD, assoc. prof.

Chair of urology and surgical nephrology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: ion.dumbraveanu@usmf.md

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Disfuncția erectilă și prostatita cronică să întâlnească frecvent la același pacient. În literatură nu există un consens în privința conduitei terapeutice a acestor pacienți.

### Ipoteza de cercetare

Tratamentul complex al prostatitei cronice cu unele preparate entomologice îi va ameliora mai rapid simptomatologia, în special, durerea și nemijlocit va contribui la îmbunătățirea funcției erectile.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Disfuncția erectilă la pacientul cu prostatită cronică este dependentă de intensitatea durerii prostatice. Ameliorarea rapidă a durerii, inclusiv, în urma tratamentului organotrop local, contribuie la dispariția mai rapidă și mai semnificativă a disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică.

### What is not known yet, about the topic

Both erectile dysfunction and chronic prostatitis occur frequently at the same patient. There is no consensus in the literature on the therapeutic course of these patients.

### Research hypothesis

The complex treatment of chronic prostatitis with specific entomological medicines will relieve quicker some symptoms of prostatitis, mainly the pain and directly contribute to the improvement of erectile function.

### Article's added novelty on this scientific topic

The erectile dysfunction at the patient with chronic prostatitis is dependent on the intensity of the prostatic pain. The fast pain relief, appearing including after the local organotropic treatment, contributes to the rapid and more significant disappearance of erectile dysfunction at patients with chronic prostatitis.

### Rezumat

**Introducere.** Prostatita cronică și disfuncția erectilă sunt unele dintre cele mai frecvente patologii medicale care afectează bărbatul tânăr. Până în prezent, în literatura de specialitate nu există un consens cu privire la cauzele prezenței concomitente a ambelor maladii, cu atât mai mult, a metodelor de tratament. În urma analizei datelor din literatură și a opiniei proprii, autorii consideră că prostatita cronică la pacientul tânăr este un factor provocator al disfuncției erectile, iar tratamentul corect al maladiei de bază ameliorează funcția

### Abstract

**Introduction.** Chronic prostatitis and erectile dysfunction are some of the most common medical conditions affecting young men. Until now, there is no consensus in the literature about the concomitant presence of both diseases, moreover about the treatment methods. Following the analysis of literature data and personal opinion, the authors consider that chronic prostatitis in young patients is a provoking factor of erectile dysfunction, and the correct treatment of the underlying disease improves erectile function. The purpose of the



erectilă. Scopul lucrării a fost aprecierea rolului preparatului entomologic *Adenoprosin* în tratamentul complex al pacienților cu prostatită cronică și disfuncție erectilă.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe un lot de 60 de pacienți cu prostatită cronică și disfuncție erectilă. Toți subiecții au fost redistribuiți în mod aleatoriu în 2 grupe a câte 30 de pacienți. Protocolul de tratament în ambele loturi s-a bazat pe criteriile specificate în protocoalele clinice naționale și internaționale. Lotul de bază a urmat un tratament similar, dar în calitate de tratament organotrop local, a administrat supozitoare de *Adenoprosin* 250 mg, 1 dată pe zi, timp de 30 de zile. A fost evaluat indexul NIH CPSI, precum și fiecare domeniu separat: durere, micție, calitatea vieții, indexul IIEF-5, cu specificarea încrederii de a obține erecția și durata actului sexual. Intensitatea durerii a fost evaluată cu ajutorul scorului vizual-analitic.

**Rezultate.** Produsul de referință de origine entomologică este utilizat de peste un deceniu în tratamentul patologiilor prostatei. La pacienții cu prostatită cronică și disfuncție erectilă, utilizarea preparatului contribuie la diminuarea semnificativă a indexului NIH, de la de la 19,1 la 8,2, comparativ cu pacienții care nu au urmat preparatul și la care dinamica respectivă a fost mai lentă, de la 19,6 la 11,4. Corespunzător dinamicii creșterii indexului internațional al funcției erectile, a fost mai evidentă la pacienții care au utilizat *Adenoprosin*, de la 14,9 la 20,9, comparativ cu cei din lotul martor, de la 15,1 la 18,7 ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** Eficacitatea preparatului entomologic a fost mai mare la pacienții cu manifestări mai pronunțate a prostatei cronice și a disfuncției erectile. La pacienții cu disfuncție erectilă ușoară, ameliorarea IIEF a fost, în medie, cu 12%, iar la pacienții cu disfuncție erectilă severă – cu mai mult de 50%.

**Cuvinte cheie:** prostatită cronică, disfuncție erectilă, *adenoprosin*, preparat entomologic.

## Introducere

Disfuncția erectilă, sau incapacitatea unui bărbat de a avea o erecție suficientă pentru un act sexual satisfăcător, are o prevalență de peste 50% la bărbatul trecut de 40 de ani. Până la vârsta de 40 de ani, prevalența maladiei oscilează între 2 și 20% [1, 2].

Prostatita cronică se caracterizează prin prezența durerii pelvine, abdominale sau a organelor genitale, precum și a simptomelor iritative ale tractului urinar inferior, micției frecvente, disuriei, jenă sau usturimi la micție etc. Persistența simptomatologiei prostatice are un impact foarte grav asupra calității vieții pacientului [3].

Prevalența prostatei cronice în populația generală, evaluată prin utilizarea chestionarelor NIH-CPSI, este de 8,0–13,8% [4, 5].

Opiniile specialiștilor privitor la corelațiile dintre prostatita cronică și disfuncția erectilă au fost și continuă să rămână contradictorii. Până la începutul secolului XXI, se credea că prostatita cronică este direct responsabilă de prezența dis-

paper was appreciation of the role of the entomological drug *Adenoprosin* in the complex treatment of patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction.

**Material and methods.** The study was conducted on a group of 60 patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. All the participants were randomly redistributed into 2 groups of 30 patients each. The treatment protocol in both groups was based on criteria specified in national and international clinical protocols. The study group followed similar treatment but, as a local organotropic treatment, administered *Adenoprosin*, 250 mg of suppositories, once a day, during a period of 30 days. The NIH CPSI index and each separate domain were assessed: pain, micturition, quality of life, the IIEF-5 index, with the specification of confidence in obtaining the erection and duration of the intercourse. The pain intensity was evaluated according to the VAS criterion.

**Results.** The reference product of entomological origin has been used for more than a decade in the treatment of prostate pathologies. For patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction, the use of the entomological medicine contributes to a significant reduction in the NIH index from 19.1 to 8.2, compared to patients who did not take the medication and whose dynamics was slower from 19.6 to 11.4. Correspondingly, the growth rate of the international index of erectile function was more pronounced in the patients who used *Adenoprosin* from 14.9 to 20.9, compared to those in control group, from 15.1 to 18.7 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The effectiveness of the entomological medicine is higher in patients with more pronounced symptoms of chronic prostatitis and erectile dysfunction. For patients with mild erectile dysfunction, IIEF improvement was on average by 12% while for the patients with severe erectile dysfunction more than 50%.

**Key words:** chronic prostatitis, erectile dysfunction, *Adenoprosin*, entomological medicine.

## Introduction

The erectile dysfunction, or the inability of a man to have a sufficient erection for a satisfactory sexual act, has a prevalence of over 50% in the past 40 years. Until the age of 40, the prevalence of the illness fluctuates between 2 and 20% [1, 2].

Chronic prostatitis is characterized by the presence of pelvic, abdominal or genital pain, as well as irritative symptoms of the lower urinary tract, frequent micturition, dysuria, embarrassment, or burning when urinating, and so on. The persistence of prostate symptomatology has a very serious impact on the quality of the patient's life [3].

The prevalence of chronic prostatitis in the general population assessed using NIH-CPSI questionnaires is 8.0-13.8% [4, 5].

Experts' views on the correlations between chronic prostatitis and erectile dysfunction have been and continue to remain contradictory. Until the beginning of the 21<sup>st</sup> century, it was thought that chronic prostatitis is directly responsible for the presence of erectile dysfunction. Currently, the role of

funcțiilor erectile. Actualmente, rolul inflamației prostatei în apariția disfuncției erectile este controversat, una dintre cauze fiind absența studiilor de prevalență a disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică.

Diagnosticul de prostatită adeseori este stabilit aleatoriu, în baza unor criterii subiective, precum senzația de jenă la urinare sau chiar în baza prezenței disfuncției erectile, fără a respecta criteriile indexului NIH CPSI. Criteriul obiectiv de prezență a leucocitelor în frotiul prostatei nu întotdeauna este echivalent cu prezența maladiei, iar prostatita tip III, adeseori este ignorată, fiind atribuită categoriilor II sau IV [6].

Studiile realizate până în prezent consideră ca există relații directe dintre severitatea scorului NIH CPSI și disfuncția erectilă, iar riscul de a dezvolta o disfuncție erectilă este de circa 8 ori mai mare la pacienții cu prostatită cronică [7].

Puținele studii de prevalență arată că disfuncțiile sexuale au fost prezente la 72,3% din 296 de bărbați cu simptome de prostatită cronică, fiind dependente de intensitatea scorului prostatei conform NIH CPSI. Prevalența disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică a fost de 35% la autoraportare și de 40% – conform chestionarului IIFE [8, 9].

Nici legătura patogenică între disfuncția erectilă și prostatita cronică nu este pe deplin elucidată. Cert este că, la pacienții cu asemenea asocieri, disfuncția erectilă are un substrat mai mult psihologic, datorat senzației de jenă și durere perineală, sau ejaculării precoce.

Prin urmare, este dificil de a prescrie un tratament care să satisfacă pe deplin aceste categorii de pacienți, iar în literatura de specialitate sunt puține studii care analizează tratamentul disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică.

Conform ghidurilor clinice internaționale, tratamentul de primă intenție al disfuncției erectile constă în administrarea de preparate din grupa inhibitorilor de PDE5 [10]. În același timp, tratamentul respectiv nu este considerat a fi patogenic, are o rată de răspuns departe de 100% și nu toți pacienții acceptă administrarea lui pe o perioadă îndelungată.

Intrebarea contradictorie, care asteaptă răspuns, este dacă tratamentul pentru prostatită cronică ameliorează și simptomatologia erectilă? Și invers, dacă tratamentul disfuncției erectile diminuează simptomele prostatei cronice?

Preparatul *Adenoprosin* este un produs entomologic nou, obținut în urma utilizării biotehnologiilor avansate din larve de *Leucoptera*. În studiile preclinice efectuate, s-a dovedit că preparatul are un efect antioxidant, vasoprotector, antiinflamator și imunomodulator important.

*Adenoprosinul* este utilizat de mai mult de 1 deceniu în tratamentul prostatei cronice și a adenomului de prostată. În urma studiilor efectuate anterior, s-a demonstrat că preparatul contribuie la restabilirea funcției prostatei, a microcirculației sangvine la nivelul prostatei, la dispariția durerii și ameliorarea micțiunii. Deocamdată, nu au fost efectuate studii despre efectul *Adenoprosinului* asupra funcției sexuale și reproductive [11]. În această ordine de idei, scopul studiului a fost de a aprecia rolul preparatului entomologic *Adenoprosin* în tratamentul complex al pacienților cu prostatită cronică și disfuncție erectilă.

prostate inflammation in the occurrence of erectile dysfunction is controversial. One of the reasons is the absence of studies of the prevalence of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis.

The diagnosis of prostatitis is often randomized based on subjective criteria, such as an urge to urinate or even the presence of erectile dysfunction, without complying with the criteria of the NIH CPSI index. The objective criterion for the presence of leukocytes in prostate smear is not always equivalent to the presence of the disease, also type III prostatitis is often ignored and is attributed to the category II or IV [6].

The studies conducted until recently consider that direct connections exist between the severity score NIH CPSI and erectile dysfunction, also the risk of developing erectile dysfunction is about 8 times higher at patients with chronic prostatitis [7].

Few prevalence studies show that erectile dysfunction was present in 72.3% out of 296 men with chronic prostatitis symptoms, being dependent on the intensity of the prostatitis score according to NIH CPSI. The prevalence of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis was 35% at self-responding and 40% according to the IIFE questionnaire [8, 9].

The pathogenic connection between erectile dysfunction and chronic prostatitis is still not fully elucidated. It is certain that for patients with such associations, the erectile dysfunction has a more psychological substrate, due to the sensation of embarrassment and perineal pain, or early ejaculation.

Therefore, it is difficult to prescribe a treatment that fully satisfies these categories of patients. The literature provides a few studies as well that examine the treatment of erectile dysfunction for patients with chronic prostatitis.

According to the international clinical guidelines, the first-line treatment of erectile dysfunction consists of administering drugs from the group of PDE5 inhibitors [10]. At the same time, this specific treatment is not considered pathogenic, it has a response rate of less than 100%, and not all the patients accept long-term administration.

The treatment of prostatitis is complex, with the use of antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant preparations, receptor blockers, and so on.

The contradictory question to be answered is the treatment for chronic prostatitis also improves erectile symptomatology? Conversely, does the treatment for erectile dysfunction diminish the symptoms of chronic prostatitis?

*Adenoprosin* is a new entomological medicine, obtained from the use of advanced biotechnologies from *Leucoptera* larvae. In the preclinical studies performed, it has been proved that the medicine has an antioxidant, protective vascular, anti-inflammatory and important immunomodulatory effect.

*Adenoprosin* has been used for more than a decade in the treatment of chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia. Following previous studies, it has been shown that the medicine contributes to the restoration of the prostate function, of prostatic blood microcirculation, pain relieve and micriturition improvement. No studies have been conducted on its effect on sexual and reproductive function [11].

The purpose of the study was assessment of the role of the

## Material și metode

Studiul a fost realizat pe un lot de 60 de pacienți cu prostatită cronică și disfuncție erectilă. De la toți participanții la studiu a fost primit consimțământul informat în formă scrisă. Protocolul studiului, inclus în cadrul proiectului de cercetare postdoctorală a fost avizat pozitiv de către Comitetul de Etică al Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 46, ședința din 25.06.2014).

Criteriile de includere în studiu au fost: prezența disfuncției erectile, confirmată prin indexul internațional al funcției erectile (IIFE-5) și a prostatitei cronice, apreciate prin completarea chestionarului institutului american de sănătate publică, NIH-CPSI și confirmată, apoi, prin metode specifice de diagnostic. Chestionarul NIH-CPSI permite de a evalua prezența prostatitei cronice, gradului de manifestare al maladiei și orientarea asupra predominării acuzelor dureroase sau micționale. Pentru a stabili tipul de prostatită cronică, la toți pacienții cu scorul HIN-CPSI mai mare de 9, care confirmă prezența prostatitei, s-au efectuat: frotiul prostatei, examinări microbiologice complexe, inclusiv, prin determinarea ADN-ului infecțiilor specifice precum hlamidia, mycoplasma, ureaplasma etc.

Pentru a exclude prezența unor factori organici care contribuie la apariția disfuncției erectile, la toți pacienții s-a determinat profilul lipidic, glicemia, acidul uric și nivelul de testosteron. Prezența unor modificări patologice în examinările efectuate, care necesită tratament specific, concomitent cu cel urologic, a servit drept criteriu de excludere din lotul de studiu. Un alt criteriu de excludere a fost prezența în anamneză a disfuncției erectile, anterior apariției simptomelor de prostatită.

Prin urmare, studiul științific a fost realizat asupra pacienților cu predominarea acuzelor urinare joase, caracteristice prostatitei cronice, la care disfuncția erectilă a fost considerată o manifestare secundară, sau asociată recent maladiei.

Toți subiecții au fost redistribuiți în mod aleatoriu în 2 grupe a câte 30 de pacienți. Loturile de studiu au fost omogene din punctul de vedere al vârstei și severității bolii (Tabelul 1).

Prostatită cronică bacteriană tip II au avut 10 pacienți (32,2%) din lotul de bază și 9 (30%) pacienți – din lotul de control; de tip IIIA – 18 (58%) pacienți din lotul de bază și 19 (63%) – din lotul de control. Prostatită cronică tip IIIB au

entomological drug, *Adenoprosin* in the complex treatment of the patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction.

## Material and methods

The study was conducted on a group of 60 patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction. From all the participants in the study, informed consent was received in the written form. The study protocol included in the postdoctoral research project was positively endorsed by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 46 from 25.06.2014).

The criteria for inclusion in the study were the presence of erectile dysfunction, confirmed by the international *Adenoprosin* index of erectile function (IIFE-5) and chronic prostatitis, appreciated by completing the questionnaire of the American Institute of Public Health, NIH-CPSI and confirmed by specific diagnostic methods. The NIH-CPSI questionnaire allows to assess the presence of chronic prostatitis, the degree of disease manifestation and focuses on a predominance of pain or voiding symptoms. In order to determine the type of chronic prostatitis for all the patients with NIH-CPSI score greater than 9, confirming the presence of prostatitis, the following analyses were carried out: prostatic secretion smears, complex microbiological examinations, including the determination of DNA for specific infections such as chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, and so on.

To exclude the presence of organic factors contributing to erectile dysfunction for all the patients the lipid profile, glycaemia, uric acid and testosterone levels were determined. The presence of pathological changes in the conducted examinations which require specific treatment with that urological served as an exclusion criterion in the study group. Another exclusion criterion was the presence of erectile dysfunction in the anamnesis before the onset of symptoms of prostatitis.

Therefore, the scientific study was conducted on patients with the predominance of low urinary symptoms, characteristic of chronic prostatitis in which erectile dysfunction was considered a secondary manifestation, or recently associated with the disease.

All the participants were randomly distributed in 2 groups of 30 patients each. Statistically significant differences in both groups were not determined (Table 1).

**Tabelul 1.** Repartizarea pacienților cu disfuncție erectilă și prostatită cronică.

**Table 1.** Distribution of patients with erectile dysfunction and chronic prostatitis.

Criteria Criteriu	Lot de control Reference group (n=30)	Lot de bază Study group (n=30)	p
Vârsta medie, ani Age, years	39.7±6.0	39.4±6.4	>0.05
Index NIH CPSI, puncte NIH CPSI index, points	19.4±6.28	19.1±6.43	>0.05
Index durere, puncte Pain index, points	11.93±3.97	11.76±3.98	>0.05
Index IIEF5, puncte IIEF5 index, points	15.1±2.86	14.93±3.29	>0.05

prezentat 3 (10%) pacienți din lotul de bază și 3 (10%) – din lotul de control. Cel mai frecvent agent bacterian depistat a fost *Enterobacter*, urmat de *E. coli* și *St. haemoliticus*. La pacienții cu prostatită cronică tip IIIA, cel mai frecvent s-a depistat *Chlamidia trahomatis*.

Protocolul de tratament, în ambele loturi, s-a bazat pe criteriile specificate în protocoalele clinice naționale și internaționale [12, 13]. Lotul de control a urmat un tratament complex, adaptat tipului de prostatită cronică (tip II, IIIA sau IIIB), care a inclus preparate antibacteriene, a-adrenoblocatori și polivitamine, dar fără un tratament organotrop local. Lotul de bază a urmat un tratament similar, dar, în calitate de tratament organotrop local, a administrat supozitoare de *Adenoprosin* 250 mg, 1 dată pe zi, timp de 30 de zile. Pentru a evalua eficacitatea tratamentului, pacienții au fost investigați la interval de 2 săptămâni de la inițierea lui, la sfârșit și peste 1 lună după tratament. A fost evaluat indexul NIH CPSI, precum și fiecare domeniu separat: durere, micție, calitatea vieții, indexul IIEF-5, cu specificarea încrederii de a obține erecția și durata actului sexual. Intensitatea durerii a fost evaluată prin scorul vizual-analitic (SVA).

Rezultatele studiului sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative, medie  $\pm$  deviere standard. Pentru prelucrare statistică, a fost utilizat softul *Epi Info™*, versiunea 7 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA, SUA).

## Rezultate

Circa 80% dintre pacienții din ambele loturi au avut un scor NIH-CPSI moderat sau sever, cu predominarea durerii perineale, suprapubiene, testiculare sau post ejaculare. Indicele mediu NIH-CPSI până la tratament a fost de  $19,3 \pm 6,13$ . Intensitatea medie a durerii, conform criteriului VAS, până la tratament a fost de  $5,63 \pm 3,1$ . Dinamica modificării indicelui NIH-CPSI este arătată în Tabelul 2.

Indicele prostatitei cronice NIH-CPSI însumează punctele pe compartimentele caracterstice. Un punctaj sumar până la 9, indică o simptomatologie neînsemnată, care, adeseori, nu necesită tratament specific. Cifrele mai mari de 19 denotă o

The chronic bacterial prostatitis of type II, had 10 patients (32.2%) in the study group and 9 (30%) of the control group, type IIIA-18 (58%) in the study group and 19 (63%) in the control group, and type IIIB, 3 (10%) in the study group and 3 (10%) in the control group. The most common bacterial agent found was *Enterobacter*, followed by *E. coli* and *St. haemoliticus*. For the patients suffering from chronic prostatitis type IIIA, *Chlamydia trachomatis* was the most frequently detected. The treatment protocol in both groups was based on criteria specified in national and international clinical protocols [12, 13]. The control group followed a complex treatment according to the type of chronic prostatitis (type II, IIIA or IIIB), which included antibacterial, adrenoblockers and polyvitamin preparations, but without local organotropic treatment. The basic group followed the similar treatment but, as a local organotropic treatment, administered *Adenoprosin*, 250 mg suppositories, once per day for 30 days in a row. In order to evaluate the efficacy of the treatment, patients were investigated within 2 weeks of initiation, at the end of the treatment and 1-month post-treatment. The NIH CPSI index and each separate domain were assessed: pain, micturition, quality of life, the IIEF-5 index, with the specification of confidence in obtaining the erection and duration of the intercourse. The pain intensity was evaluated according to the VAS criterion.

The study results are presented as absolute and relative values, mean  $\pm$  standard deviation. For statistical processing, the *Epi Info™* version 7 software (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA, USA) was used.

## Results

Approximately 80% of the patients in both groups had a moderate or severe NIH-CPSI score with the predominance of perineal, suprapubic, testicular or post-ejaculatory pain. The mean of NIH-CPSI until treatment ratio was  $19.3 \pm 6.13$ . The mean pain intensity until treatment was  $5.63 \pm 3.10$ , according to the VAS criterion. The dynamics of the NIH-CPSI index change is shown in Table 2.

The chronic prostatitis index NIH-CPSI sums the points on the characteristic compartments. A score of up to 9, indicates a minor symptom, which often does not require specific

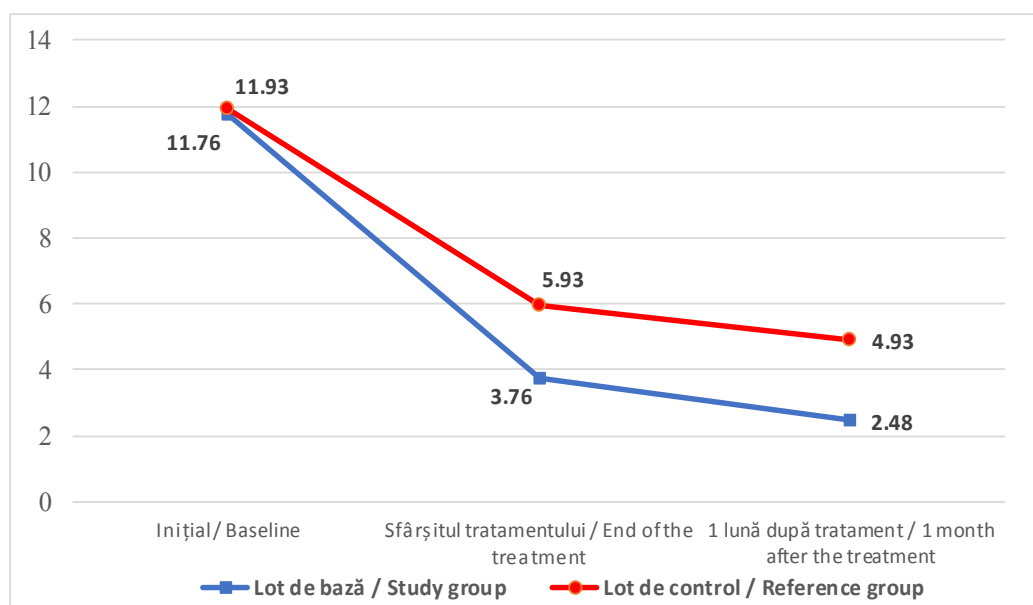
**Tabelul 2.** Dinamica indexului prostatitei cronice NIH-CPSI pe loturi de studiu.  
**Table 2.** Dynamics of chronic prostatitis NIH-CPSI index according to study groups.

Indicele NIH-CPSI, puncte <i>NIH-CPSI index, points</i>	Lot de control <i>Reference group</i> (n=30)	Lot de bază <i>Study group</i> (n=30)	p
Până la tratament <i>Before the treatment</i>	19.63 $\pm$ 6.28	19.07 $\pm$ 6.43	>0.05
În timpul tratamentului <i>During the treatment</i>	16.40 $\pm$ 4.00	15.03 $\pm$ 3.68	>0.05
La sfârșitul tratamentului <i>At the end of the treatment</i>	11.40 $\pm$ 2.90*	8.23 $\pm$ 3.13*	<0.05
1 lună după tratament <i>One month after the treatment</i>	11.06 $\pm$ 3.12	6.77 $\pm$ 4.58	<0.05

Notă: \* –  $p < 0,05$  (comparativ cu datele de până la tratament).

Note: \* –  $p < 0.05$  (versus before the treatment data).





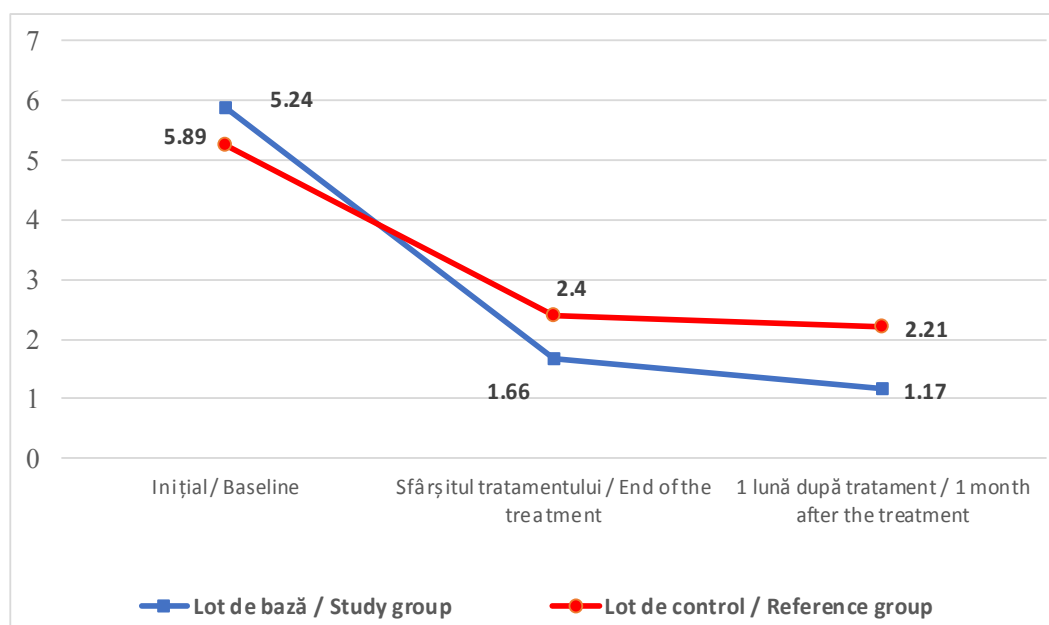
**Fig. 1** Dinamica durerii la pacienții cu prostatită cronică pe loturi de studii (n=60).  
**Fig. 1** Pain dynamics in patients with chronic prostatitis according to study groups (n=60).

simptomatologie severă. La pacienții din ambele loturi de studiu, în perioada pretratament, a fost prezentă o simptomatologie moderat-severă. În urma tratamentului aplicat la toți pacienții, s-a observat o ameliorare semnificativă a simptomatologiei și a indicelui NIH-CPSI, evidentă deja peste 2 săptămâni, datorată, cel mai probabil, acțiunii preparatelor antibacteriene. Diferențe statistice semnificative între loturile de studii la etapa dată nu au fost semnalate. La finalul tratamentului, s-a observat că pacienții care au urmat preparatul *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, au avut o diminuare mai evidentă a indicelui NIH CPSI, cu o diferență de circa 3,17 puncte. Tendința de ameliorare semnificativă s-a menținut în lotul de bază la interval de 1 lună după finalizarea tratamentului, cu o diferență de circa 4,29 puncte ( $p < 0,05$ ). Dinamica diminuării durerii a fost mai evidentă la pacienții care au urmat tratament organotrop local, sub formă de supozitoare cu *Adenoprosin*, cu o diferență statistic semnificativă între loturile de studii, observată deja la 2 săptămâni de tratament (Figura 1). Faptul este explicat prin acțiunea anti-inflamatorie a preparatului asupra țesutului prostatic, care se menține și la interval de 1 lună de la finalizarea tratamentului.

Intensitatea durerii, apreciată prin utilizarea SVA, caracterizează mai deplin compartimentul durere în chestionarul NIH CPSI. Cu cât mai rapid diminuează intensitatea durerii, cu atât mai repede se reabilitează pacientul. La pacienții din ambele loturi, ca urmare a tratamentului aplicat, intensitatea durerii s-a redus semnificativ, comparativ cu starea inițială. La pacienții care au urmat tratament complex cu *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, intensitatea durerii s-a micșorat mai mult, statistic semnificativ, comparativ cu lotul de control, cu tendințe de menținere a curbei de descreștere la interval de 1 lună post tratament (Figura 2).

treatment. Figures greater than 19 denote a severe symptom. During the pretreatment period, patients in both study groups experienced a moderate-severe symptomatology. As a result of the treatment applied to all the patients, there was a significant improvement of the symptomatology and the NIH-CPSI index. It was already obvious after 2 weeks, most probably due to the action of the antibacterial preparations. Statistically significant differences between the study groups at this stage were not reported. At the end of the treatment, it was observed that patients who followed the *Adenoprosin* medicine, 250 mg rectal suppositories, had a more pronounced decrease in the NIH CPSI with a difference of about 3.17 points. The significant improvement trend was maintained in the study group at 1 month after the treatment, with a difference of about 4.29 points ( $p < 0.05$ ). The dynamics of pain reduction was more obvious at the patients who underwent local organotropic treatment in the form of *Adenoprosin* suppositories, with a statistically significant difference between the groups of studies already observed after 2 weeks of treatment (Figure 1). This is explained by the anti-inflammatory action of the medicine on prostatic tissue, which is maintained within 1-month of treatment completion.

The intensity of pain appreciated by using the VAS index characterizes the pain compartment more closely in the NIH CPSI questionnaire. The faster the pain intensity decreases, the sooner the patient recovers. As a result of the treatment, the pain intensity was significantly reduced for the patients in both groups compared to the initial state. The patients who received *Adenoprosin* complex therapy with 250 mg rectal suppositories, experienced a significant decrease of pain intensity, statistically meaningful compared to the control lot with decreasing curve maintenance trends at 1-month post-treatment (Figure 2).



**Fig. 2** Dinamica indexului SVA la pacienții cu prostatită cronică și disfuncție erectilă în funcție de loturile de studiu (n=60).  
**Fig. 2** Dynamics of VAS index in patients with chronic prostatitis and erectile dysfunction according to study groups (n=60).

Disfuncția erectilă, prezentă la toți pacienții, a avut un scor mediu IIEF-5 de  $15,03 \pm 3,06$ . În Tabelul 3, este arătată dinamica indexului IIFE, pe loturi de studiu. Din tabel, este vizibil faptul că, până la tratament, pacienții din ambele loturi au avut o disfuncție erectilă moderată. Sub influența tratamentului complex pentru prostatită cronică, chiar și în absența unui tratament specific pentru disfuncție erectilă, la pacienții din ambele loturi s-a observat o ameliorare a funcției sexuale, dar nu atât de evidentă în timpul tratamentului (în mediu, doar cu  $1,1 \pm 0,9$ ), comparativ cu ameliorarea simptomatologiei algice, fapt care demonstrează că funcția erectilă depinde de mai mulți factori și necesită mai mult timp pentru restabilire. La finele tratamentului, pacienții care au administrat *Adenoprosin*, au avut o ameliorare a funcției erectile cu circa 6 puncte pe scala IIFE, comparativ cu cei care nu au urmat atare

The erectile dysfunction present in all patients had a mean IIEF-5 score of  $15.03 \pm 3.06$ . Table 3 shows the dynamics of the IIEF index in the study group. From the table, it is clear that until the treatment, the patients in both groups had moderate erectile dysfunction. Under the influence of the complex treatment for chronic prostatitis, even in the absence of specific treatment for erectile dysfunction, patients in both groups experienced an improvement in sexual function. However, it was not so evident during the treatment (in the mean of only  $1.1 \pm 0.9$ ) compared to the improvement in the algic symptomatology, which once again proves that erectile function depends on several factors and requires more time to restore it. At the end of the treatment, patients who received *Adenoprosin* had an improvement in erectile function by approximately 6 points on the IIEF scale compared to those who did not fol-

**Tabelul 3.** Dinamica indexului IIEF pe loturi de studiu.

**Table 3.** Dynamics of IIEF index according to study groups.

Indicele IIEF, puncte IIEF index, points	Lot de control Reference group (n=30)	Lot de bază Study group (n=30)	p
Până la tratament Before the treatment	$15.13 \pm 2.86$	$14.93 \pm 3.29$	>0.05
În timpul tratamentului During the treatment	$15.73 \pm 2.70$	$16.93 \pm 2.36$	>0.05
La sfârșitul tratamentului At the end of the treatment	$18.67 \pm 3.29^*$	$20.93 \pm 2.57^*$	<0.05
1 lună după tratament One month after the treatment	$18.97 \pm 3.07$	$20.77 \pm 2.85$	<0.05

Notă: \* -  $p < 0,05$  (comparativ cu datele de până la tratament).

Note: \* -  $p < 0.05$  (versus before the treatment data).

**Tabelul 4.** Dinamica indexului IIEF în dependență de severitatea prostatitei cronice pe loturi de studiu.  
**Table 4.** Dynamics of IIEF index, according to severity of chronic prostatitis and study groups.

Severitatea prostatitei cronice Severity of chronic prostatitis	Lot de baza / Study group		Lot de control / Reference group			
	n	IIEF până la tratament IIEF before the treatment	IIEF după tratament IIEF after the treatment	n	IIEF până la tratament IIEF before the treatment	IIEF după tratament IIEF after the treatment
Ușoară / Light	3	18.00	20.10	2	17.50	18.00
Moderată / Moderate	13	16.54	21.03	13	17.00	20.07
Severă / Severe	14	12.80	19.80	15	13.10	17.50
Total / Total	30	14.93±3.29	20.93±2.57	30	15.13±2.86	18.67±3.29

terapie, la care ameliorarea IIFE a fost doar cu 3,57 puncte ( $p < 0,05$ ).

Am urmărit și dinamica modificării indexului IIEF la pacienții cu prostatită cronică, în funcție de gravitatea simptomatologiei prostatice și tipul de tratament (Tabelul 4). Astfel, în ambele loturi, pacienții care au avut o simptomatologie prostatică mai severă, chiar dacă în perioada de până la tratament au avut și o disfuncție erectilă mai accentuată, aceasta s-a ameliorat mai semnificativ și mai rapid, comparativ cu cei, la care simptomatologia a fost mai ușoară. La unii pacienți, indexul IIEF a fost mai mare de 21, ceea ce corespunde unei erecții normale. Totodată, tendința de ameliorare mai pronunțată este evidentă la pacienții care au administrat *Adenoprosin*, supozitoare rectale.

În cadrul aprecierii funcției erectile conform IIFE, sunt 2 parametri care apreciază senzația subiectivă a pacientului privitor erecția. Primul parametru este încrederea în a obține o erecție, iar al doilea – senzația de satisfacție de la actul sexual. Am analizat parametrii respectivi în cadrul studiului nostru (Tabelele 5, 6 și 7). Pacienții care au urmat un tratament local cu *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, au avut o creștere mai semnificativă a încrederii în obținerea unei erecții, comparativ cu cei care nu au beneficiat de tratament local. Corespunzător, la acești pacienți a fost mai mare și gradul de satisfacție de la actul sexual. Probabil, asupra parametrilor respectivi a influențat atât dispariția mai rapidă a senzației de durere, cât și faptul administrării unui tratament local.

Autoevaluarea eficienței tratamentului a fost una foarte bună, bună sau satisfăcătoare pentru majoritatea pacienților din ambele loturi; totuși, pacienții care au administrat tratament organotrop local cu *Adenoprosin* supozitoare rectale de 250 mg, au avut un procent mai mare de satisfacție bună și foarte bună, comparativ cu lotul de control.

Reacții adverse la administrarea de supozitoare rectale de *Adenoprosin* au avut 2 pacienți, manifestate prin prurit anal și diaree tranzitorie; dintre ei, 1 pacient a abandonat tratamentul cu supozitoare.

low such therapy, where the improvement of IIEF was only 3.57 points ( $p < 0.05$ ).

We also followed the dynamics of the IIEF index change for the patients with chronic prostatitis depending on the severity of prostate symptomatology and the type of treatment (Table 4). Thus, in both groups, patients who had a more severe prostate symptomatology, even if they had a more pronounced erectile dysfunction in the period before the treatment, the situation improved more significantly and faster compared to those in whom the symptomatology was easier and some patients' IIEF index was greater than 21, which corresponds to a normal erection. At the same time, a more pronounced improvement trend is marked for the patients who received *Adenoprosin*, rectal suppositories.

In the assessment of erectile function according to IIEF, there are 2 parameters that appreciate the patient's subjective feeling of erection. The first parameter is the confidence in getting an erection, and the second represents the feeling of satisfaction from the sexual intercourse. We analyzed these parameters in our study (Tables 5, 6 and 7). The patients who received local treatment in the form of *Adenoprosin* 250 mg, rectal suppositories, had a more significant increase in erection confidence compared to those who did not receive local treatment. Accordingly, these patients experienced a higher satisfaction from the sexual intercourse. Probably respective parameters were influenced by the faster disappearance of the pain sensation and the local treatment together.

The patient self-assessment regarding the treatment efficiency was ranking very good, good or satisfactory for most of the patients in both groups. However, the patients receiving local organotropic therapy with *Adenoprosin*, rectal suppository 250 mg, had a higher percentage of good and very good feedbacks in comparison with the control lot.

In two patients only, the adverse reactions after using rectal *Adenoprosin* suppositories were presented as anal pruritus and transient diarrhea. As a result, one of them abandoned the suppository treatment.

**Tabelul 5.** Încrederea pacienților în obținerea erecției în funcție de loturile de studiu.**Table 5.** Patient confidence in getting erection according to study groups.

Perioade <i>Periods</i>	Lot de control <i>Reference group</i> (n=30)	Lot de bază <i>Study group</i> (n=30)	p
Până la tratament <i>Before the treatment</i>	2.73±0.74	2.67±0.80	p>0.05
La sfârșitul tratamentului <i>End of the treatment</i>	3.67±0.76*	4.43±0.68*	p<0.05
1 lună după tratament <i>One month after the treatment</i>	3.63±0.72	4.33±0.88	p<0.05

Notă: \*- p<0,05 (comparativ cu datele de până la tratament).

Note: \*- p<0.05 (versus before the treatment data).

**Tabelul 6.** Satisfacția pacienților de la actul sexual în funcție de loturile de studiu.**Table 6.** Patient` satisfaction after sexual intercourse according to study groups.

Perioade <i>Periods</i>	Lot de control <i>Reference group</i> (n=30)	Lot de bază <i>Study group</i> (n=30)	p
Până la tratament <i>Before the treatment</i>	2.70±0.79	2.60±0.93	p>0.05
La sfârșitul tratamentului <i>End of the treatment</i>	3.60±0.77*	4.27±0.64*	p<0.05
1 lună după tratament <i>One month after the treatment</i>	3.87±0.82	4.30±0.70	p<0.05

Notă: \*- p<0,05 (comparativ cu datele de până la tratament).

Note: \*- p<0.05 (versus before the treatment data).

**Tabelul 7.** Gradul de satisfacție de la tratamentul primit, conform autoaprecierii pacienților.**Table 7.** Satisfaction degree with the treatment received, according to the patients` self-assessment.

Gradul de satisfacție <i>Satisfaction degree</i>	Lotul de bază <i>Study group</i> n (%)	Lotul de control <i>Reference group</i> n (%)
Bună și foarte bună <i>Good and very good</i>	18 (60%)	15 (50%)
Satisfăcătoare <i>Satisfactory</i>	8 (27%)	9 (30%)
Puțin satisfăcătoare <i>Less satisfactory</i>	1 (3%)	4 (13%)
Nesatisfăcătoare <i>Unsatisfactory</i>	3 (10%)	2 (7%)

## Discuții

Se consideră că disfuncțiile sexuale, precum ejacularea precoce, tardivă, dureroasă sau disfuncția erectilă, sunt mai frecvente la bărbații cu prostatită cronică sau sindrom cronic dureros pelvin [14].

Majoritatea studiilor publicate analizează prevalența disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică sau a prostatitei cronice la cei cu disfuncție erectilă. Sunt foarte puține studii care descriu mecanismele de apariție a dereglărilor erectile la pacienții cu prostatită cronică.

## Discussion

Sexual dysfunctions, such as early ejaculation, late ejaculation, painful ejaculation or erectile dysfunction, are considered to be more common for men with chronic prostatitis or chronic painful pelvic syndrome [14].

Most published studies analyze the prevalence of erectile dysfunction for the patients with chronic prostatitis or chronic prostatitis at patients with erectile dysfunction. There are very few studies that describe the mechanisms of erectile dysfunction at patients with chronic prostatitis.



Mecanismele cunoscute ale disfuncției erectile organice sunt de origine vasculară, endocrină sau neurogenă.

Având în vedere faptul că prostatita cronică este o maladie cu prevalență crescută la tineri, este puțin probabil ca factorii organici să fie cei declanșatori ai disfuncției erectile.

Sunt puține publicații care arată influența nivelului de testosteron asupra evoluției prostatitei cronice. În studiile publicate se relevă că nivelul scăzut de testosteron total corelează în mod direct cu simptomatologia subiectivă a prostatitei cronice [15].

Cu toate că nu sunt cunoscute toate mecanismele patologice ale influenței prostatitei cronice asupra erecției, mulți autori consideră că prostatita cronică poate fi un factor de risc independent pentru disfuncția erectilă. Citokinele inflamatorii, produse de prostată, pot afecta peretele vascular, influențând relaxarea musculaturii netede și provocând disfuncții endoteliale [16].

Spasmul permanent al musculaturii micului bazin contribuie, în mod direct, la menținerea unui flux arterial scăzut, inclusiv la nivel penian. Efectuarea Dopplerografiei peniene la pacienții cu prostatită cronică nu a arătat prezența unor anomalii vasculare, iar concluzia autorilor a fost că etiologia disfuncției erectile la persoanele cu prostatită cronică este, preponderent, psihogenă [17, 18]. Deficiența de oxid nitric poate fi și ea incriminată în apariția disfuncției erectile la pacienții cu prostatită cronică [19].

Un studiu recent a arătat că citokinele inflamatorii derivate din prostată, în special IL-1 $\beta$ , care au un nivel crescut la pacienții cu prostatită cronică abacteriană, pot traversa bariera hemato-encefalică pentru ca, la nivel de sistem nervos central, să contribuie în mod direct la apariția anxietății sau a sindromului depresiv [20]. Prin urmare, un posibil mecanism al apariției disfuncției erectile la pacientul cu prostatită cronică este vascular, condiționat de prezența citokinelor proinflamatorii, care acționează atât în mod direct asupra endoteliului vascular, cât și prin mecanism central, prin intermediul anxietății care, datorită efectului simpatic, menține spasmul musculaturii netede.

Dispariția inflamației, ca urmare a tratamentului prostatitei cronice, în mod logic, ar trebui să amelioreze funcția sexuală. În studiul nostru, dispariția simptomatologiei prostatitei cronice, confirmată prin indexul NIH CPSI, s-a observat deja la a 2 săptămână de tratament complex al prostatitei și a fost evidentă și statistic veridică în ambele loturi, la finele tratamentului. Corespunzător, s-a observat ameliorarea funcției sexuale, în absența utilizării preparatelor specifice din grupa inhibitorilor de fosfodiesterază, confirmată prin indexul IIEF. În același timp, pacienții care au urmat tratament organotrop local, sub formă de *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, au avut o scădere mult mai pronunțată a indexului NIN CPSI, de la 19,1 la 8,23, comparativ cu lotul martor, la care dinamica respectivă a fost mai lentă – de la 19,63 la 11,4. Corespunzător, și dinamica creșterii indexului IIEF a fost mult mai evidentă la pacienții din lotul de control, de la 14,93 la 20,93, comparativ cu cei din lotul martor, de la 15,1 la 18,67.

Conform altor autori, în geneza disfuncției erectile la pa-

The known mechanisms of organic erectile dysfunction are of vascular, endocrine or neurogenic origin.

Considering that, chronic prostatitis is a disease with increased prevalence in young men, organic factors are unlikely to be the trigger for erectile dysfunction.

There are few publications showing the influence of the testosterone level on the evolution of chronic prostatitis. In the published studies it is revealed that the low level of total testosterone correlates directly with the subjective symptomatology of chronic prostatitis [15].

Although not all the pathogenic mechanisms of the influence of chronic prostatitis on erection are known, many authors consider that chronic prostatitis can be an independent risk factor for erectile dysfunction. Inflammatory cytokines produced by prostatitis can affect the vascular wall, influencing smooth muscle relaxation and causing endothelial dysfunction [16].

The permanent spasm of the muscle of the small pelvis contributes directly to the maintenance of the low arterial flow, including the penile level. The penile Dopplerography performed at patients with chronic prostatitis did not indicate the presence of vascular abnormalities, but the authors concluded that patients with chronic prostatitis were more likely to develop atherosclerotic changes than asymptomatic patients [17, 18].

The deficiency of nitric oxide may be related to the onset of erectile dysfunction in patients with chronic prostatitis [19].

A recent study shows that inflammatory cytokines prostate derived, especially IL-1 $\beta$ , which are elevated in patients with chronic bacterial prostatitis, can cross the blood-brain barrier to cause at central nervous system level a direct contribution to anxiety or the depressive disorders [20]. Therefore, a possible mechanism of the occurrence of erectile dysfunction in a patient with chronic prostatitis is vascular, conditioned by the presence of pro inflammatory cytokines. They act both on the vascular endothelium and through central mechanism to anxiety that, due to the sympathetic effect, maintains the spasticity of the smooth muscles.

Thus the absence of the inflammation, due to the treatment of chronic prostatitis, should reasonably improve the sexual function. In our study, the disappearance of the chronic prostatitis symptomatology confirmed by the NIH CPSI index, was already observed after 2 weeks of complex prostatitis treatment, and was obvious and statistically valid in both groups at the end of the treatment. Accordingly, an improvement in sexual function was observed, despite not using of specific drugs – the phosphodiesterase inhibitors, suggested by the IIEF index. At the same time, patients who received local organotropic treatment with *Adenoprosin*, 250 mg rectal suppositories, had a more pronounced decrease of NIN-CPSI index, from 19.1 to 8.23 points, compared to the control group at which the dynamics respectively, was slower from 19.63 to 11.4 points. Correspondingly, the growth rate of the IIEF index was more evident in patients in the basic group, from 14.93 to 20.93 points, compared with those in the control group, from 15.1 to 18.67 points.

According to other authors, in the genesis of erectile dys-

cienții cu prostatită cronică, un rol cheie îl au factorii psihologici, deoarece acești pacienți suferă de stres, depresie și anxietate, care este demonstrat că acționează negativ asupra funcției sexuale [21, 22].

Adeseori, factorii psihologici sunt provocați, agravați sau condiționați de prezența durerii. Durerea este un factor indispensabil prostatitei cronice tip II sau III. În evaluarea prostatitei cronice conform indexului NIH CPSI, componenta durerii este cea mai importantă, însumând circa 50% din puncte, oferite tuturor celor 4 compartimente (durere, micțiune, acțiunea asupra activității cotidiene și calitatea vieții).

Prezența și persistența durerii va duce la apariția anxietății și, adeseori, a depresiei [21, 23].

În mai multe studii se accentuează că tratamentul durerii pelvine, indiferent de metoda utilizată, contribuie la ameliorarea semnificativă a funcției sexuale [24].

Gradul disfuncției erectile adeseori corelează cu severitatea manifestărilor psihologice și gravitatea simptomelor prostatitei cronice. Iar unii autori chiar recomandă consiliere psihologică precoce, concomitent cu inițierea tratamentului pentru prostatită cronică [25].

Sunt studii care arată că dispariția sau ameliorarea simptomatologiei urinare joase (LUTS) sau a simptomatologiei prostatitei cronice duc la o îmbunătățire evidentă a funcției erectile și la dispariția ejaculării dureroase. În majoritatea studiilor, este vorba de terapie medicamentoasă de durată, cu utilizarea adrenoblocatorilor. Uneori, această terapie este comparabilă cu utilizarea inhibitorilor de fosfodiesterază [26, 27].

Sunt publicații care menționează efectul pozitiv al fitoterapiei cu extract de polen sau alte derivate asupra ameliorării simptomatologiei prostatitei cronice, dar nu este menționată acțiunea lor nemijlocit asupra funcției sexuale [28, 29].

Conform rezultatelor studiului nostru, dispariția sau atenuarea durerii în urma tratamentului pentru prostatită cronică, a contribuit la ameliorarea funcției erectile în ambele loturi de pacienți. Totuși, dinamica ameliorării durerii a fost mult mai rapidă și mai evidentă la pacienții cu terapie organotropă locală, de la 11,76 puncte pretratament, la 3,76 – post tratament, comparativ cu de la 11,93 la 5,93 puncte, în lotul de control. Prin urmare, sub influența terapiei organotrope locale cu supozitoare de *Adenoprosin* 250 mg, în cadrul tratamentului complex al pacienților cu prostatită cronică, durerea sau discomfortul s-a ameliorat mai evident și mai rapid, comparativ cu pacienții care nu au beneficiat de atare terapie. Corespunzător, urmare a dispariției durerii, s-a redus gradul de manifestare a anxietății și s-a ameliorat funcția erectilă a pacienților. În literatura de specialitate este descris efectul benefic asupra ameliorării durerii de la administrarea preparatelor antiinflamatorii nesteroidiene, dar acestea prezintă o serie de efecte adverse de ordin local sau general. Acțiunea *Adenoprosinului* se datorează, probabil, efectului antiinflamator (prin inhibarea fosfolipazei A2 și a altor fermenți ai lanțului arahidonic –cicloxigenaza sau lipooxigenaza), cu diminuarea producerei de prostaglandine și leucotriene, cu acțiune directă asupra fazei vasculare a inflamației. *Adenoprosinul* micșorează, de asemenea, edemul periprostatic și infiltrarea

function in patients with chronic prostatitis, the psychological factors have a key role because these patients suffer from high level of stress, depression, and anxiety that is shown to act negatively on the sexual function [21, 22].

Occasionally, psychological factors are often provoked, aggravated or conditioned by the presence of pain. Pain is an indispensable factor for chronic type II or III prostatitis. Evaluating chronic prostatitis, according to the NIH CPSI index, the pain component is the most important, occupying about 50% of the points offered to all the four compartments (pain, mood, influence on daily activity and quality of life).

The presence of pain and its constant maintenance constant will lead to anxiety and often to depression [21, 23].

Several studies emphasize that the treatment of pelvic pain, regardless of the method used, contributes to significant improvement in sexual function [24].

The degree of erectile dysfunction often correlates with the severity of psychological manifestations and the severity of the symptoms of chronic prostatitis. Some authors even recommend early psychological counseling while initiating treatment for chronic prostatitis [25].

There are studies showing that the elimination or amelioration of mild urinary symptomatology (LUTS) or the symptomatology of chronic prostatitis leads to an improvement in erectile function and the disappearance of painful ejaculation. In the majority of studies, this represents a long-term drug treatment with the use of alpha-adrenoblockers. Often this therapy is comparable to the use of phosphodiesterase inhibitors [26, 27].

There are publications that mention the positive effect of phytotherapy with pollen extract or other derivatives on the relief of chronic prostatitis symptomatology, but their direct action on sexual function is not mentioned [28, 29].

According to the results of the present study, the disappearance or alleviation of pain following treatment for chronic prostatitis has continued to improve erectile function in both groups of patients. However, the dynamics of pain relief is much more faster and more obvious at patients with local organotropic therapy, from 11.76 pretreatment to 3.76 post-treatment points, compared to 11.93 to 5.93 points in the control lot. Therefore, under the influence of local organotropic therapy with *Adenoprosin*, 250 mg suppositories, in the complex treatment of patients with chronic prostatitis, amelioration in pain or discomfort is evident and faster compared to the patients, who do not receive such therapy. As a consequence of pain disappearance, the degree of anxiety is reduced and the erectile function is improved. In the literature, the description of the beneficial effect on pain relief from the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs can be found, while non-steroidal drugs may have a range of local or general adverse effects. The action of *Adenoprosin* is due to the anti-inflammatory effect through the inhibition of A2-phospholipase and other enzymes of arachidonic chain (cyclooxygenase and lipoxygenase), with diminished production of prostaglandins and leukotrienes, with direct action on the vascular phase of inflammation. *Adenoprosin* also diminishes periprostatic ede-

leucocitară a tesutului prostatic interstițial. Studiul nostru este specific prin faptul că a cercetat influența simptomatologiei provocate de prostatita cronică, în special, a durerii locale, urmată de anxietate, asupra apariției și dezvoltării disfuncției erectile. Drept urmare, dispariția factorului declanșator în urma tratamentului administrat, permite ameliorarea funcției sexuale. În același timp, în studiul nostru, utilizarea tratamentului organotrop local cu *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, a contribuit la dispariția mai semnificativă a simptomatologiei prostatitei cronice și ameliorarea mai evidentă a funcției erectile.

### Concluzii

Tratamentul prostatitei cronice la pacienții cu disfuncție erectilă asociată ei, permite ameliorarea evidentă a erecției în absența utilizării inhibitorilor de fosfodiesterază tip 5.

Utilizarea în tratamentul complex al prostatitei cronice a preparatului *Adenoprosin*, supozitoare rectale de 250 mg, permite ameliorarea mai semnificativă a funcției erectile, iar în unele cazuri, dispariția completă a problemei. Eficacitatea preparatului *Adenoprosin* este mai mare la pacienții cu manifestări mai pronunțate a prostatitei cronice și a disfuncției erectile. La pacienții cu disfuncție erectilă ușoară, ameliorarea IIEF a fost, în medie, cu 12%, iar la pacienții cu disfuncție erectilă severă – cu mai mult de 50%.

### Conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Referințe / references

1. Feldman H., Goldstein I., Hatzichristou D. *et al.* Impotence and its medical and psychosocial correlates: result of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.*, 1994, 151: 54-61. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254833]
2. Shamloul R., Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*, 2013; 381: 153-165. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040455]
3. Krsmanovic A., Tripp D., Nickel J. *et al.* Psychosocial mechanisms of the pain and quality of life relationship for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Canadian Urological Association Journal*, 2014; 8 (11-12): 403-408. [https://doi:10.5489/auaj.2179]
4. Liang C., Li H., Wang Z., Xing J., Hu W., Zhang T. *et al.* The prevalence of prostatitis-like symptoms in China. *J. Urol.*, 2009; 182: 558-563. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524948]
5. Bartoletti R., Cai T., Mondaini N., Dinelli N., Pinzi N., Pavone C. *et al.* Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter

case-control observational study. *J. Urol.*, 2007; 178: 2411-15. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937946]

6. Shoskes A. The challenge of erectile dysfunction in the man with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Current Urology Reports*, 2012; 13 (4): 263-267. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22580952]

7. Magri V., Perletti G., Montanari E. *et al.* Chronic prostatitis and erectile dysfunction: results from a cross-sectional study. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2008; 80: 172-5. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19235435]

8. Shaun Wen Huey Lee, Men Long, Kah Hay Yen, Wing Seng Leong *et al.* Adverse impact of sexual dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*, 2008; 71 (1): 79-84. [https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.043]

9. Hao Z.-Y., Li H.-J., Wang Z.-P., Xing J.-P., Hu W.-L., Zhang T.-F., Zhang X.-S., Zhou J., Tai S., Liang C.-Z. The prevalence of erectile dysfunction and its relation to chronic prostatitis in Chinese men. *Journal of Andrology*, 2011; 32: 496-501. [https://doi:10.2164/jandrol.110.012138]

### Conclusions

The treatment of chronic prostatitis in patients with erectile dysfunction associated to this chronic prostatitis, allows an obvious improvement in erection omitting the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors.

The use of *Adenoprosin* 250 mg rectal suppositories in the complex treatment of chronic prostatitis, allows more significant improvement in the erectile function and, in some cases, its complete disappearance. The effectiveness of the entomological medicine is higher in patients with more pronounced manifestations of chronic prostatitis and erectile dysfunction. In patients with mild erectile dysfunction, the IIEF improvement was by 12% and in patients with severe erectile dysfunction by more than 50%.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of the conflict of interests.

### Contribution of the authors

All the authors participated equally in the development of the manuscript. All the authors have read and approved the final version.



10. Wespes E, Eardley I, Giuliano F. *et al.* Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. European Association of Urology, 2013. [[http://uroweb.org/wp-content/uploads/14\\_Male-Sexual-Dysfunction\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/14_Male-Sexual-Dysfunction_LR.pdf)] Accesat pe: 04.12.2017
11. Думбрэвяну И., Чухрий В., Корня Н., Тэнасе А., Чебан Е., Гикавый В. Аденопросин в лечении заболеваний предстательной железы. *Arta Medica. Revistă medicală științifico-practică*, 2015; 4 (57): 101-104.
12. Nickel J. Prostatitis. CUA Guidelines. *Canadian Urol. Assoc. J.*, 2011; 5 (5): 306-15. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031609>]
13. Rees J, Abrahams M., Doble A., Cooper A. and the Prostatitis Expert Reference Group (PERG). Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. *BJU Int.*, 2015; 116: 509-525. [<https://doi.org/10.1111/bju.13101>]
14. Althof S., McMahon C., Waldinger M., Serefoglu E., Shindel A., Adai P. *et al.* An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation. *J. Sex Med.*, 2014; 11: 1392-1422. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848686>]
15. Jun Ho Lee, Sung Won Lee. Testosterone and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a propensity score-matched analysis. *The Journal of Sexual Medicine*, 2016; 13 (7) 1047-1055. [<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.070>]
16. Huang T, Li W, Peng B. Correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *Andrologia*, 2017; e12860. [<https://doi.org/10.1111/and12860>]
17. Shoskes D., Berger R., Elmi A. *et al.* Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the chronic prostatitis cohort study. *J. Urol.*, 2008; 179: 556-60. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082223>]
18. Mehta A., Stember D., O'Brien K., Mulhall P. Defining the aetiology of erectile dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome. *Andrology*, 2013; 1: 483-486. [<https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00066.x>]
19. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU International*, 2006; 97: 23-28. [<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06102.x>]
20. Hu C., Yang H., Zhao Y. *et al.* The role of inflammatory cytokines and ERK1/2 signaling in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with related mental health disorders. *Sci. Rep.*, 2016; 6: 28608. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334333>]
21. Mehik A., Hellstrom P., Sarpola A., Lukkarinen O., Jarvelin M. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int.*, 2001; 88: 35-38. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11446842>]
22. Mo M., Long L., Xie W., Chen S., Zhang W., Deng L. *et al.* Sexual dysfunctions and psychological disorders associated with type IIIa chronic prostatitis: a clinical survey in China. *Int. Urol. Nephrol.*, 2014; 46: 2255-61. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25158893>]
23. Koh J., Ko H., Wang S., Cho K., Kim J., Lee S., Pae C. Depression and somatic symptoms may influence on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a preliminary study. *Psychiatry Investig.*, 2014; 11 (4): 495-498. [<https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.4.495>]
24. Rosenbaum T., Owens A. Continuing medical education: the role of pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic and genital pain-related sexual dysfunction (CME). *The Journal of Sexual Medicine*, 2008; 5: 513-523. [[doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00761.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00761.x)]
25. Zhang Y., Zheng T., Tu X., Chen X., Wang Z., Chen S. *et al.* Erectile dysfunction in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: outcomes from a multi-center study and risk factor analysis in a single center. *PLoS ONE*, 2016, 11 (4): [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27120096>]
26. Bechara A., Romano S., Casabé A., Haime S., Dedola P., Hernández C., Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot Study. *The Journal of Sexual Medicine*, 2008; 5: 2170-2178. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>]
27. Nickel J., Krieger J., McNaughton-Collins M. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 2663-2673. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19092152>]
28. Elist J. Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology*, 2006; 67 (1): 60-63. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413333>]
29. Wagenlehner F., Schneider H., Ludwig M. *et al.* A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur. Urol.*, 2009; 56: 544-551. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524353>]



ARTICOL DE CERCETARE

## Evaluarea calității vieții pacienților cu vene varicoase ale extremităților inferioare în perioada postoperatorie la distanță

Eugen Guțu<sup>1</sup>, Dumitru Casian<sup>1</sup>, Vasile Culiuc<sup>1</sup>, Vasile Maloghin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie generală și semiologie nr. 3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 15.09.2017  
Data acceptării spre publicare: 11.12.2017

### Autor corespondent:

Eugen Guțu, dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Catedra de chirurgie generală și semiologie nr. 3  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: evghenii.gutu@usmf.md

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Semnificația clinică a recurenței evidențiate doar imagistic a bolii varicoase este studiată insuficient, la fel ca și impactul acesteia asupra calității vieții pacienților în perioada postoperatorie la distanță.

### Ipoteza de cercetare

Recidiva postoperatorie a venelor varicoase nu este omogenă în raport cu dereglările clinice și hemodinamice induse. Diverse variante de recidivă afectează în mod diferit calitatea vieții pacienților operați.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că recidiva „imagistică” postoperatorie a bolii varicoase posedă semnificație clinică și socială, chiar și în cazurile când nu este însoțită de manifestări externe ale patologiei.

### Rezumat

**Introducere.** Maladia varicoasă a membrilor inferioare este o patologie extrem de frecvent întâlnită, ce afectează 20-30% din populația adultă. Principala metodă care permite eliminarea sigură a refluxului venos patologic și a simptomelor asociate ale insuficienței venoase cronice, rămâne intervenția chirurgicală. Totodată, problema comună după operațiile efec-

RESEARCH ARTICLE

## Evaluation of quality of life in patients with lower limbs varicose veins in the late postoperative period

Eugen Gutu<sup>1</sup>, Dumitru Casian<sup>1</sup>, Vasile Culiuc<sup>1</sup>, Vasile Maloghin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chair of general surgery-semiology no. 3, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>2</sup>Sfantul Arhanghel Mihail Municipal Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 15.09.2017  
Accepted for publication: 11.12.2017

### Corresponding author:

Eugen Gutu, MD, PhD, university professor  
Chair of general surgery-semiology no. 3  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: evghenii.gutu@usmf.md

### What is not known yet about the topic

The clinical significance of varicose veins recurrence, revealed only instrumentally, is studied insufficiently, as well as its' impact on patients' quality of life in the late postoperative period.

### Research hypothesis

Postoperative recurrence of varicose veins is not homogenous in regard to clinical and hemodynamic disturbances. Various types of recurrence differently affect quality of life of the operated patients.

### Article's added novelty on this scientific topic

Authors conclude that duplex ultrasound detected (or “instrumental”) postoperative recurrence of varicose veins has clinical and social significance, even in cases which not accompanied by any external manifestations of the disease.

### Abstract

**Introduction.** Varicose veins of lower limbs are extremely frequent and affect 20-30% of adult population. Surgical intervention remains the main method that allows reliable abolition of pathologic venous reflux and related symptoms of chronic venous insufficiency. However, the common problem after surgeries for elimination of reflux in patients with

tuare cu scop de suprimare a refluxului la pacienții cu maladie venoasă cronică sunt varicele recidivante. Implementarea scanării duplex a sistemului venos al membrelor inferioare a permis diferențierea recurenței venelor varicoase în două tipuri: „clinică” și „imagistică”. Cu toate acestea, semnificația clinică a recurenței „imagistice” a venelor varicoase și impactul acesteia asupra calității vieții pacienților în perioada postoperatorie la distanță au fost studiate insuficient.

**Material și metode.** Au fost evaluate rezultatele la distanță ale tratamentului chirurgical al bolii varicoase la 110 pacienți (157 de membre inferioare). Termenul de evaluare de la momentul operației a constituit, în medie,  $82,0 \pm 1,7$  luni. Toți pacienții au beneficiat de examinări clinice și scanării duplex ale sistemului venos al extremităților inferioare. Pentru evaluarea complexă a datelor postoperatorii, subiective și obiective, precum și evidențierea influenței patologiei venoase asupra calității vieții, au fost utilizate chestionarele specializate: 10-SRP, Ve-QOL și ABC-V.

**Rezultate.** Rezultatele la distanță ale tratamentului chirurgical al varicelor membrelor inferioare au fost clasificate în trei grupe: (1) pacienți fără recidiva bolii; (2) pacienți cu recidivă „imagistică”; și (3) pacienți cu recidivă „clinică”. Rezultatul operației a fost evaluat de către pacient conform scalei de rang de 10 puncte (SRP): cu  $2,07 \pm 1,02$  puncte în grupul fără recidivă, cu  $2,86 \pm 1,32$  puncte – în grupul cu recidivă „imagistică” și cu  $3,37 \pm 1,52$  puncte – în grupul cu recidivă „clinică” ( $p < 0,05$ ). Scorul total pentru chestionarele Ve-QOL și ABC-V a fost, respectiv:  $4,92 \pm 6,65$  și  $11,49 \pm 6,93$  puncte – în grupul fără recidivă;  $8,18 \pm 7,7$  și  $15,86 \pm 7,66$  puncte – în grupul cu recidivă „imagistică”;  $27,3 \pm 18,05$  și  $30,36 \pm 16,46$  puncte – în grupul cu recidivă „clinică” ( $p < 0,01$ ). S-a depistat o corelație puternică pozitivă între datele scalei de rang de 10 puncte SRP și rezultatele chestionarelor pentru evaluarea calității vieții:  $\rho$  Spearman pentru chestionarul Ve-QOL = 0,51 și  $\rho$  Spearman pentru chestionarul ABC-V = 0,63.

**Concluzii.** Recidiva „imagistică” a maladiei varicoase comportă semnificație clinică și socială, chiar și în absența manifestărilor externe asociate ale bolii. Simptomele subiective oculte ale maladiei venoase, cum ar fi durerea și disconfortul la nivelul membrului operat, limitarea activității sociale, pot fi detectate oportun cu ajutorul chestionarelor specializate, anticipând cu mult manifestările obiective ale recidivei.

**Cuvinte cheie:** boală varicoasă, insuficiență venoasă cronică, vene recurente, duplex scanare, reflux venos patologic, calitatea vieții.

## Introducere

Maladia varicoasă a membrelor inferioare este o patologie extrem de frecvent întâlnită [1, 2]. Conform diferitor date, de la 20% până la 30% dintre adulții de pe glob suferă de maladia varicoasă [3, 4]. Avulsia pe cale chirurgicală a venelor afectate poate înlătura tulburările hemodinamice și reprezintă o metodă standard de tratament al bolnavilor cu maladia varicoasă și manifestări grave ale insuficienței venoase cronice [1, 2]. În

chronic venous disease is recurrent varices. The use of lower limbs venous duplex scan has allowed differentiation of two types of varicose veins recurrence: “clinical” and “instrumental”. Nevertheless, the clinical significance of the “instrumental” recurrence of varicose veins and its impact on patients’ quality of life in the late postoperative period has been insufficiently studied.

**Material and methods.** The late results of surgical treatment for varicose veins have been assessed in 110 patients (157 lower limbs). The mean follow-up period from the moment of surgical intervention was  $82.0 \pm 1.7$  months. All patients underwent clinical examination and duplex scan of the venous system of lower limbs. For comprehensive assessment of subjective and objective postoperative data, as well as to evidence the impact of venous pathology upon quality of life, specialized questionnaires were used: 10-PRS, Ve-QOL and ABC-V.

**Results.** The late results of surgical treatment for lower limbs varices were classified into three groups: (1) patients without relapse of the disease; (2) patients with “instrumental” relapse; and (3) patients with “clinical” relapse. The outcome of the operation was assessed by the patient according to the 10-point PRS rang-scale with  $2.07 \pm 1.02$  points in the non-relapse group,  $2.86 \pm 1.32$  – in the “instrumental” relapse group, and  $3.37 \pm 1.52$  points – in the “clinical” relapse group ( $p < 0.05$ ). The total score for the Ve-QOL and ABC-V questionnaires was respectively:  $4.92 \pm 6.65$  and  $11.49 \pm 6.93$  – in the non-relapse group;  $8.18 \pm 7.7$  and  $15.86 \pm 7.66$  – in the “instrumental” relapse group;  $27.3 \pm 18.05$  and  $30.36 \pm 16.46$  – in the “clinical” relapse group ( $p < 0.01$ ). A strong positive correlation was found between the PRS 10-point rang-scale data and quality of life: Spearman’s  $\rho$  for Ve-QOL questionnaire = 0.51 and Spearman’s  $\rho$  for ABC-V questionnaire = 0.63.

**Conclusions.** The “instrumental” recurrence of varicose disease possesses clinical and social significance, even in the absence of external manifestations of the disease. The non-specific subjective symptoms of venous disease, such as pain and discomfort in the operated limb, the limitation of social activity, can be properly identified with the help of specialized questionnaires, long before the objective evidence of recurrence.

**Key words:** varicose veins, chronic venous insufficiency, recurrent varicose veins, duplex sonography, abnormal venous reflux, quality of life.

## Introduction

Varicose veins of lower limbs are extremely common pathology [1, 2]. According to different data, from 20% to 30% of adults on globe have varicose veins [3, 4]. Surgical avulsion of the affected veins can correct the hemodynamic disturbances and is a standard method of treatment of patients with varicose veins and severe manifestations of chronic venous insufficiency [1, 2]. In many countries, the most common operative

multe țări, cea mai răspândită intervenție chirurgicală în cazul varicelor este operația clasică „deschisă”.

Totodată, problema comună după intervențiile efectuate cu scop de corecție a refluxului la pacienții cu maladie varicoasă este reprezentată de varicele recidivante și cele reziduale [5]. Tradițional, recidiva maladiei varicoase este definită ca reapariția venelor dilatate, asociată cu reînțoarcerea manifestărilor caracteristice ale insuficienței venoase cronice. Alți cercetători propun o definiție mai clară și cu includerea mai multor componente privind recidiva maladiei varicoase. De exemplu, A. M. van Rij și coaut. (2003) [1] au propus constatarea recidivei clinice în una dintre cele trei situații: (1) apariția varicelor noi, care nu au fost depistate până la intervenție; sau (2) reapariția repetată a varicelor, în cazul când acestea au fost înlăturate în timpul intervenției chirurgicale; sau (3) progresarea simptomelor insuficienței venoase, determinată de către medic pe parcursul examinării bolnavului sau sesizată de către însuși pacient.

Implementarea pe larg a metodelor neinvazive de diagnostic al patologiei venoase, precum scanarea duplex, nu numai că a îmbunătățit diagnosticul preoperator și planificarea intervenției în cazul maladiei varicoase, dar a asigurat și un instrument efectiv pentru monitoring-ul rezultatelor postoperatorii [1, 6]. Mulți autori și-au concentrat atenția nu numai asupra studierii rezultatelor clinice după efectuarea operației, dar și a celor hemodinamice. În cercetarea realizată de către J. Royle (1986) [6] numai 35% din cei aproape 700 de bolnavi examinați cu ajutorul ultrasonografiei duplex peste 5 ani după operație nu au avut varice recidivante. Utilizând sonografia duplex, C. Jeanneret și coaut. (1999) [7] au examinat un grup de pacienți după 6 ani de la intervenție, cu rezultat apreciat subiectiv ca fiind „bun”. Prezența refluxului safenofemural recidivant s-a constatat în 25% din cazuri. Ca urmare, rezultatele decepționante privind numărul de recidive ale varicelor după intervențiile chirurgicale raportate în ultimul timp, sunt determinate și de către creșterea exactității diagnostice a scanării duplex, care o depășește pe cea a examinării clinice [8]. Astfel, este posibilă divizarea recurenței venelor varicoase ale extremităților inferioare în cea „clinică”, identificată prin examinare obiectivă și însoțită de simptomatologie subiectivă caracteristică și „imagistică”, determinată prin identificarea ultrasonoră a refluxului venos patologic la nivelul extremităților inferioare, dar fără manifestări clinice evidente ale bolii varicoase.

Cu toate acestea, semnificația clinică a recurenței „imagistice” a venelor varicoase și impactul acesteia asupra calității vieții pacienților în perioada postoperatorie tardivă rămân neclare. În scopul analizei complexe și multilaterale a importanței recidivei, pot fi utilizate chestionarele specializate, care permit evaluarea severității simptomelor subiective ale bolii venoase și a impactului acestora asupra aspectelor vieții profesionale și personale a bolnavilor, precum și ale rezultatelor operației relatate de către însuși pacient.

### Material și metode

Lucrarea este bazată pe analiza retrospectivă a fișelor medicale și examenul clinic de control la distanță a 110 bolnavi

approach for varicose veins remains the “open” classical surgery.

At the same time, the common problem after interventions performed for abolishing of reflux in patients with varicose veins consist of relapsing and residual varices [5]. Traditionally, relapse of varicose disease is defined as the recurrence of dilated veins associated with return of characteristic symptoms of chronic venous insufficiency. Other researchers mention a clearer definition with inclusion of several components in regards to varicose veins relapse. For example, A. M. van Rij *et al.* (2003) [1] proposed to establish clinical recurrence in one of three situations: (1) appearance of new varicose veins, which were not detected until the surgery; or (2) reappearance of varicose veins, which were removed during primary intervention; or (3) the progression of symptoms of venous insufficiency determined during the examination of the patient by physician or reported by the patient himself.

The extensive use of non-invasive diagnostic methods of venous pathology, as duplex scanning, not only improved preoperative diagnosis and intervention planning for varicose disease, but also provided an effective tool for monitoring of postoperative outcomes [1, 6]. Many authors have focused their attention not only on studying clinical results after surgery, but also on the hemodynamic outcomes. In the study conducted by J. Royle (1986) [6], only 35% of the nearly 700 patients examined with duplex ultrasound over 5 years after surgery did not have any recurrent varices. Using duplex sonography, C. Jeanneret *et al.* (1999) [7] examined a group of patients, 6 years after the intervention, which had a “good” result from the subjective point of view. The presence of recurrent sapheno-femoral reflux was found in 25% of cases. Therefore, the disappointing incidence of varicose veins recurrences after surgery, reported in the last time, are determined also due to increased accuracy of duplex scan diagnostic, which exceeds that of the clinical examination [8]. Thus, it is possible to divide the recurrence of the lower limbs varicose veins into “clinical”, identified by physical examination and accompanied with characteristic subjective symptoms and “instrumental”, determined by ultrasound identification of pathological venous reflux at the lower extremities, but without obvious clinical manifestations of varicose disease.

However, the clinical significance of the “instrumental” recurrence of varicose veins and its’ impact on patient quality of life in the late postoperative period remains unclear. For complex and multilateral analysis of the importance of recurrence, specialized questionnaires can be used in order to assess the severity of venous disease symptoms and their impact on the professional and personal lives of patients, as well as the patient self-related results of operation.

### Material and methods

The paper is based on the retrospective analysis of the medical records and on late follow-up clinical examination of 110 patients (157 affected limbs) with primary varicose veins, treated surgically in the General Surgery Clinic at the base of

(157 de extremități afectate) cu maladie varicoasă primară, operați în Clinica de Chirurgie Generală la baza Spitalului Clinic Municipal nr. 1 din Chișinău în anii 2000-2007. Ca și criteriile de includere în studiu au servit toate cazurile de tratament chirurgical al maladiei varicoase a membrelor inferioare, indiferent de gradul insuficienței venoase cronice, datele demografice ale bolnavilor, volumul intervenției chirurgicale și metoda de anestezie utilizată. Toți bolnavii au beneficiat de tratament chirurgical clasic prin metoda „deschisă”.

Examinarea de control a fost efectuată în perioada anilor 2009-2013. La momentul examinării, valoarea medie a intervalului de timp scurs de la momentul operației a fost de  $82,0 \pm 1,7$  luni (95% CI 78,7 – 85,4). Termenul minimal de urmărire a constituit 45 de luni, iar cel maximal – 155 de luni.

Dintre cei 110 pacienți incluși în studiu, majoritatea au fost de gen feminin – 75 (68,2%) cazuri. Vârsta pacienților la momentul intervenției chirurgicale a variat între 19 și 70 de ani și a constituit în medie  $48,3 \pm 11,8$  ani (95% CI 46,1 – 50,5). În timpul efectuării examenului de control, vârsta pacienților a variat de la 24 la 77 de ani, constituind, în medie,  $54,9 \pm 11,9$  ani (95% CI 52,7 – 57,2). Durata maladiei varicoase la momentul efectuării procedurii chirurgicale a variat de la 1 până la 48 de ani și, în medie, a constituit  $19,3 \pm 11,5$  ani (95% CI 17,5 – 21,2). În funcție de natura activității profesionale, 69 (62,7%) de pacienți au fost antrenați în muncă fizică. În cadrul lotului de studiu, durata medie a muncii în ortostatism a fost de  $7,5 \pm 2,4$  ore pe zi (95% CI 7,0 – 8,0). Maladii cronice concomitente semnificative au fost diagnosticate către momentul intervenției chirurgicale la 35 (31,8%) de pacienți.

În marea majoritate a cazurilor – 155 (93,7%) de extremități inferioare – operația a fost efectuată în bazinul venei safena *magna*, iar în 6 (3,8%) cazuri – în bazinul venei safena *parva*. Pe 4 (2,5%) extremități operația a fost efectuată simultan în ambele bazine venoase. Tratamentul chirurgical al maladiei varicoase s-a efectuat cu o frecvență practic similară la nivelul membrului inferior drept – 80 (50,9%) și cel stâng – 77 (49,1%) cazuri.

Pe lângă identificarea acuzelor caracteristice insuficienței venoase cronice, pentru determinarea gradului de severitate a manifestărilor clinice ale maladiei varicoase, pacienții au fost rugați să evalueze severitatea simptomelor prin intermediul scalei de rang de 10 puncte (10-SRP). Evaluarea clinică a pacientului a inclus inspecția extremităților inferioare în poziția verticală a acestuia. În timpul examinării, s-a înregistrat prezența venelor varicoase ale membrelor operate, definite conform recomandărilor consensului internațional VEIN-TERM ca vizualizarea vaselor venoase subcutanate sinusoidale cu diametrul de 3 mm și mai mult [9].

Toți pacienții au beneficiat de scanare duplex a sistemului venos al extremităților inferioare pentru studierea caracteristicilor postoperatorii ale fluxului sanguin venos și detectarea refluxului venos patologic.

Aspectele sociale, psihologice și economice ale calității vieții pacienților operați au fost evaluate în baza chestionarului Ve-QOL (*Venous Quality Of Life*) [10]. Conform acestuia, suma minimă de puncte acumulate este 0, ceea ce indică absența completă a influenței bolii venoase asupra calității vieții, iar

the Municipal Clinical Hospital no. 1, Chisinau, during 2000-2007 years. Inclusion criteria covered all patients who underwent surgery for lower limb varicose veins, regardless of the degree of chronic venous insufficiency, patient demographics, volume of surgery, and used method of anesthesia. All patients were supposed to the classical surgical intervention using the “open” method.

The control exam was carried out during the period 2009-2013. At the time of examination, the mean interval from the primary intervention was  $82.0 \pm 1.7$  months (95% CI 78.7 – 85.4). The minimum follow-up lasted for 45 months, and the maximum – 155 months.

Out of the 110 patients enrolled in the study, the majority were female – 75 (68.2%) cases. The age of patients at the time of surgery ranged between 19 and 70 years and mean  $48.3 \pm 11.8$  years (95% CI 46.1 – 50.5). At the follow-up exam, the age of the patients ranged from 24 to 77 years, with a mean age  $54.9 \pm 11.9$  years (95% CI 52.7 – 57.2). The duration of the varicose vein disease at the time of the surgical procedure lasted from 1 to 48 years and mean  $19.3 \pm 11.5$  years (95% CI 17.5 – 21.2). Depending on the type of the professional activity, 69 (62.7%) patients predominantly performed physical work. The average duration of work in a standing position within the study group was  $7.5 \pm 2.4$  hours per day (95% CI 7.0 – 8.0). Significant chronic comorbidities were diagnosed at the time of surgery in 35 (31.8%) patients.

In the vast majority of cases – 155 (93.7%) lower limbs, the operation was performed on the great saphenous vein system, and in 6 (3.8%) cases – on small saphenous system. On 4 (2.5%) extremities the surgery was held simultaneously in both venous systems. Surgical treatment of varicose disease was performed with an almost similar frequency in the lower right – 80 (50.9%) cases and the left limb – 77 (49.1%) cases.

In addition to identifying the complains related to chronic venous insufficiency, in order to determine the degree of severity of the clinical manifestations of the varicose veins, the patients were asked to assess the global severity of disease by means of the 10-point rang-scale (10-PRS). The patient’s clinical assessment included inspection of the lower extremities in the upright position. During the examination, the presence of varicose veins on operated limbs was recorded, according to the recommendations of VEIN-TERM international consensus as visualization of subcutaneous tortuous venous vessels with a diameter of 3 mm and more [9].

All patients were examined by duplex scan of the lower limbs venous system to evaluate postoperative venous blood flow characteristics and identify pathological venous reflux.

The social, psychological and economic aspects of quality of life of the operated patients were assessed on the basis of the Ve-QOL (*Venous Quality Of Life*) questionnaire [10]. In relation to this, the minimum sum of accumulated points is 0, indicating the complete absence of the impact of venous disease upon the quality of life, and the maximum value – 100. Also, for the assessment of different aspects of quality of life of the patients with venous insufficiency, the ABC-V (*Assessment of Burden in Chronic Venous Disease*) questionnaire [11],



cea maximă – 100. De asemenea, pentru evaluarea diferitor aspecte ale calității vieții pacienților cu insuficiență venoasă, a fost utilizat chestionar ABC-V (*Assessment of Burden in Chronic Venous Disease*) [11], tradus și validat în limba română [12]. Chestionarul ABC-V include 36 de întrebări referitoare la diverse aspecte ale calității vieții: senzația de durere (întrebările 1-4), activitatea zilnică (întrebările 5-14), relațiile personale și familiale (întrebările 15-18), activitatea profesională (întrebările 19-22), efectele psihologice (întrebările 23-32) și relația cu medicul de familie (întrebările 33-36).

Pentru analiza datelor obținute, s-au utilizat metode statistice parametrice și non-parametrice. Pentru compararea valorilor medii s-a apelat la *t*-testul bilateral impar cu corecție după Welch, sau testul Mann-Whitney, iar pentru compararea proporțiilor – testul de exactitate Fisher. Drept prag de semnificație statistică a fost considerată valoarea  $p < 0,05$ .

## Rezultate

Examinarea clinică a evidențiat prezența venelor varicoase în 46 (29,3%) de cazuri. În timpul scanării duplex, prezența diferitor variante ale refluxului venos patologic din sistemul profund spre cel superficial al extremităților operate a fost stabilită în 90 (57,3%) de cazuri. Astfel, în 44 (28,0%) de observații cu ajutorul scanării ultrasonore s-au determinat dereglări ale hemodinamicii venoase, ce nu au fost însoțite de manifestări clinice ale recurenței venelor varicoase. În celelalte 67 (42,7%) de cazuri, examenul de control nu a stabilit semne clinice sau imagistice de recidivă postoperatorie a patologiei. Așadar, rezultatele postoperatorii la distanță ale tratamentului chirurgical al venelor varicoase pot fi clasificate în trei grupuri: (1) pacienți fără recidivă clinică a maladiei și fără dereglări ale hemodinamicii venoase; (2) pacienți fără vene varicoase vizibile, dar cu reflux venos patologic diagnosticat în timpul scanării ultrasonore (recidivă „imagistică”); și (3) pacienți cu vene varicoase recidivante și reflux patologic (recidivă „clinică”).

În cazul autoevaluării severității maladiei venoase la momentul examenului de control, valoarea medie conform scalei de rang de 10 puncte a constituit  $2,07 \pm 1,02$  puncte în grupul fără recidivă,  $2,86 \pm 1,32$  puncte – în grupul cu recidivă „imagistică” și  $3,37 \pm 1,52$  puncte – în grupul cu recidivă „clinică” ( $p < 0,05$  între toți indicatorii). Rezultate practic similare au fost obținute și în timpul studierii dinamicii postoperatorii a scorului 10-SRP. Astfel, în grupul fără recidivă, indicatorul conform scalei s-a redus în mediu cu  $1,2 \pm 1,61$  puncte, în grupul cu recidivă „imagistică” s-a micșorat doar cu  $0,45 \pm 1,24$  puncte, iar în prezența recidivei „clinice” – s-a mărit cu  $0,3 \pm 1,91$  puncte. Diferența între grupul fără recidivă și cel cu recidivă „clinică” s-a dovedit a fi statistic semnificativă.

La utilizarea chestionarului Ve-QOL în grupurile de studiu formate, au fost obținute următoarele rezultate (Tabelul 1).

Datele prezentate în tabel indică faptul, că pacienții cu recurență „clinică” a bolii varicoase au avut un scor semnificativ mai mare pe toate secțiunile chestionarului Ve-QOL, comparativ cu pacienții din grupurile cu recidivă „imagistică” sau fără recidivă.

Rezultatele evaluării diferitor aspecte ale calității vieții pa-

translated and validated in Romanian was used [12]. The ABC-V questionnaire includes 36 questions regarding to various aspects of quality of life: pain (questions 1-4), daily activity (questions 5-14), personal and family relationships (questions 15-18), professional activity (questions 19-22), the psychic impact (questions 23-32) and the relation with the family physician (questions 33-36).

Parametric and non-parametric statistical methods were used to analyze the obtained data. For comparison of the mean values, we used the unpaired two-tailed *t*-test with Welch correction or the Mann-Whitney test, and for comparison of proportions – Fisher’s exact test. The threshold of statistical significance considered was  $p < 0.05$ .

## Results

The clinical examination revealed the presence of varicose veins in 46 (29.3%) cases. During duplex scanning, various patterns of pathologic venous reflux from deep to superficial system on operated limbs were established in 90 (57.3%) cases. Thus, in 44 (28.0%) observations ultrasound scanning shown disturbances of venous hemodynamics, which were not accompanied by clinical manifestations of varicose vein recurrence. In the other 67 (42.7%) cases, follow-up examination did not reveal any clinical or instrumental signs of postoperative relapse of the disease. Therefore, post-operative outcomes of surgical treatment for varicose veins can be classified into three groups: (1) patients without clinical recurrence of the disease and without disturbances of venous hemodynamics; (2) patients without visible varicose veins, but with pathological venous reflux diagnosed via ultrasound scan (“instrumental” relapse); and (3) patients with recurrent varicose veins and pathological reflux (“clinical” relapse).

Self-assessment of severity of venous disease according to the 10-point rang-scale at follow-up revealed a mean of  $2.07 \pm 1.02$  points in the non-relapse group,  $2.86 \pm 1.32$  points – in the “instrumental” relapse group and  $3.37 \pm 1.52$  points – in the “clinical” relapse group ( $p < 0.05$  between all values). Almost similar results were obtained while recording the post-operative 10-PRS score change. Thus, in the non-relapse group, the mean value according to the scale was reduced by  $1.2 \pm 1.6$  points, in the “instrumental” relapse group it decreased only by  $0.45 \pm 1.24$  points, and in the presence of “clinical” relapse – increased by  $0.3 \pm 1.91$  points. The difference between the non-relapse and the “clinical” relapse groups proved statistically significant.

Using the Ve-QOL questionnaire in the study groups, the following results were obtained (Table 1).

The data summarized in the table indicate that patients with “clinical” relapse of varicose veins had a significantly higher score in all sections of the Ve-QOL questionnaire compared with patients in the “instrumental” relapse or non-relapse groups.

The results of the assessment of various aspects of the vein-operated patients’ quality of life using the ABC-V questionnaire are shown in Table 2.

**Tabelul 1.** Evaluarea calității vieții în conformitate cu chestionarul Ve-QOL la distanță după tratamentul chirurgical al venelor varicoase.  
**Table 1.** Assessment of quality of life according to Ve-QOL questionnaire at long-term follow-up after surgical treatment of varicose veins.

Criterii de evaluare <i>Evaluation criteria</i>	Scorul mediu // <i>Mean score</i>			p
	Fără recidivă <i>No relapse</i> (n=65) <sup>†</sup>	Recidivă „imagistică” <i>“Instrumental” relapse</i> (n=44)	Recidivă „clinică” <i>“Clinical” relapse</i> (n=46)	
Edemul extremității <i>Limb edema</i>	1,26±2,19	2,38±2,52	4,89±2,47	<0,0001**
Dificultăți la mers <i>Difficulties in walking</i>	0,29±1,19	0,34±1,27	2,28±2,73	<0,0001**
Dificultăți în efectuarea sarcinilor de zi cu zi <i>Difficulties in performing daily tasks</i>	0,37±1,32	0,45±1,45	2,5±2,52	<0,0001**
Durere sau mâncărime la nivelul extremității inferioare <i>Pain or itching in the lower extremity</i>	1,71±2,39	3,29±2,39	5,21±2,34	<0,01 <sup>†</sup>
„Povară socială” <i>Social burden</i>	0,07±0,61	0,11±0,75	0,97±2,0	<0,01**
Cheltuieli suplimentare <i>Additional costs</i>	0,07±0,61	0,22±1,05	1,95±3,06	<0,0001**
Timp pierdut din cauza bolii <i>Time lost due to illness</i>	0	0,11±0,75	1,41±2,72	<0,0001**
Probleme în relațiile interpersonale <i>Interpersonal relationships problems</i>	0,37±1,32	0,56±1,6	2,93±3,08	<0,0001**
Reducerea încrederii în sine <i>Reduced self-confidence</i>	0,29±1,19	0,11±0,75	2,3±2,91	<0,0001**
Limitări în efectuarea exercițiilor fizice sau în odihna activă <i>Limitations in exercising or in active rest</i>	0,44±1,43	0,56±1,6	2,82±2,71	<0,0001**
Suma totală de puncte <i>Total amount of points</i>	4,92±6,65	8,18±7,7	27,3±18,05	<0,0001**

Notă: \* – 2 chestionare au fost excluse din analiză ca urmare a bifării incomplete; \*\* – grup cu recidivă „clinică” vs. grupuri cu recidivă „imagistică” și fără recidivă; † – între toate grupurile.

Note: \* – 2 questionnaires were excluded from the analysis as a result of missed answers; \*\* – “clinical” relapse group vs. “instrumental” relapse and no recurrence groups; † – between all groups.

cienților operați cu utilizarea chestionarului ABC-V sunt prezentate în Tabelul 2.

În cazul utilizării chestionarului ABC-V, au fost stabilite diferențe statistic semnificative între toate cele trei loturi comparate pentru cinci aspecte ale calității vieții, iar între grupurile fără recidivă și cu recidivă „clinică” – pentru toate secțiunile chestionarului. Este de remarcat, că pacienții din grupul cu recidivă „imagistică” au indicat valori maxime ale punctajului în prima (senzația de durere) și a cincea (impactul psihologic) secțiune a chestionarului, în timp ce pacienții din grupul cu recidivă „clinică” – în a treia (relații personale și familiale) și a șasea (relația cu medicul de familie).

La compararea rezultatelor autoevaluării severității actuale a patologiei venoase conform scalei de rang de 10 puncte SRP și prin utilizarea chestionarului calității vieții s-a depistat

When the ABC-V questionnaire has been used, statistically significant differences were found between all three groups for five aspects of the quality of life, while amongst the no-relapse versus “clinical” relapse groups – for all domains of the questionnaire. It is notably that patients in the “instrumental” relapse group indicated peak scores in the first (pain sensation) and the fifth (psychological impact) section of the questionnaire, while patients in the “clinical” relapse group – in the third (personal and family relationships) and the sixth (relation with the family physician).

Comparing the outcomes of self-assessed current severity of venous disease estimated via 10-point PRS rang-scale to these acquired by means of quality of life questionnaire, a strong positive correlation was found, predominantly for the ABC-V questionnaire: Spearman’s rho for Ve-QOL question-

**Tabelul 2.** Evaluarea calității vieții în conformitate cu chestionarul ABC-V la distanță după tratamentul chirurgical al venelor varicoase.  
**Table 2.** Assessment of quality of life according to ABC-V questionnaire at long-term follow-up after surgical treatment of varicose veins.

Aspectul evaluat al calității vieții <i>Quality of life domain assessed</i>	Scorul mediu // Mean score			p
	Fără recidivă <i>No relapse</i> (n=66)*	Recidiva „imagistică” "Instrumental" relapse (n=42)*	Recidiva „clinică” "Clinical" relapse (n=44)*	
Senzații de durere <i>Pain sensations</i>	0,57±0,76	1,19±1,14	2,41±1,63	<0,05†
Activitate zilnică <i>Daily activity</i>	0,32±0,59	0,86±0,88	2,35±1,89	<0,01†
Relațiile personale și familiale <i>Personal and family relationships</i>	0,42±0,83	0,99±1,13	2,55±1,89	<0,05†
Activitate profesională <i>Professional activity</i>	0,39±0,72	0,93±1,01	2,41±1,88	<0,05†
Impactul psihologic <i>Psychological impact</i>	0,32±0,73	1,09±0,98	2,28±1,75	<0,01†
Relația cu medicul de familie <i>Relation with family physician</i>	0,33±0,74	0,71±0,94	2,5±1,76	<0,001**
Suferințele psihice <i>Psychic burden</i>	3,26±1,28	3,68±1,44	5,3±2,16	<0,001**
Suferințele fizice <i>Physical burden</i>	3,23±1,49	3,29±1,7	5,56±2,31	<0,001**
Evaluarea globală <i>Overall assessment</i>	2,53±1,43	3,09±1,32	4,95±2,3	<0,001**
Suma totală de puncte <i>Total amount of points</i>	11,49±6,93	15,86±7,66	30,36±16,46	<0,01†

Notă: \* – 5 chestionare au fost excluse din analiză ca urmare a bifării incomplete; \*\* – grup cu recidiva „clinică” vs. grupuri cu recidivă „imagistică” și fără recidivă; † – între toate grupurile.

Note: \* – 5 questionnaires were excluded from the analysis as a result of missed answers; \*\* – “clinical” relapse group versus “instrumental” relapse and no recurrence groups; † – between all groups.

o corelație puternică pozitivă, predominant pentru chestionarul ABC-V:  $\rho$  Spearman pentru chestionarul Ve-QOL = 0,51 (95% CI 0,38 – 0,62) și  $\rho$  Spearman pentru chestionarul ABC-V = 0,63 (95% CI 0,46 – 0,68).

## Discuții

Conform documentului de consens al Societății Internaționale de Flebologie, termenii de monitorizare postoperatorie a pacienților cu maladie varicoasă se clasifică: pe termen scurt – 1 an după intervenția chirurgicală; intermediar – 2-3 ani și la distanță – 5 sau mai mulți ani [13]. Există mai multe recomandări precum că, pentru un studiu complet al rezultatelor la distanță și pentru a obține concluzii veridice, examinarea clinică repetată și scanarea duplex ar trebui efectuate în termeni de cel puțin 5 ani după intervenția chirurgicală inițială [5, 13]. În studiul dat, perioada de observație de 3 ani a fost depășită în toate cazurile, iar cea de 5 ani – în 126 (80,3%) de cazuri. Astfel, în majoritatea absolută a cazurilor, au fost studiate rezultatele autentice la distanță ale tratamentului chirurgical.

naire = 0.51 (95% CI 0.38-0.62) and Spearman's rho for ABC-V questionnaire = 0.63 (95% CI 0.46-0.68).

## Discussion

According to the consensus document of the International Society of Phlebology, the duration for postoperative follow-up of patients with varicose veins disease are classified as: short-term – 1 year after surgery; intermediate – 2-3 years, and long-term – 5 or more years [13]. There are several recommendations that, for a complete study of long-term results and obtaining of reliable conclusions, repeated clinical examination and duplex scan should be performed in terms of at least 5 years after initial surgery [5, 13]. In the present study, the 3-year observation period was exceeded in all cases, and the 5-year observation period – in 126 (80.3%) cases. Thus, it is necessary to conclude that in the vast majority of cases the reliable late results of the surgical treatment were studied.

The postoperative recurrence of varicose veins in the present study was slightly less than 30%, with mean follow-up du-

Recidiva postoperatorie a venelor varicoase, în prezentul studiu, a fost puțin mai mică de 30%, cu o durată medie de supraviețuire de circa 7 ani. Deși indicatorul respectiv ar putea fi interpretat ca neașteptat de înalt, datele referitoare la supraviețuirea prospectivă pe termen lung a pacienților operați, raportate de către alți autori, sunt chiar și mai pesimiste. Astfel, în lucrarea lui A. van Rij și coaut. (2003), proporția membrilor cu recurență clinică a venelor varicoase după intervenția chirurgicală a fost de 51,7% la sfârșitul perioadei de observație de 3 ani [1].

Evaluarea rezultatului operației de către însuși pacient este extrem de importantă. Uneori, medicii și pacienții evaluează rezultatul în mod diferit, doctorii, de obicei, având tendința de a supraestima efectul pozitiv al intervenției, ceea ce denaturează rezultatele cercetărilor [14]. Studiul detaliat al calității vieții în perioada postoperatorie este posibil prin analiza rezultatelor chestionarelor specializate. Datele raportate de către însuși pacient au un caracter cumulativ, adică reflectă, în general, percepția aspectelor somatice, mentale, profesionale, sociale și de altă natură ale bolii venoase.

Au fost propuse mai multe chestionare, concepute în mod special pentru evaluarea calității vieții pacienților cu patologie venoasă. În studiul de față, au fost utilizate două sisteme de evaluare a calității vieții bolnavilor în perioadă postoperatorie la distanță: un chestionar pentru evaluarea calității vieții pacientului cu insuficiență venoasă, Ve-QOL și alt chestionar pentru evaluarea severității bolii venoase cronice, ABC-V. Ca și argument pentru utilizarea simultană a ambelor chestionare a fost structura și orientarea diferită a acestora spre studierea diverselor componente și aspecte ale sănătății.

În studiul de față, valoarea medie a scorului total, conform chestionarului Ve-QOL, în grupul pacienților fără recidivă, a fost mai mică de 5, ceea ce corespunde indicilor normali la persoanele fără patologie venoasă [10]. Astfel, chiar și în perioada îndepărtată după operație, înlăturarea radicală a refluxului venos patologic după tratamentul chirurgical al maladiei varicoase contribuie la normalizarea deplină a calității vieții pacientului. De remarcat că, la pacienții cu recidivă „imagistică”, scorul mediu s-a dovedit a fi semnificativ mai mare decât cel estimat în lotul fără recidivă doar la evaluarea senzațiilor algice și a pruritului la nivelul membrului operat. Se poate concluziona, că la utilizarea chestionarului VE-QOL, recidiva „imagistică” demonstrează un impact nesemnificativ asupra calității vieții pacienților operați. Cu toate acestea, valoarea medie a scorului total din respectivul grup depășește, totuși, nivelul normal, în principal – din cauza acuzelor la durere și a altor senzații subiective neplăcute la nivelul membrilor. Spre deosebire de recidiva „imagistică”, cea „clinică” are un impact negativ semnificativ asupra absolut tuturor aspectelor legate de calitatea vieții pacientului cu patologie varicoasă. În același timp, trebuie de remarcat faptul că valoarea medie a scorului total din grupul cu recidivă „clinică” a fost destul de scăzut. Potrivit autorilor chestionarului, la pacienții cu insuficiență venoasă moderată, suma punctelor, de obicei, depășește 50, iar în cazul insuficienței venoase severe, poate ajunge până la 90-100 de puncte [10].

Spre deosebire de chestionarul Ve-QOL, chestionarul spe-

ration of about 7 years. Although this recurrence rate could be interpreted as unexpectedly high, data of long-term prospective observation of operated patients reported by other authors are even more pessimistic. Thus, in the work of A. van Rij *et al.* (2003), the proportion of limbs with clinical recurrence of varicose veins after surgery was 51.7% at the end of 3 years follow-up [1].

It is extremely important to evaluate the outcome of the operation by the patient himself. Sometimes physicians and patients evaluate the outcome differently, doctors usually tend to overestimate the positive effect of intervention, which distorts research results [14]. A detailed study of the quality of life in the postoperative period is possible by analyzing the data obtained using the specialized questionnaires. The information reported by the patient himself are cumulative, that is generally reflects the perception of somatic, mental, occupational, social and other aspects of venous disease.

Several questionnaires, specifically designed to evaluate the quality of life of patients with venous pathology, have been proposed. In the present study two systems for assessing the quality of life of patients in the late postoperative period were used: a questionnaire for assessing the quality of life of the patient with venous insufficiency Ve-QOL, and another questionnaire for assessing the severity of chronic venous disease ABC-V. As an argument for the simultaneous use of both questionnaires was their different structure and orientation towards studying the various components and aspects of health.

In the present study, the mean value of the total Ve-QOL score in the group of patients without relapse was less than 5, corresponding to normal parameters in people without venous pathology [10]. Thus, even in the late postoperative period, the radical abolishment of pathological venous reflux after surgical treatment of varicose disease contributes to entire normalization of the patient's quality of life. It is notably, that the mean score was significantly higher in the “instrumental” relapse group comparing to non-relapse group only for pain sensation and pruritus in the operated limb. Using VE-QOL questionnaire, it can be concluded that the “instrumental” recurrence has an insignificant impact on the patients' quality of life after surgery. However, the mean value of the total score in the “instrumental” recurrence group still exceeds the normal level, mainly due to complains of pain and other unpleasant subjective sensations in the limbs. Unlike “instrumental” relapse, the “clinical” recurrence realizes a significant negative impact on all aspects of the quality of life of patients with varicose veins. At the same time, it should be noted that the mean value of the total score in the “clinical” relapse group was relative low. According to the authors of the questionnaire, in patients with moderate venous insufficiency, the sum of the points usually exceeds 50 and in the case of severe venous insufficiency it can reach 90-100 points [10].

Unlike the Ve-QOL questionnaire, the ABC-V specialized questionnaire is more suitable for assessing the quality of life of patients with varicose disease, uncomplicated by chronic venous insufficiency. Besides, the use of the questionnaire is interesting because it minimizes the number of questions relevant for describing clinical signs and symptoms of the dis-



cializat ABC-V este mai adaptat la evaluarea calității vieții pacienților cu maladie varicoasă, necomplicată cu insuficiență venoasă cronică. În afară de aceasta, utilizarea chestionarului respectiv este interesantă prin prisma faptului că este minimizat (4 din 36) numărul de întrebări relevante pentru descrierea semnelor și simptomelor clinice ale maladii. Sistemul reflectă influența patologiei venoase exclusiv asupra vieții sociale, private și familiale a pacientului.

De remarcat este faptul, că pacienții cu recidiva „imagistică” au indicat un nivel de suferințe fizice și psihice pe scara VAS, ce diferă neesențial de indicatorul respectiv, înregistrat în grupul fără recidivă. În pofida faptului amintit, aceiași pacienți au remarcat un impact veridic mai mare al bolii asupra unor domenii, precum: senzațiile de durere, activitățile zilnice, relațiile personale și familiale, activitățile profesionale și impactul psihologic. În aceste secțiuni ale chestionarului, valoarea medie a punctajului acumulat de către pacienții cu recidivă „imagistică” a fost aproximativ de 2-3 ori mai mare decât la pacienții fără recurență. Generalizând datele prezentate, concluzionăm că, prin utilizarea chestionarului ABC-V, s-a relevat o influență semnificativă a recurenței postoperatorii a maladii varicoase asupra calității vieții pacienților operați. Totodată, recidiva „clinică” a maladii afectează absolut toate aspectele calității vieții pacientului, iar severitatea impactului negativ a fost veridic mai mare decât în varianta „imagistică” de recidivă.

Astfel, datele obținute indică, că în timpul soluționării întrebării referitoare la valoarea clinică a recidivei postoperatorii a maladii varicoase și necesitatea efectuării intervențiilor repetate, este obligatoriu de a efectua nu doar examinarea obiectivă a pacientului și duplex scanarea extremității operate, dar și evaluarea complexă a impactului patologiei asupra calității vieții pacientului.

### Concluzii

Conform rezultatelor evaluării complexe a severității maladii venoase și a calității vieții pacienților după intervenția chirurgicală, în acord cu scalele 10-SRP, VE-QOL și ABC-V, s-a constatat că recidiva „imagistică” a maladii varicoase este clinic și social semnificativă, chiar și atunci când nu este însoțită de manifestările externe ale bolii. Simptomele subiective nespecifice ale maladii venoase, cum ar fi durerea și disconfortul la nivelul membrului operat, limitarea activității sociale, pot fi detectate oportun prin utilizarea chestionarelor specializate, cu mult timp înainte de manifestarea clinică a recidivei.

La evaluarea semnificației clinice a recidivei postoperatorii a maladii varicoase și stabilirea necesității efectuării intervențiilor chirurgicale repetate, este necesar de efectuat nu doar examenul obiectiv al pacientului și duplex scanarea ultrasonoră a extremității operate, dar și evaluarea complexă a influenței patologiei venoase asupra calității vieții bolnavului cu ajutorul chestionarelor specializate.

### Contribuția autorilor

Conceperea modelului de cercetare (EG, DC, VC, VM), acumularea materialului clinic (VM), interpretarea datelor și ana-

lise (4 out of 36). The system reflects the influence of venous disease exclusively on the patient's social, private and family life.

It is worth noting that patients with “instrumental” relapse have indicated a level of physical and mental suffering on the VAS scale, which is insignificantly different from the respective value in the group without recurrence. However, the same patients have noticed a more serious influence of disease on such areas as a pain, daily activities, personal and family relationships, professional activities, and psychological impact. In these sections of the questionnaire, the mean score among patients with “instrumental” relapse was approximately 2-3 times higher than in patients without recurrence. Generalizing the presented data, we have to conclude that ABC-V questionnaire revealed a significant influence of postoperative recurrence of varicose disease upon the quality of life of the operated patients. At the same time, the “clinical” recurrence of the disease affects absolutely all aspects of the quality of life of the patients, and the severity of the negative impact was reliably higher than in the “instrumental” relapse group of patients.

Thus, the obtained data shows that for evaluation of clinical significance of postoperative relapse of the varicose veins and decision-making concerning repeated intervention, it is mandatory to perform not only the physical examination of the patient and duplex scanning of the operated limb, but also the comprehensive assessment of the disease impact on the patient's quality of life.

### Conclusions

According to the results of complex evaluation of the severity of venous disease and of the patient's quality of life using 10-PRS, VE-QOL and ABC-V scales, it was found that the “instrumental” recurrence of varicose veins is clinically and socially significant, even when not accompanied by external manifestations of condition. The non-specific subjective symptoms of venous disease, such as pain and discomfort in the operated limb, the limitation of social activity, can be timely detected by using specialized questionnaires long before the clinical manifestation of relapse.

In assessing of clinical significance of varicose veins recurrence after surgery and indications for reintervention, it is necessary to perform not only the physical examination of the patient and duplex scanning of the operated limb, but also the comprehensive evaluation of the disease impact on the patient's quality of life by means of specialized questionnaires.

### Authors' contribution

Study designing (EG, DC, VC, VM), accumulation of clinical material (VM), data interpretation and statistical analysis (EG, DC), manuscript preparation (VC, VM), critical review of manuscript (EG, DC). Final version of manuscript was read and approved by all authors.

### Declaration of conflicting interests

Authors declare no financial or non-financial conflict of interest.

liza statistică (EG, DC), prepararea manuscrisului (VC, VM), revizuirea critică a manuscrisului (EG, DC). Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de către toți autorii.

### Declarația de conflict de interes

Autorii declară absența conflictelor de interes de ordin financiar sau non-financiar.

### Referințe / references

1. Van Rij A., Jiang P., Solomon C., Christie R., Hill G. Recurrence after varicose vein surgery: a prospective long-term clinical study with duplex ultrasound scanning and air plethysmography. *J. Vasc. Surg.*, 2003; 38: 935-943.
2. Blomgren L., Johansson G., Dahlberg-Akerman A. *et al.* Recurrent varicose veins: incidence, risk factors and groin anatomy. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2004; 27: 269-274.
3. Kemp N. A synopsis of current international guidelines and new modalities for the treatment of varicose veins. *Aust. Fam. Physician.*, 2017; 46: 229-233.
4. Ivan V., Ivan C. Varicele membrelor inferioare. Terapie chirurgicală. *Timișoara: Editura Brumar*, 2004.
5. Perrin M., Labropoulos N., Leon L. Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS). *J. Vasc. Surg.*, 2006; 43: 327-334.
6. Royle J. Recurrent varicose veins. *World. J. Surg.*, 1986; 10: 944-953.
7. Jeanneret C., Aschwanden M., Labs K., Jäger K. Duplex ultrasound for the assessment of venous reflux. *Curr. Probl. Dermatol.*, 1999; 27: 96-101.
8. Fischer R., Linde N., Duff C., Jeanneret C., Chandler J., Seeber P. Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein. *J. Vasc. Surg.*, 2001; 34: 236-240.
9. Eklof B., Perrin M., Delis K. *et al.* Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J. Vasc. Surg.*, 2009; 49: 498-501.
10. Cesarone M., Belcaro G., Pellegrini L. *et al.* Venoruton vs Daflon: evaluation of effects on quality of life in chronic venous insufficiency. *Angiology.*, 2006; 57: 131-138.
11. Guex J., Zimmet S., Boussetta S., Nguyen C., Taieb C. Construction and validation of a patient-reported outcome dedicated to chronic venous disorders: SQOR-V (specific quality of life and outcome response – venous). *J. Mal. Vasc.*, 2007; 32: 135-147.
12. Casian D., Gutsu E., Culiuc V. Validation of the Romanian translation of the ABC-V (Assessment of Burden in Chronic Venous Disease) questionnaire. *Chirurgia (Bucur.)*, 2013; 108: 381-384.
13. De Maeseneer M., Pichot O., Cavezzi A. *et al.* Union Internationale de Phlebologie. Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins – UIP consensus document. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2011; 42: 89-102.
14. Foster N., Thomas E., Hill J., Hay E. The relationship between patient and practitioner expectations and preferences and clinical outcomes in a trial of exercise and acupuncture for knee osteoarthritis. *Eur. J. Pain.*, 2010; 14: 402-409.

ARTICOL DE CERCETARE

## Rolul TLR4 în răspunsul imun non-specific în managementul antiseptic al infecției în combustii

Oleksandr Adamovych Nazarchuk<sup>1\*</sup>, Vasyl Ivanovych Nahaichuk<sup>2,3</sup>, Halyna Hryhorivna Nazarchuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Catedra de microbiologie, Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov, Vinița, Ucraina;

<sup>2</sup>Catedra de chirurgie generală, Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov, Vinița, Ucraina;

<sup>3</sup>Centrul de Combustologie, Spitalul Clinic Regional Vinița, Ucraina;

<sup>4</sup>Catedra de oftalmologie, Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov, Vinița, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 02.10.2017

Data acceptării spre publicare: 07.12.2017

### Autor corespondent:

Oleksandr Adamovych Nazarchuk, dr. șt. med., lector superior  
Catedra de microbiologie  
Universitatea Națională de Medicină Memorială Pirogov  
str. Pirogov, 56, Vinița, Ucraina, cod poștal 21018  
e-mail: nazarchuk@vnmnu.edu.ua

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Dinamica nivelului TLR4 și a colonizării microbiene la pacienții cu arsuri profunde, în cadrul managementului complicațiilor infecțioase, prin utilizarea decametoxinului, antiseptic cu expunere prelungită, în plagă.

### Ipoteza de cercetare

Aplicarea preparatelor antimicrobiene cu eliberare prelungită de decametoxin accelerează procesele de reparare a plăgii, reducând colonizarea microbială și perioada inflamatorie a plăgii, contribuind, indirect, la normalizarea nivelelor moleculelor de semnalizare TLR4.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Aplicarea preparatelor antimicrobiene cu eliberare prelungită de decametoxin accelerează procesele de reparare a plăgii, reducând colonizarea microbială (începând cu a treia zi) și durata inflamatorie a plăgii (câte a 14-a zi), contribuind, indirect, la normalizarea moleculelor de semnalizare TLR4 (zilele 14 și 21), comparativ cu utilizarea de povidon-iodonat ( $p < 0,001$ ).

### Rezumat

**Introducere.** Noile abordări ale intervențiilor chirurgicale precoce la pacienții traumatizați au ameliorat semnificativ supraviețuirea, însă complicațiile infecțioase postoperatorii

RESEARCH ARTICLE

## The role of TLR4 in the non-specific immune response under antiseptic management of burn wound infection

Oleksandr Adamovych Nazarchuk<sup>1\*</sup>, Vasyl Ivanovych Nahaichuk<sup>2,3</sup>, Halyna Hryhorivna Nazarchuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of microbiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsya, Ukraine;

<sup>2</sup>Department of general surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsya, Ukraine;

<sup>3</sup>Burn Center, Vinnytsya Regional Clinical Hospital, Vinnytsya, Ukraine;

<sup>4</sup>Department of ophthalmology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Vinnytsya, Ukraine.

Manuscript received on: 02.10.2017

Accepted for publication on: 07.12.2017

### Corresponding author:

Oleksandr Adamovych Nazarchuk, PhD, senior lecturer  
Department of microbiology  
National Pirogov Memorial Medical University  
56, Pirogov str., Vinnytsya, Ukraine, postal index 21018;  
e-mail: nazarchuk@vnmnu.edu.ua

### What is not known yet, about the topic

The dynamics of TLR4 and microbial colonization levels in patients with deep burns under the management of infectious complications using the application of antiseptic decamethoxinum with prolonged delivery into the wound.

### Research hypothesis

The application of antimicrobials with prolonged release of decamethoxinum accelerates the reparative processes in the wound, reducing the microbial colonization and inflammatory period in the wound, indirectly contributing about to normalization of signalling molecules TLR4.

### Article's added novelty on this scientific topic

The application of antimicrobials with prolonged release of decamethoxinum accelerates the reparative processes in the wound, reducing the microbial colonization (since the 3rd day) and inflammatory period in the wound (the 14th day), indirectly contributing about to normalization of signalling molecules TLR4 (the 14th and 21st days), comparably to the use of povidone-iodine ( $p < 0.001$ ).

### Abstract

**Introduction.** New approaches of early surgery in patients with hard burn trauma significantly has developed their survival, but postoperative infection complications period remain rele-

rămân o problemă importantă. Scopul a fost evaluarea în dinamica a TLR4 și a gradului de colonizare microbiană la pacienții cu arsuri profunde, în cadrul managementului complicațiilor infecțioase, folosind utilizarea decametoxinului antiseptic cu eliberare prelungită în plagă.

**Material și metode.** Între anii 2011-2017, 78 de pacienți critic bolnavi, cu arsuri de gradul 2b – 3, au fost implicați în cercetare. Toți pacienții au fost tratați conform protocoalelor în vigoare de tratare a combustivilor (necrectomie chirurgicală precoce, plastie cu grefă de piele liberă proprie sau străină, terapie antimicrobiană topică și sistemică, medicație simptomatică). Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: (1) lotul de control (n=33, vârstă medie 45,2±2,6 de ani), cu administrare topică de antiseptic povidon iodonat și pansamente uscate-umed; (2) lotul de studiu (n=45, vârstă medie 50,2±1,9 de ani), care a primit ca antiseptic decametoxin (DCM) și aplicații cu pansamente cu tifon, impregnat anterior cu compoziția antimicrobiană a DCM. Identificarea microbiologică a agenților patogeni ai complicațiilor infecțioase, provenite din plăgi și prelevarea de probe de sânge din venă pentru măsurarea nivelului receptorilor TLR4 din ser, au fost efectuate la zilele 3, 7, 14, 21 de tratament, conform metodelor standard. Analiza statistică: softul Statistica 6.0.

**Rezultate.** Cercetările microbiologice au arătat că, în medie, numărul de microorganisme din exudatul plăgilor a fost de 5,6-7,3 UFC/ml. În grupul de observație (suprafața arsă – 31-50%), numărul de microorganisme din plăgi a depășit un indice similar în grupul de comparație de 1,3 ori ( $p<0,05$ ). Microflora din plăgi a fost predominant reprezentată de *A. baumannii*, izolat sau în asociere. Când s-au utilizat pansamente cu DCM, colonizarea microbiană în plăgile arse a scăzut semnificativ în a 14-a zi, în comparație cu grupul de control ( $p<0,01$ ). În grupul de comparație, microorganismele au crescut în pofida terapiei antimicrobiene sistemice și locale, în zilele 14 și 21 de tratament. Microflora persistentă: *A. baumannii*, *P. aeruginosa*. În ziua a 3-a și a 7-a nu au existat diferențe semnificative în concentrația serică de TLR4 dintre grupul de studiu (de la 6,83±0,27 la 9,35±0,39 ng/ml) și grupul de comparație (de la 7,19±0,35 la 9,82±0,38 ng/ml;  $p>0,05$ ). De la a 14-a zi, nivelului moleculelor de semnalizare TLR4 a scăzut la 7,18±0,24 ng/ml la pacienții tratați cu DCM ( $p<0,001$ ). În grupul de comparație, concentrația de TLR4 a fost la ziua 7 de tratament de 10,59±0,41 ng/ml. La 21 zile, în grupul de observație s-a demonstrat o scădere a TLR4 (5,19±0,20 ng/ml,  $p<0,001$ ) până la valori de referință (4,5-5,0 ng/ml).

**Concluzii.** Aplicarea preparatelor antimicrobiene cu eliberare prelungită de decametoxin, accelerează procesele de reparare a plăgii, reducând colonizarea microbiană începând cu ziua 3 de tratament și perioada inflamatorie în plagă către ziua 14, contribuind, indirect, la normalizarea nivelului serice a moleculelor de semnalizare TLR4 către zilele 14-21, comparativ cu utilizarea de povidon-iodonat ( $p<0,001$ ).

**Cuvinte cheie:** antimicrobiene, antiseptice, arsuri, decametoxin, povidon-iodonat, receptori toll-like.

vant. The aim of the actual study was to evaluate the dynamics of TLR4 and microbial colonization levels in patients with deep burns under the management of infectious complications using the application of antiseptic decamethoxinum with prolonged delivery into the wound.

**Material and methods.** Between 2011-2017 years, 78 critically ill patients with 2nd b – 3rd degree burns were involved in the research. All patients were treated accordingly to protocols of the treatment of burn disease (early surgical necrectomy; xenodermograft or autodermograft plastics; topical and systemic antimicrobial therapy, symptomatic administrations). Patients were divided in two groups: (1) comparison patients (n=33; middle age 45.2±2.6 years) received topical management with antiseptic povidone-iodine and its wet-drying bandages during dressings; (2) observation study group (n=45; middle age 50,2±1,9 years) topically received antiseptic decamethoxinum (DCM) and applications with gauze dressings, previously impregnated with the antimicrobial composition of DCM. Microbiological identification of pathogens of infectious complications from wounds and blood sampling from the vein in order to measure the level of toll-like receptors 4 (TLR4) in the serum were both proceeded (3d, 7th, 14th, 21st days of treatment) accordingly to the standard methods. Statistical analysis was conducted by means of Statistica 6.0.

**Results.** Microbiological research showed, on average, the number of microorganisms in the wound exudate of the patients was 5.6-7.3 CFU/ml. In the observation group (burn area of 31-50%), the number of microorganisms in wounds exceeded such index in the comparison group in 1.3 times ( $p<0.05$ ). Wound microflora was represented mainly by *A. baumannii* and its associations with others. When antimicrobial dressings with antimicrobial composition with DCM had been used, microbial colonization in burn wounds decreased significantly on the 14th day in comparison to the control group ( $p<0.01$ ). In the comparison group, microorganisms were registered to increase despite systemic and local antimicrobial therapy on the 14th and 21st day. *A. baumannii*, *P. aeruginosa* and their associations had been still found. On the 3d and 7th day there were no significant difference in serum TLR4 in main group (from 6,83±0,27 to 9,35±0,39 ng/ml) and comparison group (from 7.19±0.35 to 9.82±0.38 ng/ml;  $p>0.05$ ). Since the 14th day, there was a decrease in the level of TLR4 signalling molecules to 7.18±0.24 ng/ml in patients treated with antimicrobial composition of DCM ( $p<0.001$ ). In the comparison group, the concentration of TLR4 was maintained at the 7th day (10.59±0.41 ng/ml). At 21 days, in the observation group, a TLR4 decrease (5.19±0.20 ng/ml,  $p<0.001$ ) and normalization was proved (4.5-5.0 ng/ml).

**Conclusions.** The application of antimicrobials with prolonged release of decamethoxinum accelerates the reparative processes in the wound, reducing the microbial colonization (since the 3rd day) and inflammatory period in the wound (the 14th day), indirectly contributing about to normalization of signalling molecules TLR4 (the 14th and 21st days), comparably to the use of povidone-iodine ( $p<0.001$ ).

**Key words:** antimicrobial, antiseptics, burns, decamethoxinum, povidone-iodine, toll-like receptors.



## Introducere

În prezent, perioada postoperatorie la pacienții cu combustii și complicațiile care se pot produce reprezintă obiectul cercetărilor, efectuate de oamenii de știință din diferite domenii: chirurghi, microbiologi, biochimisti, morfologi. Tratamentul pacienților cu arsuri grave este o sarcină dificilă din cauza dezvoltării frecvente a complicațiilor infecțioase [1]. O creștere a duratei de spitalizare duce, în mod inevitabil, la o creștere de 10 ori a riscului de infecție nosocomială [2]. Tulpinile clinice gram-negative multirezistente de *P. aeruginosa* (29%), *Acinetobacter spp.* (9%), *Klebsiella spp.* (8%), *Enterobacter spp.* (7%), *Proteus spp.* (6%) se referă la cei mai periculoși agenți patogeni ai complicațiilor infecțioase nosocomiale la pacienții departamentului de combustiologie [3, 4].

Studiile din ultimii ani au demonstrat rolul deosebit în al tiparelor moleculare, asociate arsurilor (PMMALA/DAMPs) și celor asociate patogenului (MAMP/PAMPs). Moleculele care, în mod obișnuit, sunt găsite în interiorul celulelor, sunt eliberate în matricea extracelulară la leziunea tisulară. Unele dintre aceste molecule, pot acționa ca DAMP prin intermediul suprafețelor hidrofobe. PAMP în plăgile după arsuri reprezintă un produs al agenților patogeni, care intră în straturile adânci ale dermei prin bariera epidermică. Coloniile microbiene ale plăgilor, în perioada postoperatorie, stimulează creșterea PAMP în sânge [5].

Activarea receptorilor toll like (TLR) are loc în prezența moleculelor de semnalizare DAMP și PAMP în circulația sistemică. Activarea TLR, la rândul lor, stimulează secreția de citokine. Creșterea concentrațiilor de TLR în ser duce la o creștere semnificativă a citokinelor sistemice, ulterior, la un răspuns imun inadecvat, la tulburări de vindecare și la cicatrizare excesivă. La om, se cunosc șase tipuri de TLR, care sunt localizate pe suprafața celulară (TLR 1, 2, 4, 5, 6 și 10). Alte TLR-uri (3, 7, 8, 9) sunt în endosomi și în senzorii acizilor nucleici [6]. A fost dovedit rolul semnificativ al TLR4 în inflamația sistemică secundară combustiilor și leziunilor organice [7, 8].

În cazul distrugerii sistemice generale a homeostaziei, răspunsul imun poate provoca sindromul de disfuncție poli-organică, care pune în pericol viața. Cunoașterea semnalizării DAMP și PAMP-TLR poate duce la îmbunătățirea tratamentului combustiilor. Abordările moderne privind tratamentul pacienților cu arsuri grave includ tratamentul chirurgical timpuriu, în combinație cu terapia de perfuzie-transfuzie, antibioterapia sistemică. O importanță deosebită are utilizarea locală a medicamentelor antimicrobiene eficiente, menite să reducă gradul de colonizare microbială a plăgilor. Eficacitatea antimicrobială joasă a tratamentului local al combustiilor, în condiții de reactivitate imună redusă, conduce la creșterea nivelurilor serice ale PAMP, TLR, citokinelor și formarea unui cerc vicios, care se manifestă clinic prin extinderea alterării, încetinirea însănătoșirii și agravarea prognosticului [9].

Scopul studiului a fost evaluarea dinamicii nivelurilor TLR4 și al colonizării microbiene la pacienții cu arsuri profunde, în cadrul managementului complicațiilor infecțioase, folosind decametoxinul drept antiseptic cu eliberare prelungită în plagă.

## Introduction

Nowadays, the postoperative period in patients with burn disease and complications that may happen are the subject of research by scientists of different directions: surgeons, microbiologists, biochemists, morphologists. Management of the patients with severe burns is a difficult task due to the development of infectious complications in this contingent of the injured ones [1]. An increase in the duration of hospitalization inevitably leads to an increase in the risk of nosocomial infection to 10 times [2]. Polyantibiotic-resistant gram-negative clinical strains of *P. aeruginosa* (29%), *Acinetobacter spp.* (9%), *Klebsiella spp.* (8%), *Enterobacter spp.* (7%), *Proteus spp.* (6%) are referred to the most dangerous pathogens of infection complications, mediated with medical care, in patients of the burn department [3, 4].

Studies of recent years have shown a special role in the pathogenesis of burn disease damage-associated molecular patterns (DAMPs) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Biological molecules that normally are usually found inside cells as released into the extracellular matrix or as its part and which are disrupted after tissue damage. Some of these may function as a DAMP. Hydrophobic surfaces are considered to act as DAMPs. PAMPs in wounds after burn trauma been as parts or products of pathogens entering the deep layers of derma through the breached epidermal barrier. Microbial colonisations of wounds in post-surgery period has been proved to stimulate the elevation of PAMPs in blood [5].

The activation of toll-like receptors (TLRs) happens under the appearance of signalling molecules as DAMPs and PAMPs in systemic circulation. TLRs' activation in turn stimulates cytokine secretion. The elevation of TLRs' concentrations in serum leads to significant systemic cytokine increase, subsequent inadequate immune response, impaired healing and excessive scarring. In human, six TLRs are known to be located on the cell surface (TLR 1, 2, 4, 5, 6, and 10). Other TLRs (3, 7, 8, 9) are in endosomes and sense nucleic acids [6]. According to scientific the data the significant role of TLR4 in post-burn systemic inflammation and organ damage has been proved [7, 8].

The generally systemic disruption of homeostasis, immune response can cause life-threatening, syndrome of multi-organ dysfunction. Knowledge of DAMP- and PAMP-TLR signalling may lead to burn wound treatment improvement. The modern approaches to the treatment of patients with severe burns include early surgical treatment in combination with infusion-transfusion therapy, systemic antibiotic therapy; special importance belongs to the local use of effective antimicrobial drugs aimed at reducing the degree of microbial colonization of wounds. Insufficient antimicrobial efficacy of local treatment of burn wounds in conditions of reduced immune reactivity leads to an increase of serum levels of PAMPs, TLRs, cytokines and the formation of a vicious circle, which is clinically manifested by the extension of the alteration, slowing down the reparation, worsens the prognosis [9].

The aim of the study was to evaluate the dynamics of TLR4 levels and microbial colonization in patients with deep burns under the management of infectious complications using the application of antiseptic decamethoxinum with prolonged delivery into the wound.

## Material si metode

### Design-ul studiului

În decursul unei perioade de șapte ani (2011-2017), au fost înrolați în studiu pe o durată de peste 21 de zile, 78 de pacienți critici cu combustii de gradul 2b-3 (suprafață corporală totală arsă de la  $17,1\pm 0,6\%$  până la  $65,0\pm 7,6\%$ , care au fost spitalizați în Centrul de Combustii al Spitalului Clinic Regional Vinița, numit în cinstea lui N. I. Pirogov.

Toți pacienții au fost tratați în conformitate cu protocoalele de tratament al combustiiilor și au beneficiat de următoarele intervenții chirurgicale: necrectomia timpurie în primele trei zile după traumă și plastia cu grefă de piele liberă proprie sau străină. Măsurile de terapie intensivă: suport volemic și reechilibrare hidroelectrolitică, transfuzie, medicație simptomatică, pentru stabilizarea homeostaziei și antimicrobiene, sistemic.

În funcție de managementul topic postoperator, s-au format 2 grupe de pacienți. În primul grup, cel de referință, pacienții au primit pe suprafețele plăgilor povidon-iodonat, pansamente uscate-umede și remedii de vindecare a plăgilor. Grupul de referință a inclus 33 de pacienți cu vârsta variind între 25 și 101 ani și o medie de  $45,2\pm 2,6$  ani, dintre ei – 84,4% bărbați și 15,2% femei. Pacienții din al doilea grup, cel de observație (n=45) au beneficiat de aplicații topice antimicrobiene cu decametoxin (1,10-Decametilin-bis (N,N-dimetil mentoxicarbonilmetil)-amonium diclorid). Certificatul deregistrare № UA/12180/01/01 din 29.03.2017, Ordinul Ministerului Sănătății al Ucrainei № 341). Aplicarea pansamentelor cu decametoxin (AMC) a fost efectuată în conformitate cu metoda originală elaborată, brevetată în Ucraina (Brevetul Nr. 93662). De asemenea, s-au administrat remedii standard pentru vindecarea plăgilor, conform protocoalelor clinice instituționale în vigoare. Pansamentele impregnate utilizate au avut proprietăți de eliberare prelungită a decametoxinului pe suprafața plăgii. Vârsta pacienților din grupul principal a variat între 23 și 86 de ani (vârsta medie  $50,2\pm 1,9$  ani), dintre care 62,2% – bărbați, 37,8% – femei. Schimbarea pansamentelor în ambele grupuri a fost efectuată, în funcție de eliminări, zilnic sau peste o zi.

Agenți patogeni microbieni ai complicațiilor infecțioase au fost izolați din exudatul plăgii în timpul pansamentelor. Microorganismele au fost studiate minuțios, conform proprietăților lor tinctoriale, de cultură și biochimice, în conformitate cu abordările și tehnicile uzuale ale practicii microbiologice. Această parte a cercetării a fost efectuată în Laboratorul Bacteriologic al Departamentului de Microbiologie al Universității Naționale de Medicină Memorială Pirogov, Vinița. Gradul colonizării microbiene al plăgilor a fost examinat în ziua a 3-a, a 7-a, a 14-a și a 21-a de tratament.

În același timp, la pacienții din ambele grupuri (zilele 3, 7, 14, 21 de tratament), s-au prelevat probe de sânge din venă, pentru a măsura nivelul TLR4 în ser. Toate probele de ser obținute au fost conservate la  $-20^{\circ}\text{C}$  în microtuburi Eppendorf, înainte de studiul biochimic. Pentru a analiza concentrația de TLR4, a fost aplicat testul ELISA în laboratorul științific și clinic din cadrul Departamentului de Chimie Biologică și Generală al Universității Naționale de Medicină Memorială Pirogov, Vinița. Serurile hemolizate, lipemice, precum și probele cu cheaguri de sânge nu au fost testate. Nivelul de TLR4 în ser a fost de-

## Material and methods

### Study design

During a seven year period (2011-2017) 78 critically ill patients with 2nd b – 3rd degree burns (total burned body surface area from  $(17.1\pm 0.6\%)$  to  $(65.0\pm 7.6\%)$  who were hospitalised in Burn Centre of Vinnytsya Regional Clinical Hospital named after N. I. Pirogov more than 21 day, were enrolled in the study.

All patients were treated according to protocols of the treatment of burn disease. They underwent surgery: early necrectomy in primary three days after trauma and xenodermograft, or autodermograft plastics were used. All patients received complex intensive care management: balanced infusion and transfusion therapy, symptomatic administrations for stabilization of their homeostasis and systemic antimicrobials.

Accordingly to the post-surgery topical management there were formed 2 groups of patients. In the first study group (comparison), patients received topical antiseptic povidone-iodine on the wound surfaces and after that wet-drying bandages and wound healing remedies were applied accordingly to the protocols of management of this pathology. The comparison group involved 33 patients (age extremes 25–101 years, middle age  $45.2\pm 2.6$  years; 84.4% male, 15.2% female). Patients of the second observation study group (n=45) underwent topical antimicrobial treatment with antiseptic decamethoxinum (1,10-Dekametilen-bis (N,N-dimethyl mentoxicarbonilmetil)-ammonium dichloride; registration certificate № UA/12180/01/01 since 29.03.2017, Order of Ministry of Health of Ukraine № 341). After that the next application of the gauze dressings, previously impregnated with the antimicrobial composition of decamethoxinum (AMC) was used accordingly to the patented original method (Patent of Ukraine No. 93662). And also standard wound healing remedies were administered (accordingly to the protocols). Used impregnated dressings, obtained the properties of prolonged desorption of antiseptic decamethoxinum in the wound surface. The age of patients in main group varied between 23 and 86 years (middle age  $50.2\pm 1.9$  years; 62.2% male, 37.8% female). The change of dressings in both groups was carried out depending on the impressions: daily or in a day.

Microbial pathogens of infectious complications were isolated from the wound exudate, had been received during dressing procedure. Microorganisms were studied in detail by their tinctorial, cultural, biochemical properties, according to the generally approved approaches and techniques in microbiological practice. This part of research was conducted in the Bacteriological laboratory of the Department of Microbiology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. The level of microbial colonization of the wounds was examined on the 3d, 7th, 14th, 21st day of treatment.

At the same time in patients of both groups (3rd, 7th, 14th, 21st days of treatment), blood sampling from the vein was proceeded in order to measure the level of TLR4 in the serum. All received serum samples were conserved at temperature regimen  $20^{\circ}\text{C}$  below zero in Eppendorf micro tubes before biochemical study. To analyze the rates of TLR4 the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of blood samples was carried out in the scientific and clinical laboratory in the Department

terminat utilizând TLR4 uman cu ELISA Kit (NeoBiolab, USA) conform instrucțiunilor producătorului. Pe plăcile de microtitrare, cu anticorpi la estradiol adsorbite pe ele, a fost adăugat și amestecat timp de 10 secunde 100  $\mu$ l de soluții standard (concentrații de estradiol 0, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 25,0 ng/ml), 50  $\mu$ l de conjugat enzimatic (streptavidină de peroxidază). Godeurile acoperite au fost incubate timp de 60 minute în camera umedă, pentru a obține complexul anticorp-antigen-anticorp-enzimă. Fiecare godeu a fost spălat intens pentru a spăla reactivii fără conjugat. După aceea, în fiecare godeu, au fost adăugate 50  $\mu$ l de substrat cromogenic; probele au fost incubate timp de 15 minute la temperatura de 25°C. Reacția a fost oprită, utilizând 50  $\mu$ l de soluție stop. Densitatea optică a soluției a fost măsurată imediat, la 450 nm (filtrul diferențial a fost la 630 nm), folosind tehnica de testare STAT FAX 303/PLUS.

Analiza statistică a fost efectuată cu softul Statistica 6.0. S-au calculat: media aritmetică (M), eroarea medie a mediei aritmetice (m), veridicitatea rezultatelor (p).

### Rezultate

În cadrul studiului, au fost identificate caracteristicile dinamicii colonizării plăgilor în timpul tratamentului cu aplicare locală a diferitor medicamente antimicrobiene. Au fost analizate rezultatele examinării bacteriologice cantitative ale exudatului la nivelul plăgilor la pacienții cu arsuri profunde. Gradul de infecție al plăgilor înainte de inițierea tratamentului a fost similar în ambele loturi. În medie, numărul de microorganisme la pacienții cu exudație la nivelul plăgii a fost de 5,6-7,3 UFC/ml. La pacienții cu o suprafață de arsură de 31-50%, în grupul de observație, numărul de microorganisme izolate din plagă a depășit indicele din grupul de comparație de 1,3 ori ( $p < 0,05$ ) (Tabelul 1).

**Tabelul 1.** Gradul de colonizare microbială al arsurilor la diferite zile de prelevare a probelor în funcție de tratamentul topic.  
**Table 1.** Degree of microbial colonisation of burned surfaces at different days of sampling according to local treatment.

Suprafața arsă Burned area	Zilele de prelevare a probelor / Days of probe sampling							
	Ziua 3 / Day 3		Ziua 7 / Day 7		Ziua 14 / Day 14		Ziua 21 / Day 21	
	Grupul decamethoxin Decamethoxine group	Grupul povidone-iodin Povidone-iodine group	Grupul decamethoxin Decamethoxine group	Grupul povidone-iodin Povidone-iodine group	Grupul decamethoxin Decamethoxine group	Grupul povidone-iodin Povidone-iodine group	Grupul decamethoxin Decamethoxine group	Grupul povidone-iodin Povidone-iodine group
1-20%	6,7 $\pm$ 0,48	6,4 $\pm$ 0,69	5,3 $\pm$ 0,64	6,8 $\pm$ 0,50	3,1 $\pm$ 0,66***	6,3 $\pm$ 0,58	0,7 $\pm$ 0,36***	5,2 $\pm$ 0,63
21-30%	6,3 $\pm$ 0,63	6,8 $\pm$ 0,24	5,2 $\pm$ 0,57	6,3 $\pm$ 0,76	2,2 $\pm$ 0,77**	5,4 $\pm$ 0,35	0,9 $\pm$ 0,44***	5,8 $\pm$ 0,73
31-50%	7,3 $\pm$ 0,54*	5,6 $\pm$ 0,60	6,6 $\pm$ 0,61	5,9 $\pm$ 0,80	5,4 $\pm$ 0,62	6,4 $\pm$ 0,64	2,4 $\pm$ 0,53***	6,9 $\pm$ 1,29
>50%	6,9 $\pm$ 0,51	6,7 $\pm$ 0,33	6,4 $\pm$ 0,66	6,4 $\pm$ 0,94	5,5 $\pm$ 0,51*	7,3 $\pm$ 0,20	4,3 $\pm$ 0,89#	6,6 $\pm$ 0,6

Notă: gradul colonizării microbiene este reprezentat prin Unități Formatoare de Colonii (UFC/ml), M $\pm$ m; #–  $p < 0,05$ ; \*–  $p < 0,05$ ; \*\*–  $p < 0,01$ ; \*\*\*–  $p < 0,001$  (vs. grupul de comparație, cu povidon-iodin, la ziua respectivă).

Note: degree of microbial colonisation is presented as Colony Formatory Units (CFU/ml), M $\pm$ m; #–  $p < 0,05$ ; \*–  $p < 0,05$ ; \*\*–  $p < 0,01$ ; \*\*\*–  $p < 0,001$  (vs. comparative group with povidone-iodine, at respective day).

Referitor la spectrul bacterian, izolat în această perioadă de la pacienții cu arsuri de până la 30% din suprafața corpului, acesta este reprezentat, preponderent, de *S. aureus*. La pacienții cu suprafața arsă mai mare de 30%, a fost izolat, preponderent, *A. baumannii*, care era, de obicei, în asociere cu microfloră de coci.

of Biological and General Chemistry of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya. All samples were appropriate for the research. Haemolysed, lipemic serum samples and samples with blood rolls were not tested. The serum TLR4 level was determined using the Human TLR4 Elisa Kit (NeoBiolab, USA) according to the manufacturer's instructions. Onto microtiter plates with adsorbed on them antibodies to estradiol, 100  $\mu$ l of standard solutions (concentrations of estradiol 0; 1.0; 2.5; 5.0; 10.0; 25.0 ng/ml), 50  $\mu$ l of enzymatic conjugate (streptavidine of peroxidase) were added and mixed during 10 seconds. Covered wells were incubated during 60 minutes in humid chamber to get antibody-antigen-antibody-enzyme complex. Each well had been washed intensively to wash out no-conjugated reagents. After that 50  $\mu$ l of chromogenic substrate were supplied in each well, had been incubated during 15 min at 25°C temperature regimen. Reaction was stopped using 50  $\mu$ l of stop-solution. Optical density of the solution was immediately measured at 450 nm (differential filter was at 630 nm.), using testing technique STAT FAX 303/PLUS.

Statistical analysis was conducted by means of Statistica 6.0. The arithmetic mean (M), the average error of the arithmetic mean (m), the reliability of the results (p) were calculated.

### Results

In the study, we identified the features of the dynamics of wounds' colonization during treatment with local application of various antimicrobial drugs. Results of quantitative bacteriological examination of the wound exudate of patients with profound burns were analysed. Before treatment, burn wounds of both groups were infected, and the level of colonization of wounds was not statistically different in the experi-

mental groups. On average, the number of microorganisms in the wound exudate patients was 5.6-7.3 CFU/ml. Only in patients with a burn area of 31-50% in the observation group the number of microorganisms in the wound exceeded the index in the comparison group in 1.3 times ( $p < 0.05$ ) (Table 1).

Regarding the species structure of the wound microflora

În ziua a 7-a, nivelul colonizării microbiene a plăgilor pacienților din ambele grupuri a scăzut ușor și a fost de 5,2-6,8 UFC/ml ( $p>0,05$ ), cu un mic avantaj numeric al grupului de observație, la 5 UFC/ml (care a fost criteriul pentru delimitarea stării de colonizare-infecție). Gama speciilor de microfloră a plăgii a fost reprezentată, preponderent, de asociații de microorganisme, în care locul de frunte a fost ocupat de *A. baumannii*.

În cea de-a 14-a zi, s-a demonstrat o scădere a colonizării microbiene a plăgilor la pacienții care au beneficiat de AMC, comparativ cu grupul de control ( $p<0,01$ ). Din spectrul speciilor de asociații microbiene, a fost izolat *Corynebacterium spp.*, indicând la restaurarea microflorei normale a pielii în procesul de epitelizare a suprafeței plăgii.

În grupul de comparație, în ziua a 14-a și a 21-a s-a observat o creștere a gradului de infectare a suprafețelor de arsură, în pofida terapiei antimicrobiene sistemice și locale. Printre speciile selectate, au predominat *A. baumannii*, în asociere cu alte microorganisme. Tulpinile de *P. aeruginosa* au ocupat a doua poziție și au predominat în grupurile de pacienți cu arsuri dure, cu o suprafață mai mare de 30%.

La pacienții cu arsuri grave, concentrația serică a TLR4 nu a prezentat diferențe între grupuri către zilele 3 și 7 (creșterea nivelului TLR4 de la  $7,19\pm 0,35$  la  $9,82\pm 0,38$  ng/ml, în grupul de comparație și de la  $6,83\pm 0,27$  la  $9,35\pm 0,39$  ng/ml, în grupul principal,  $p>0,05$ ). Această dinamică a reflectat severitatea leziunilor la pacienții din ambele grupuri (Tabelul 2, Figura 1).

in this period, it should be noted that at burns up to 30% of the wound mainly *S. aureus* was isolated, with severe lesions (the area of burn more than 30%) – dominated strains of *A. baumannii* mainly in associations with coxa microflora. On the 7th day the level of microbial colonization of wounds of patients of both groups slightly decreased and was 5.2-6.8 CFU/ml ( $p>0.05$ ) with the advantage of the observation group, where the value close to 5 CFU/ml (the criterion for the delineation of colonization-infection).

Species range of wound microflora was represented mainly by associations of microorganisms, in which the leading place was occupied *A. baumannii*.

On the 14th day, a decrease in the level of microbial colonization of burn wounds of patients, in whom AMC was used, was proved in comparison to the control group ( $p<0.01$ ). Among the species spectrum of microbial associations *Corynebacterium spp.* were identified, indicating the restoration of normal skin microflora in the process of epithelization of the wound surface.

In the comparison group, an increase in the level of infection of the burning surfaces was observed despite systemic and local antimicrobial therapy on the 14th and 21st day. Among the selected species *A. baumannii* in associations with other microorganisms prevailed. *P. aeruginosa* strains occupied the second position in the microbial landscape, which dominated in the groups of hard-burnt patients with a burn area of more than 30%.

During the investigation of the serum TLR4 concentration in patients with severe burns on the 3d and 7th day, no di-

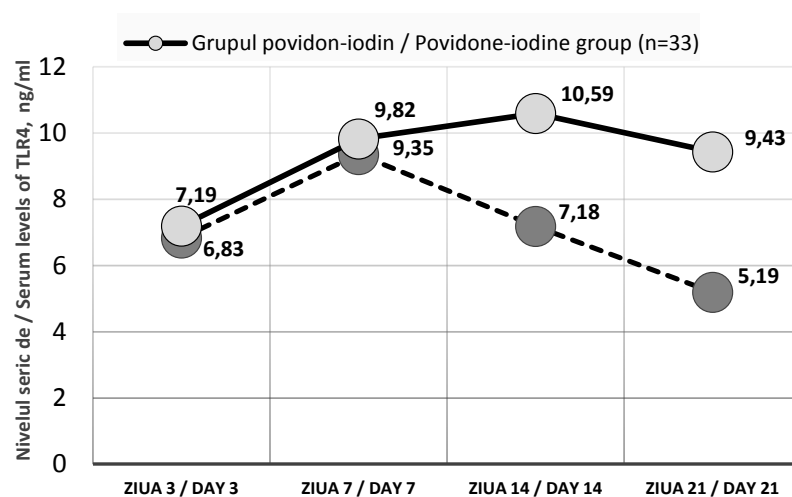
**Tabelul 2.** Nivelele de TLR4 la pacienții cu combustii în funcție de tratamentul antimicrobian topic al arsurilor.

**Table 2.** TLR4 levels in patients with burns according to topical antimicrobial treatment of burned surfaces.

Grupuri studiate Study groups	TLR4, ng/ml (M±m)			
	Ziua 3 / Day 3	Ziua 7 / Day 7	Ziua 14 / Day 14	Ziua 21 / Day 21
Grupul povidon-iodonat (de comparație) Povidone-iodonate (comparison) group	7,19±0,35	9,82±0,38	10,59±0,41	9,43±0,45
Grupul decamethoxin (de observație) Decamethoxine (observation) group	6,83±0,27	9,35±0,39	7,18±0,24***	5,19±0,20***

Notă: \*\*\*-  $p<0,001$  (vs. grupul de comparare, cu povidon-iodin, la ziua respectivă).

Note: \*\*\*-  $p<0,001$  (vs. comparative group with povidone-iodine, at respective day).



**Fig. 1** Dinamica nivelelor serice de TLR4, în funcție de tratamentul antimicrobian topic al arsurilor grave.

**Fig. 1** Serum level dynamics of TLR4, according to topical antimicrobial treatment of severe burns.



Cu toate acestea, la pacienții tratați cu AMC, de la a 14-a zi, a existat o scădere a nivelului moleculelor de semnalizare TLR4 la  $7,18 \pm 0,24$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). În grupul de comparație, concentrația de TLR4 a fost stabilă, similar concentrației din ziua a 7-a ( $10,59 \pm 0,41$  ng/ml), formând un platou pe grafic (Figura 1).

La 21 de zile, în grupul de observație, s-a identificat o scădere suplimentară a concentrației de TLR4 ( $5,19 \pm 0,20$  ng/ml,  $p < 0,001$ ), care a fost aproape de valorile normale ( $4,5-5,0$  ng/ml). Această tendință poate fi explicată prin începutul proceselor de reparare a plăgii după 7 zile, eradicarea microorganismelor gram-negative patogene din plagă și substituirea acestora cu reprezentanți ai microflorei cutanate normale (*Corynebacterium spp.*), în cazul aplicării AMC.

Pentru pacienții din grupul de comparație, chiar și în ziua 21, concentrația de TLR4 a fost menținută la nivele similare a zilelor 7 și 14 ( $9,43 \pm 0,45$  ng/ml), ceea ce poate fi explicat prin persistența agenților patogeni gram-negativi nosocomiali (*P. aeruginosa*) în exudatul plăgilor arse.

### Discuții

Nivelul colonizării microbiene a suprafeței plăgii este elementul cheie în ciclul vicios al patogenezii complicațiilor infecțioase. Algoritmul patogenezii are următoarea secvență: agenți patogeni microbieni → PAMP serici → TLR → citokine → prelungirea alterării și duratei inflamației → extensie de reparare → spitalizare de lungă durată → dobândirea microflorei oportuniste.

Terapia antimicrobiană locală standard nu a avut efectul așteptat asupra eliminării microorganismelor și nu a împiedicat colonizarea plăgii cu microflora spitalicească (*P. aeruginosa*) în grupul de comparație.

În grupul de observație, de la 7 zile, la pacienții cu arsuri de până la 30% din suprafața corporală sau, de la 14 zile, la pacienții cu suprafața arsă mai mare de 30%, numărul de microorganisme, care au avut potențialul de a provoca infecții la nivelul plăgilor, a scăzut. Spectrul speciilor de microorganisme izolate a fost îmbogățit cu tulpinile reprezentanților gazdei, cum ar fi *Corynebacteria*, care, în opinia noastră, reflectă o tendință pozitivă de reparare a plăgilor, deoarece a arătat restaurarea microflorei normale a pielii în zona defectului.

Conform rezultatelor obținute, concentrația înaltă de TLR4 poate fi interpretată ca un marker al inflamației dăunătoare țesuturilor și al gradului de colonizare cu microorganisme. Nu s-au constatat diferențe în concentrația de TLR4 între grupurile de studiu până în a 14-a zi. Presupunem că în prima săptămână după combustie, rolul principal în patogeniza nivelurilor de creștere a TLR4 aparține DAMP-urilor. În timp ce, în cea de-a doua și a 3-a săptămână, diferențele în gestionarea infecției plăgilor au condus la modificările aparenței microbiene. Concentrațiile serice ale TLR4, în această perioadă, reflectă nivelul colonizării microbiene al plăgilor (PAMP de tulpini gram-negative).

În conformitate cu datele din literatura științifică timpurie, dedicate cercetărilor privind semnalizarea țesutului ars, s-au găsit numeroase DAMP-uri și PAMP-uri care activează TLR-uri. Datorită lor, au fost descifrate structurile cristaline ale unor

ferențe were found between the groups: a rise in the TLR4 level from  $7.19 \pm 0.35$  to  $9.82 \pm 0.38$  ng/ml in comparison group and from  $6.83 \pm 0.27$  to  $9.35 \pm 0.39$  ng/ml in the main group ( $p > 0.05$ ) were observed. This dynamics indicated the severity of burn injury in patients of both groups (Table 2, Figure 1).

However, since the 14th day, there was a decrease in the level of TLR4 signalling molecules to  $7.18 \pm 0.24$  ng/ml in patients treated with AMC ( $p < 0.001$ ). In the comparison group, the concentration of TLR4 was maintained at the 7th day ( $10.59 \pm 0.41$  ng/ml), forming a plateau on the graph (Figure 1).

At 21 days in the observation group, a further decrease in the TLR4 concentration ( $5.19 \pm 0.20$  ng/ml,  $p < 0.001$ ) was observed, which was close to normal values ( $4.5-5.0$  ng/ml). This tendency can be explained by the beginning of reparative processes in the wound after 7 days, the eradication of conditionally pathogenic gram-negative microorganisms in the wound and their substitution with representatives of the normal skin microflora (*Corynebacterium spp.*) in the application of AMC.

For patients in the comparison group, even at day 21, the concentration of TLR4 was kept at 7 and 14 days ( $9.43 \pm 0.45$  ng/ml), which can be explained by the release of the wound exudate in patients with severe burns of nosocomial gram-negative pathogens of infectious complications (*P. aeruginosa*).

### Discussion

The level of microbial colonization of the wound surface is a key link in the vicious cycle of the pathogenesis of infectious complications. The algorithm of pathogenesis has the following sequence: microbial pathogens → serum PAMPs → TLRs → cytokines → prolongations of alteration and inflammation duration → extension of repairation → long lasting hospitalization → acquiring of opportunistic microflora.

Standard local antimicrobial therapy did not have the expected effect on the elimination of microorganisms and did not prevent colonization of the wound by hospital microflora (*P. aeruginosa*) in the comparison group.

In the observation group, from 7 day in patients with burns up to 30% of the body surface, or from 14 day in patients with burning surface more than 30%, the number of microorganisms that had the potential to cause wound infection, decreased, and the species spectrum of isolated microorganisms was enriched by strains of host representatives as *Corynebacteria*, which, in our opinion, seemed about positive tendency of wound repair, as it showed the restoration of normal microflora of the skin in the zone of defeat.

According to the results, obtained in the research, TLR4 concentration could be estimated as the marker of the tissue-damaging inflammation and the colonisation level of the microorganisms. No differences in TLR4 concentration were found between study groups till the 14th day. We suppose that during the 1st week after the burn trauma the main role in pathogenesis of the increase levels of TLR4 belongs to DAMPs. While during the 2d and the 3d week differences in the management of the wound infection lead to the changes of microbial landscape and serum TLR4 concentrations during this period reflect the microbial colonisation level of the wounds (PAMPs of gram-negative strains).

complexe PAMP-TLR [4]. În ceea ce privește DAMP-urile și PAMP-urile, aceste substanțe s-au referit la moleculele de semnalizare, responsabile de activarea răspunsului imun înăscut, protejând, astfel, țesuturile deteriorate de invazia microbiană și contribuind semnificativ la repararea plăgilor în postoperatoriu. Cu toate acestea, căile de semnalizare TLR influențează, de asemenea, inflamația asociată cu afectarea țesuturilor.

### Concluzii

1) Colonizarea suprafețelor arse și a plăgilor după necrectomie, precum și imperfecțiunea mecanismelor locale de protecție în caz de arsuri grave, contribuie la dezvoltarea complicațiilor infecțioase, cauzate de asociații de microorganisme oportuniste: *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* etc. Aplicarea de pansamente impregnate cu compoziție antimicrobiană cu decameton cu eliberare prelungită, accelerează eradicarea eficientă a bacteriilor începând cu ziua a 7-a (în cazurile cu suprafața arsă de până la 30%) sau de la ziua a 14-a (dacă suprafața arsă este mai mare de 30%).

2) Aplicarea locală a preparatelor antimicrobiene cu eliberare prelungită a decametonului accelerează procesele reparative în plagă datorită reducerii colonizării microbiene din a 3-a zi și datorită reducerii inflamației în plagă, începând cu a doua săptămână, așa cum reiese din dinamica concentrației serice a moleculelor de semnalizare TLR4.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

### Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și aprobată de toți autorii.

Accordingly to early scientific literature data dedicated to the researches of burned-tissue signalling, numerous DAMPs and PAMPs have been found to activate TLRs. Due to these, crystal structures of some PAMP-TLR complexes have been found [4]. As for DAMPs and PAMPs, these substances were referred to the signalling molecules responsible for activation of the innate immune response, protecting in this way damaged tissues from the invasion by microorganisms, and significantly contributing in the repair of burn-injured surfaces in postoperative period. Nonetheless, TLR signalling pathways also influence into inflammation related with damages of tissues.

### Conclusions

1) The colonisations of burn surfaces and wounds after necrectomy surgery and the imperfection of local mechanisms of protection in severe burns contribute to the development of wound infection complications, caused by microorganisms in associations of such opportunistic bacteria *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* etc. But the topical management with application of dressings, impregnated by antimicrobial composition of decamethoxinum with prolongation desorption of this antiseptic into the wound optimizes the effective bacterial eradication, since 7 day (burn surface <30% BSA) or since 14 day (burn area >30% BSA).

2) Local application of antimicrobials with prolonged release of decamethoxinum accelerates the onset of reparative processes in the wound due to the reduction of microbial colonization from the 3rd day, and the reduction of the inflammatory period in the wound, starting from the second week, about as evidenced by the concentration of signalling molecules TLR4.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

### Authors' contribution

All authors participated equally in research performing and manuscript writing. All authors have been read and accepted the final version of the manuscript.

### Referințe / references

1. Yin S., Jiang B., Huang G., Gong Y. et al. Burn serum increases *Staphylococcus aureus* biofilm formation via oxidative stress. *Front. Microbiol.*, 2017; 8: 1191. doi: 10.3389/fmicb.2017.01191.
2. Church D., Elsayed S., Reid O., Winston B., Lindsay R. Burn wound infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006; 19 (2): 403-434. doi: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006.
3. Yali G., Jing C., Chunjiang L., Cheng Z., Xiaoqiang L., Yizhi P. Comparison of pathogens and antibiotic resistance of burn patients in the burn ICU or in the common burn ward. *Burns*, 2014; 40 (3): 402-7. doi: 10.1016/j.burns.2013.07.010.
4. Nahaychuk V., Nazarchuk O., Paliy I., Burkot V., Honchar O. Do kharakterystyky suchasnykh uskladnen' u khvorykh z opikamy. *Ukrayins'kyy medychnyy chasopys*, 2014; 103 (5): 123-6. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2014\\_5\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2014_5_31).
5. Bianchi M. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukocyte Biol.*, 2007; 81: 1-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032697> DOI: 10.1189/jlb.0306164.
6. D'Arpa P., Leung K. Toll-like receptor signaling in burn wound healing and scarring. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*, 2017; 6 (10): 330-343. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29062590> doi: 10.1089/wound.2017.0733.
7. Breslin J., Wu M., Guo M., Reynoso R., Yuan S. Toll-like receptor 4 contributes to microvascular inflammation and barrier dysfunction in thermal injury. *Shock*, 2008; 29: 349-355. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440843> DOI: 10.1016/j.burns.2014.05.008.
8. Shen L., Cui Z., Lin Y., Wang S., Zheng D., Tan Q. Anti-inflammatory effect of glycyrrhizin on rat thermal injury via inhibition of high-mobility group box 1 protein. *Burns*, 2015; 41: 372-378. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20500883> doi: 10.1186/1476-9255-7-25.
9. Rafla K., Tredget E. Infection control in the burn unit. *Burns*, 2011; 37 (1): 5-15. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.198.

ARTICOL DE CERCETARE

## Factorii de risc în dezvoltarea excesului de masă corporală la copii în perioada de pubertate: studiu retrospectiv, de tip caz-control

Elena Dolapciu\*<sup>1</sup>, Ninel Revenco<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;<sup>2</sup>Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 08.11.2017

Data acceptării spre publicare: 06.12.2017

**Autor corespondent:**

Dolapciu Elena, doctorand

Departamentul de pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: line.ru@mail.ru

RESEARCH ARTICLE

## Risk factors in the development of overweight in children during puberty: a retrospective, case-control study

Elena Dolapciu\*<sup>1</sup>, Ninel Revenco<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;<sup>2</sup>Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 08.11.2017

Accepted for publishing on: 06.12.2017

**Corresponding author:**

Dolapciu Elena, PhD fellow

Department of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: line.ru@mail.ru

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Factorii de risc ai obezității la copii sunt studiați pe larg, însă impactul acestor factori și interacțiunea dintre ei, luând în considerație creșterea alarmantă globală a numărului de copii cu exces al masei corporale, rămâne o temă pentru discuție.

**Ipoteza de cercetare**

Pe fundalul factorilor eredo-colaterali, un rol important în apariția și progresarea excesului masei corporale primare la copii îl are factorul familial, dominant din perioada concepțională și primele zile ale vieții copilului.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu.**

Articolul elucidează date privind rolul factorilor de risc ai obezității la copii în perioada de pubertate (factori pre- și perinatali, socioeconomi, familiali, obiceiuri alimentare și practicarea activității fizice) și date privind impactul acestor factori în dezvoltarea bolii.

**What is not known yet, about the topic**

Risk factors for obesity in children are widely studied, but the impact of these factors and the interaction between them, taking into account the global alarming increase in the number of children with excess body mass, remains a topic for discussion.

**Research hypothesis**

On the basis of heredo-collateral factors, an important role in the occurrence and progression of excess body mass in children has the family factor, dominant during the conceptual period and in the early days of the child's life.

**Article's added novelty on this scientific topic**

The article elucidates data on the role of risk factors for obesity in children during puberty (pre- and perinatal factors, socio-economic, familial, eating habits and physical activity) and data on the impact of these factors on the development of the disease.

**Rezumat**

**Introducere.** Obezitatea a fost atribuită unor factori diverși, printre care: factorii genetici, de mediu, metabolici, de comportament, eredo-colaterali, culturali și socioeconomi. Creșterea alarmantă a numărului de copii obezi, înregistrată în ultimii ani în țările în curs de dezvoltare, dictează necesitatea cercetării aprofundate a naturii acestei stări.

**Abstract**

**Introduction.** Obesity has been attributed to various factors, including genetic, environmental, metabolic, behavioral, heredo-collateral, cultural and socioeconomic factors. The alarming increase in the number of obese children in recent years in developing countries dictates the need for in-depth research into the nature of this condition.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 246 de copii cu vârste cuprinse între 10 și 16 ani (vârsta medie  $12,3 \pm 1,6$  ani). Conform IMC, toți copiii au fost repartizați în două loturi: copii normoponderali ( $n=90$ ) și supraponderali/obezi ( $n=156$ ). Copiii și părinții lor au completat un chestionar, care cuprindea date privind caracteristica medico-socială a familiei, evaluarea anamnezei obstetrico-ginecologice, precum și cea pre- și perinatală, anamneza eredo-colaterală (completat de către părinți), studiul anchetei alimentare și a activității fizice (completat de către copii).

**Rezultate.** Din toți factorii studiați, au predominat: factorii eredo-colaterali – prezența obezității în familie ( $OR=8,49$ ,  $95\%CI=4,51 - 15,98$ ), prezența HTA în familie ( $OR=1,78$ ,  $95\%CI=1,06 - 3,01$ ); factorii perinatali – obezitatea mamei în sarcină ( $OR=3,97$ ,  $95\%CI=2,10 - 7,51$ ) și fumatul în timpul sarcinii ( $OR=3,46$ ,  $95\%CI=1,01 - 12,46$ ); factorii primului an de viață: durata alimentației la sân până la 6 luni ( $OR=3,79$ ,  $95\%CI=1,98 - 3,56$ ), precum și diversificarea precoce ( $OR=1,78$ ,  $95\%CI=1,05 - 3,02$ ); obiceiuri alimentare – lipsa micului dejun ( $OR=6,45$ ,  $95\%CI=2,21 - 18,79$ ), alimentație frecventă de unul singur ( $OR=2,13$ ,  $95\%CI=1,24 - 3,67$ ), consumul de sare ( $OR=3,59$ ,  $95\%CI=1,38 - 9,38$ ) și al produselor de tip fast-food ( $OR=2,16$ ,  $95\%CI=1,12 - 4,14$ ). Nivelul activității fizice nu a prezentat diferențe semnificative la copiii supra- și normoponderali, însă timpul petrecut la calculator / TV mai mult de 3 ore, precum și efectuarea temelor mai mult de 3 ore ( $OR=1,77$ ,  $95\%CI=1,04 - 3,02$ ) zilnic au constituit factori de risc.

**Concluzii.** Excesul ponderal la adolescent este un rezultat al interacțiunii mai multor factori de risc eredo-colaterali și comportamentali. Astfel, profilaxia obezității trebuie să fie începută din perioada preconcepțională, continuată în timpul sarcinii și din primele zile ale vieții copilului, prin modul sănătos de viață.

**Cuvinte cheie:** copii, exces ponderal, obezitate, factori de risc.

## Introducere

Prevalența excesului de greutate la copii și adolescenți este în creștere în țările dezvoltate (în anul 2013, 23,8% dintre băieți și 22,6% dintre fete fiind supraponderali/obezi), urmate de țările în curs de dezvoltare (12,9% dintre băieți și 13,4% dintre fete). Epidemia globală contemporană, determinată de excesul ponderal al copiilor, cauzează multe dezbateri privind natura acestui fenomen. Actualmente, toți factorii care contribuie la apariția acestei stări trebuie abordați într-un mod cuprinzător, fiind rezumați în 6 categorii. Primul grup de factori sunt factorii genetici și biologici (anamneza eredo-colaterală, indicele de masă corporală al părinților, sexul, înălțimea, vârsta și rasa). Al doilea grup reprezintă factorii de risc ai primului an de viață, cum ar fi modul de naștere și greutatea la naștere, creșterea în primul an etc. În al treilea grup sunt incluși factorii perinatali: comportamentul mamei, adaosul ponderal și factorii nocivi în timpul sarcinii, alăptarea etc. Cel de-al patrulea grup reprezintă obiceiurile alimentare în familie, frecvența meselor, preferințele pentru anumite tipuri de alimente nesănătoase, consumul de băuturi dulci, grăsimi,

**Material and methods.** The study included 246 children aged between 10 and 16 (mean age  $12.3 \pm 1.6$ ). According to BMI, all children were divided into two groups: normal ( $n=90$ ) and overweight / obese ( $n=156$ ). The children and their parents completed a questionnaire, which includes data of the family's medical and social characteristics, the assessment of the obstetrico-gynecological anamnesis as well as the pre- and perinatal anamnesis, the heredo-collateral anamnesis (completed by the parents), the study of the food survey and the physical activity (completed by children).

**Results.** From all the studied factors, predominated: heredo-collateral antecedents – the presence of obesity in the family ( $OR=8.49$ ,  $95\%CI=4.51 - 15.98$ ), the presence of hypertension in the family ( $OR=1.78$ ,  $95\%CI=1.06 - 3.01$ ); perinatal factors – mother's obesity during pregnancy ( $OR=3.97$ ,  $95\%CI=2.10 - 7.51$ ) and smoking during pregnancy ( $OR=3.46$ ,  $95\%CI=1.01 - 12.46$ ); first year factors: breast feeding under 6 months ( $OR=3.79$ ,  $95\%CI=1.98 - 3.56$ ) and early food diversification ( $OR=1.78$ ,  $95\%CI=1.05 - 3.02$ ); eating habits – skipping of breakfast ( $OR=6.45$ ,  $95\%CI=2.21 - 18.79$ ), frequent alone eating ( $OR=2.13$ ,  $95\%CI=1.24 - 3.67$ ), salt consumption ( $OR=3.59$ ,  $95\%CI=1.38 - 9.38$ ) and fast food products ( $OR=2.16$ ,  $95\%CI=1.12 - 4.14$ ). The level of physical activity did not show significant differences in overweight and normal weight children, but the time spent at the computer / TV more than 3 hours, as well as doing lessons / homework more than 3 hours ( $OR=1.77$ ,  $95\%CI=1.04 - 3.01$ ) daily, were considered risk factors.

**Conclusions.** Adolescent overweight is a result of the interaction of several heredo-collateral and behavioral risk factors. Thus, obesity prophylaxis should be started from the preconception period, continued during pregnancy and early childhood, through healthy lifestyle.

**Key words:** children, overweight, obesity, risk factors.

## Introduction

Prevalence of overweight in children and adolescents is increasing in developed countries (in 2013, 23.8% of boys and 22.6% of girls were overweight / obese), followed by developing countries (12.9% of boys and 13.4% of girls). The global epidemic of obesity in children causes many debates about the nature of this phenomenon. Currently, all the factors contributing to the emergence of this condition have to be addressed in a comprehensive manner, being summarized in 6 categories. The first group of factors are genetic and biological factors (heredo-collateral anamnesis, parental body mass index, sex, height, age and race). The second group represents the risk factors of the first year of life, such as birth weight, first year weight gain etc. The third group includes perinatal factors: mother behavior, weight gain, harmful factors during pregnancy, breastfeeding etc. The fourth group is the family eating habits, the frequency of meals, the preferences for certain types of unhealthy foods, the consumption of sweet drinks, fats, large portions, the consumption of fast food products etc. The next group refers to physical activity, along with



porții mari, consumul produselor de tip fast-food etc. Următorul grup se referă la activitatea fizică, împreună cu timpul petrecut la calculator și în fața televizorului, ocupații în timpul liber și durata somnului. Ultimul grup include factorul de mediu, care împiedică sau încurajează activitatea fizică și accesul la alimente sănătoase [1]. Impactul fiecărui factor, corelațiile dintre ei, precum timpul și modul de acțiune, sunt pe larg discutate, rezultatele, în multe cazuri, fiind controversate.

Scopul studiului actual a fost evaluarea multilaterală a factorilor de risc, ce pot contribui la apariția excesului de masă corporală la copii în perioada de pubertate.

### Material și metode

În perioada 2013-2016, a fost realizat un studiu retrospectiv, de tip caz-control, care a inclus 246 de copii cu vârstă cuprinsă între 10 și 16 ani, media vârstei – 12,3±1,6 ani. Toți copiii au fost repartizați în două loturi. Drept criteriu de repartizare al copiilor a servit IMC, calculat cu ajutorul formulei:  $IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talia (m}^2\text{)}$  și apreciat conform vârstei și sexului copilului, respectând criteriile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). Astfel, copiii cu valorile IMC între percentilele 5 și 85, au fost considerați normoponderali, copiii percentila >85 – supraponderali, copiii cu IMC, percentila >95 – obezi.

Aplicând criteriile sus-menționate, a fost obținut lotul de cercetare – 156 de copii cu IMC mai mare de percentila 85 pentru vârstă și sex (lotul S); lotul de control – 90 de copii cu IMC sub percentila 85 pentru vârstă și sex (lotul N).

Criterii de includere în studiu pentru lotul de bază au fost: (1) copii cu vârsta de la 10 ani până la 15 ani 11 luni și 29 de zile; (2) lipsa diagnosticului precedent de obezitate secundară în cadrul unor maladii endocrine, genetice, neurologice, cu manifestări clinice respective și diagnostic confirmat; (3) acordul părinților / al tutorelui legitim și al elevilor (de la 14 ani) de participare în studiu.

Criterii de excludere au fost: (1) diagnosticul confirmat de obezitatea secundară în cadrul unor maladii endocrine, genetice, neurologice, cu manifestări clinice respective; (2) refuzul părinților și/sau al elevilor de a participa în studiu.

Participarea în studiu a fost benevolă, în baza consimțământului informat, semnat de către părinți/părinți și copii de la vârsta de 14 ani. Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 16 din 02.04.2014).

Examinarea a inclus aprecierea datelor antropometrice (talia, masa corporală, IMC, circumferințele corporale), calcularea procentului țesutului adipos prin metoda impedanței bioelectrice. Chestionarul a cuprins date privind caracteristica medico-socială a familiei, evaluarea anamnezei obstetrico-ginecologice, pre- și perinatale, anamneza eredo-collaterală, studierea anchetei alimentare și a activității fizice.

Datele au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Excell 2007. Pentru compararea diferențelor dintre loturi, a fost aplicat testul Fisher, criteriul (chi-patrat)  $\chi^2$ . Datele sunt prezentate drept medie și interval de încredere a mediei de 95%. Pragul de semnificație a fost considerat statistic semnificativ la un  $p < 0,05$ .

the TV and computer time and sleep duration. The latter group includes the environmental factor that prevents or encourages physical activity and access to healthy food [1]. The impact of each factor, the correlations between them, such as time and mode of action, are widely discussed, the results in many cases being controversial.

The purpose of the current study was the multilateral assessment of risk factors that may contribute to the occurrence of body mass excess in children during puberty.

### Material and methods

A retrospective, case-control study was conducted between 2013-2016 and included 246 children aged between 10 and 16 years, the mean age – 12.3±1.6 years. All children were divided into two groups. Child's distribution criterion served BMI, calculated using the formula:  $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$  and assessed according to the age and sex, according to the criteria of the World Health Organization (WHO). Thus, children with BMI values between 5 and 85 percentile were considered normal weight, children with BMI >85 percentile – overweight, children with BMI >95 percentile – obese.

Applying the above-mentioned criteria, we obtained the research group – 156 children with BMI greater than 85 percentile for age and sex (group S); control group – 90 children with BMI under 85<sup>th</sup> percentile for age and sex (group N).

The criteria for inclusion in the study for the baseline group were: (1) children aged 10 years to 15 years 11 months and 29 days; (2) lack of previous diagnosis of secondary obesity in endocrine, genetic, neurological diseases, with respective clinical manifestations and confirmed diagnosis; (3) the consent of parents and students (from 14 years of age) to participate in the study.

Exclusion criteria were: (1) the confirmed diagnosis of secondary obesity in endocrine, genetic, neurological diseases with respective clinical manifestations; (2) the refuse of parents and / or students to participate in the study.

Participation in the study was voluntary on the basis of informed consent signed by parents / parents and children from the age of 14. The research was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (minutes no. 16 of 02.04.2014).

The review included the anthropometric data assessment (height, weight, BMI, body circumferences), the percentage of body fat mass by the bioelectric impedance method. The questionnaire included data on the family's medical and social characteristics, assessment of obstetrico-gynecological anamnesis, perinatal and heredo-collateral history, study of food research and physical activity.

The data were introduced and analyzed using the Microsoft Excell 2007. To compare the differences between groups, the Fisher test and the (chi-square)  $\chi^2$  criterion were applied. Results were considered significant at value of  $p < 0.05$ .

## Rezultate

Lotul N a cuprins 45 de băieți (50,0%) și 45 de fete (50,0%), dintre care, din mediul urban au fost 69 de copii (76,7%), din mediul rural – 21 de copii (23,3%). Lotul S a fost constituit din 80 de băieți (51,3%) și 76 de fete (48,7%), din mediul urban au fost 116 copii (74,4%), iar din mediul rural – 40 (25,6%). Vârsta medie a copiilor din lotul N a fost de  $12,3 \pm 1,6$  ani, din lotul S – de  $12,3 \pm 1,6$  ani. Diferențe statistice importante în funcție de vârstă, sex, mediul de trai între loturi nu au fost constatate. Datele antropometrice ale copiilor incluși în studiu sunt prezentate în Tabelul 1.

Analizând antecedentele eredo-colaterale, a fost estimat prezența în familie la rudele de gr. I și de gr. II a obezității, hipertensiunii arteriale (HTA) și a diabetului zaharat (DZ), datele fiind prezentate în Tabelul 2.

Evaluând starea medico-socială a familiei, a fost determinat că vârsta medie a părinților copiilor supraponderali și normoponderali nu a avut o diferență statistic semnificativă.

## Results

Group N comprised 45 boys (50.0%) and 45 girls (50.0%), out of them urban – 69 children (76.7%), rural – 21 children (23.3%). Group S was made up of 80 boys (51.3%) and 76 girls (48.7%), of them 116 urban children (74.4%) and 40 – rural (25.6%). The mean age of children in group N was  $12.3 \pm 1.6$  years, in group S –  $12.3 \pm 1.6$  years. Statistical differences by age, sex, living environment between lots were not found. The anthropometric data of the children are presented in Table 1.

We analyzed the heredo-collateral antecedents, and found presence in the family relatives (first and second degree relatives) obesity, hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM), data presented in Table 2.

Assessing the family's medical and social status, we determined that the average age of parents of overweight and normal children did not have a statistically significant difference. Out of the total number – 203 children (82.5%) came from complete families, 25 overweight children (16.03%)

**Tabelul 1.** Datele antropometrice ale copiilor incluși în studiu.

**Table 1.** Anthropometric data of children included in the study.

Parametri Parameters	Lotul N (n=90) Group N (n=90)	Lotul S (n=156) Group S (n=156)	F	p
Talia, cm Height, cm	153,6±10,8	157,7±11,4	3,763	0,348
Greutatea, kg Weight, kg	43,1±9,8	59,9±12,3	85,98	0,025
CT, cm AC, cm	60,9±5,3	76,5±7,11	226,87	<0,001
CC, cm HC, cm	79,8±8,3	92,9±8,8	88,84	<0,001
CG, cm NC, cm	27,4±2,7	31,7±3,0	80,96	<0,001
CB, cm AC, cm	20,07±2,65	26,44±2,46	227,2	<0,001
TAT, % TBF, %	19,72±4,25	29,12±4,96	142,4	<0,001

Notă: CT – circumferința taliei, CC – circumferința coapselor, CG – circumferința gâtului, CB – circumferința brațului, TAT – țesut adipos total.

Note: AC – abdomen circumference; HC – hip circumference; NC – neck circumference; AC – arm circumference; TBF – total body fat.

**Tabelul 2.** Antecedente eredo-colaterale (obezitatea, HTA, DZ) la copiii incluși în studiu.

**Table 2.** Heredo-collateral antecedents (obesity, HT, DM) in children included in the study.

Parametri Parameters	Lotul N (n=90) Group N (n=90)	Lotul S (n=156) Group S (n=156)	$\chi^2$	p
Obezitate în familie: Obesity in the family:				
▪ absentă / absent	74 (82,22%)*	55 (35,26%)*		
▪ rudele gr. I / 1 <sup>st</sup> degree relatives	9 (10,00%)*	79 (50,64%)*		
▪ rudele gr. II / 2 <sup>nd</sup> degree relatives	7 (7,78%)	22 (14,10%)	52,296	<0,001
Hipertensiune arterială în familie: Arterial hypertension in the family:				
▪ absentă / absent	51 (56,67%)*	66 (42,31%)*		
▪ rudele gr. I / 1 <sup>st</sup> degree relatives	10 (11,11%)*	36 (23,08%)*		
▪ rudele gr. II / 2 <sup>nd</sup> degree relatives	29 (32,22%)	54 (34,62%)	6,941	0,031
Diabet zaharat în familie: Diabetes mellitus in the family:				
▪ absent / absent	70 (77,78%)*	93 (59,62%)*		
▪ rudele gr. I / 1 <sup>st</sup> degree relatives	3 (3,33%)*	20 (12,82%)*		
▪ rudele gr. II / 2 <sup>nd</sup> degree relatives	17 (18,89%)	43 (27,56%)	10,097	0,006

Majoritatea copiilor din eșantionul general de studiu au provenit din familii complete – 203 copii (82,5%), iar din familii monoparentale – 25 de copii (16,03%) supraponderali și 9 copii normoponderali (10%). Părinții copiilor supraponderali, mai frecvent, au avut studii superioare decât părinții copiilor normoponderali: tații – în 37,80% din cazuri în lotul S și în 28,90% din cazuri din lotul N, mamele – în 46,2% în lotul S versus 40,0% în lotul N, dar diferențele au fost statistic nesemnificative ( $p > 0,05$ ). Neangajați în câmpul muncii au fost 17 tați (18,90%) ai copiilor normoponderali și 12 tați ai copiilor supraponderali (7,70%) ( $\chi^2 = 7,675$ ,  $p = 0,022$ ). În rândul mamelor, neangajate au fost 16 mame ale copiilor normoponderali (17,80%) și 17 mame din lotul copiilor supraponderali (10,90%), însă fără diferențe semnificative ( $p > 0,05$ ).

Studiind informația aferentă spațiului locativ, a fost constatat că 64 de copii (26,02%) locuiau în apartamente cu 1-2 camere, iar 182 de copii locuiau în apartamente cu 3 și mai multe camere (73,98%). Mai frecvent, au fost identificate 2 și mai multe camere în lotul copiilor normoponderali – 82 de copii (91,1%), față de lotul copiilor supraponderali – 100 de copii (64,1%) ( $\chi^2 = 30,104$ ,  $p < 0,01$ ). La fel, cameră separată au avut mai mulți copii din lotul N – 75 de copii (83,33%) versus 104 copii (66,67%) din lotul S ( $\chi^2 = 8,000$ ,  $p = 0,005$ ).

Analiza factorilor nocivi familiali: fumatul pasiv în familie a fost menționat de 86 de copii (55,13%) supraponderali și de 31 de copii (34,44%) normoponderali ( $\chi^2 = 9,790$ ,  $p = 0,002$ ).

De la prima sarcină au fost născuți 57,30% de copii, de la a II-a sarcină – 27,6%, de la a III-a, a IV-a, a V-a – 15,04%, fără o diferență statistică între loturi ( $p > 0,05$ ). S-a determinat că mamele copiilor din lotul S mai frecvent au suportat un avort medical în antecedente (11,50%), în comparație cu mamele copiilor din lotul N (3,30%) ( $\chi^2 = 4,921$ ,  $p = 0,027$ ). De asemenea, s-a constatat că un avort spontan în antecedente au suportat doar mamele copiilor din lotul S (10,30%) ( $\chi^2 = 9,873$ ,  $p = 0,002$ ).

Masa corporală medie înainte de sarcină la mamele copiilor supraponderali a fost de  $63,3 \pm 10,7$  kg, iar la mamele copiilor normoponderali – de  $58,3 \pm 9,2$  kg ( $F = 13,601$ ,  $p = 0,000$ ). Adaosul ponderal mediu în sarcina actuală la mamele copiilor supraponderali a constituit  $14,6 \pm 6,7$  kg, iar la mamele copiilor normoponderali –  $10,2 \pm 4,9$  kg ( $F = 29,73$ ,  $p = 0,000$ ). Obezitate în sarcină au prezentat 84 de mame (34,15%), dintre care, 15 mame ale copiilor din lotul N (16,7%) și 69 de mame ale copiilor din lotul S (44,2%) ( $\chi^2 = 19,28$ ,  $p = 0,000$ ).

Sarcină complicată cu gestoză au avut 123 de mame (50,0%), fără diferențe statistice între loturi. Anemia în sarcină a fost înregistrată la 55 de mame (35,26%) din lotul S, în comparație cu 19 mame (21,11%) – la copii din lotul N ( $\chi^2 = 5,43$ ,  $p = 0,020$ ). Iminența de avort spontan s-a înregistrat la 11 mame (12,22%) ale copiilor din lotul N și la 39 de mame (25,00%) ale copiilor din lotul S ( $\chi^2 = 5,754$ ,  $p = 0,016$ ).

Au fumat înainte de sarcină și/sau în timpul sarcinii 17 mame (10,90%) ale copiilor supraponderali și 3 mame (3,33%) ale copiilor normoponderali, ( $\chi^2 = 4,372$ ,  $p = 0,037$ ).

Nașterea la termen s-a produs în 219 cazuri (89,02%); 13 copii (5,28%) au fost născuți prematur (înainte de săptămâna 37 de gestație), 14 copii (5,69%) au fost suprapurtați, fără diferențe statistice între loturi. La fel, diferență statistică nu s-a depistat pentru masa corporală la naștere, care a variat între

and and 9 normal weight children (10%) came from single parent families. Parents of overweight children had superior education when compared to parents of normal weight children: fathers – in 37.80% of cases in group S and in 28.90% of cases in group N, mothers – in 46.2% in group S versus 40.0% in group N, but the differences were not statistically significant. Seventeen fathers (18.90%) of normal weight children and 12 fathers of overweight children (7.70%) ( $\chi^2 = 7.675$ ,  $p = 0.022$ ) did not work. Among mothers, 16 mothers of normal weight children (17.80%) and 17 mothers from the overweight group (10.90%) were unemployed, without significant differences.

Studying information regarding living space, we established that 64 children (26.02%) lived in apartments with 1-2 rooms, and 182 children lived in 3 and more rooms (73.98%). More often we have identified 2 and more rooms in the group of normal weight children – 82 children (91.1%) over the overweight group – 100 children (64.1%), ( $\chi^2 = 30.104$ ,  $p < 0.01$ ). Similarly, separate room had more children in group N – 75 children (83.33%) versus 104 children (66.67%) of group S ( $\chi^2 = 8.000$ ,  $p = 0.005$ ).

Analysis of familial harmful factors: passive smoking in the family was reported by 86 overweight children (55.13%) and 31 normal weight children (34.44%) ( $\chi^2 = 9.790$ ,  $p = 0.002$ ).

From the first pregnancy, 57.30% of children were born, from the second pregnancy – 27.6%, the 3<sup>rd</sup>, 4<sup>th</sup>, 5<sup>th</sup> pregnancy – 15.04%, with no difference statistic between batches. The mothers of S group children more often suffered medical abortions more often (11.50%) compared to the mothers of N group children (3.30%) ( $\chi^2 = 4.921$ ,  $p = 0.027$ ). We also found that only the mothers of children in group S (10.30%) ( $\chi^2 = 9.873$ ,  $p = 0.002$ ) had a spontaneous miscarriage.

The average body weight before pregnancy in mothers of overweight children was  $63.3 \pm 10.7$  kg, and for mothers of normal weight children –  $58.3 \pm 9.2$  kg ( $F = 13.601$ ,  $p = 0.000$ ). The average weight load in current pregnancy in mothers of overweight children was  $14.6 \pm 6.7$  kg, and in mothers of normal weight children –  $10.2 \pm 4.9$  kg ( $F = 29.73$ ,  $p = 0.000$ ). Obesity in pregnancy was reported by 84 mothers (34.15%), of which 15 mothers of children in group N (16.7%) and 69 mothers of children in group S (44.2%) ( $\chi^2 = 19.28$ ,  $p = 0.000$ ).

Gestosis in pregnancy was found in 123 mothers (50.0%), with no statistical differences between batches. Anemia in pregnancy was recorded in 55 mothers (35.26%) of group S compared to 19 mothers (21.11%) of children in group N ( $\chi^2 = 5.43$ ,  $p = 0.020$ ). The imminence of spontaneous abortion was recorded in 11 mothers (12.22%) of children in group N and 39 mothers (25.00%) of children in group S ( $\chi^2 = 5.754$ ,  $p = 0.016$ ).

Smoking before or during pregnancy was recorded in 17 mothers (10.90%) of overweight children and 3 mothers (3.33%) of normal weight children ( $\chi^2 = 4.372$ ,  $p = 0.037$ ).

Term birth occurred in 219 cases (89.02%), preterm birth – in 13 cases (under 37 weeks of pregnancy) (5.28%), 14 children (5.69%) were overlapped with no differences statistics. Similarly, statistical difference was not found for body mass at birth, which varied between 1800 and 5200 g, with an avera-



1800 și 5200 g, cu valoarea medie de  $3379 \pm 501$  g ( $p > 0,05$ ). Circulară de cordon în anamneză a fost înregistrată la 13 copii (14,4%) din lotul N și la 57 de copii (28,2%) din lotul S ( $\chi^2=6,071$ ,  $p=0,014$ ).

Copiii normoponderali au fost alimentați natural un timp mai îndelungat: în primele 3 luni au fost alimentați natural 8 copii (8,80%) din lotul N și 38 (24,40%) – din lotul S. Mai mult de 6 luni au fost alimentați la sân 70 de copii (77,80%) normoponderali și doar 94 de copii (60,2%) supraponderali ( $F=5,107$ ,  $p=0,025$ ). Evaluând influența duratei alimentației la sân asupra IMC, s-a constatat că acei copii care au fost alimentați la sân timp de 1-3 luni au avut cele mai înalte valori ale IMC, TAT etc (Tabelul 3).

Diversificarea precoce (4-6 luni) a fost realizată, mai frecvent, la copii supraponderali – 81 de cazuri (51,92%), în comparație cu 34 de cazuri (37,78%) – la copii normoponderali ( $\chi^2=4,587$ ,  $p=0,032$ ).

Evaluând ancheta alimentară a copiilor incluși în studiu, s-a constatat că majoritatea copiilor se alimentează de 3 ori pe zi – 147 de cazuri (59,75%), de 2 ori pe zi – 28 de copii (11,38%), mai frecvent, copiii din lotul S (6,67% copii normoponderali versus 14,10% copii supraponderali). Copiii din lotul N se alimentează mai frecvent, de 4 ori pe zi: 38,89% copii normoponderali versus 23,08% copii supraponderali ( $\chi^2=8,387$ ,  $p=0,015$ ). Regulat servesc micul dejun 206 participanți (83,74%). Numărul copiilor care nu iau micul dejun acasă este considerabil mai mare în rândul copiilor supraponderali: 4 normoponderali (4,44%) și 36 (23,08%) supraponderali ( $\chi^2=14,55$ ,  $p < 0,001$ ).

Niciodată nu iau masa în fața televizorului și/sau calculatorului 42 de copii normoponderali (46,67%), față de 46 de copii supraponderali (29,49%) ( $\chi^2=7,513$ ,  $p=0,057$ ). Regulat, se alimentează în fața televizorului sau calculatorului 18 copii (20,0%) din lotul N și 42 de copii (26,92%) din lotul S. Copiii supraponderali, mai frecvent, se alimentează de unul singur. Zilnic, obișnuiesc să se alimenteze de unul singur 11 copii normoponderali (12,22%) și 33 de copii supraponderali (21,29%). Niciodată nu se alimentează singuri 40 de copii (44,44%) din lotul N și 50 de copii (32,26%) din lotul S, diferențele însă nu sunt statistic semnificative.

ge of  $3379 \pm 501$  g ( $p > 0,05$ ). History of umbilical cord around neck was recorded in 13 children (14.4%) of the N group and 57 children (28.2%) of the S group ( $\chi^2=6.071$ ,  $p=0.014$ ).

Normal weight children were naturally fed for a longer period: 8 children (8.80%) of group N and 38 (24.40%) of group S were naturally fed in the first 3 months. For more than 6 months, 70 normal weight children (77.80%) and only 94 overweight children (60.2%) were breast-fed ( $F=5.107$ ,  $p=0.025$ ). Assessing the influence of breastfeeding on BMI, we found that children who had been breast-fed for 1-3 months had the highest BMI, TBF values (Table 3).

Early diversification (4-6 months) was performed more frequently in overweight children – 81 cases (51.92%), compared with 34 cases (37.78%) in normal children ( $\chi^2=4.587$ ,  $p=0.032$ ).

From the food survey of the children enrolled in the study, we found that most children eat 3 times a day – 147 cases (59.75%), twice a day – 28 children (11.38%); (6.67% normal weight children versus 14.10% overweight). Children in group N are eating more frequently 4 times a day: 38.89% of normal children versus 23.08% of overweight children ( $\chi^2=8.387$ ,  $p=0.015$ ). Breakfast is regularly served by 206 participants (83.74%). The number of children not serving breakfast at home is considerably higher among overweight children: 4.44% (4 cases) vs 23.08% (36 cases) ( $p < 0.001$ ).

Forty two children with normal weight never eat watching TV or computer (46.67%) compared to 46 overweight children (29.49%) ( $\chi^2=7.513$ ,  $p=0.057$ ). Eighteen children from group N regularly eat and watch TV or computer (20.0%) and 42 children (26.92%) of group S. Overweight children more often eat alone: every day, 11 regular (12.22%) and 33 overweight children (21.29%) are used to eating on their own. Forty children (44.44%) of the N group and 50 children (32.26%) of group S never eat alone, but the differences are not statistically significant.

Less salty foods are preferred more often by families of normal weight children – 13 cases (14.44%) compared to the families of overweight children – 7 cases (4.49%) ( $\chi^2=0.058$ ,  $p=0.018$ ). Salted foods are preferred by 13 normal weight

**Tabelul 3.** Durata alimentației la sân și valorile antropometrice ale copiilor.

**Table 3.** Duration of breast-feeding and anthropometric values of children.

Parametri Parameters	Alimentație la sân Breast-feeding	Alimentație la sân Breast-feeding	Alimentație la sân Breast-feeding
	0-3 luni (n=46) 0-3 months (n=46)	3-6 luni (n=36) 3-6 months (n=36)	>6 luni (n=164) >6 months (n=164)
IMC, kg/m <sup>2</sup> / BMI kg/m <sup>2</sup>	23,8±3,9	22,7±4,6	21,7±4,1
TAT, % / TBF %	27,8±5,9	26,3±7,9	25,7±7,0
Masa corporală, kg Weight, kg	60,6±15,7	55,5±16,5	53,5±14,4
CT, cm / AC, cm	75,5±10,9	72,6±12,3	71,4±11,7
CC, cm / HC, cm	93,5±12,6	88,5±12,3	87,5±10,7
CG, cm / NC, cm	31,6±3,42	30,4±3,5	30,0±3,7
CB, cm / AC, cm	26,5±4,1	24,9±4,7	23,9±4,3

Notă: CT – circumferința taliei; CC – circumferința coapselor; CG – circumferința gâtului; CB – circumferința brațului; TAT – țesutul adipos total.

Note: AC – abdomen circumference; HC – hip circumference; NC – neck circumference; AC – arm circumference; TBF – total body fat.



Alimente mai puțin sărate preferă, mai frecvent, familiile copiilor normoponderali – 13 cazuri (14,44%), față de familiile copiilor supraponderali – 7 cazuri (4,49%) ( $\chi^2=0,058$ ,  $p=0,018$ ). Alimente sărate au preferat 13 copii normoponderali (14,44%) și 31 de copii supraponderali (19,87%). Consumul de dulciuri nu a prezentat o diferență statistică între loturi. Astfel, zilnic, consumă dulciuri 37 de copii (41,11%) din lotul N și 76 de copii (48,72%) din lotul S; de 2-3 ori pe săptămână – 48 de copii normoponderali (53,33%) și 77 de copii supraponderali (49,36%) și ocazional – 5 copii normoponderali (5,56%) și 3 copii supraponderali (1,92%). Fructe și legume proaspete sunt consumate zilnic de către toți copiii incluși în studiu: 67 de copii normoponderali (74,44%) și 102 copii supraponderali (65,38%). Produse de tip fast-food consumă, ocazional, 29 de copii normoponderali (32,22%) și 26 de copii supraponderali (16,67%) ( $\chi^2=10,346$ ,  $p=0,016$ ); de 1-2 ori pe săptămână, astfel de produse consumă 13 copii normoponderali (14,44%) și 40 de copii supraponderali (25,64%).

Evaluând activitatea fizică a copiilor incluși în studiu, s-a constatat că gimnastica matinală este practică regulat de către 36 de copii (40,00%) normoponderali și de 45 de copii (28,85%) supraponderali. Două treimi dintre copii (64,96%) nu fac gimnastică matinală, predominând copiii supraponderali – 111 cazuri (71,15%) vs. copiii normoponderali – 54 de cazuri (60,0%), însă fără diferență statistică. Mersul pe jos este practicat, în mod egal, de către copiii din ambele grupe. Majoritatea dintre ei merg pe jos 6-7 zile în cursul săptămânii: normoponderali – 48 de copii (53,33%), supraponderali – 78 de copii (50,0%). Durata mersului pe jos diferă în lotul copiilor supraponderali de cel al copiilor normoponderali. Astfel, merg pe jos până la 20 de minute 30 de copii supraponderali (19,23%) și 5 copii normoponderali (5,56%),  $\chi^2=11,297$ ,  $p=0,04$ . Practică mersul pe jos 20-60 de minute zilnic 67 de copii normoponderali (74,44%) și 87 de copii supraponderali (55,77%). Mai mult de o oră pe zi, conform recomandărilor OMS, merg doar o pătrime din numărul copiilor – 57 (23,17%), dintre ei, 18 copii normoponderali (20,00%) și 39 de copii supraponderali (25,00%).

Analizând datele, s-a determinat că o activitate fizică normală au mai puțin de jumătate dintre copiii incluși în studiu – 115 copii (46,74%). Din lotul copiilor supraponderali, o activitate fizică redusă au prezentat 91 de copii (58,33%), iar dintre cei normoponderali – 41 de copii (45,56%) ( $\chi^2=3,747$ ,  $p=0,053$ ).

Din copiii incluși în studiu, 28 de copii (31,11%) normoponderali și 66 de copii (42,31%) supraponderali petrec la calculator mai mult de trei ore, zilnic. Alarmant este faptul că 8 copii normoponderali (8,88%) și 27 de copii supraponderali (17,31%) își fac temele, inclusiv, în fața calculatorului, cel puțin 6 ore, zilnic.

Pentru toți factorii analizați, a fost calculat raportul de probabilitate (rația Odds, OR), rezultatele fiind sumate în Tabelul 4.

Dintre toți parametri studiați, au predominat: din factorii eredo-colaterali – prezența obezității în familie (OR=8,493, 95%CI=4,51 – 15,98); din factorii perinatali – obezitatea mamei în sarcină (OR=3,966, 95%CI=2,095 – 7,506) și fumatul în timpul sarcinii (OR=3,457, 95%CI=1,010 – 12,457). Din factorii primului an de viață: durata alimentației la sân până la 6 luni

children (14.44%) and 31 overweight children (19.87%). Sweet consumption did not show a statistical difference between groups. Thus, 37 children (41.11%) of the N group and 76 children (48.72%) of the S group eat sweets daily, 2-3 times a week eat sweets 48 normal children (53.33%) and 77 overweight children (49.36%) and occasionally – 5 normal weight children (5.56%) and 3 overweight children (1.92%). Fresh fruits and vegetables are eaten daily by all children included in the study: 67 normal weight children (74.44%) and 102 overweight children (65.38%). Fast-food products occasionally consume 29 normal weight children (32.22%) and 26 overweight children (16.67%) ( $\chi^2=10.346$ ,  $p=0.016$ ); 1-2 times a week, such products consume 13 normal weight children (14.44%) and 40 overweight children (25.64%).

By evaluating the physical activity of the children enrolled in the study, we obtained the following results: morning gymnastics is practiced regularly by 36 normal weight children (40.00%) and 45 overweight children (28.85%). Two thirds of children (64.96%) do not do morning gymnastics, 111 of them are overweight (71.15%) and 54 are normal weight (60.0%), without statistically significant difference. Walking is practiced equally by children in both groups. Most of them walk 6-7 days during the week: normal weight – 48 children (53.33%), overweight – 78 children (50.0%). Walking time differs in the group of overweight and normal children. Thus, 30 overweight (19.23%) and 5 normal weight children (5.56%) walk for up to 20 minutes ( $p=0.04$ ); daily 20-60 minutes walks is performed by 67 normal weight children (74.44%) and 87 overweight children (55.77%). Only one-fourth of children (23.17%) walk more than one hour a day, according to WHO recommendations, of which 18 normal weight (20.00%) and 39 overweight children (25.00%).

Analyzing the data, we determined that normal physical activity had less than half of the children enrolled in the study – 116 children (46.74%). Reduced physical activity have 91 children (58.33%) of the overweight group, and of the normal weight group – 41 children (45.56%) ( $\chi^2=3.747$ ,  $p=0.053$ ).

Among the children enrolled in the study, 28 normoweight children (31.11%) and 66 overweight children (42.31%) spend more than three hours daily on the computer. It is alarming that 8 normal weight (8.88%) and 27 overweight children (17.31%) are doing lessons and sit in front of the computer for at least 6 hours a day.

For all the factors analyzed, we calculated the odds ratio (OR), the results being summarized in Table 4.

From all the studied parameters predominated the following: out of heredo-collateral factors – obesity in the family; (OR=8.493, 95%CI=4.51 – 15.98); out of perinatal factors – mother obesity during pregnancy (OR=3.966, 95%CI=2.095 – 7.506) and smoking during pregnancy (OR=3.457, 95%CI=1.010 – 1.457). Out of factors from the first year of life predominated: breast-feeding duration under 6 months (OR=3.786, 95%CI=1.983 – 3.652), as well as early food diversification (OR=1.778, 95%CI=1.048 – 3.020); out of eating habits – skipping breakfast (OR=6.450, 95%CI=2.214 – 18.79), frequent eating alone (OR=2.131, 95%CI=1.238 – 3.666), salt consumption (OR=3.594, 95%CI=1.377 – 9.378) and fast-

**Table 4.** Raportul de probabilitate (rația Odds) estimat al factorilor analizați.**Table 4.** Estimated probability ratio (Odds ratio) of analyzed factors.

Factor de risc <i>Risk factor</i>	OR	95%CI	$\chi^2$	p
Obezitate în familie <i>Obesity in the family</i>	8,49	4,51 – 15,99	50,48	0,000
Obezitate în sarcină <i>Obesity during pregnancy</i>	3,967	2,10 – 7,51	19,28	0,000
Micul dejun <i>Breakfast</i>	6,45	2,21 – 18,79	14,55	0,000
Consumul de sare <i>Salt consumption</i>	3,59	1,38 – 9,38	7,58	0,006
Fumatul în sarcină <i>Smoking during pregnancy</i>	3,46	1,01 – 12,46	4,37	0,037
Iminență de avort spontan <i>Imminence of spontaneous abortion</i>	2,39	1,16 – 4,96	5,75	0,016
Fumatul în familie <i>Smoking in the family</i>	2,34	1,37 – 4,00	9,79	0,002
Consum de fast-food <i>Fast-food consumption</i>	2,16	1,12 – 4,14	5,49	0,019
Alimentație de unul singur <i>Eating alone</i>	2,13	1,24 – 3,67	7,58	0,006
HTA în familie <i>Hypertension in the family</i>	1,78	1,06 – 3,01	4,72	0,030
Introducerea suplimentului <i>Supplement introduction</i>	1,78	1,05 – 3,02	4,58	0,032
Timpul pentru efectuarea temelor <i>Homework time</i>	1,77	1,04 – 3,02	4,49	0,034
Activitate fizică <i>Physical activity</i>	1,67	0,99 – 2,82	3,75	0,053
Timpul petrecut la calculator <i>Time spent at computer</i>	1,62	0,94 – 2,81	3,03	0,082
Consumul de fructe și legume <i>Fruit and vegetables consumption</i>	0,61	0,29 – 1,29	1,70	0,192

(OR=3,786, 95%CI=1,983 – 3,562), precum și diversificarea precoce (OR=1,778, 95%CI=1,048 – 3,020); obiceiuri alimentare – lipsa micului dejun (OR=6,450, 95%CI=2,214 – 18,79), alimentație frecventă de unul singur (OR=2,131, 95%CI=1,238 – 3,666), consumul de sare (OR=3,594, 95%CI=1,377 – 9,378) și al produselor de tip fast-food (OR=2,156, 95%CI=1,124 – 4,136). Nivelul activității fizice nu a prezentat diferențe semnificative la copii supra- și normoponderali, însă timpul petrecut la calculator / TV mai mult de 3 ore, ca și pregătirea temelor mai mult de 3 ore (OR=1,772, 95%CI=1,042 – 3,015) zilnic, au fost estimați ca fiind factori de risc.

### Discuții

Creșterea masei corporale în timpul copilăriei este rezultatul interacțiunii mai multor factori, cum ar fi predispoziția genetică și stilul de viață, ce apar și influențează din fragedă copilărie [2].

În studiul nostru, am stabilit o influență mare a obezității în familie, care determină excesul masei corporale la copii. Aceleași rezultate au fost demonstrate în mai multe studii [2-4], unele dintre acestea estimând că un IMC crescut poate fi

food consumption (OR=2.156, 95%CI=1.124 – 4.136). Levels of physical activity did not show statistically significant differences in normal and overweight children, instead, time spent watching TV or sitting at the computer above 3h, as well as doing homework for more than 3h daily were estimated as risk factors (OR=1.772, 95%CI=1.042 – 3.015).

### Discussion

The increase in body mass during childhood is the result of the interaction of several factors, such as genetic predisposition and lifestyle, which arise and influence from early childhood [2].

In our study, we have established a large influence of family obesity, which causes excess body mass in children. The same results have been demonstrated in several studies [2-4], some of these studies predicting that BMI may be hereditary in 25-40% of cases, but not only genetic factor is the cause of obesity in children. The literature review reveals the influence of parents' health status, overweight or maternal obesity, excessive weight gain during pregnancy are predictors of childhood obesity development [3-6]. In the present study, we

de natură ereditară în 25-40% din cazuri. Însă, nu doar factorul genetic este cauza obezității la copii. Revista literaturii relevă influența stării de sănătate a părinților. Astfel, supraponderabilitatea sau obezitatea maternă, creșterea excesivă în greutate în timpul sarcinii sunt predictorii pentru dezvoltarea obezității la copil [3-6]. În prezentul studiu, de asemenea, am estimat influența greutatei materne și a obezității în sarcină (OR=3,966, 95%CI=2,095 – 7,506). Fumatul mamei constituie un alt factor de risc în apariția obezității la copil (OR=3,457, 95%CI=1,010 – 12,457). Un alt studiu demonstrează că fumatul mamei în timpul sarcinii reprezintă un factor de risc puternic, la fel ca și un IMC matern crescut, și creșterea ponderală rapidă în primul an de viață [6].

Alimentația exclusiv la sân până la 6 luni constituie un factor de protecție. Conform unui studiu care a inclus 14726 de copii de 2-9 ani, alimentația exclusiv la sân mai mult de 6 luni este un factor protectiv pentru dezvoltarea excesului de masă corporală la copii (inclusiv, obezitatea), în comparație cu copiii care nu au fost alimentați la sân sau care au fost alimentați doar 4-5 luni [7]. Studiile recente arată că experiențele senzoriale, legate de alimentație, încep în uter și continuă în timpul alăptării. Aromele alimentelor consumate de către mamă sunt transmise copiilor intrauterin. Acest fapt, precum și introducerea corectă a complementului, poate juca un rol important în stabilirea preferințelor alimentare și în controlul asupra poftelor de mâncare [8]. Timpul introducerii complementului și influența lui asupra IMC, la fel, reprezintă o temă de discuție. O analiză minuțioasă a rezultatelor unor studii asupra termenului introducerii complementului a demonstrat că introducerea lui până la 4 luni (în comparație cu 4-6 luni, sau mai târziu de 6 luni) este un predictor al obezității [9].

Încurajarea unui regim alimentar sănătos, acceptarea de către familie a alimentelor sănătoase și limitarea celor nesănătoase (fast-food, alimente și băuturi foarte dulci) facilitează dezvoltarea obiceiurilor alimentare sănătoase la copii [8]. Obiceiuri alimentare nesănătoase, cum ar fi lipsa micului dejun (OR=6,450, 95%CI=2,214 – 18,794), alimentația de unul singur (OR=2,131, 95%CI=1,238 – 3,666) și în fața televizorului, reprezintă factori de risc importanți în studiul nostru. Guo X. și colab., au realizat un studiu în care au participat 35000 de studenți hispanici cu vârstele cuprinse între 13 și 16 ani. Cercetările au demonstrat că acei copii, care nu iau micul dejun, sunt obezi de 1,5 ori mai frecvent decât cei care se alimentează dimineața [10]. Prevalența copiilor supraponderali/obezi a crescut de la 17,1%, pentru cei care stau întotdeauna împreună la masă, până la 36,2% – la cei care niciodată nu mănâncă împreună sau rareori mănâncă împreună [11].

Influența activității fizice asupra dezvoltării obezității în adolescență este amplu discutată. În studiul nostru, nu am stabilit o diferență esențială între nivelul activității fizice și greutatea la copii (OR=1,673, 95%CI=0,992 – 2,822). Acest fapt poate fi explicat atât prin autoaprecierea nivelului activității fizice de către copii, cât și prin faptul că am apreciat durata activității fizice, nu și tipul ei. Lipsa corelației dintre nivelul activității fizice și obezitate se discută și în cadrul altor studii [6, 12]. Totodată, în studiul nostru am observat că durata timpului petrecut la calculator sau TV, precum și timpul pen-

also estimated the influence of maternal weight and obesity in pregnancy (OR=3.966, 95%CI=2.095 – 7.506). Smoking in mothers is another risk factor in childhood obesity (OR=3.457, 95%CI=1.010 – 12.457). Another study demonstrates that mother's smoking during pregnancy is a strong risk factor, just like maternal BMI and rapid weight gain in the first year of life [6].

Exclusive breast feeding up to 6 months is a protective factor. According to a study that included 14,726 children from 2 to 9 years, exclusive breastfeeding for more than 6 months is a protective factor for the development of excessive weight in children (including obesity) compared to children who were not breastfed at all or fed only for 4-5 months [7]. Recent studies show that eating sensory experiences begin in the uterus and continue during breastfeeding. The flavors of the foods consumed by the mother are transmitted to the children in the womb. This, as well as the correct introduction of complement, can play an important role in establishing food preferences and controlling appetite [8]. The time of insertion of the complement and its influence on BMI, as well, requires further studies. A thorough analysis of the results of studies on the term of insertion of the complement demonstrated that the introduction of the complement before the age of 4 months (compared to 4-6 months or later than 6 months) is a predictor of obesity [9].

Encouraging a healthy diet, family acceptance of healthy foods and limiting unhealthy foods (fast food, very sweet foods and beverages) facilitates the development of healthy eating habits in children [8]. Unhealthy eating habits such as lack of breakfast (OR=6.450, 95%CI=2.214 – 18.794), single feeding (OR=2.131, 95%CI=1.238 – 3.666), and eating in front of the TV are important risk factors in our study. Guo X. *et al.* have conducted a study involving 35,000 Hispanic students aged between 13 and 16 years. Research has shown that those children who do not have breakfast are obese 1.5 times more frequent than those who eat in the morning [10]. The prevalence of overweight / obese children rose from 17.1% for those who always eat together up to 36.2% for those who never eat together or rarely eat together [11].

The influence of physical activity on the development of obesity in adolescence is widely discussed. In our study, we did not establish an essential difference between physical activity level and weight in children (OR=1.673, 95%CI=0.992 – 2.822). This can be explained both by the self-report of the level of physical activity by children and by the fact that we appreciated the duration of the physical activity, not its way. The lack of correlation between physical activity level and obesity is also discussed in other studies [6, 12]. At the same time, in our study we noticed that the time spent at the computer or TV, as well as the time for doing homework (OR=1.772, 95%CI=1.042 – 3.015) may influence the occurrence of obesity. Similar results regarding TV watching are confirmed by multiple studies [11, 13, 14].

As in all the studies based on the individual questionnaire completion, it is likely that some of the answers will differ from reality. The questionnaire on physical activity and food survey is complemented by children, without the involvement



tru pregătirea temelor (OR=1,772, 95%CI=1,042 – 3,015) pot influența apariția obezității. Rezultate similare cu privire la vizionarea TV sunt confirmate de multiple studii [11, 13, 14].

Ca în toate studiile bazate pe completarea individuală a chestionarului, există probabilitatea ca o parte din răspunsuri să difere de realitate. Chestionarul referitor la activitatea fizică și ancheta alimentară sunt completate de către copii, fără implicarea părinților, pentru o apreciere mai obiectivă. Nu se cunoaște IMC al copiilor incluși în studiu în diferite perioade de vârstă, pentru a putea preciza impactul unor factori de risc și dinamica influenței acestora asupra creșterii masei corporale, ceea ce constituie interesul cercetărilor viitoare.

### Concluzii

Excesul ponderal la adolescent este rezultatul interacțiunii mai multor factori de risc, care, în timp și mod diferit, conduc la apariția bolii. Astfel, prezența unor factori de risc precum: obezitatea maternă și factorii nocivi în sarcină, durata alimentației la sân, timpul introducerii complementului, obiceiurile alimentare familiale, determină necesitatea unei atitudini complexe. Profilaxia obezității la copii trebuie să fie începută în sânul familiei, de la etapa preconcepțională, continuată în timpul sarcinii și, ulterior, din primele zile ale vieții copilului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

### Contribuția autorilor

Autorii au participat în mod egal la elaborarea studiului, designului lucrării, colectarea și analiza statistică a datelor. NR a efectuat redactarea semnificativă a manuscrisului, cu implicarea intelectuală personală importantă. Varianta finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de ambii autori.

### Referințe / references

1. Ickes M., Sharma M. A Systematic review of community-based childhood obesity prevention programs. *Obes. Weight Loss Ther.*, 2013; 3: 5.
2. Rivera J., González de Cossío T., Pedraza L., Aburto T., Sánchez T., Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *The Lancet*, 2014; 2 (4): 321-332.
3. Patsopoulou A., Tsimtsiou Z., Katsioulis A. *et al.* Prevalence and Risk Factors of overweight and obesity among adolescents and their parents in central Greece (FETA Project). *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2016; 13 (1): 83.
4. Солнцева А. Ранние факторы риска формирования ожирения. *Военная медицина*, 2014; 4: 146-148.
5. Naveed Z., Bushra M., Aminul I., Goldenberg R. Maternal and early childhood risk factors for overweight and obesity among low-income predominantly black children at age five years: a prospective cohort study. *Journal of Obesity*, 2012. Article ID 457173, 9 pages.
6. Mission J., Marshall N., Caughey A. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2013; 68 (5): 389-399.
7. Hunsberger M. *et al.* Infant feeding practices and prevalence of obesity in eight European countries – the IDEFICS study. *Public*

of parents, for a more objective assessment. BMI of the children enrolled in the study at different age is not known and we can not appreciate in dynamics the influence of risk factors on body mass growth, future research is needed to answer the question.

### Conclusions

Adolescent overweight is the result of the interaction of several risk factors, which in different ways lead to the onset of the disease. Thus, the presence of risk factors such as maternal obesity and harmful factors in pregnancy, duration of breastfeeding, time of introduction of complement, family eating habits determines the need for a complex attitude. Prophylaxis of obesity in children should start within the family, from the pre-conceptional phase, continued during pregnancy and subsequently from the early days of the child's life.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflicts of interest.

### Authors' contribution

All authors equally participated in the elaboration of the study, the design of the paper, the collection and statistical analysis of data. NR made the significant reevaluation of the manuscript with important personal intellectual involvement. The final version of the manuscript has been read and approved by all authors.

*Health Nutrition*, 2012; 16 (2): 219-227.

8. Report of the commission on ending childhood obesity. *World Health Organization*, 2016 [www.who.int/end-childhood-obesity/en/].
9. Pearce J., Taylor M., Langley-Evans S. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *International Journal of Obesity*, 2013; doi:10.1038/ijo.2013.99.
10. Guo X. *et al.* Prevalence and risk factors of being overweight or obese among children and adolescents in northeast China. *Pediatric Research*, 2013; 74 (4), 443-449.
11. Ahrens W., Pigeot I. Risk factors of childhood obesity: Lessons from the European IDEFICS study. In: Frelut M. (Ed.), *The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity*, 2015. Retrieved from: e-book.ecog-obesity.eu
12. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M., Hall K., Gortmaker S., Swinburn B. *et al.* Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *The Lancet*, 2015; 385: 2511-2520.
13. Teshome T., Singh P., Moges D. Prevalence and associated factors of overweight and obesity among high school adolescents in urban communities of Hawassa, Southern Ethiopia. *Current Research in Nutrition and Food Science*, 2013; 1 (1): 23-36.
14. Araújo J., Ramos E. Paediatric obesity and cardiovascular risk factors – a life course approach. *Porto Biomed. J.*, 2017; 2 (4):102-110.



ARTICOL DE CERCETARE

## Stratificarea riscurilor pacienților cu tuberculoză: studiu retrospectiv, de cohortă

Evelina Lesnic<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de pneumoftiziologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 09.06.2017  
Data acceptării spre publicare: 24.11.2017

**Autor corespondent:**

Evelina Lesnic, dr. șt. med.  
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: evelina.lesnic@usmf.md

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Deși, particularitățile tuberculozei sunt studiate, stratificarea factorilor de risc ai pacienților înregistrați în municipiul Chișinău, în contextul epidemiologic actual, nu a fost elucidată.

**Ipoteza de cercetare**

Identificarea particularităților pacienților cu tuberculoză în funcție de un context epidemiologic anumit, permite stratificarea grupurilor cu risc sporit și stabilirea metodelor de tratament centrate pe pacient.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

La bolnavii de tuberculoză au fost identificați mulți factori de risc de origine socială. Fiecare al doilea pacient cu TBC a avut comorbidități, iar fiecare al patrulea avea o formă severă de tuberculoză, cu statut bacilifer pozitiv. Eșecul terapeutic, constatat la fiecare al treilea pacient, a fost asociat cu o rată înaltă de deces.

**Rezumat**

**Introducere.** Tuberculoza reprezintă o boală infecțioasă asociată determinantilor sociali ai sănătății, ale căror neluare în considerație conduce la deficiențe în controlul maladiei.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu retrospectiv, de tip cohortă, care a inclus 668 de cazuri, înregistrate în municipiul Chișinău în perioada anului 2015. Criteriile de includere au constituit: vârsta peste 15 ani, diagnostic de „tuberculoză și consimțământ informat semnat.

**Rezultate.** Segregarea pacienților conform particularităților sociale și economice a stabilit următoarele grupuri cu risc sporit de îmbolnăvire: social (absența poliței de asigurare, șo-

RESEARCH ARTICLE

## Risk factors segregation of tuberculosis patients: retrospective, cohort study

Evelina Lesnic<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of pneumophthiology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 09.06.2017  
Accepted for publication on: 24.11.2017

**Corresponding author:**

Evelina Lesnic, MD, PhD  
Chair of pneumophthiology  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: evelina.lesnic@usmf.md

**What is not known yet, about the topic**

Even though, the features of tuberculosis were studied, the risk factors stratification of patients with tuberculosis registered in Chisinau in actual epidemiological context was not performed.

**Research hypothesis**

Established features of patients with tuberculosis in certain epidemiological context contributes to the identification of the risk groups and establishment of patient-centered care methods.

**Article's added novelty on the scientific topic**

Multiple social risk factors have been found in patients with tuberculosis. Every second patient with tuberculosis had associated diseases, each fourth had severe tuberculosis and positive microscopic state. Low treatment outcome established in each third patient was associated with a high rate of death.

**Abstract**

**Introduction.** Tuberculosis is an infectious disease associated to the health determinants and their lack of approach contributes to the failure of disease control.

**Material and methods.** A retrospective, cohort type study was performed using 668 patients registered in Chisinau during 2015. Including criteria were: age more than 15 years old, patient diagnosed with tuberculosis and the signed informed consent.

**Results.** Patients segregation according to the social and economic features established several risk groups: social (lack of health insurance, unemployment and poor living condi-

majul, condițiile de de trai precare), biologici (vârsta cu risc ftiziogenic, statutul comorbid, deprinderi habituale cu risc morbid) și alte grupuri minore (contacti, migranți, persoane cu istoric de detenție). Factorii de risc au contribuit la depistarea tardivă a fiecărui al doilea bolnav. Rata mică a succesului terapeutic este asociată cu o rată înaltă a deceselor.

**Concluzii.** Stratificarea pacienților în funcție de grupul de risc permite asigurarea unei abordări individualizate, centrate pe pacient.

**Cuvinte cheie:** tuberculoză, factori de risc, determinanți sociali.

## Introducere

Tuberculoza reprezintă o boală infecțioasă asociată determinantilor sociali ai sănătății [1]. Determinanții sociali reprezintă un set de factori, care contribuie la definirea socială a sănătății, bolii sau morbidității în cadrul cărora sunt incluși termenii colectivi [2, 3]. A fost stabilit că îmbunătățirea indicatorilor epidemiologici este determinată, mai mult, de ameliorarea condițiilor sociale și economice, decât de metodele de tratament aplicate. Ameliorarea nutriției, igienei, condițiilor de trai și de muncă în țările înalt dezvoltate au contribuit mai mult la progresul îngrijirilor medicale decât fortificarea activităților de control al tuberculozei [3]. Comisia determinantilor sociali ai OMS a recomandat țărilor cu povară înaltă a tuberculozei, în special, sectorului de cercetare, guvernamental și instituțiilor academice, să implementeze intervențiile orientate spre promovarea sănătății, ca fiind cel mai puternic efort în controlul tuberculozei [3]. A fost stabilit că în țările cu venit înalt, progresul industrial, utilizarea medicamentelor antituberculoase, în asociere cu îmbunătățirea condițiilor sociale și infrastructurii, au contribuit la reducerea dramatică a indicatorilor epidemiologici ai tuberculozei [4]. Pe de altă parte, în pofida optimizării capacităților de diagnostic și tratament, în țările slab dezvoltate și în curs de dezvoltare, majoritatea problemelor nerezolvate mențin populația acestora vulnerabilă la infecții, în special, celor asociate sărăciei [1]. Conform datelor OMS, bolile asociate sărăciei constituie 45% din morbiditatea țărilor cu venit redus. Tuberculoza, malaria și HIV/SIDA, împreună, sunt responsabile de 18% din morbiditatea acestor țări [5]. Deși bolile cronice noncomunicabile își cresc ponderea în regiunile economic defavorizate, bolile infecțioase reprezintă o proporție semnificativă a poverii de sănătate publică. A fost identificat că sărăcia, ignoranța, inegalitatea în gender și urbanizarea rapidă sunt, în mare parte, neabordate și reprezintă o cauză generală a răspândirii infecției tuberculoase [1].

Date acumulate au sugerat, că nu doar un tratament eficient este o provocare majoră în controlul tuberculozei, dar și rezolvarea problemelor sociale și economice, precum îmbunătățirea condițiilor de trai, de transport și nutriție, care reprezintă un impediment global [1, 6]. Pentru reducerea impactului tuberculozei ca boală socială, a fost stabilită importanța abordării factorilor sociali și economici, precum și asistența socială a grupurilor vulnerabile, îmbunătățirea condițiilor de

tions), biologic (high risk physiogenic age, comorbid state, harmful habits with morbid risk) and other minor groups (contacts with infected people, migrants, individuals with history of detention). Risk factors contributed to the late detection of every second patient. Low treatment success rate was associated with a high rates of death.

**Conclusions.** The patients stratification according to the risk proportion permits the establishment of the patient-centered care and application of an individualized approach.

**Key words:** tuberculosis, risk factors, social determinants.

## Introduction

Tuberculosis (TB) represents an infectious disease linked with social determinants of health [1]. Social determinants represent a set of factors, that contribute to the social definition of the health, disease or illness in which are referred collective terms [2, 3]. It was established that the decline of tuberculosis epidemiological indices is attributed to the improving of social and economic conditions, rather than to the treatment advances. Additionally, it was identified that the improvement of the nutrition, hygiene, housing and working conditions in highly developed countries contributed to health care progress, more evident in strengthen tuberculosis control [3]. WHO Commission on Social determinants of Health suggested to all TB burden countries, especially targeting the research sector, governments and academic institutions to implement health-oriented interventions, as being the most powerful potential efforts in tuberculosis control [3]. It was identified that in the majority of high-income states, the combination of the industrial development progress with the use of anti-TB drugs, associated with social and infrastructure improvement contributed to the drop of the tuberculosis epidemiological indices [4]. On the other side, despite the improvement of the diagnostic and treatment options in low-income and middle-income countries, the major unsolved social determinants make their population continuously vulnerable to infections, especially to poverty-related diseases [1]. According to the WHO estimations, diseases associated with the poverty account 45% of the morbidity in low income countries. Tuberculosis, malaria and HIV/AIDS together are responsible for 18% of the total morbidity of these countries [5]. However, chronic non-communicable diseases are rapidly emerging in the economically disfavored regions, infectious diseases still represent a significant proportion of public health burden. It was identified that poverty, illiteracy, gender inequality and rapid urbanization are largely unaddressed even in actual context and represent the general cause of infectious spreading [1].

Accumulated evidence suggested that not only an effective treatment of tuberculosis is a major issue for TB control, but also the resolution of the social and economic problems, such as improving housing, transportation, nutrition represent a global impediment [1, 6]. In order to reduce the impact of tuberculosis as a social related disease, it was identified the

traie, stilului de viață a populației și reducerea proporției persoanelor cu deprinderi nocive [6, 7]. Studiile, realizate în țările cu venituri mici, au demonstrat că tuberculoza este concentrată în ariile cu densitate înaltă a populației, condiții sanitare proaste, precum: nesiguranța alimentației publice, condiții igienico-sanitare joase și absența apei potabile [1, 6]. Majoritatea grupurilor afectate, fiind definite ca grupuri dificil-abordabile, sunt: persoane fără loc de trai, migranți, persoane infectate cu HIV, persoane paupere și utilizatori de droguri [8].

Conform estimărilor OMS, Republica Moldova (RM) rămâne a fi o zonă cu risc major, demonstrând o atitudine neadecvată față de determinanții sociali, fapt ce constituie bariera principală în atingerea Obiectivelor de Dezvoltare a Mileniului [9]. Datele acumulate au demonstrat că nu doar asigurarea unui tratament eficient este o provocare pentru sistemul de sănătate publică, dar și absența intervențiilor de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

Strategia *End TB* a fost adoptată în anul 2015 de către Adunarea Mondială a Sănătății și țintește stoparea epidemiei globale a tuberculozei ca o parte integrantă a Agendei 2030, formată din Obiectivele de Dezvoltare Durabilă [10]. Strategia *End TB* are drept scop prevenirea tuberculozei, îngrijirea pacienților și controlul bolii la nivel mondial. Primul pilon al strategiei reprezintă integrarea îngrijirilor centrate pe pacient în sistemul medical și prevenția bolii. Strategia *End TB* este bazată pe principiile: protecție guvernamentală, echitabilitate în îngrijiri medicale, coalițe puternică cu sectorul civil, protecția drepturilor omului și adaptarea strategiei la nivel național [10]. Câteva componente ale îngrijirilor centrate pe pacient sunt specificate: diagnosticul precoce al tuberculozei și suportul pacientului pe toată durata tratamentului și în convalescență, screening-ul sistematic al contactilor și al persoanelor din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire, tratamentul anti-tuberculos gratuit, managementul comorbidităților și al infecției HIV, tratamentul preventiv și vaccinarea BCG [10].

Cercetarea de față reflectă structura coortei pacienților municipiului Chișinău, înregistrați pe parcursul anului 2015, pentru stabilirea grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Obiectivele studiului au fost: (1) evaluarea particularităților sociale, demografice și economice ale pacienților cu tuberculoză; (2) stratificarea riscurilor pacienților cu tuberculoză; (3) stabilirea particularităților îngrijirilor centrate pe pacient.

### Material și metode

A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv, de tip cohortă, care a evaluat particularitățile sociale și economice ale celor 668 de pacienți cu tuberculoză, diagnosticați în Chișinău în perioada 01.01.2015-31.12.2015.

Criteriile de includere au fost: vârsta peste 15 ani, pacient diagnosticat cu tuberculoză și consimțământul informat semnat. Ancheta studiului a inclus informații despre sexe, vârstă (distribuție în grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS), caracteristici demografice (urban/rural), originea pacientului (născut în Republica Moldova sau alte țări), statut educațional (ultimul nivel al studiilor), statut economic (angajat, neanga-

importanță de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

importanța de abordare a problemelor sociale și economice ale pacienților, care contribuie la restabilirea slabă a situației epidemice [7].

importance of the approach of underlying social and economic factors, such as social assistance of vulnerable groups, household conditions, improvement of the general public lifestyle, reducing the proportion of people with harmful habits [6, 7]. Studies performed in low-income states showed that tuberculosis is concentrated in areas with a high density of population, poor environmental and sanitary conditions: poverty, food insecurity, unhygienic living conditions and lack of pure drinking water [1, 6]. The most affected groups, being assessed as hard-to-reach groups are homeless people, migrants, individuals living with HIV, pauper people, users of injectable drugs [8].

According to the WHO estimations, Republic of Moldova (RM) remains to be a high risk zone showing an inadequate concern regarding social determinants, that represent the main barrier into achieving the health related Millennium Development Goals [9]. Accumulating evidence suggested that not only the deficiencies in performing an effective anti-tuberculosis treatment is a major issue for the public health system, but also the lack of intervention to resolve social and economic problems of Moldovan patients contributes to the poor recovery of the epidemic state [7].

The *End TB* Strategy was adopted in 2015 by the World Health Assembly and aims to end the global epidemic as an integrative part of Agenda 2030 constituted from the Sustainable Development Goals [10]. The *End TB* Strategy has the goal of tuberculosis prevention, patients care and global disease control. The first strategy's pillar represents the integrated, patient-centered care and prevention based on the principles: government stewardship, equitability in health care, strong coalition with the civil society organizations, protection of human rights, and adaptation of the strategy at country level [10]. Several components of the patient-centered care are specified: early diagnosis of tuberculosis, patient support during all the treatment and convalescence, systematic screening of contacts and high-risk groups, free of charge treatment, management of comorbidities and HIV, preventive treatment and BCG vaccination [10].

The research reflects the structure of the tuberculosis cohort of Chisinau city registered in 2015 for identifying the high-risk groups for disease. The objectives of the study were: (1) evaluation of social, demographic and economic characteristics of tuberculosis patients; (2) risk stratification of tuberculosis patients; (3) establishment of features for patient centered care.

### Material and methods

A retrospective, descriptive, cohort study was performed, targeting social, demographic and economic peculiarities of 668 patients with tuberculosis diagnosed in the Chisinau city in the period of 01.01.2015-31.12.2015.

Including criteria were: age more than 15 years, patient with diagnosed tuberculosis and signed informed consent. The investigational schedule of the research included information data about: sex, age (distribution in age groups according to the WHO recommendations), demographic characteristics (urban/rural), patient's origin (born in Republic of Moldova

jat, pensionat, invalid, student), statut de persoană asigurată, particularități cu risc sporit (vulnerabilitate socială, contact tuberculos, istoric de migrație și detenție, comorbidități), caracteristici ale focarului tuberculos (statut microscopic al cazului-indice), comportamentul față de serviciile de sănătate, calea de depistare a pacientului, personalul medical implicat în managementul pacientului, caracteristicile definite de boală: localizare, destrucții parenchimotoase, localizări extrapulmonare ale tuberculozei, caracteristici microbiologice (examenul microscopic al materialului patologic, cultura pe medii convenționale, testul molecular genetic *GeneXpert MTB/Rifampicină*, rezultatele testului de susceptibilitate medicamentoasă), regimul terapeutic și reacțiile adverse, rezultatul final al tratamentului.

Toți pacienții selectați au fost diagnosticați și tratați conform Protocolului Clinic Național (PCN-123) „*Tuberculoza la adulți*”, aprobat conform recomandărilor OMS [11]. Sistemul informațional de monitorizare și evaluare a cazurilor de tuberculoză (SIME-TB) a fost utilizat pentru selectarea pacienților diagnosticați la nivel regional (municipiul Chișinău) în perioada 1.1.2015-31.12.2015. Selectând pacienții conform criteriilor de eligibilitate, au fost identificați 712 cazuri eligibile, dintre care, au fost excluse 44 de cazuri, deoarece diagnosticul stabilit era incert sau eronat. În consecință, au fost analizate datele primare, colectate de la 668 de cazuri. Analiza statistică a fost efectuată utilizând programul *Microsoft Excel XP*.

## Rezultate

Repartizarea pacienților în funcție de unitatea medicală de referință este prezentată în Tabelul 1. O problemă majoră pentru municipiu a fost rata înaltă a pacienților fără loc stabil de trai ( $n=130$ ; 18,9%). Astfel, din cauza absenței medicului de familie referent, pacienții nu au obținut îngrijiri medicale specializate. În consecință, Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie (SMFP) a înregistrat 114 (16,6%) pacienți ca fiind rezidenți ai săi. Luând în considerație faptul că SMFP este localizat în sectorul Botanica, aproximativ jumătate din cohorta pacienților din Chișinău a fost concentrată anume în acest sector. Majoritatea pacienților au fost cetățeni ai Republicii Moldova. Doar în 2 (0,29%) cazuri au fost imigranți.

or in other states), educational status (the last level of education), economical status (employed, unemployed, retired, disabled, student), health-insurance state (presence/lack of health-insurance), high risk characteristics (social vulnerability, close tuberculosis contact, migration and detention history, comorbidities), characteristics of the epidemiological cluster (patient's microscopic status), health care seeking behavior, way of the patient's detection, medical staff involved in the patient's management, disease related characteristics: localization, parenchyma destruction, extrapulmonary localizations, microbiological characteristics (smear microscopy, culture on the conventional media, molecular-genetic test – *GeneXpert MTB/Rifampicin*, drug susceptibility test results), treatment regimen and adverse drug reactions, final treatment outcome.

All selected patients were diagnosed and managed according to the National Clinical Protocol – 123 “*Tuberculosis in adults*” approved according to the WHO recommendations [11]. The informational system for monitoring and evaluation of tuberculosis cases (SIME TB) was used for identifying patients diagnosed at the regional (Chisinau city) level between 1.1.2015-31.12.2015. During selection of patients according to the eligibility criteria – 712 eligible cases were identified, from which 44 cases were excluded due to erroneous diagnosis. In consequence, 668 cases were integrated into the study. Statistical assessment survey was performed using *Microsoft Excel XP* soft.

## Results

Distributing patients according to their affiliation to local health care institutions is presented in Table 1. A major public health issue was established by the high rate of homeless persons ( $n=130$ , 18.9%). So, due to the lack of a referred family doctor they did not receive specialized health care. In consequence, the Municipal Hospital of Pneumophthysiology (MHPH) registered 114 (16.6%) patients as own residents. Considering that the MHPH is localized in the Botanica sector, almost one half of the Chisinau cohort was concentrated in that area. The major part of patients were Moldovan citizens, only 2 patients (0.29% cases) were immigrants.

Distributing patients, according to the sex it was estab-

**Tabelul 1.** Repartizarea pacienților în funcție de unitatea medicală de referință.

**Table 1.** Patients repartition according to the referral health care unit.

Tipul instituției <i>Institution type</i>	Denumirea institutiei <i>Institution name</i>	<i>n=668 (100,0%)</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Instituții medico-sanitare publice urbane de medicină primară <i>Primay health care medical sanitary public institutions</i>	AMT Botanica / <i>TMA Botanica</i>	170	25,4
	AMT Centru / <i>TMA Centru</i>	80	11,9
	AMT Ciocana / <i>TMA Ciocana</i>	106	15,8
	AMT Riscani / <i>TMA Riscani</i>	100	14,9
Alte tipuri de instituții <i>Other types of institutions</i>	SMFP / <i>MHPH</i>	114	17,1
	Clinici private / <i>Private clinics</i>	38	6,0
Alte condiții <i>Other conditions</i>	Fără referință / <i>Without reference</i>	60	8,9

Notă: AMT – asociație medicală teritorială; SMFP – Spitalul Municipal de Ftiziopneumologie.

Note: *TMA* – territorial medical association; *MHPH* – Municipal Hospital of Phtysiopneumology.



A fost stabilită predominarea bărbaților față de femei: 506 (73,8%) vs. 162 (26,2%), cu raportul pe sexe de 3,12:1. Repartiția cazurilor pe grupuri de vârstă conform recomandărilor OMS a stabilit că cel mai numeros a fost grupul de 35-44 de ani: 163 (23,8%) de pacienți, urmat de grupul de 25-34 de ani 151 (22,7%) și grupul de 45-54 de ani 144 (21,9%) de pacienți. Într-o proporție asemănătoare, au fost identificați pacienții în vârstă de până la 24 de ani – 56 (8%) și cei peste 55 de ani – 57 (9%) de cazuri. Au predominat pacienții în perioada adulției precoce și medii (18-44 ani) – 370 (55,4%) de cazuri vs. 298 (44,6%) de cazuri – în grupul >45 de ani.

Stratificând pacienții conform statutului economic, a fost stabilit că persoanele angajate în câmpul muncii au constituit doar 131 (19,6%) de cazuri. Fiecare al doilea pacient ( $n=339$ ; 50,7%) a beneficiat de îngrijiri medicale specializate, indiferent dacă era angajat, pensionat, persoană cu dizabilități sau student. O jumătate de cohortă a fost formată din persoane neangajate ( $n=381$ ; 57%); 329 (49,2%) de pacienți nu au avut asigurare medicală și suport financiar social. Vulnerabilitate socio-economică au prezentat 537 (80,4%) de pacienți; nu au deținut poliță de asigurare 329 (49,2%) de pacienți.

Un nivel educațional secundar și studii liceale finalizate au avut 232 (34,7%) de pacienți, studii primare sau medii incomplete – 170 (25,4%) de persoane. Studii profesionale au avut 157 (24%) de pacienți. Repartizarea pacienților conform statutului socioeconomic este prezentată în Tabelul 2.

Un risc sporit de dezvoltare a tuberculozei este conferit de

lished the predominance of males compared with females: 506 (73.8%) vs. 162 (23.6%), with a male/female ratio=3.12/1. Repartition of the patients in age groups according to the WHO recommendations established that the largest represented was 35-44 years age group: 163 (23.8%) patients, followed by the 25-34 years group – 151 (22.7%) and 45-54 years group – 144 (21.9%) patients. In a similar proportion, patients aged less than 24 years were identified – 56 (8%) and aged above 55 years – 57 (9%) cases. It was established the predominance of the patients from the early and middle adulthood (18-44 years) – 370 (55.4%) vs. 298 (44.6%) cases aged more than 45 years.

Segregating patients according to the economic status, it was established that only 131 (19.6%) patients were employed. Every second patient (339 cases, 50.7%) received specialized health care regardless of being employed, retired, student or disabled person. One half of the cohort was constituted from unemployed patients ( $n=381$ , 57.1%) and 329 (49.2%) had no health insurance and social financial support. Social vulnerability was established in 537 (80.4%) and the lack of health insurance in 329 (49.2%) cases.

Out of the total number of patients, 232 (34.7%) had graduated from high school or secondary education, 170 patients (25.4%) had graduated primary or medium school. Professional studies were encountered in 157 (24%) cases. Socio-economic repartition of patients is presented in Table 2.

A higher risk for developing tuberculosis is conferred by

**Tabelul 2.** Repartizarea pacienților în funcție de grupul social-economic.  
**Table 2.** Repartition of patients according to social and economic group.

Segregare social-economică <i>Social economic segregation</i>	Parametru <i>Parameter</i>	<i>n=668 (100,0%)</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Grupuri economice <i>Economic groups</i>	Angajați <i>Employed</i>	131	19,6
	Neangajați <i>Unemployed</i>	381	57,1
	Pensionați <i>Retired</i>	81	12,0
	Studenți <i>Students</i>	19	3,0
	Invalizi <i>Disabled</i>	56	8,0
	Statut social-economic <i>Social-economical state</i>	Vulnerabil <i>Vulnerable</i>	537
Stabil <i>Stable</i>		131	19,6
Statutul asigurării în sănătate <i>Health insurance status</i>	Absența asigurării <i>Lack of insurance</i>	329	49,3
Nivel redus de școlarizare <i>Low level of education</i>	Fără studii <i>Illiteracy</i>	68	10,0
	Studii primare sau medii incomplete <i>Primary or incomplete general studies</i>	170	25,4
Nivel optim de școlarizare <i>Optimal level of education</i>	Studii liceale <i>Lyceal studies</i>	232	34,7
	Studii profesionale <i>Professional studies</i>	157	23,5
	Studii superioare <i>High education</i>	41	6,0

către vulnerabilitatea socială. În asociere cu absența poliței de asigurare (fiecare al doilea pacient) și condițiile de sărăcie extremă (fiecare al cincilea pacient), respectivele au constituit bariere majore în accesibilitatea serviciilor medicale și diagnosticul tuberculozei. Fiecare al patrulea pacient a avut boli asociate, dintre care, fiecare al treilea a fost co-infecțat TB-HIV. Proporția redusă a pacienților din grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire și anume, contactii cu persoanele bolnave de tuberculoză, migranții, consumatorii de alcool și utilizatorii de droguri reflectă un control redus al bolii în grupurile dificil accesibile (Tabelul 3).

Fiecare al doilea pacient sau, 303 (45,4%) persoane au fost depistate pe cale pasivă, în cadrul investigării cazurilor simptomatice. Personalul medical care a stabilit diagnosticul de tuberculoză a fost medicii de familie ai unităților primare de referință – 178 (26,7%) de cazuri și medicii pneumoftiziologi – 125 (18,7%) de cazuri. Fiecare al cincilea pacient, 149 (22,3%) de cazuri, a fost depistat în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire. Proporția mare a pacienților, 185 (27,7%) de cazuri, care s-a adresat direct pentru spitalizare la SMFP, a demonstrat evitarea rețelei de asistență medicală primară din multiple motive.

Post-mortem, au fost diagnosticați cu tuberculoză 14 (2,1%) persoane. Conform recomandărilor actuale, calea de depistare primară o constituie examinarea microscopică la colorația Ziehl-Neelson a pacienților simptomatici. Metoda respectivă a oferit rezultate pozitive în fiecare al treilea caz

social vulnerabilitate. În asociere cu lipsa de asigurare (fiecare al doilea pacient) și condițiile de sărăcie extremă (fiecare al cincilea pacient) acestea au constituit bariere majore pentru căutarea și detectarea întârziată a tuberculozei. Fiecare al patrulea pacient avea boli asociate, dintre care fiecare al treilea pacient era co-infecțat TB-HIV. Proportia redusă a pacienților din grupurile cu risc sporit: contactul cu persoane bolnave, migranții, abuzul de alcool și droguri a demonstrat un control scăzut al bolii în grupurile de dificultate de acces (Tabelul 3).

Fiecare al doilea pacient, sau jumătate din cohortă (303 cazuri, 45,4%) a fost depistat pe cale pasivă în timpul investigației cazurilor simptomatice. Personalul medical implicat a fost constituit din medicii de familie din unitățile primare de referință – 178 (26,7%) cazuri și 125 (18,7%) cazuri au fost diagnosticate de pneumoftiziologi. Fiecare al cincilea pacient (149 cazuri, 22,3%) a fost depistat în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit. Proportia mare a pacienților, 185 (27,7%), care au venit la spitalul specializat a demonstrat evitarea îngrijirii primare din diferite motive.

Post-mortem diagnosticul de tuberculoză a fost stabilit în 14 (2,1%) cazuri demonstrând dificultatea în diagnosticul de tuberculoză. Conform recomandărilor actuale, calea de depistare primară este bazată pe examinarea microscopică a pacienților simptomatici, care au obținut rezultate pozitive la metoda Ziehl-Neelson în fiecare al treilea caz. Astfel, un sfert din cohortă a fost constituit din pacienții definiți ca sursă de index a gradului cel mai înalt de pericol epidemiologic (1<sup>st</sup> grad).

**Tabelul 3.** Segregarea pacienților în grupuri cu risc sporit.  
**Table 3.** Segregating patients in high-risk groups.

Grupuri de risc <i>Risk groups</i>	Parametru <i>Parameters</i>	<i>n=668</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Grupuri sociale <i>Social groups</i>	Absența poliței de asigurare <i>Lack of health insurance</i>	329	49,3
	Vulnerabilitate socială <i>Social vulnerability</i>	537	80,4
	Sărăcie extremă <i>Extreme poverty</i>	130	19,5
Grupuri comorbide <i>Co-morbid groups</i>	Boli asociate <i>Associated diseases</i>	160	23,9
	Coninfecție TB-HIV <i>TB-HIV co-infection</i>	50	7,5
Grupuri epidemiologice <i>Epidemiological groups</i>	Focare familiare <i>Family clusters</i>	50	7,5
	Migrație <i>Migration</i>	63	9,4
	Istoric de detenție <i>History of detention</i>	41	6,1
Grupuri cu risc sporit <i>Group with high risks</i>	Alcoolism cronic <i>Chronic alcoholism</i>	53	7,9
	Boli psihice <i>Psychiatric diseases</i>	9	1,4
	Utilizatori de droguri injectabile <i>Injection drug use</i>	7	1,1
	Diabet <i>Diabetes</i>	15	2,3
	Tratament cronic imunosupresiv <i>Chronic immune suppressive treatment</i>	5	0,8

examinat. Astfel, o treime din cohortă a fost formată din surse-indice, cu cel mai mare pericol epidemiologic pentru populația sănătoasă (I grad). Fiecare al doilea pacient a avut rezultate pozitive pe mediile de cultură convenționale. Testarea sensibilității prin metodele convenționale de cultură a permis stabilirea susceptibilității la medicamentele antituberculoase în faza intensivă a tratamentului doar în 33 (17,4%) de cazuri și după 2-3 luni de tratament – în 330 (49,4%) de cazuri.

Multidrog-rezistența a fost constatată în 118 (17,7%) cazuri. Testul molecular genetic *GeneXpert MTB/Rifampicină* a fost pozitiv la 259 (38,8%) de pacienți, demonstrând sensibilitatea la rifampicină în 168 (64,9%) de cazuri și rezistența – în 91 (35,1%) de cazuri (Tabelul 4).

Each second patient had positive results on the conventional culture methods. The drug-sensitivity results of the test performed during the intensive phase of the standard treatment could determine susceptibility only in 33 (17.4%) cases and after 2-3 months of the treatment – in 330 (49.4%) cases.

Multidrug-resistance was established in 118 (17.7%) patients. The molecular genetic method *GeneXpert MTB/Rifampicin* was positive in 259 (38.8%) patients, demonstrating rifampicin susceptibility in 168 (64.9%) and resistance in 91 (35.1%) cases (Table 4).

The rate of new cases was – 61.2%, respectively, the proportion of patients with a previous history was substantial – 259 (38.8%) cases. Relapse was established in every 4<sup>th</sup>

**Tabelul 4.** Segregarea în dependență de managementul cazului și particularitățile paraclinice.

**Table 4.** Segregation according to the case management and paraclinical features.

Grupuri de risc <i>Risk groups</i>	Parametru <i>Parameters</i>	<i>n=668</i>	
		<i>n</i>	<i>%</i>
Calea de depistare <i>Detectional way</i>	Depistat de MF pe cale pasivă <i>Detected by GP passive way</i>	178	26,7
	Depistat de MF pe cale activă <i>Detected by GP active way</i>	109	16,4
	Depistat de PF pe cale pasivă <i>Detected by PF passive way</i>	125	18,7
	Depistat de PF pe cale activă <i>Detected by PF active way</i>	40	6,0
	Adresat la spital <i>Addressed to the hospital</i>	185	27,6
	Post mortem <i>After dead</i>	14	2,0
Statul microbiologic <i>Microbiological state</i>	Microscopic pozitiv <i>Microscopic positive</i>	187	27,9
	Cultura pozitivă <i>Positive culture</i>	363	54,3
	<i>GeneXpert MTB / Rifampicin</i> <i>GeneExpert MTB / Rifampicine</i>	259	38,8
Tip de caz <i>Case type</i>	Caz nou <i>New case</i>	411	61,5
	Retratament <i>Retreated</i>	257	38,5
Forme clinico-radiologice <i>Clinical radiological forms</i>	Tuberculoză pulmonară <i>Pulmonary tuberculosis</i>	574	85,9
	Tuberculoză extrapulmonară <i>Extrapulmonary tuberculosis</i>	49	7,3
	Tuberculoză diseminată <i>Disseminated tuberculosis</i>	45	6,7
Rezultat <i>Outcome</i>	Succes terapeutic <i>Treatment success</i>	433	64,8
	Deces <i>Died</i>	84	12,6
	Pierdut din supraveghere <i>Lost from follow-up</i>	55	8,2
	Eșec terapeutic <i>Treatment failure</i>	11	1,6
	Continuă tratamentul <i>Still continuing the treatment</i>	85	12,7

Notă: MF – medic de familie; PF – pneumoftiziolog.

Note: GP – general practitioner; PF – pneumologist.

Rata cazurilor noi depistate a fost de 61,2%; respectiv, proporția cazurilor cu un istoric anterior a fost substanțială – 259 (38,8%) de cazuri. Recidivele au constituit fiecare al patrulea caz de tuberculoză. După pierderea din supraveghere a fost recuperat doar fiecare al zecelea pacient; ponderea celor tratați repetat, după un eșec terapeutic anterior a fost de 39 (6,1%) de pacienți.

În majoritatea cazurilor, au fost diagnosticate formele de tuberculoza pulmonară în 638 (95,5%) de cazuri, urmată de tuberculoza extrapulmonară – 49 (7,3%) de cazuri și de tuberculoza generalizată – 1 (0,2%) caz. Printre formele extrapulmonare ( $n=49$ ) a predominat pleurezia (fără localizare pulmonară) – 13 (26,5%) pacienți, urmată de meningită – 9 (18,4%) cazuri, tuberculoza oaselor – 2 (4,1%) cazuri, tuberculoza ganglionilor periferici – 3 (6,1%) cazuri și alte localizări – 3 (6,1%) cazuri.

Media duratei de spitalizare în cazul tuberculozei sensibile la tratament a fost de 2 luni în SMFP. Efecte adverse majore au fost documentate la 9 (1,4%) pacienți. Un succes terapeutic a fost obținut la 433 (64,8%) dintre pacienți. Pacienții pierduți din supraveghere au constituit o pondere importantă – 55 (8,2%) de cazuri.

## Discuții

Rezultatele studiului au demonstrat gravitatea situației epidemiologice în municipiul Chișinău, ca o particularitate integrantă a poverii sănătății publice naționale [12]. Aproximativ o jumătate din cohortă a fost concentrată în sectorul Botanica și satele suburbane, ca fiind cele mai populate regiuni. Faptul că toți pacienții au fost cetățeni ai RM, a demonstrat absența intervențiilor de screening al migranților și refugiaților veniți de peste hotare, luând în considerație faptul că acestea constituie subpopulațiile cele mai afectate [8].

Bărbații au fost de trei ori mai afectați decât femeile. Deoarece vârsta majorității pacienților a fost tânără, este prejudiciată populația economic și reproductiv activă. Rezultate similare au fost obținute în numeroase studii [13-16]. Evaluarea statistică a particularităților sociale și economice ale pacienților înregistrați în Chișinău a stabilit câteva grupuri cu risc sporit: grupuri sociale cu anumite particularități (absența poliței de asigurare, șomajul, condițiile precare de viață), grupuri cu risc biologic (vârsta cu risc ftiziogen, imunosupresia secundară coinfecției TB-HIV, diabetului zaharat, tratamentul imunosupresiv sau deprinderilor nocive), grupuri cu risc epidemiologic (pacienți cu contact tuberculos, migranți, persoane cu istoric de detenție) și alte grupuri minore.

Sistemul medical din RM este bazat pe mecanismul asigurării medicale [7]. Aproximativ o jumătate din cohortă a fost formată din pacienți cu statut de persoană neasigurată și economic vulnerabilă, ce a contribuit la reducerea accesibilității îngrijirilor medicale. În consecință, o jumătate din cohortă a fost depistată ca fiind simptomatică și fiecare a patra persoană s-a adresat pentru spitalizare în SMFP, evitând asistența medicală primară. Un pericol important îl reprezintă pacienții diagnosticați cu tuberculoză după deces. Doar a cincea parte din cohortă a fost diagnosticată în cadrul screening-ului grupurilor cu risc sporit, stabilite conform standardelor naționale.

patient. After loss to follow-up, only each tenth patient was recovered; only 39 (6.1%) of patients were repeatedly treated after a therapeutic failure.

It was established that, most of the cases were of pulmonary tuberculosis – 638 (95.5%), followed by the extrapulmonary tuberculosis – 49 (7.3%) cases and generalized tuberculosis in 1 (0.15%) case. Among extrapulmonary forms ( $n=49$ ) predominated pleurisy (without pulmonary localization) – in 13 (26.5%) patients, followed by meningitis – in 9 (18.4%) cases, tuberculosis of bones – in 2 (4.1%) cases, tuberculosis of the lymph nodes – in 3 (6.1%) cases and other localizations were established in 3 (6.1%) cases.

Patients treated for drug susceptible tuberculosis were hospitalized in average for 2 months in MHPH. Major drug adverse reactions were established in 9 (1.4%) cases. Treatment outcome was established as treatment success in 433 (64.8%) patients. A high proportion of patients was lost to follow-up 55 (8.2%) cases.

## Discussion

The results of the study established the epidemiological dangerous situation of tuberculosis in Chisinau city, as an integrative particularity of the national public health burden [12]. Almost one half of the cohort is concentrated in Botanica sector and surrounding villages, as being the most overcrowded urban areas. The fact that all the patients are Moldovan citizens demonstrates the lack of interventions for screening of migrants and refugees came from abroad, considering that they are the most of affected subgroups [8].

Men were three times more affected than women, that in association with the highest proportion of individuals from early and adulthood age will contribute to the decreasing of the Moldovan population, especially of economical and reproductive active groups. Similar results were established in a lot of studies [13-16]. Statistical assessment of the social and economical features of the patients registered in Chisinau identified several high risk groups: social risk groups with specific features (lack of insurance, unemployment, poor living conditions); biological risk groups (age with phtysiogenic risk, medical conditions that suppresses the immune response like HIV co-infection, diabetes, and chronic immune suppressive treatment, harmful habits), epidemiological risk groups (patients with infectious contact, migrants and persons with history of detention) and other minor groups.

The Moldovan health care system is based on the health insurance mechanisms [7]. Almost one half of the cohort was uninsured and economical vulnerable, which contributed to decreasing of the health care accessibility. In consequence, one half of the cohort was detected as symptomatic patients and every fourth came to the specialized hospital avoiding primary referral units. An important danger is represented by patients that were diagnosed with TB after death. Only one fifth of the cohort was diagnosed by screening of high risk groups, established according to national standards.

Exposed risk factors contributed to the obtaining of the microscopic positive results for acid-fast-bacilli at one third



Factorii menționați au contribuit la obținerea examenului microscopic pozitiv pentru identificarea bacililor acido-alcool-rezistenți la o treime din cohortă, acestea reprezentând cel mai mare pericol epidemiologic pentru populația sănătoasă. Evaluând particularitățile paraclinice, s-a constatat că ponderea majoritară a reprezentat-o tuberculoza pulmonară, unde cazurile cu destrucții parenchimotoase au fost observate la fiecare al doilea pacient. Pentru evaluarea rezultatului final al bolii, s-a apreciat o rată înaltă a cazurilor anterior tratate, fapt ce demonstrează calitatea slabă a tratamentului și persistența factorilor de risc la pacienții selectați. Rezultate similare sunt obținute în cercetările efectuate în țările cu povară înaltă a tuberculozei [5]. Succesul terapeutic a fost obținut, așadar, într-o rată mult inferioară față de cea recomandată de OMS. Fiecare al doilea pacient a evoluat nesatisfăcător, demonstrând o calitate joasă a serviciilor centrate pe pacient.

Promovarea sănătății, informarea și educarea privind reducerea riscului de (re)îmbolnăvire este indicată anume pentru persoanele social și economic vulnerabile, pacienții comorbizi, persoanele migrante și consumatorii de alcool. Luând în considerație faptele expuse, sursele mass-media ar trebui să promoveze mesajul în populația generală că serviciile medicale specializate sunt gratuite pentru toți cetățenii din Republica Moldova, indiferent de statutul economic sau de cel de asigurat, iar accesibilitatea la toate metodele de diagnostic și tratament al tuberculozei este completă. Informarea și educarea pentru reducerea riscurilor sunt cele mai importante intervenții de prevenție și depistare precoce a tuberculozei, ce necesită a fi realizată de către sectorul civic și colaboratorii asistenței medicale primare.

### Concluzii

1) Studiul a demonstrat persistența unei situații epidemiologice grave la nivel municipal, cauzată de activitățile preventive insuficiente și screening-ul incomplet al grupurilor de risc.

2) Contingentele cu risc sporit sunt persoanele social vulnerabile, fără poliță de asigurare, de vârstă fiziogenică, cu comorbidități și deprinderi nocive. Un risc mai redus îl prezintă cei care au contactat cu persoane bolnave de tuberculoză, migranții și foștii deținuți.

3) Factorii de risc au contribuit la depistarea tardivă a fiecărui al doilea bolnav cu forme severe de TB, cu spută microscopic pozitivă la fiecare al treilea și drog-rezistență la fiecare al cincilea.

4) Rata mică a pacienților cu succes terapeutic a fost asociată cu o pondere sporită a celor decedați pe parcursul tratamentului și a celor pierduți din supraveghere, demonstrându-se, astfel, lipsa intervențiilor centrate pe pacient.

5) Suportul comunitar este important pentru educarea și informarea grupurilor de risc menționate, pentru creșterea gradului lor de conștientizare a problemei.

### Declarația privind conflictul de interese

Autorul declară lipsa oricărui conflict de interese, financiare sau nefinanciare.

of the cohort, these patients representing the highest epidemiological danger for the healthy population. Assessing the laboratory features of tuberculosis, it was established that the highest proportion is represented by pulmonary tuberculosis and cases with parenchymal destructions constituted every second case. For the establishment of the final disease outcome, it was revealed a high rate of previously treated cases, which demonstrated the poor treatment quality and the persistence of the high risks among selected patients. Similar results were obtained in researches performed in high tuberculosis burdened countries [5]. The treatment success was considerably lower than the one recommended by WHO. Each second patient had a poor outcome, demonstrating the low quality of patient-centered care.

Health promotion, informing and educating population about risk reduction of (re)contacting tuberculosis in indicated mostly in persons from economically and socially vulnerable groups, comorbid patients, migrants and alcohol abusers. Considering exposed results, mass media must aware the general population that specialized health care is free of charge for all Moldovan patients regardless of their health insurance and economic status, and there is full accessibility to all diagnostic methods and anti-tuberculosis treatment. Information and education for risk reduction are the most important interventions for prevention and early detection and must be performed by the civil society and primary health care staff.

### Conclusions

1) Research results demonstrated the persistence of an epidemiological endangered situation at the municipal level due to low activities for prevention and incomplete screening of high risk groups.

2) Groups with the highest risks for developing TB were constituted by social vulnerable persons, without insurance, of physiogenic risk age, with comorbidities and harmful habits. Lower risks are attributed to people that contacted with sick people, migrants, persons with history of detention.

3) Risk factors contributed to the late detections of the each second patient, with severe forms of TB, microscopic positive tests in each third and drug-resistance in each fifth patient.

4) The low rate of the patients with treatment success was associated with a high rate of died patients and by those who were lost to follow-up, demonstrating the lack of patient centered interventions and the standard approach.

5) Community support is important for education and information of social risk groups mentioned, and for improving awareness regarding the problem.

### Declaration of conflicting interests

No financial or non-financial conflicting interests.

## Referințe / references

1. Raviglione M., Krech R. Tuberculosis: still a social disease. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2011; 15 (2): S6-S8.
2. Aveyard H. Literature review in health and social care: a practical guide. McGraw-Hill, 2010.
3. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva, 2010.
4. World Health Organization Global tuberculosis report. Geneva, 2017.
5. World Health Organization. Use of high burden country lists in TB by WHO in the post-2015 era. Geneva, 2015.
6. World Health Organization Global report for research on infectious diseases of poverty. WHO poverty related morbidities. Geneva, 2012.
7. Bivol S., Turcanu Gh., Mosneaga A. *et al.* Barriers and facilitating factors in access to health services in the Republic of Moldova. Chisinau, 2012: 139.
8. World Health Organization Systematic screening for active tuberculosis. Principles and recommendations. Geneva, 2013.
9. United Nations. Transforming our world. The 2013 agenda for sustainable development.
10. World Health Organization. The End TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis, prevention, care and control after 2015. Geneva, 2015.
11. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. Geneva, 2017.
12. Centrul Național de Management în Sanatate [National Centre for Health Management]. Indicatori preliminari privind sănătatea populației și rezultatul activității instituțiilor medico-sanitare [Preliminary indices about the health of the population and results of the medical sanitary institutions. Chisinau, 2017].
13. Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A., Malic A., Paladi C. Social features of patients with pulmonary tuberculosis. *Туберкулез, легеневи хвороби, ВЛ-инфекция*. Киев, 2016; 2 (25): 36-40.
14. Murray C., Ortblad K., Guinovart C. *et al.* Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9947): 1005-1070.
15. Jenkins H., Ciobanu A., Plesca V. *et al.* Risk factors and timing of default from treatment for non-MDR TB in Moldova. *Inter. J. Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013; 17 (3): 373-380.
16. Rasanathan K., Sivasankara K., Jaramillo E. *et al.* The social determinants of health: key to global tuberculosis control. *Inter. Journal Tuberculosis Lung Diseases*, 2011; suppl. 2: 30-36.
17. Shivani C., Sharma N., Joshi K. *et al.* Resurrecting social infrastructure as a determinant of urban tuberculosis control in India. *Health Research Policy and Systems*, 2014.

ARTICOL DE CERCETARE

## Impactul sindromului de apnee obstructivă în somn asupra bronhopneumopatiei cronice obstructive: studiu prospectiv, consecutiv

Alexandru Corlăteanu<sup>1\*</sup>, Victoria Sîrcu<sup>1</sup>, Victor Botnaru<sup>1</sup>, Serghei Covanțev<sup>1</sup>, Serghei Șandru<sup>2</sup>, Serghei Cobălețchi<sup>2</sup>, Nikolaos Siafakas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Universitatea de Medicină din Creta, Creta, Grecia.

Data primirii manuscrisului: 23.09.2017

Data acceptării spre publicare: 28.11.2017

### Autor corespondent:

Alexandru Corlăteanu, dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: alexandru\_corlăteanu@yahoo.com

### Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Este studiată insuficient coexistența sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) cu bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) în termeni de prevalență, spectru și frecvență de complicații, riscuri pentru sănătate și impact asupra calității vieții pacienților.

### Ipoteza de cercetare

Anumiți parametri clinico-demografici sau proveniți din examenul polisomnografic nocturn pot avea valoare predictivă semnificativă pentru sindromul overlap, indus de asocierea apneei obstructive în somn la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost constatat că un indice al masei corporale sporit și un scor de somnolență Epworth înalt au valoare predictivă semnificativă pentru asocierea SAOS la BPOC.

### Rezumat

**Introducere.** Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) sunt afecțiuni respiratorii frecvent întâlnite, asociate cu mor-

RESEARCH ARTICLE

## Impact of obstructive sleep apnea on chronic obstructive pulmonary disease: prospective, consecutive study

Alexandru Corlăteanu<sup>1\*</sup>, Victoria Sîrcu<sup>1</sup>, Victor Botnaru<sup>1</sup>, Serghei Covanțev<sup>1</sup>, Serghei Sandru<sup>2</sup>, Serghei Cobălețchi<sup>2</sup>, Nikolaos Siafakas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Division of Pneumology and Allergology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 "Valeriu Ghereg", Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>University of Crete Medical School, Crete, Greece.

Manuscript received on: 23.09.2017

Accepted for publication: 28.11.2017

### Corresponding author:

Alexandru Corlăteanu, PhD, assoc. prof.

Division of Pneumology and Allergology

Department of Internal Medicine

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: alexandru\_corlăteanu@yahoo.com

### What is not known yet, about the topic

Coexistent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obstructive sleep apnea (OSA) are insufficiently studied in terms of prevalence, frequency and spectrum of complications, health risks and impact on quality of life.

### Research hypothesis

Certain clinical and demographic parameters or data obtained from nocturnal polysomnography can have significant predictive value for overlap syndrome, induced by coexistent obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease.

### Article's added novelty on this scientific topic

It was established that increased body mass index and high Epworth sleepiness score have significant predictive value for coexistent OSA and COPD.

### Abstract

**Introduction.** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are common respiratory diseases, associated with significant morbid-

biditate semnificativă. Aceste patologii coexistă frecvent, iar sindromul overlap este asociat cu hipoxemii și hipercapnii mai accentuate decât la pacienții cu BPOC sau SASO izolate. Puțin se cunoaște despre predictorii posibili ai sindromului overlap și despre asocierea lor cu diferite comorbidități. Scopul acestui studiu a fost de a identifica predictorii posibili ai overlap-sindromului la pacienții cu BPOC.

**Material și metode.** Studiu prospectiv, care a înrolat 42 de pacienți consecutivi cu BPOC și SASO. Au fost analizate date despre vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), statutul de fumător, scala de somnolență Epworth, testele de evaluare a BPOC și spirometria. Participanții au beneficiat de poligrafie nocturnă. Rezultate exprimate drept medie aritmetică  $\pm$  deviere standard, număr absolut (procentaj), interval de încredere de 95% a mediei (95%CI). Teste statistice aplicate: testul de corelare Pearson, testul T (pentru a analiza parametrii care rezultă din estimarea modelului de regresie liniară). Un  $p < 0,05$  a fost considerat ca fiind semnificativ.

**Rezultate.** Vârsta medie a fost de  $54,7 \pm 11,2$  de ani, 80% bărbați și 20% femei. IMC mediu a fost de  $37,6 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>; 30/42 de pacienți au fost cu obezitate, 29/42 – cu hipertensiune arterială, 9/42 – cu diabet zaharat tip 2. Analiza de regresie în trepte arată că IMC și scorul scalei de somnolență Epworth sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienții cu BPOC.

**Concluzii.** Un IMC sporit și un scor înalt al scalei de somnolență Epworth par a fi predictorii ai sindromului overlap (SASO asociat la BPOC). Pacienții cu overlap sindrom (SASO asociat la BPOC) pot fi mai des afectați de obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat.

**Cuvinte cheie:** apnee obstructivă în somn, BPOC, sindrom overlap.

## Introducere

Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) este definită ca o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, fiind caracterizată prin simptome respiratorii persistente și prin limitarea fluxului de aer, secundar modificărilor în căile respiratorii și/sau alveole, care sunt cauzate, de obicei, de o expunere semnificativă la particule sau gaze nocive. Afecțiunea, în prezent, constituie cea de a patra cauză principală de deces la nivel mondial și se preconizează că va deveni a treia cauză principală de deces până în anul 2020 [1].

Din 1990 până în 2015, prevalența BPOC a crescut cu 44,2%, iar în 2015 s-a majorat cu 2,6% din anii de viață global ajustați la dizabilitate [2]. Cu toate că prima menționare a emfizemului datează încă din secolul XVII (anul 1679, de către Bonet) și prima definiție a BPOC a fost formulată pe la mijlocul secolului trecut (în cadrul Simpozionului CIBA Guest, în 1959 și, apoi, de către Comitetul American al Societății Toracice a Standardelor de Diagnostic, în 1962), rămân multe de studiat despre această boală [3]. Deși definiția și criteriile BPOC au evoluat mult în anii precedenți, totuși, mai există multe aspecte neelucidate. Faptul că BPOC pare să aibă mai multe fenoti-

ty, worldwide. They frequently co-exist and the overlap syndrome is associated with greater hypoxia and hypercapnia in comparison with COPD or OSAS alone. Little is known about the possible predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities. The aim of this study was to investigate the possible predictors of the overlap syndrome in COPD patients.

**Material and methods.** Forty two consecutive patients with COPD and OSAS were enrolled into the prospective study. Information on age, gender, body mass index (BMI), smoking status, Epworth sleepiness scale (ESS), COPD assessment test was collected and a spirometry was performed. Participants underwent a nocturnal polysomnography. The results are expressed as arithmetical mean values  $\pm$  standard deviation, absolute number (percentage), 95% confidence interval (95%CI). Statistical tests applied: Pearson correlation test, T test (in order to analyze parameters that result from estimation of linear regression). A  $p$  value less than 0.05 was considered significant.

**Results.** Mean age was  $54.7 \pm 11.2$  years, 80% males and 20% females. The mean BMI was  $37.6 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>. Out of 42 patients – 30 patients had obesity (72%), 29 patients had hypertension (70%), 9 patients had type 2 diabetes (22%). The forward stepwise regression analysis shows that BMI and Epworth Sleepiness Scale score are the important predictors of obstructive sleep apnea in COPD patients.

**Conclusion.** Increased BMI and Epworth Sleepiness Scale score seem to be predictors of the overlap syndrome. The most common comorbidities of the overlap syndrome (OSAS and COPD) are obesity, hypertension and diabetes.

**Key words:** obstructive sleep apnea, COPD, overlap syndrome.

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined as a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases. It is also currently the 4<sup>th</sup> leading cause of death worldwide and predicted to be the 3<sup>rd</sup> leading cause of death by 2020 [1].

From 1990 to 2015, the prevalence of COPD increased by 44.2% and in 2015 the raise was of 2.6% of global disability-adjusted life years [2]. Even though that the first mentioning of emphysema can be found late in the XVII century (1679 by Bonet) and the first definition of COPD itself was defined in the previous century (during the CIBA Guest Symposium in 1959 and the American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards in 1962) there is still much to learn about this disease [3]. The definition and the criteria of COPD although have evolved during the previous years, but still many questions among the healthcare providers are raised. The fact that COPD seems to have several different phenotypes complicates the existing problem and its management [4].



puri diferite, complică și mai mult problema existentă și managementul acesteia [4].

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) este o afecțiune relativ nouă, care are un impact social, medical și economic major. În majoritatea cazurilor, SASO este, deocamdată, subdiagnosticată la populație [5]. Chiar dacă SASO este o afecțiune separată, ea se poate suprapune frecvent cu BPOC.

Cele două afecțiuni coexistă la aproximativ 1% din populația adultă. Se pare că riscul de a dezvolta SASO la pacienții cu BPOC este similar cu cel din populația generală. Această suprapunere face ca afecțiunea să fie și mai complicată în ceea ce privește evaluarea, managementul și prevenirea comorbidităților și a complicațiilor ei [6].

O mai bună înțelegere a factorilor care stau la baza dezvoltării SASO la pacienții cu BPOC poate îmbunătăți managementul bolii, cu rezultate mai bune în ceea ce privește calitatea vieții legate de sănătate și a evoluției comorbidităților. Scopul acestui studiu a fost de a identifica predictorii posibili ai overlap-ului SASO la pacienții cu BPOC.

### Material si metode

Studiul, de tip prospectiv, a inclus 42 de pacienți consecutivi, diagnosticați cu BPOC și SASO. Au fost colectate informații privind vârsta, sexul, indicele de masă corporală (IMC), statutul de fumător, scala de somnolență Epworth (ESS), testul de evaluare a BPOC și a fost efectuată spirometria. Toți participanții au beneficiat de poligrafie nocturnă (*SOMNO Lab, Weinmann, Germania*).

Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (proces verbal nr. 39/44 din 28.05.2015). Toți participanții au semnat un acord informat scris.

BPOC a fost diagnosticată conform criteriilor strategiei globale pentru BPOC (l. engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*).

SASO a fost diagnosticat în baza poligrafiei nocturne; indexul de apnee-hipopnee (AHI) >5 evenimente pe oră a fost considerat drept criteriu de diagnostic pozitiv.

Prelucrarea datelor a fost realizată, utilizând *Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 (Statsoft Inc)* și *SPSS 16.0 (SPSS Inc)*. Rezultatele au fost exprimate drept medie aritmetică ± deviere standard, număr absolut (procentaj), interval de încredere de 95% a mediei (95%CI). Corelația variabilelor a fost estimată prin testul Pearson (în cazul distribuției normale a seriilor de date). Testul T a fost utilizat pentru a analiza parametrii care rezultă din estimarea modelului de regresie liniară; modelul statistic a fost validat, folosind coeficientul de determinare ( $R^2$ ). În toate analizele, valorile  $p < 0,05$  au fost considerate ca fiind semnificative.

### Rezultate

În studiu au fost înrolați 42 de pacienți cu BPOC cu o vârstă medie de  $54,7 \pm 11,2$  ani (80% – bărbați și 20% – femei). Valoarea medie a IMC a fost de  $37,6 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>. Comorbiditățile pacienților înrolați au fost: la 30 (71,4%) – obezitate, la

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a relatively new medical condition which has a major social, medical and economic impact; and still is largely underdiagnosed in the population [5]. Even though that OSAS represents a separate entity, this can frequently overlap with COPD.

The two disorders coexist in approximately 1% of adult population and seems that the risk of developing OSAS in COPD patients is similar to the general population. This overlap makes the condition even more complicated in terms of assessment, management and prevention of comorbidities and complications [6].

Better understanding of the underlying factors for developing OSAS in COPD patients can improve the management of the disease with better outcomes in terms of health-related quality of life, comorbidities, and overall health. The aim of this study was to investigate the possible predictors of the overlap syndrome in COPD patients.

### Material and methods

The prospective-type study included 42 consecutive patients with COPD and OSAS. Information on age, gender, body mass index (BMI), smoking status, Epworth sleepiness scale (ESS), COPD assessment test was collected and a spirometry was performed. All participants underwent a nocturnal polysomnography (*SOMNO Lab, Weinmann, Germany*).

The protocol of this study was approved by Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova (minutes no. 39/44 from 28.05 2015), and written informed consent was obtained from all of the patients.

COPD was diagnosed based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 guidelines.

OSAS was diagnosed based on nocturnal polysomnography and an apnea-hypopnea index (AHI) score >5 events per hour was considered to be the diagnostic criteria for OSAS.

Data processing was done using *Microsoft Excel 2010, Statistica 6.0 (Statsoft Inc)* and *SPSS 16.0 (SPSS Inc)*. The results were expressed as mean ± standard deviation or as an absolute number (percentage). The correlation analysis of the variables was performed with the use of Pearsons test (when the variables were normally distributed). T-test was used to analyze the parameters resulting from the estimation of the linear regression model; the statistical model was validated using the coefficient of determination (R square). In all the analyses,  $p$  values less than 0.05 were considered significant.

### Results

We enrolled 42 COPD patients with a mean age of  $54.7 \pm 11.2$  years, 80% males and 20% females. The mean BMI was  $37.6 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>. There were 30 (71.4%) patients with obesity, 29 (69.0%) patients with hypertension, 9 patients (21.4%) with type 2 diabetes, 5 (11.9%) with atrial fibrillation, 3 (7.1%) with pulmonary hypertension and 3 (7.1%) with heart failure. Out of the 42 patients, 8 (19.9%) had metabolic syndrome.

The mean index value of the Epworth scale was  $9.0 \pm 3.9$

29 (69,0%) – hipertensiune arterială, la 9 (21,4%) – diabet zaharat tip II, la 5 (11,9%) – fibrilație atrială, la 3 (7,1%) – hipertensiune pulmonară și la 3 (7,1%) – insuficiență cardiacă. Dintre cei 42 de pacienți, 8 (19,9%) aveau sindrom metabolic.

Valoarea medie a scorului scalei de somnolență Epworth

points. According to the survey, 35% of patients suffered from excessive daytime sleepiness. The mean AHI (apnea-hypopnea index) value was  $40.9 \pm 27.6$  events per hour, the mean duration of sleep apnea was  $21.5 \pm 7.0$  seconds, and the mean index of desaturation (DI) was  $36.7 \pm 26.6$  events per hour. Other

**Tabelul 1.** Caracteristicile somnului la pacienții cu sindromul de apnee obstructivă în somn și BPOC.

**Table 1.** Characteristics of sleep in patients with obstructive sleep apnea and COPD.

AHI, epo / eph	40,9±27,6 (95%CI = 22,7 – 35,2)
AI, epo / eph	31,5±27,8 (95%CI = 22,8 – 35,5)
IH, epo / eph	11,5±14,6 (95%CI = 12,0 – 18,8)
Cea mai lungă apnee, s	
Longest apnea, s	72,6±36,5 (95%CI = 29,9 – 46,7)
oAHI, epo / eph	35,7±26,5 (95%CI = 21,8 – 33,8)
Durata medie a apneei, s	
Mean apnea duration, s	21,5±7,0 (95%CI = 5,7 – 8,9)
cAHI, epo / eph	2,3±4,6 (95%CI = 3,7 – 5,8)
ID, epo	
DI, eph	36,7±26,9 (95%CI = 22,1 – 34,3)
SpO <sub>2</sub> min, %	68,2±15,1 (95%CI = 12,4 – 19,2)
SpO <sub>2</sub> medie nocturnă, %	
SpO <sub>2</sub> nocturnal mean, %	86,8±14,4 (95%CI = 11,8 – 18,3)
FCC medie, bpm	
Mean pulse rate, bpm	70,1±11,4 (95%CI = 9,3 – 14,5)

*Notă:* AHI – indexul de apnee hipopnee; AI – indexul de apnee; HI – indexul de hipopnee; oAHI – indexul de apnee / hipopnee obstructive; cAHI – indexul de apnee / hipopnee centrale; ID – indexul de desaturare; SpO<sub>2</sub> – saturația hemoglobinei în O<sub>2</sub>; epo – evenimente pe oră; bpm – bătăi pe minut. Datele sunt prezentate sub formă de medie ± deviere standard (interval de încredere a mediei de 95%).

*Note:* AHI – apnea-hypopnea index; AI – apnea index; HI – hypopnea index; oAHI – obstructive apnea-hypopnea index; cAHI – central apnea-hypopnea index; DI – desaturation index; SpO<sub>2</sub> – hemoglobin saturation with O<sub>2</sub>; eph – events per hour; bpm – beats per minute. Data are presented in mean values and standard deviation (confidence interval 95%).

**Tabelul 2.** Corelațiile între unele variabile.

**Table 2.** Correlation between some variables.

	AHI	Cea mai lungă apnee Longest apnea	oAHI	Durata medie a apneei Apnea mean duration	cAHI	Indexul de desaturare Desaturation index	SpO <sub>2</sub> medie Mean SpO <sub>2</sub>	Sindrom metabolic Metabolic syndrome
AHI		0,71	0,99	ns	ns	0,90	ns	ns
Cea mai lungă apnee Longest apnea	0,71		0,72	0,69	ns	0,69	ns	ns
oAHI	0,99	0,72		ns	ns	0,91	ns	ns
Durata medie a apneei Apnea mean duration	ns	0,69	0,51		ns	ns	ns	ns
cAHI	ns	ns	ns	ns		-0,64	ns	0,78
Indexul de desaturare Desaturation index	0,90	0,69	0,91	ns	-0,64		-0,68	ns
SpO <sub>2</sub> medie Mean SpO <sub>2</sub>	ns	ns	ns	ns	ns	-0,68		ns
Sindrom metabolic Metabolic syndrome	ns	ns	ns	ns	0,78	ns	ns	

*Notă:* AHI – indexul de apnee hipopnee; oAHI – indexul de apnee / hipopnee obstructive; cAHI – indexul de apnee / hipopnee centrale; SpO<sub>2</sub> – saturația hemoglobinei în O<sub>2</sub>; ns – statistic nesemnificativ ( $p > 0,05$ ).

*Note:* AHI – apnea-hypopnea index; oAHI – obstructive apnea-hypopnea index; cAHI – central apnea-hypopnea index; SpO<sub>2</sub> – hemoglobin saturation with O<sub>2</sub>; ns – statistically not significant ( $p > 0.05$ ).

**Tabelul 3.** Rezultatele analizei multivariate în evidențierea predictorilor severității SAOS.**Table 3.** Results of multivariate analysis in pointing out of predictive factors of OSAS.

	Beta	SE	B	SE	-95%	95%	R <sup>2</sup>	t	p
Interceptor			37,9	4,4	29,2	46,8		8,6	0
IMC, kg/m <sup>2</sup>									
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0,26	0,12	1,4	0,6	0,1	2,6	0,29	2,2	0,02
Scorul Epworth									
Epworth score	0,3	0,12	3,3	1,3	0,7	5,97	0,06	2,5	0,01

Total R<sup>2</sup>=0,35

a fost de 9,0±3,9 puncte. Potrivit studiului, 35% dintre pacienți aveau o somnolență excesivă în timpul zilei. Valoarea medie AHI (indexului apnee-hipopnee) a fost de 40,9±27,6 evenimente pe oră; durata medie a apneei de somn a fost de 21,5±7,0 secunde, iar indexul mediu de desaturare (ID) a fost de 36,7±26,6 desaturări pe oră. Alte caracteristici de somn ale pacienților cu BPOC și SASO sunt prezentate în Tabelul 1.

La pacienții cu SASO și BPOC, AHI a corelat pozitiv cu cea mai lungă apnee ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), indicele de desaturare ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ) și negativ - cu sforăitul ( $r=-0,72$ ,  $p<0,05$ ) (Tabelul 2). AHI centrală a corelat pozitiv cu sforăitul ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ), cu sindromul metabolic ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) și negativ - cu indicele de desaturare ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ).

Analiza de regresie în trepte (Tabelul 3) arată că scorul IMC și scorul scalei de somnolență Epworth sunt predictorii importanți ai severității sindromului de apnee în somn tip obstructiv la pacienții cu BPOC.

### Discuții

SASO și BPOC sunt afecțiuni cu un risc crescut pentru comorbidități cardio-metabolice și complicații ulterioare [7, 8]. Apneea de somn este asociată semnificativ cu vârsta înaintată, șomajul, astmul bronșic, BPOC, diabetul zaharat, hipercolesterolemie, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, angină, depresie, tulburarea de stress post-traumatic, anxietatea, schizofrenia, supraponderabilitatea/obezitatea, fumatul și consumul crescut de alcool [9].

Lista comorbidităților în BPOC nu este mai mică și include: oboseala mușchilor scheletici, cașexia, cancerul pulmonar (microcelular sau non-microcelular), hipertensiunea pulmonară, boala cardiacă ischemică, hiperlipidemia, insuficiența cardiacă congestivă, anemia normocitară, diabetul zaharat, sindromul metabolic, osteoporoza, apneea obstructivă de somn, depresia și artrita [8].

Deși riscul SASO este considerat același pentru pacienții cu BPOC, studiile recente demonstrează o prevalență mai mare a SASO la pacienții cu BPOC, în special, BPOC moderată până la severă și, de asemenea, la pacienții cu exacerbare a BPOC [10-12].

SASO este extrem de răspândit (65,9%) la pacienții cu BPOC moderat și sever. De asemenea, calitatea somnului este deteriorată în rândul grupului respectiv. Acești pacienți prezintă, mai frecvent, tulburări respiratorii în timpul somnului

sleep characteristics of the patients with COPD and OSAS are presented in Table 1.

In patients with OSAS and COPD, AHI correlated positively with the longest apnea ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), oxygen desaturation index ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ) and negatively with snoring ( $r=-0,72$ ,  $p<0,05$ ) (Table 2). Central AHI correlated positively with snoring ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ), metabolic syndrome ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) and negatively with desaturation index ( $r=-0,64$ ,  $p<0,05$ ).

The forward stepwise regression analysis (Table 3) shows that BMI and Epworth Sleepiness Scale score are important predictors of severity of obstructive sleep apnea in COPD patients.

### Discussion

OSAS and COPD are both conditions with and increased risk for cardio-metabolic comorbidities and later complications [7, 8]. Sleep apnea is significantly associated with elder age, unemployment, asthma, COPD, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, heart attack, heart failure, angina, depression, post-traumatic stress disorder, anxiety disorders, schizophrenia, overweight/obesity, smoking, and high alcohol consumption [9].

The list of comorbidities in COPD is not smaller and includes skeletal muscle wasting, cachexia, lung cancer (small cell or non-small cell), pulmonary hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, congestive heart failure, normocytic anemia, diabetes, metabolic syndrome, osteoporosis, obstructive sleep apnea, depression, and arthritis [8].

Although the risk of OSAS is considered the same for COPD patients, recent studies demonstrate a higher prevalence of OSAS in COPD patients especially moderate to severe COPD and among COPD patients with exacerbation [10-12].

OSAS is highly prevalent (65.9%) in patients with moderate to severe COPD. Sleep quality is also poor among this selected group. These patients have greater than expected sleep-disordered breathing during sleep, which could be an important contributory factor to morbidity and mortality [10].

Patients with obstructive lung diseases (asthma and COPD) have a higher body mass index (BMI) and larger neck circumference than control group ( $p<0,01$ ). There was no correlation between FEV(1) percent predicted and total apnea-hypopnea index (AHI), oxygen desaturation index, percent time spent below oxygen saturation 90%, and mean oxygen saturation

– un fapt contributiv, potențial important, la morbiditate și mortalitate [10].

Pacienții cu patologii pulmonare obstructive (astm și BPOC) au avut un indice de masă corporală mai mare (IMC) și o circumferință mai mare a gâtului, decât lotul de control ( $p < 0,01$ ). Nu a existat nicio corelație dintre VEMS-ul prezis și indexul de apnee-hipopnee (AHI), indexul de desaturare a oxigenului, procentul timpului petrecut cu saturația hemoglobinei sub 90% și saturația medie a hemoglobinei, la analiza de regresie multiplă. Prevalența ridicată a SASO la pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive pare să fie cauzată de obezitate, iar funcția pulmonară redusă nu este un factor de risc independent pentru OSA [13].

Acest lucru poate fi, de asemenea, important pentru exacerbarea BPOC. În unul dintre studii, la 51,4% dintre subiecți cu examen poligrafic, indexul de apnee-hipopnee (AHI)  $\geq 5$  a indicat prezența SAOS. Valoarea AHI și, astfel, severitatea tulburărilor de somn, a corelat cu clasa scorului Mallampati, prezența sforăitului, dar și cu apneea, boala coronariană, diabetul zaharat în antecedentele pacientului, statura, indicele de masă corporală, circumferințele gâtului, taliei și șoldului, cu scorul de somnolență Epworth [11].

Depistarea precoce și tratamentul SAOS la pacienții internați cu exacerbare de BPOC și complianți la terapia cu CPAP, a fost asociată cu reducerea ratelor de reinternare în spital la 6 luni și a vizitelor în secțiile de urgență. Prin urmare, screening-ul SASO la pacienții internați cu exacerbare a BPOC trebuie încurajat, pentru a reduce probabilitatea reinternării lor în spitale [14].

Un alt studiu demonstrează că predictorii pentru SASO în rândul pacienților cu BPOC pot fi diferiți de cei pentru SASO la populația generală. Interesant este faptul că, în studiul dat, sexul masculin, vârsta mai înaintată și circumferința mare a gâtului nu au fost asociate cu SASO. De asemenea, scala de somnolență Epworth și chestionarul STOP-Bang nu au fost asociate cu SASO în regresia logistică univariată. Din contra,  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $OR=3,94$ ;  $p=0,04$ ) și prezența de boli cardiovasculare ( $OR=5,06$ ;  $p=0,03$ ) au fost semnificativ asociate cu SASO [15].

Factorii de risc, de care depinde severitatea SASO, au fost: IMC, la cei cu SASO moderat și sever, în timp ce sexul masculin ( $OR=4,7$ ;  $95\%CI 2,1 - 10,6$ ) și vârsta ( $OR=1,1$ ;  $95\% CI 1,0 - 1,1$ ) – la cei cu forma ușoară. Într-un studiu populațional, efectuat în Coreea, 10,8% dintre pacienții cu SASO au prezentat un overlap-sindrom cu BPOC [12].

## Concluzii

Un IMC sporit și un scor înalt al scalei de somnolență Epworth par a fi predictorii ai sindromului overlap (SASO asociat la BPOC). Pacienții cu overlap sindrom (SASO asociat la BPOC) pot fi mai des afectați de obezitate, hipertensiune arterială și diabet zaharat.

## Contribuția autorilor

Întreținerea bazei de date (AC, VS, SC), proiectarea studiului (AC, VB, NS), colectarea datelor (AC, VS, SC), interpretarea

on multiple regression analysis. The high prevalence of OSA in patients with obstructive lung diseases appears to be due to obesity, and reduced pulmonary function is not an independent risk factor for OSA [13].

This may also be important for COPD exacerbation. In one of the studies 51.4% subjects with polysomnography examination, the apnea-hypopnea index (AHI)  $\geq 5$  indicated the presence of OSA. The AHI value, and thus the severity of the sleep disorder, correlated with the class of Mallampati score, presence of snoring, apnea, coronary disease, diabetes mellitus in patient's history, height, body mass index, neck, waist and hip circumferences, and the value of the Epworth sleepiness scale [11].

Early recognition and treatment of OSA in patients admitted with COPD exacerbation and compliant with CPAP therapy is associated with reduced 6-month hospital readmission rates and emergency room visits. Therefore screening for OSA in patients admitted with COPD exacerbation should be encouraged to help reduce hospital readmissions in this patient population [14].

Another study demonstrates that the predictors of OSA among patients with COPD may be distinct from OSA in the general population. Interestingly, in this study, male gender, older age, and large neck circumference were not associated with OSA. Also, Epworth Sleepiness Scale and the STOP-Bang questionnaire were not associated with OSA in univariate logistic regression. In contrast,  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $OR=3.94$ ,  $p=0.04$ ) and diagnosis of cardiovascular disease ( $OR=5.06$ ,  $p=0.03$ ) were significantly associated with OSA [15].

These risk factors although may depend on OSA severity, that is, BMI in those with moderate to severe OSA, whereas sex ( $OR=4.7$ ;  $95\%CI 2.1-10.6$ ) and age ( $OR=1.1$ ;  $95\%CI 1.0-1.1$ ) in those with mild OSA. In a population study from Korea, 10.8% of OSA patients had an overlap syndrome with COPD [12].

## Conclusions

High values of BMI and Epworth Sleepiness Scale score seem to be predictors of the overlap syndrome (OSAS and COPD). Patients with overlap syndrome (OSAS and COPD) may be more often affected by obesity, hypertension and diabetes.

## Authors' contribution:

Maintenance of database (AC, VS, SC), study designing (AC, VB, NS), data collection (AC, VS, SC), data interpretation and statistical analysis (AC, VS, SC), manuscript preparation (AC, VS, SC), critical review of manuscript (VB, NS, SS). Final version of manuscript was read and approved by all authors.

## Declaration of conflicting interests:

Authors declare no financial or non-financial conflicts of interest.



datelor și analiza statistică (AC, VS, SC), pregătirea manuscrisului, analiza critică a manuscrisului (VB, NS, SS). Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

### Declarația conflictului de interes

Autorii nu declară conflicte de interes financiare sau nefinanciare.

### Referințe / references

1. Vogelmeier C., Criner G., Martinez F. *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease, 2017 report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017; 195 (5): 557-582.
2. Soriano J. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2015. *Lancet Respir. Med.*, 2017; 5 (9): 691-706.
3. Petty T. The history of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2006; 1 (1): 3-14.
4. Siafakas N., Corlateanu A., Fouka E. Phenotyping before starting treatment in COPD? *COPD*, 2017; 14 (3): 367-374.
5. Al Lawati N., Patel S., Ayas N. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009; 51 (4) 285-293.
6. McNicholas W. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 180 (8): 692-700.
7. Hoyos C., Drager L., Patel S. OSA and cardiometabolic risk: what's the bottom line? *Respirology*, 2017; 22 (3): 420-429.
8. Corlateanu A., Covantev S., Mathioudakis A. *et al.* Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Investig.*, 2016; 54 (6): 387-396.
9. Senaratna C., English D., Currier D. *et al.* Sleep apnoea in Australian men: disease burden, co-morbidities, and correlates from the Australian longitudinal study on male health. *BMC Public Health*, 2016; 16 (Suppl. 3): 1029.
10. Soler X., Gaio E., Powell F. *et al.* High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015; 12 (8): 1219-1225.
11. Turcani P., Skrickova J., Pavlik T. *et al.* The prevalence of obstructive sleep apnea in patients hospitalized for COPD exacerbation. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 2015; 159 (3): 422-428.
12. Choi K., Thomas R., Kim J. *et al.* Overlap syndrome of COPD and OSA in Koreans. *Medicine (Baltimore)*, 2017; 96 (27): e7241.
13. Sharma B., Feinsilver S., Owens R. *et al.* Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. *Lung*, 2011; 189 (1): 37-41.
14. Konikkara J., Tavella R., Willes L. *et al.* Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission. *Hosp. Pract.*, 2016; 44 (1): 41-47.
15. Soler X., Liao S., Marin J. *et al.* Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS One*, 2017; 12 (5):



REVISTĂ SISTEMATIZATĂ DE LITERATURĂ

## Eficiența pregabalinei în calmarea durerii postoperatorii acute și în prevenirea tranziției durerii postoperatorii acute spre cea cronică: revistă sistematizată de literatură

Natalia Belii<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data recepționării manuscrisului: 05.04.2017

Data acceptării pentru publicare: 10.10.2017

**Autor corespondent:**

Natalia Belii, asistent universitar

*Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com*

SYSTEMATIC REVIEW

## Pregabalin efficacy in acute postoperative pain relief and prevention of transition from acute postoperative pain to chronic: a systematic literature review

Natalia Belii<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 05.04.2017

Accepted for publication on: 10.10.2017

**Corresponding author:**

Natalia Belii, assistant professor

*Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare si sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com*

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**

Sunt comunicate rezultate discordante referitor la capacitatea pregabalinei, administrate perioperator, de a influența calitatea analgeziei postoperatorii, rata de cronicizare a durerii, precum și reducerea consumului postanestezic de analgezice opioide.

**Ipoteza de cercetare**

Suplimentarea schemei de analgezie perioperatorie cu pregabalină ar influența intensitatea durerii postoperatorii, probabilitatea ei de persistență (cronicizare).

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Pregabalină este eficientă în reducerea intensității durerii postoperatorii, a consumului de analgezice opioide și a ratei de cronicizare a durerii postoperatorii în cazul prezenței componentului neuropat acut și dacă este utilizată în doze și durate lungi, inclusiv, preoperatoriu. Totuși, aceste rezultate sunt susținute de studii cu un scor Delfi redus.

**Rezumat**

**Introducere.** În ultimul timp, problema durerii postoperatorii persistente (DPOP) a devenit imperativă, raportându-se prevalențe între 10-55%. Pregabalină (PG) a fost propusă ca medicament de primă linie pentru prevenirea DPOP, însă studiile existente prezintă rezultate controversate.

**What is not known yet, about this topic**

There are reported discordant results regarding pregabalin capacity, if administered perioperative, to influence the quality of acute postoperative pain relief, prevalence of transition to chronic pain and reduction of opioid analgesics consumption in postanesthesia period.

**Research hypothesis**

Supplementing the perioperative analgesia scheme with pregabalin may influence the intensity of postoperative pain, its probability of persistence (chronicisation).

**Article's added novelty on this scientific topic**

Pregabalin is efficient in reducing the intensity of acute postoperative pain, reducing opioid analgesics consumption and prevalence of persistent postoperative pain in case if acute neuropathic component is present and the drug is used in long term doses, preoperatively inclusive. However, these results are supported by studies with a low Delphi scores.

**Abstract**

**Introduction.** Lately, the problem of persistent postoperative pain (PPOP) has become imperative, with reported incidence rates ranging from 10-55%. Pregabalin (PG) has been increasingly discussed as a first-line drug to prevent it, but the existent studies present controversial results.

**Material și metode.** A fost dată o căutare în *PubMed* și pe *clinicaltrials.gov* pentru studii clinice randomizate, care au investigat rolul preventiv al PG. Parametrul primar de rezultat a fost capacitatea PG de a preveni cronicizarea durerii postoperatorii (DPO) acute, evaluată prin prisma prevalenței DPOP la cel puțin 6 săptămâni postoperator. Parametri secundari cercetați au fost: intensitatea DPO acute, influența PG asupra consumului de analgezice în postoperator.

**Rezultate.** Au fost incluse 15 studii clinice (1157 de pacienți), dintre care 12 dublu-oarbe. Calitatea studiilor a fost evaluată cu ajutorul criteriilor Delphi. Eficiența PG în prevenirea DPOP a fost estimată în 12 din cele 15 studii analizate. Impactul PG asupra DPO acute a fost testat în 13 dintre studiile selectate, iar asupra DPO subacute – doar într-un singur studiu. Rezultatele obținute pot fi catalogate drept controversate, în funcție de tipul studiului, mărimea loturilor, de intervenția chirurgicală, luată drept model, cât și de începutul, dozarea și durata de administrare a PG.

**Concluzie.** Pentru un răspuns explicit asupra capacității PG de a preveni cronicizarea DPO, mai sunt necesare studii clinice suplimentare, pe loturi mai vaste, cu durate mai mari de administrare a schemelor de tratament. Pentru pacienții cunoscuți cu risc sporit de durere neuropată, în chirurgia programată, startul administrării PG ar trebui dat cu mult înainte de ziua intervenției.

**Cuvinte cheie:** pregabalină, durere postoperatorie persistentă, prevenire, revistă a literaturii.

## Introducere

Intervențiile chirurgicale se asociază cu durere postoperatorie (DPO) acută (de la moderată până la severă), care, în timp, poate persista și chiar croniciza. Durerea postoperatorie persistentă (DPOP) este definită ca durerea care persistă mai mult de 2 luni postoperator [1] și rămâne o problemă deocamdată nerecunoscută și departe de a fi rezolvată, raportându-se prevalențe între 10-55% [2].

Conform Biroului Național de Statistică, anual, în Republica Moldova, au loc peste 150.000 de intervenții chirurgicale. În Republica Moldova, prevalența DPOP la 3 și la 6 luni postoperatorii (cercetată pe modelul colecistectomiei laparoscopice și a hernioplastiei inghinale), este de 38,4%, dintre care, 18,5% dintre pacienți au acuzat o DPOP severă (>5 puncte pe Scorul Vizual Numeric, SVN). Un simplu calcul arată că anual, cca 57.600 de pacienți se vor alege cu DPOP, iar dintre ei, 10.650 vor suferi de o DPOP severă, tratamentul căreia este costisitor, de lungă durată și cu eficiență redusă.

Leziunea chirurgicală induce fenomenul de sensibilizare (centrală și periferică) și hiperalgezie secundară, care, în anumite circumstanțe, pot duce la DPOP. De-a lungul timpului, o serie de factori de risc (legați de pacient, de însăși actul chirurgical, de mediu) au fost presupuși și cercetați. Acești factori de risc se pot precipita în perioada perioperatorie (pre-, intra-, postoperator). Unul dintre cei mai consistenți factori este prezența și intensitatea durerii în preoperator, cât și intensitatea DPO acute. Leziunea chirurgicală, în asociere cu o serie de

**Material and methods.** We searched *PubMed* and *www.clinicaltrials.gov* for reports of randomized clinical trials which studied the effects of PG. The primary outcome was the efficacy of PG in preventing transit of acute postoperative pain (APOP) to chronic, evaluated by means of proportion of patients with PPOP at not earlier than 6 weeks postoperatively. The secondary outcomes were the intensity of APOP, postoperative analgesic consumption.

**Results.** It were included 15 clinical trials (CTs) (1157 patients), 12 of them double blinded and just one non randomized. Clinical studies quality was assessed with Delphi criteria list. PG efficacy was estimated in 12 from 15 of CTs. The impact of PG on APOP was tested in 13 of selected studies and on the subacute postoperative pain just in one CT. The obtained results may be categorized as controversial – different verdicts, both pro and contra- depending on the type of study, lot sizes, type of surgery; start, dosing and duration of PG administration.

**Conclusions.** Further clinical trials are needed for an explicit answer about PG's ability to prevent PPOP, may be with larger lots, with longer dosing schedules and, for elective surgery patients, known to be at risk of neuropathic pain – start point of PG administration should be long before the day of the intervention.

**Key words:** pregabalin, persistent postoperative pain, prevention, literature review.

## Introduction

Surgery is associated with acute postoperative pain (APOP) (moderate to severe), which, in time, may persist and lead to chronicisation. Persistent postoperative pain (PPOP) is defined as pain that persists for more than 2 months postoperatively [1] and still remains an unrecognized and far to be solved problem, with reported incidences between 10 and 55% [2].

According to the National Bureau of Statistics, each year more than 150,000 surgical interventions are performed in Republic of Moldova. From the unpublished yet personal data, the proportion of PPOP at 3 and 6 months postoperatively (on laparoscopic cholecystectomy and inguinal hernia repair) for the Republic of Moldova is 38.4%, 18.5% of which declare severe PPOP. In other words, every 5-th patient will complain of a severe PPOP (>5 on Numeric Rating Scale for Pain, NRS Pain). A simple calculation shows that about 57,600 patients will complain of PPOP, 10,656 of them will report a severe PPOP, the treatment of which will be costly, long-lasting and with low effectiveness.

Surgical lesion induces sensitization (central and peripheral) and hyperalgesia, both of them, if untreated and under certain circumstances, can lead to PPOP. For last decades, a number of risk factors (patient-related, surgery dependent or environmental) were presumed and investigated. These risk factors can precipitate in the perioperative period (pre-, intra-, postoperative). The most consistent factors are the presence and intensity

factori de risc, cunoscuți deja, pot induce neuroplasticitate maladaptivă, hiperestezie postoperatorie (hiperalgezie sau alodinie) și consecințe funcționale pe termen lung. Așadar, un regim analgezic multimodal, inclusiv, cu medicație antihiperalgică (cum se presupune a fi PG), este necesar pentru a atenua sensibilizarea centrală și modificările neuroplastice maladaptive și nu doar pentru un control optim al DPO imediate [3].

Frecvent, DPOP are un component neuropat, care-i amplifică intensitatea. Semnele componentului neuropat acut al DPO sunt: prezența semnelor negative (arii senzitive deficitare la stimuli noxici/cald) și/sau a semnelor pozitive (spontane – parestezii, descărcări și șocuri electrice; evocate – alodinie, hiperalgie, hiperpatie). Instalarea temporală a durerii neuropate acute este, deocamdată, insuficient studiată. Însă, prezența componentului neuropat în primele 24 de ore postoperator reprezintă un factor de risc pentru cronicizarea durerii. În experiențele modelate pe șoareci, simptomele durerii neuropate apar a doua zi postoperatoriu, manifestându-se prin alodinie mecanică și la rece. Circa 50% din șoarecii care au dezvoltat o DPOP de tip neuropat, aveau, deja, instalate caracteristicile durerii neuropate până la a 10-a zi postoperator [4]. Așa cum pregabalina este considerată tratamentul de primă linie în durerea neuropată cronică [5], este foarte posibil, ca administrarea ei în perioada perioperatorie să poată contribui la reducerea incidenței și intensității DPOP.

PG, similară structural gabapentinei, utilizată și ea, primar, ca anticonvulsivant, a fost concepută ca un analog lipofil GABA, având substituită poziția 3, în ideea de a-i facilita difuzia prin bariera hemato-encefalică [6]. Eficacitatea administrării perioperatorii a PG pentru prevenirea tranziției DPO acute spre cronică rămâne, încă, un subiect discutat intens.

Capacitatea PG de a reduce sensibilizarea centrală (reducerea ariei punctate de hiperalgie mecanică și alodinia mecanică, la atingere) pe modelul stimulării noxice electrice, a fost pusă în evidență pe un grup de voluntari [7].

Scopul revistei sistematizate a literaturii a fost studierea eficienței PG, administrată perioperator (ca și component al analgeziei multimodale), în reducerea intensității DPO acute și prevenirea DPOP.

## Material și metode

### Strategia de căutare

A fost solicitată o căutare în bazele de date electronice: *PubMed*, *clinicaltrials.gov* pentru studii relevante în limba engleză pentru ultimii 5 ani (ianuarie 2012 – aprilie 2017) pe toate tipurile de intervenții chirurgicale. Strategia de cercetare a inclus câteva cuvinte cheie: „pregabalin”, „gabapentinoids”, „preventive”, „perioperative”, „persistent postoperative pain” (respectiv, din l. engleză: pregabalină, gabapentinoizi, preventiv, perioperatoriu, durere postoperatorie persistentă).

### Criterii de includere

Criteriile de includere ale studiilor au fost: prospective, cu evaluarea și înregistrarea durerii conform scalelor validate, raportarea consumului de analgezice, evaluarea primară a durerii în perioada postoperatorie imediată și la distanță de cel puțin 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

of preoperative pain, as well as APOP. Surgical lesion, in combination with a number of known risk factors, can cause maladaptive neuroplasticity, postoperative hyperesthesia (hyperalgesia or allodynia), and long-term functional consequences. Therefore, a multimodal analgesic regimen, with antihyperalgesic medication inclusive (as PG claims to be) is imperative, not only for an optimal APOP management, but also to alleviate central sensitization and prevent probable neuroplastic changes [3].

PPOP has often a neuropathic component and, clinically, this is revealed by higher pain intensity. Signs of the acute neuropathic component of APOP are the presence of negative signs (areas of hypoesthesia to noxious/warm stimuli) and /or positive signs (spontaneous – paresthesia, electrical discharge and shock; evoked – allodynia, hyperalgesia, hyperpathia). The chronological onset of neuropathic pain is still insufficiently studied. But it was observed that the presence of neuropathic component in the first 24 hours postoperatively represents a risk factor for transition to chronic pain. In modeled on mice experiments, the symptoms of neuropathic pain appeared on the following day after lesion with mechanical and cold allodynia. Approximately 50% of mice who developed a neuropathic type of PPOP had the acute neuropathic pain characteristics already onsetted by the 10th post injury day [4]. As PG is the first-line treatment in chronic neuropathic pain [5], it is very interesting if its administration during the perioperative period may contribute to reducing the incidence and intensity of PPOP.

Structurally similar to gabapentin, PG also was primarily implemented as an anticonvulsant, thought to be a lipophilic GABA analog, having a 3<sup>th</sup> position substitution in an effort to facilitate its diffusion through the blood-brain barrier [6]. Perioperative PG administration efficacy in preventing APOP transition to PPOP still remains a subject of debate.

The PG capacity to reduce central sensitization (reducing the punctate area of mechanical hyperalgesia and allodynia to touch) on the model of electrical noxious stimulation was revealed in a study on volunteers [7].

The objective of present systematic review was to study the perioperative PG administration efficacy (as a component of multimodal analgesia) to reduce APOP intensity and prevent PPOP.

## Material and method

### Data sources and search strategy

We searched in electronically databases: *PubMed* and *clinicaltrials.gov* for relevant clinical studies in English for the last 5 years (January 2012 – April 2017) including all types of surgery. Searching strategy included the following key words: „pregabalin”, „gabapentinoids”, „preventive”, „perioperative”, „persistent postoperative pain”.

### Study settings

Criteria of inclusion: prospective studies with pain assessment and recording according to validated scales, analgesic consumption reporting, primary pain assessment in the immediate postoperative period and at least about 6 weeks after surgery.



### *Extragerea datelor și evaluarea calității metodologiei studiilor*

Au fost evaluate referințele identificate cu ajutorul strategiei de căutare descrise mai sus: abstractul, conținutul articolului și a fost completat un tabel cu cele mai relevante rezultate.

Evaluarea metodologiei calității a fost realizată cu ajutorul scorului Delphi, care identifică 9 criterii pentru aprecierea calității studiilor clinice [8].

## **Rezultate**

### *Rezultatele căutării*

Rezultatele căutării în bazele de date menționate au pus în evidență 321 de citații potențial eligibile, care au fost publicate între ianuarie 2012 și aprilie 2017. După excluderea studiilor care s-au repetat ( $n=38$ ) sau care nu au coincis cu tematica căutării după titlu sau după rezumat ( $n=234$ ), au rămas 49 de articole, care au fost studiate în text integral, prin prisma criteriilor de includere; doar 15 studii au întrunit criteriile de includere stabilite, dintre care un studiu clinic nepublicat, deocamdată, în format de articol științific [9-13, 15-24].

### *Evaluarea calității metodologiei studiilor*

A fost apreciată calitatea metodologică a studiilor conform criteriilor Delphi [8]. Tabelul 1 însumează evaluarea calității metodologice a celor 15 studii clinice selectate. Toate studiile au avut criterii de eligibilitate ale pacienților specificate și grupuri de pacienți similare după majoritatea parametrilor de start. Doar un studiu a fost non-randomizat, iar 12 din 15 studii examinate au fost de tip dublu-orb.

### *Caracteristicile studiilor*

Cele 15 studii, care au fost sumarizate în Tabelele 2 și 3, au evaluat eficacitatea PG (monoterapie sau în diverse combinații) în prevenirea DPOP și au fost publicate între lunile aprilie 2012 și februarie 2016. Heterogenitatea clinică a studiilor incluse în prezenta revistă a literaturii este considerabilă. Un număr total de 1157 de pacienți au fost incluși în studii. Mărimea loturilor a variat între  $n=15$  și  $n=184$ , cu o medie de 77 de pacienți. Populațiile chirurgicale studiate au fost: artroplastie totală de șold [9, 17], toracotomie electivă [10, 15, 19, 21], chirurgie spinală [11, 13, 18, 22], histerectomie abdominală [12], by-pass aorto-coronarian [16], artroplastie totală de genunchi [20]. Treisprezece studii au evaluat eficacitatea PG [9-12, 15-21, 23, 24] și două studii au apreciat efectele PG vs. gabapentină (G) [13, 22] în prevenirea DPOP. Dozele și regimul perioperator de administrare a PG au variat de la un studiu la altul. Demararea administrării PG a variat de la 14 zile în preoperator [17], 5 zile preoperator [19], seara premergătoare intervenției [12], 1 oră preoperator [10, 11, 13, 15, 18, 24], 2 ore preoperator [9, 16], imediat după întreruperea analgeziei peridurale în postoperator [23] și au evaluat DPOP la cel puțin 6 săptămâni după intervenția chirurgicală. Durata administrării postoperatorii de PG a variat, după cum urmează: 2 zile în postoperator [16, 18], 3 zile în postoperator [11], 4 zile în postoperator [10], 5 zile în postoperator [19, 21], 7 zile după externare [9, 13, 24], 14 zile în postoperator [23], 16 zile în postoperator [20], 21 de zile în postoperator [15, 17].

### *Data extraction and assessment of the methodological quality of clinical studies*

The identified using the described search strategy references were reviewed: the abstract, the article content and it was filled in a table with the most relevant data.

The assessment of the methodological quality of clinical studies was performed using the Delphi list, which identifies 9 criteria for assessing the quality of clinical trials [8].

## **Results**

### *Searching results*

The results of search in the mentioned databases identified 321 potential eligible citations, published between 2012 and April 2017. After exclusion of the repeated studies ( $n=38$ ) studies which did not match with the title or abstract ( $n=234$ ), we studied 49 full text articles and selected 15 studies which met the established inclusion criteria, of which one unpublished yet as article clinical study [9-13, 15-24].

### *Assessment of methodological quality of studies*

The methodological quality of the included clinical studies was assessed by Delphi criteria list [8]. Table 1 summarizes the assessment of the methodological quality of the 15 selected clinical trials. All clinical trials had specified criteria for patients eligibility and similar patient groups by most of the baseline parameters, only one study was non-randomized, 12 of 15 studies were double-blind.

### *Characteristics of clinical trials*

The 15 included studies were summarized in Tables 2 and 3 and evaluated the efficacy of PG (monotherapy or in various combinations) for PPOP prevention and were published between April 2012 and February 2016. The clinical heterogeneity of the studies included in this systematic review is considerable. A total number of 1,157 patients were enrolled in the clinical trials. The lot sizes varied between  $n=15$  and  $n=184$  with an average of about 77. The studied surgical populations were as follows: total hip arthroplasty [9, 17], elective thoracotomy [10, 15, 19, and 21], spinal surgery [11, 13, 18, and 22], abdominal hysterectomy [12], aorto-coronary bypass [16], and total knee arthroplasty [20]. Thirteen studies evaluated the efficacy of PG [9-12, 15-21, 23, 24] and two studies assessed the effects of PG vs. gabapentin (G) [13, 22] in preventing PPOP. Dosages and the perioperative regimen of PG administration varied from one study to another. The initiation of PG administration ranged from 14 days preoperatively [17], 5 days preoperatively [19], preoperative evening [12], 1 hour before surgery [10, 11, 13, 15, 18, 24], 16 immediately after discontinuation of postoperative epidural analgesia [23] and evaluated PPOP at least 6 weeks after surgery. The duration of PG administration varied as follows: 2 days postoperatively [16, 18], 3 days postoperatively [11], 4 days postoperative [10], 5 days postoperative [19, 21], 7 days after discharge [9, 13, 24], 14 days postoperatively [23], 16 days postoperatively [20], 21 days postoperatively [15, 17]. The doses of PG administered varied between 150 mg/24h [9, 15-17, 19], 300 mg/24h [10, 11, 18, 21] and 450 mg/24hour [12]. Two studies

**Tabelul 1.** Evaluarea calității metodologiei studiilor, incluse în analiza finală, conform criteriilor Delphi.**Table 1.** Assessment of methodological quality of studies, included for final analysis, by Delphi criteria.

Studiul <i>Clinical trial</i>	Randomizat? <i>Randomized?</i>	Tratamentul administrat orb? <i>Blind treatment allocation?</i>	Grupuri similare din start? <i>Baseline similar groups?</i>	Criterii de eligibilitate specificate? <i>Specified eligibility criteria?</i>	Evaluatorii rezultatelor orbi? <i>Blinded outcome assessors?</i>	Personalul medical orb? <i>Medical provider care blinded?</i>	Pacientul orb? <i>Patient blinded?</i>	Evaluarea variabilității rezultatului primar? <i>Point estimates and measures of variability presented for the primary outcome measures?</i>	Analiza intenției de a trata pentru rezultatele postoperatorii <i>Study includes an intention-to treat analysis?</i>	Total scor calitate <i>Total quality score</i>
Clarke H. (2015) [9]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Clarke H. (2015) [9]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
Brulotte V. (2015) [10]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Brulotte V. (2015) [10]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
Choi Y. (2013) [11]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Choi Y. (2013) [11]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
Fassoulaki A. (2012) [12]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
<i>Fassoulaki A. (2012) [12]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>9/9</i>
Khurana G. (2014) [13]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Khurana G. (2014) [13]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
Mishra A. (2013) [15]	Da	Nu	Nu	Da	Nu	Nu	Nu	Da	Nu	3/9
<i>Mishra A. (2013) [15]</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>3/9</i>
Joshi S. (2013) [16]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Joshi S. (2013) [16]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
Carmichael N. (2013) [17]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
<i>Carmichael N. (2013) [17]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>9/9</i>
Gianesello L. (2012) [18]	Da	Da	Nu	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	7/9
<i>Gianesello L. (2012) [18]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>7/9</i>
Fawzi H. (2014) [19]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Nu	8/9
<i>Fawzi H. (2014) [19]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>8/9</i>
YaDeau J. (2015) [20]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
<i>YaDeau J. (2015) [20]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>9/9</i>
Konstantatos A. (2016) [21]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	9/9
<i>Konstantatos A. (2016) [21]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>9/9</i>
Dolgun H. (2014) [22]	Nu	Nu	Da	Da	Nu	Nu	Nu	Da	Nu	3/9
<i>Dolgun H. (2014) [22]</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>3/9</i>
Yoshimura N. (2015) [23]	Da	Nu	Da	Da	Da	Nu	Nu	Da	Nu	5/9
<i>Yoshimura N. (2015) [23]</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>5/9</i>
NCT00663962 (2016) [24]	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	NA	Nu	7/9
<i>NCT00663962 (2016) [24]</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>Yes</i>	<i>NA</i>	<i>No</i>	<i>7/9</i>

Notă: Lista de criterii a fost preluată conform consensului Delphi pentru evaluarea calității metodologiei studiilor clinice. Un scor mai mare indică o calitate mai bună a studiului; NA – neaplicabil (studiul clinic încă nu a fost publicat în format de articol științific).

Note: The list of Delphi criteria was established by the Delphi consensus for the assessment of methodological quality of clinical trials. A higher score indicates a better clinical trial quality; \*NA – non applicable (clinical trial was not published yet as a scientific article).

Dozele de PG administrate, au variat între 150 mg/24 ore [9, 15-17, 19], 300 mg/24 ore [10, 11, 18, 21] și 450 mg/24ore [12]. Două studii au evaluat eficacitatea comparativă a PG și G în prevenirea cronicizării durerii postoperatorii [13, 22]. Nouă dintre studiile clinice au analizat eficacitatea PG, comparativ cu placebo [10, 12, 13, 16, 18-21, 24]; două dintre ele evaluând efectele PG în doze diverse, pe loturi [20, 24]. Trei studii au asociat PG cu un AINS: celecoxib [9, 17], acetaminofen [23]; 1 studiu a comparat efectele PG cu un AINS (diclofenac sodic) [15] și un studiu a combinat PG cu dexametazonă [11].

evaluated the comparative efficacy of PG and G in prevention of postoperative pain chronicisation [13, 22]. Nine of the clinical trials analyzed the efficacy of PG versus placebo [10, 12, 13, 16, 18-21, 24], two of them evaluating the effects of PG in different doses on lots [20, 24]. Three studies have associated PG with a NSAIDs: celecoxib [9, 17], acetaminophen [23]; 1 study compared the effects of PG with an NSAID (diclofenac sodium) [15] and only one study combined PG with dexamethasone [11].

### *Eficiența PG în prevenirea DPOP*

Eficiența PG în prevenirea DPOP a fost estimată în 12 din 15 studii analizate [9-12, 15-17, 19-21, 23, 24]. Cinci studii au conchis că PG, în dozele administrate, este eficientă în prevenirea DPOP [11, 15, 17, 19, 23], iar 7 studii nu au înregistrat diferențe semnificative ale prevalențelor DPOP între loturi [9, 10, 12, 16, 20, 21, 24]. A fost consemnat faptul că, studiile care nu au obținut reducerea prevalenței DPOP, au avut scheme mai scurte de administrare a PG: demararea administrării la 1-2 ore preoperator și continuarea, după cum urmează: 7 zile după externare [9], 4 zile p/o [10], 5 zile p/o [12], 2 zile p/o [16], 6 zile p/o [21], 7 zile p/o [24] și doar în unul dintre ele, PG s-a administrat 16 zile p/o [20]. De asemenea, studiul lui Joshi J. (2013) a fost limitat la un număr total pentru ambele loturi de 40 de pacienți, iar pentru a revela efectele PG asupra DPOP, s-ar putea să fie nevoie de loturi mai mari. Studiile, în care s-a raportat o eficiență bună a PG în prevenirea DPOP, au avut scheme de administrare a medicamentului mai lungi. În două dintre ele, administrarea PG a fost începută cu 14 zile [17] și cu 5 zile [19] în preoperator, schemele continuând 3 zile p/o [11], 5 zile p/o [19], 21 zile p/o [15, 17], 14 zile după întreruperea analgeziei epidurale [23].

Dolgun H. și colegii (2014) [22], au cercetat indirect DPOP după disc-ectomia lombară, prin prisma funcționalității și prezenței sau absenței componentului neuropat la 1 an postoperator, depistând scoruri mult îmbunătățite. Este de menționat faptul că, acest studiu a evaluat între ele loturile PG și G, fără a avea lot *placebo*. Deși Brulotte V. (2015) [10], în studiul său nu a demonstrat influența pozitivă a PG în reducerea prevalenței sindromului algic posttoracotomie, totuși, în lotul cu pregabalină, DPOP a avut intensitate mică, înregistrându-se prevalențe joase ale DPOP moderate și severe, iar componentul neuropat a fost decelat mult mai rar. Posibil, în cazul toracotomiei, utilizarea anesteziei epidurale reduce din componentul neuropat al DPOP, cauză din care și o eficiență de prevenire mai redusă a PG.

Trei studii au testat prezența componentului neuropat al durerii și în toate trei, în lotul PG s-a înregistrat o reducere a acestuia [10, 20, 22].

Funcționalitatea la cel puțin 6 săptămâni p/o a fost evaluată în 7 studii clinice [9, 11, 13, 17, 18, 22]: cinci dintre ele au înregistrat o funcționalitate și o calitate a vieții vădit superioară [11, 13, 17, 18, 22] și doar Clarke H. (2015) [9] nu a observat o ameliorare a funcționalității fizice la 3 luni p/o. Ultimul, a studiat efectele PG pe modelul artroplastiei totale de sold, care, fiind o intervenție ortopedică, este recunoscută drept factor de risc intraoperator pentru cronicizarea durerii.

*Impactul pregabalinei asupra durerii postoperatorii acute, subacute și a consumului de analgezice în perioada postoperatorie timpurie*

Indiferent de tipul intervenției, managementul durerii acute este o parte firească a perioadei postoperatorii. Dincolo de confortul pacientului, managementul DPO este important în efortul de a implica activ pacientul în procesul de reabilitare (respirație eficientă, mobilizare etc.) și prevenire a complicațiilor pulmonare (atelectazii, pneumonie, stază a secrețiilor

### *Effectiveness of PG in PPOP prevention*

Effectiveness of PG in PPOP prevention was estimated in 12 from 15 analyzed clinical trials [9-12, 15-17, 19-21, 23, 24]. Five studies concluded that PG, in indicated dosages, is effectively in PPOP prevention [11, 15, 17, 19, 23], 7 clinical studies did not register significant differences between PPOP incidences in their groups [9, 10, 12, 16, 20, 21, 24]. It was noted that studies that did not obtain reduction of PPOP incidence had shorter regimens of PG administration: starting with 1-2 hours before surgery and continuing 7 days after discharge [9], for 4 p/o days [10], 5 p/o days [12], 2 p/o days [16], 6 p/o days [21], 7 p/o days [24] and just in one of them PG was prescribed for 16 p/o days [20]. Also, Joshi S. (2013) and colleagues [17] study was limited at only a total of 40 patients for both groups of the study and, it may be possible that for obtaining statistical differences between study groups a higher number of patients are needed. The studies that reported effectiveness of PG in preventing PPOP had longer regimens of PG administration. In 2 of them, PG administration started 14 days [17] and 5 days [19] before elective, regimens of administration continuing up to p/o day 3 [11], p/o day 5 [19], p/o day 21 [15, 17] or 14 days after epidural analgesia discontinuation [23].

Dolgun H. and colleagues (2014) [22] researched, indirectly, incidence of PPOP after lumbar discectomy from the point of view of daily functionality and presence or absence of neuropathic component of pain at 1 year after surgery and reported better scores. We should note that their study evaluated outcomes between PG and G groups without *placebo* group. Instead of failure to demonstrate positive influence of PG on reduction of post-thoracotomy pain syndrome incidence, Brulotte V. and his team (2015) [10] reported lower PPOP intensity in PG group, with lower incidences of moderate to severe PPOP, lower incidence of the neuropathic component. Maybe, in case of thoracotomy, postoperative epidural analgesia had a protective effect, reducing neuropathic component of PPOP and, by this, a lower impact of PG on preventing PPOP.

Three clinical studies tested the presence of neuropathic component of PPOP [10, 20, 22] and, in all of them were in favor of PG study groups.

Seven studies evaluated functionality no later than 6 weeks [9, 11, 13, 17, 18, 22]: 5 of them reported a better functioning and quality of life [11, 13, 17, 18, 22] and just Clarke H. and his team (2015) [9] did not notice an improvement of functionality at 3 months after surgery. The last mentioned study followed PG effects on surgical population of total hip arthroplasty, which is a type of intervention with recognized high risk of pain chronicisation.

*Effectiveness of PG on APOP, on subacute postoperative pain and analgesic consumption in early postoperative period*

Regardless the type of surgery, APOP management is a natural part of the postoperative period. Beside patient's comfort and satisfaction, APOP relief is very important in an effort to actively involve patient in the rehabilitation process (effective breathing, mobilization, etc.) and prevention complications: pulmonary (atelectasis, pneumonia, stasis of lung secretions),

**Tabelul 2.** Caracteristicile studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Tip studiu	Intervenția Anestezia	Medicamente vs. loturi	Parametri înregistrați
Clarke H. (2015) [9] n=184	P R DO PC	Artroplastie totală de șold. AS	PG + CEL PL + CEL	Prevalența DPOP și funcționalitate la 3 luni p/o. DPO acută și efecte adverse. Evaluare: timpul ridicării din pat, urcarea scărilor, proba de mers 6 min, scorul WOMAC (peste 4 zile, 6 săptămâni și 3 luni postoperator).
Brulotte V. (2015) [10] n=99	P DO PC	Toracotomie electivă. AG + AP	PG PL	Prevalența și intensitatea DPOP. DPO acută și efecte adverse, necesarul de analgezice, scorul BPI, testarea componentului neuropat al durerii (imediat p/o și la 3 luni).
Choi Y. (2013) [11] n=108	P R DO PC	Chirurgie spinală (lomboară). AG	PG + PL PL + PL PG + DEX	Intensitatea DPO (repaos/mișcare); necesarul de analgezice. Evaluare: sala de trezire, la 12, 24, 48, 72 ore p/o. Efecte adverse – sedare, vertij, tulburări vizuale. Intensitatea DPOP (lomboară, membrele inferioare) și funcționalitate zilnică la 1, 3, 6 luni p/o.
Fassoulaki A. (2012) [12] n=80	P R DO PC	Histerectomie și miomectomie tradițională. AG	PG PL	Consum de morfină primele 48 ore p/o. Intensitate DPO acută (repaos/tuse) la 2, 4, 8, 24, 48 ore. Efecte adverse – sedare, vertij, diplopie, ataxie, tulburări vizuale. Prevalența DPOP la 1 și 3 luni p/o.
Khurana G. (2014) [13] n=90	P R DO PC	Chirurgie spinală. AG	PG G PL	Intensitatea DPO / DPOP (0, 3, 6, 12, 24, 36, 48 și 72 ore p/o, 3 luni p/o), funcționalitatea cotidiană, calitatea vieții.
Mishra A. (2013) [15] n=50	P R	Toracotomie posterolaterală. Nespecificată	PG DS	Intensitatea DPO la 0, 1, 7 zi, la 3, 6, 12, 24 săptămâni. Prevalența DPOP.
Joshi S. (2013) [16] n=40	P R DO PC	By-pass aorto-coronarian. AG	PG PL	Intensitate DPO și DPOP (0, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 ore și la 1, 3 luni p/o). Prevalența DPOP.
Carmichael N. (2013) [17] n=47	P R DO PC	Artroplastie totală de șold. AS	PG + CEL PL	Intensitatea durerii preoperator și imediat p/o. Prevalența DPOP. Funcționalitatea la 6 săptămâni p/o.
Gianesello L. (2012) [18] n=60	P R DO PC	Chirurgie spinală decompresivă. AG	PG PL	Intensitatea DPO (repaos/mișcare) la 1, 4, 8, 12, 24, 48 ore p/o. Efecte adverse. Scorul EuroQoL (starea generală a sănătății) la 3 luni și la 1 an după externare.
Fawzi H. (2014) [19] n=60	P R DO PC	Toracotomie. AG	PG PL	Prevalența DPOP 3, 6 luni p/o. Consumul nictimeral de morfină, durata spitalizării, complicațiile sistemice postoperatorii.
YaDeau J. (2015) [20] n=120	P R DO PC	Artroplastie totală de genunchi. AS	PG PL	Intensitatea DPO (flexie membru) săptămâna 1, 2, 3 săptămâni p/o. Consumul nictimeral de analgezice opioide. Prezența componentului neuropat. Scor de satisfacție.
Konstantatos A. (2016) [21] n=100	P R DO PC	Toracoscopie video-asistată. AG	PG PL	Intensitatea DPO (inspir adânc) 1-6 zile și 9 luni p/o. Consumul de analgezice opioide în ziua 1-6 p/o. VEMS la externare. Calitatea recuperării, scorul SF-12 (sănătatea mentală și fizică) la 9 luni p/o.
Dolgun H. (2014) [22] n=54	P NR O	Chirurgie spinală (lomboară). Nespecificat	PG G	Scorul LANSS, intensitatea DPO, scorul ODI preoperator, la 3 zile, 6 luni și 1 an p/o.
Yoshimura N. (2015) [23] n=50	P R SP	Toracotomie. AG + AP	PG + A + C A + C	Intensitatea DPO (repaos și tuse) la 2 zile p/o. Prevalența și intensitatea DPOP (repaos și tuse) la 12 săptămâni. Efecte adverse.
NCT00663962 (2016) [24] n=15	P R DO PC	Toracotomie. AG	PG PL	Prevalența DPOP la 2 luni.

Notă: P – prospectiv; R – randomizat; NR – nerandomizat; DO – dublu orb; PL – placebo; PC – placebo controlat, SP – serii paralele; O – observațional; AG – anestezie generală; AS – anestezie spinală; AP – anestezie peridurală; DPO – durere postoperatorie; DPOP – durere postoperatorie persistentă; p/o – postoperator; A – acetaminofen (paracetamol); C – codeină; PG – pregabalina, G – gabapentină; DEX – dexmetazon; CEL – celecoxib; DS – diclofenac sodic; SVA – scor vizual analogic. SVN – scor vizual numeric; BPI – Brief Pain Inventory; ODI – index dizabilitate Oswestry; SF-12 – forma scurtă a chestionarului de evaluarea a calității vieții; WOMAC – scor al indexului osteoartritei; EuroQoL – chestionar evaluator al stării generale de sănătate și calității vieții.



**Table 2.** Characteristics of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Type of study	Surgery Anesthesia	Medication vs. groups	Outcomes
Clarke H. (2015) [9] n=184	P R DB PC	Total hip arthroplasty. SA	PG + CEL PL + CEL	PPOP incidence and functionality at 3 months p/o. APOP and side effects. Evaluation: time of get-up-and-go-test, the stairs test, the 6 minutes walk test, WOMAC score (after 4 days, 6 weeks and 3 months p/o).
Brulotte V. (2015) [10] n=99	P DB PC	Elective thoracotomy. GA + PA	PG PL	PPOP intensity and incidence. APOP intensity and side effects, analgesic consumption, BPI score, testing of neuropathic component of pain (immediately p/o and at 3 months after surgery).
Choi Y. (2013) [11] n=108	P R DB PC	Spinal surgery (lumbar). GA	PG + PL PL + PL PG + DEX	PPOP intensity (rest/movement); analgesic necessity. Evaluation: recovery room, at 12, 24, 48, 72 hours p/o. PG side effects: sedation, dizziness, and visual disturbances. PPOP intensity (lumbar, inferior members) and functionality in terms of daily activity at 1, 3, 6 months p/o.
Fassoulaki A. (2012) [12] n=80	P R DB PC	Traditional hysterectomy and myomectomy. GA	PG PL	First p/o 48 hours morphine consumption. APOP (rest/ cough) at 2, 4, 8, 24, 48 hours. Side effects (sedation, dizziness, diplopia, ataxia, visual disturbances). PPOP incidence at 1 and 3 months after surgery.
Khurana G. (2014) [13] n=90	P R DB PC	Spinal surgery. GA	PG G PL	APOP/PPOP intensity (0, 3, 6, 12, 24, 36, 48 and 72 hours p/o, 3 months p/o), long time functionality and quality of life.
Mishra A. (2013) [15] n=50	P R	Posterolateral thoracotomy. Not specified.	PG DS	APOP intensity at p/o days 0, 1, 7 and 3, 6, 12, 24 weeks after surgery. PPOP incidence.
Joshi S. (2013) [16] n=40	P R DB PC	Aorto-coronary bypass. GA	PG PL	APOP and PPOP intensity (0, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hours and at 1, 3 months p/o). PPOP intensity.
Carmichael N. (2013) [17] n=47	P R DO PC	Total hip arthroplasty. SA	PG + CEL PL	Preoperative pain and APOP intensities. PPOP incidence. Functionality at 6 weeks after surgery.
Gianesello L. (2012) [18] n=60	P R DB PC	Decompressive spinal surgery. GA	PG PL	APOP intensity (rest/movement) at 1, 4, 8, 12, 24, 48 hours p/o. Side effects. Euro-QoL questionnaire (general health) 3 months and 1 year after discharge.
Fawzi H. (2014) [19] n=60	P R DB PC	Thoracotomy. GA	PG PL	PPOP incidence at 3, 6 months after surgery. Morphine consumption 24 hours, length of hospitalization, systemic p/o complications.
YaDeau J. (2015) [20] n=120	P R DB PC	Total knee arthroplasty. SA	PG PL	APOP intensity (flexion) day 1, 3 and 2 weeks p/o, 24 hours opioid consumption. Testing of neuropathic component. Score of satisfaction.
Konstantatos A. (2016) [21] n=100	P R DB PC	Video-assisted thoracoscopic surgery. GA	PG PL	APOP intensity (deep breath) p/o days 1-6 and 9 months p/o. Opioid necessity during first 6 day postoperatively. VEMS at discharge. quality of recovery, mental and physical health (SF-12) at 9 months postoperatively.
Dolgun H. (2014) [22] n=54	P NR O	Spinal surgery (lumbar). Not specified.	PG G	LANSS scale, APOP intensity, preoperative ODI score, also at p/o day 3, at 6 months and 1 year after surgery.
Yoshimura N. (2015) [23] n=50	P R PS	Thoracotomy. GA + P	PG + A + C A + C	APOP (rest and movement) at second postoperative day. PPOP intensity (rest and movement) and incidence at 12 weeks after surgery. Sleep quality during 12 weeks after surgery. Frequency of side effects.
NCT00663962 (2016) [24] n=15	P R DB PC	Thoracotomy. GA	PG PL	PPOP post thoracotomy at 2 months after surgery.

*Note:* P – prospective; R – randomized; NR – non randomized; DB – double blinded; PL – placebo; PC – placebo controlled, PS – parallel series; O – observational; GA – general anesthesia; SA – spinal anesthesia; PA – epidural anesthesia; APOP – acute postoperative pain; PPOP – persistent postoperative pain; p/o – postoperative; A – acetaminophen (paracetamol); C – codeine; PG – pregabalin, G – gabapentin; DEX – dexamethasone; CEL – celecoxib; DS – diclofenac sodium; VAS – visual analogue scale; NRS – numerical rating pain scale; BPI – Brief Pain Inventory; ODI – Oswestry disability index; SF-12 – Short Form Health Survey; WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; EuroQoL – instrument measuring quality of life.

**Tabelul 3.** Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Clarke H. (2015) [9]	2 ore preoperator: CEL 400 mg + PG 150 mg p.o. Postoperator: CEL 200 mg p.o. × 2 ori – 3 zile PG 75 mg p.o. × 2 ori – 7 zile PCA Morfină 24 de ore.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> DPO repaos/mişcare, funcționalitate fizică, incidența DPOP la 3 luni p/o, intensitatea DPOP la 3 luni, scorul de anxietate HADS la ziua 4 p/o, la 1,5 și 3 luni p/o., scor depresie la 1,5 și 3 luni p/o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Scor depresie ziua 4 p/o: lot PG (3,9±3,1) vs. placebo (5,0±3,8), p=0,048. Consum M 24 ore p/o (mg): lot PG (39,9±28,1) vs. placebo (54,0±31,2), p<0,001. Intensitate durerii la ziua 7 p/o: PG < placebo, p<0,01. Necesar de opioizi p.o.: PG < placebo, p<0,05.	Administrarea perioperatorie de PG nu ameliorează mai bine durerea sau funcționalitatea fizică la 6 săptămâni și 3 luni p/o, însă reduce necesarul de analgezic opioid și scorurile zilnice ale durerii în prima săptămână după externare.
Brulotte V. (2015) [10]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. Intraoperator A 1300 mg i.v. Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 4 zile A 650 mg p.o. × 4 ori q.s. H s.c. / p.o. – la necesitate B + F (epidural)	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO și necesarul suplimentar analgezice opioide, activitatea cotidiană, frecvența efectelor adverse (greață, vomă, vertijie, sedare). <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPOP 3 luni p/o: PG (62%) vs. placebo (37%), p=0,01. Intensitatea >4 puncte ale DPOP 3 luni p/o: PG (23%) vs. (39%), p=0,01. Caracter neuropat al durerii: PG (26%) vs. placebo (67%), p=0,01. Au necesitat tratament pentru DPOP: PG < placebo. Tulburări de somn: PG < placebo.	PG nu reduce suplimentar intensitatea DPO. Prevalență mai joasă a DPOP de la moderată spre severă, necesar comparativ mai mic de analgezice, mai rar durere cu caracter neuropat în lotul PG.
Choi Y. (2013) [11]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. DEX 16 mg i.v. Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 3 zile K 30 mg i.v. F 0,1 μg/kg i.v. + 0,4 μg/kg/oră i.v. – 2 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. PG + DEX vs. placebo):</i> DPO la repaus și la mișcare, frecvența efectelor adverse, durere lombară în timpul activităților zilnice la 1 și 3 luni p/o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO 24 ore p/o: PG + DEX < placebo, p=0,011. Analgezie suplimentară la 48 de ore p/o: PG și PG + DEX < placebo, p=0,005. Durere lombară în activitatea zilnică la 6 luni p/o: PG + DEX < placebo, p=0,048. Activitate cotidiană: PG + DEX (55%) vs. placebo (20%), p=0,006.	Administrarea preemptivă a PG reduce DPO. Calitatea analgeziei și revenirea la activitatea cotidiană: PG + DEX > PG.
Fassoulaki A. (2012) [12]	1 zi preoperator PG 150 mg p.o. × 3 ori Postoperator PG 150 mg p.o. × 3 ori – 5 zile PCA Morfină – 48 ore A 500 mg p.o. × 3 ori zilele 3-5 C 30 mg p.o. × 3 ori zilele 3-5	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea durerii în repaus și la tuse, consumul de analgezice către zilele 3, 4 și 5 p/o, scorul de sedare și anxietate, DPOP la 1 și 3 luni p/o, sensibilitatea pericicatriceală. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Consum de morfină primele 48 ore p/o: PG < placebo, p=0,0001. Vertijie: 29% vs. 58%; ataxie: 0% vs. 18%; tulburări vizuale: 6% vs. 26%; diplopie 0% vs. 26% – toate, respectiv, placebo vs. PG.	PG reduce consumul de morfină în primele 48 ore p/o, fără a influența consumul de analgezice la distanță de 1-3 luni p/o și fără efecte marcate asupra durerii acute, tardive sau cronice.

**Table 3.** Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Clarke H. (2015) [9]	2 hours preoperative: CEL 400 mg + PG 150 mg p.o. Postoperative: CEL 200 mg p.o. × b.i.d. – 3 days PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 7 days PCA Morphine first 24 hours.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP at rest/movement and physical functioning, PPOP incidence and intensity at 3 months p/o, HADS anxiety scores on p/o day 4, 6 weeks, 3 months after surgery, depression score at 1,5 and 3 months p/o. <i>Significant differences between study groups:</i> Depression score at 4 p/o day: PG group (3.9±3.1) vs. placebo (5.0±3.8), p=0.048. 24 hours M consumption (mg): PG group (39.9±28.1) vs. placebo (54.0±31.2), p<0.001. APOP intensity p/o day 7: PG < placebo, p<0.01. Need of p/o opioid: PG < placebo, p<0.05.	Perioperative PG administration does not ameliorate pain or physical functioning at 6 weeks and 3 months p/o, but reduces opioid consumption and p/o daily pain intensities with reduction of opioid need during first week after discharge.
Brulotte V. (2015) [10]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. Intraoperative A 1300 mg i.v. Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 4 days; A 650 mg p.o. × 4 times q.s. H s.c. / p.o. – at request B + F (epidural)	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity, need of supplementary analgesics, daily activities, side effects frequency (nausea, vomiting, dizziness, sedation). <i>Significant differences between study groups:</i> PPOP 3 months p/o: PG (62%) vs. placebo (37%), p=0.01. PPOP intensity >4 at 3 months p/o: PG (23%) vs. placebo (39%), p=0.01. Neuropathic characteristics of PPOP: PG (26%) vs. placebo (67%), p=0.01. Need PPOP relief: PG < placebo. Sleep disturbances: PG < placebo.	PG did not reduce the incidence of post thoracotomy syndrome. But, in PG group were registered lower incidence of moderate to severe PPOP, reduced total doses of analgesics needed, less neuropathic character of PPOP.
Choi Y. (2013) [11]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. DEX 16 mg i.v. Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 3 days; K 30 mg i.v. F 0.1 µg/kg i.v. + 0.4 µg/kg/hour i.v. – 2 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. PG + DEX vs. placebo):</i> APOP (rest/movement), side effects frequency, lumbar pain during daily activities at 1 and 3 p/o months. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity first 24 hours: PG + DEX < placebo, p=0.011. Supplementary analgesia need 48 hours p/o: PG and PG + DEX < placebo, p=0.005. Lumbar pain during daily activities 6 months p/o: PG + DEX < placebo, p=0.048. Return to normal daily activities: PG + DEX (55%) vs. placebo (20%), p=0.006.	Preemptive administration of PG reduces APOP. Analgesia quality and return to daily activities: PG + DEX > PG.
Fassoulaki A. (2012) [12]	Preoperative first day PG 150 mg p.o. × t.i.d. Postoperative PG 150 mg p.o. × t.i.d – 5 days PCA Morphine – 48 hours A 500 mg p.o. × t.i.d. days 3-5 C 30 mg p.o. × t.i.d. days 3-5	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Pain intensity (rest/movement), analgesic consumption at p/o days 3, 4 and 5, sedation and anxiety scores, PPOP intensity at 1 and 3 months p/o, sensibility around scar. <i>Significant differences between study groups:</i> Morphine consumption in first p/o 48 hours: PG < placebo, p=0.0001. Dizziness: 29% vs. 58%; ataxia: 0% vs. 18%; visual disturbances: 6% vs. 26%; diplopia 0% vs. 26% – all of them, respectively, placebo vs. PG.	PG in administered doses reduces morphine consumption during first p/o 48 hours, but does not influence analgesics consumption at 1-3 months after surgery and has no evident effects on APOP or PPOP.

**Tabelul 3 (continuare).** Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Khurana G. (2014) [13]	1 oră preoperator PG 75 mg p.o. – 1 dată, sau G 300 mg p.o. – 1 dată, sau Placebo p.o. – 1 dată Intraoperator DS 75 mg i.v. Postoperator PG 75 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, sau G 300 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, sau Placebo p.o. × 3 ori – 7 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. G vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO repaos/mișcare: PG și G < placebo. Durata analgeziei p/o: PG (11,8±3,7) vs. G (10,7±4,9) vs. placebo (5,6±2,3) ore, p=0,0001. Consum de analgezice p/o: PG și G < placebo, p=0,0001. Stare fizică excelentă: PG (43,3%) vs. placebo (6,6%).	Administrarea perioperatorie a PG se asociază cu intensități reduse ale DPO și scoruri funcționale îmbunătățite la 3 luni p/o.
Mishra A. (2013) [15]	1 oră preoperator PG 150 mg p.o. Postoperator PG 150 mg p.o. peste 12 ore PG 150 mg p.o. × 1 dată – 21 zile DS 75 mg p.o. × 3 ori – 7 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO ziua 0, 1 și 7. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO la 3 săptămâni: PG (3,9±2,6) vs. placebo (6,1±2,4) puncte, p<0,05; la 6 săptămâni: PG (2,1±1,8) vs. placebo (5,0±2,1); la 12 săptămâni: PG (1,2±1,0) vs. placebo (4,0±2,1); la 24 de săptămâni: PG (0,3±0,7) vs. placebo (2,7±1,8), p<0,001. Analgezic suplimentară: PG (10,3±3,2) vs. placebo (51,9±17,3), p<0,001.	PG este un medicament eficient și sigur pentru reducerea DPOP după toracotomie.
Joshi S. (2013) [16]	2 ore preoperator PG 150 mg p.o. × 1 dată Postoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 2 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Intensitatea DPO la 1 și 3 luni p/o. Durata de spitalizare. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> DPO la 0, 4, 6, 12, 24, 36, 48 ore p/o: PG < placebo, p<0,05.	PG, administrată perioperator, reduce intensitatea DPO, consumul de tramadol p/o cu 60%. Influența asupra DPOP nesemnificativă.
Carmichael N. (2013) [17]	Preoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 14 zile CEL 100 mg p.o. × 2 ori – 14 zile Postoperator PCA Morfină PG 75 mg p.o. × 2 ori – 21 zile CEL 100 mg p.o. × 2 ori – 21 zile	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Consum de M: PG (144,2±85,0 mg) vs. placebo (177,6±101,0) mg, p=0,32. Mers timp de 6 min la 6 săptămâni p/o: PG (397,0±76,6 m) vs. placebo (397,5±83,9 m). <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Durere, ziua 1 și săptămâna 6 p/o: PG < placebo, p<0,01. Scor WOMAC: PG < placebo, p<0,01.	Pregabalina ameliorează calitatea analgeziei și funcționalitatea după artroplastia totală de șold.
Gianesello L. (2012) [18]	1 oră preoperator PG 300 mg p.o. – 1 dată Postoperator PG 150 mg p.o. × 2 ori – 2 zile K 30 mg i.v. – 2 zile M i.v. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Calitatea vieții la 1 an postoperator. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO (repaus, la mișcare): PG < placebo, p<0,005. Consum de morfină p/o: PG < placebo, p<0,005. Calitatea vieții la 3 luni postoperator: PG < placebo.	PG reduce DPO în repaus și la mișcare după chirurgia spinală majoră, scade consumul de opioizi, cu reducerea frecvenței efectelor lor adverse.
Fawzi H. (2014) [19]	Preoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 5 zile Postoperator PG 75 mg p.o. × 2 ori – 5 zile A 1000 mg p.o. × 4 ori – 5 zile T 50 mg p.o. × 3 ori – 5 zile M 0,1 mg/kg i.v. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO: PG < placebo; Consum morfină: PG (26,2±4,6 mg) vs. placebo (41,8±8,2 mg), p<0,001. Incidența DPOP la 3 și 6 luni, respectiv: PG: (10% și 6,7%) vs. placebo (60% și 40%), p<0,001 și, respectiv, p<0,002. Durata spitalizării: PG (8 [7–8] zile) vs. placebo (10 [9–10] zile), p<0,001.	PG reduce intensitatea DPO, consumul p/o de opioizi și incidența DPOP la 3 și 6 luni.
YaDeau J. (2015) [20]	Preoperator PG 100 vs. 200 vs. 300 mg p.o. seara Postoperator PG 50 sau 100 sau 150 mg p.o. × 2 ori – 14 zile, apoi – 50 sau 100 sau 150 mg p.o. × 1 ori – 2 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> DPO zi 1 și 14 (flexie și repaus); consumul de analgezice opioide postoperator. Incidența DPOP la 3 luni. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Spectrul și frecvența efectelor adverse: proporționale cu doza PG.	Fără nici un beneficiu suplimentar, indiferent de parametrul studiat. Reduce satisfacția pacienților din cauza efectelor secundare ale PG, proporțional cu doza.



**Table 3 (continuation).** Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Khurana G. (2014) [13]	1 hour preoperative PG 75 mg p.o. – once, or G 300 mg p.o. – once, or Placebo p.o. – once. Intraoperative DS 75 mg i.v. Postoperative PG 75 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, or G 300 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, or Placebo p.o. × t.i.d. – 7 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> APOP rest/movement: PG and G < placebo. Duration of p/o analgesia: PG (11.8±3.7) vs. G (10.7±4.9) vs. placebo (5.6±2.3) hours, p=0.0001. P/o analgesics consumption: PG and G < placebo, p=0.0001. Excellent physical state: PG (43,3%) vs. placebo (6,6%).	Perioperative PG administration is associated with reduced APOP intensities and better functional scores at 3 months after surgery.
Mishra A. (2013) [15]	1 hour preoperative PG 150 mg p.o. Postoperative PG 150 mg p.o. after 12 hours PG 150 mg p.o. × once – 21 days DS 75 mg p.o. × t.i.d. – 7 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity at p/o days 0, 1 and 7. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP at 3 weeks p/o: PG (3.9±2.6) vs. placebo (6.1±2.4) points, p<0.05; at 6 weeks: PG (2.1±1.8) vs. placebo (5.0±2.1); at 12 weeks: PG (1.2±1.0) vs. placebo (4.0±2.1); at 24 weeks: PG (0.3±0.7) vs. placebo (2.7±1.8), p<0.001. Supplementary analgesics: PG (10.3±3.2) vs. placebo (51.9±17.3), p<0.001.	PG is an efficient and safe drug for reducing post thoracotomy pain syndrome.
Joshi S. (2013) [16]	2 hours preoperative PG 150 mg p.o. × once Postoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 2 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP intensity at 1 and 3 months p/o. Duration of hospitalization. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP at 0, 4, 6, 12, 24, 36, 48 hours p/o: PG < placebo, p<0.05.	Perioperative PG administration reduces APOP intensity, reduces p/o tramadol consumption with 60%. Efficacy on the PPOP was not significant.
Carmichael N. (2013) [17]	Preoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 14 days CEL 100 mg p.o. × b.i.d. – 14 days Postoperative PCA Morphine PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 21 days CEL 100 mg p.o. × b.i.d. – 21 days	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Morphine consumption: PG (144.2±85.0 mg) vs. placebo (177.6±101.0) mg, p=0.32. 6 minutes walking test at 6 weeks p/o: PG (397.0±76.6 m) vs. placebo (397.5±83.9 m). <i>Significant differences between study groups:</i> Pain, p/o day 1 and 6 weeks p/o: PG < placebo, p<0.01. WOMAC score: PG < placebo, p<0.01.	Administration of PG and celecoxib relieves pain and improves functionality after total knee arthroplasty.
Gianesello L. (2012) [18]	1 hour preoperative PG 300 mg p.o. – once Postoperative PG 150 mg p.o. × b.i.d. – 2 days K 30 mg i.v. – 2 days M i.v. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Quality of life at 1 year p/o. <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity (rest, movement): PG < placebo, p<0.005. P/o Morphine consumption: PG < placebo, p<0.005. Quality of life at 3 months p/o: PG < placebo.	PG reduces APOP at rest and at movement after major spinal surgery, reduces opioid consumption and incidence of their side effects.
Fawzi H. (2014) [19]	Preoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 5 days Postoperative PG 75 mg p.o. × b.i.d. – 5 days A 1000 mg p.o. × 4 times – 5 days T 50 mg p.o. × t.i.d. – 5 days M 0.1 mg/kg i.v. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Significant differences between study groups:</i> APOP intensity: PG < placebo; Morphine consumption: PG (26.2±4.6 mg) vs. placebo (41.8±8.2 mg), p<0.001. PPOP incidence at 3 and 6 months, respective: PG: (10% and 6.7%) vs. placebo (60% and 40%), p<0.001 and, respective, p<0.002. Duration of hospitalization: PG (8 [7–8] days) vs. placebo (10 [9–10] days), p<0.001.	PG reduces APOP intensity, opioid consumption and incidence at PPOP at 3 and 6 months after surgery.
YaDeau J. (2015) [20]	Preoperative PG 100 vs. 200 vs. 300 mg p.o. in the evening Postoperative PG 50 or 100 or 150 mg p.o. × b.i.d. – 14 days, then – 50 or 100 or 150 mg p.o. × once – 2 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> APOP at p/o day 1 and 14 (flexion and rest); p/o opioid analgesics consumption. PPOP prevalence at 3 months. <i>Significant differences between study groups:</i> Variability and frequency of side effects: proportional to the PG dosage.	PG had no supplementary beneficial effects on any of studied outcomes. Proportional to the used dose, PG reduces patient' satisfaction because of its side effects.

**Tabelul 3 (continuare).** Rezultatele studiilor analizate.

Autorul Anul Referința	Scheme de analgezie utilizate	Rezultate principale	Concluzii
Konstantatos A. (2016) [21]	Preoperator PG 300 mg p.o. × 1 dată Postoperator PG 300 mg p.o. – 5 zile A 1000 mg p.o. × 4 ori – 5 zile PCA Morfină, apoi – OXY p.o. q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> Consum de opioizi, 6 zile p/o: PG (402±373 mg) vs. placebo (477±421 mg), p=0,35. DPOP 3 luni p/o: PG (37%) vs. placebo (21%), p=0,12. DPOP 9 luni p/o: PG (10%) vs. placebo (6%), p=0,12. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> –	Administrarea perioperatorie de 6 zile a PG nu reduce durerea, nu accelerează recuperarea și nu ameliorează calitatea vieții la 9 luni după toracoscopia videoasistată.
Dolgun H. (2014) [22]	<i>Postoperator (LANSS &gt;12 puncte):</i> PG 50 mg p.o. × 3 ori – 7 zile, apoi PG 100 mg p.o. × 3 ori – 14-28 zile, PG 200 mg p.o. × 3 ori q.s., sau PG 300 mg p.o. × 2 ori q.s., sau G 300 mg p.o. × 1 ori – 1 zi, apoi G 300 mg p.o. × 2 ori – 1 zi, apoi G 300 mg p.o. × 3 ori – 1 zi, apoi – 900-1800 mg p.o. pe zi q.s.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. G):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> LANSS ziua 3 p/o: PG (12→14) vs. G (12→16) puncte, p<0,001. LANSS 6 luni p/o: PG (14→10) vs. G (16→12) puncte, p<0,001. LANSS 12 luni p/o: PG (10→4) vs. G (12→5) puncte, p<0,001.	PG și G reduc sensibilitatea centrală perioperatorie și durerea postchirurgicală neuropată timpurie. PG și G au ameliorat durerea neuropată și au contribuit la împiedicarea tranziției de la durerea acută la cea cronică la distanță de 1 an de la discotomia lombară.
Yoshimura N. (2015) [23]	Postoperator (după peridurală) (A 400 mg p.o. + C 20 mg p.o.) ± PG 75 mg p.o. × 3 ori – 14 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG vs. placebo):</i> – <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> Intensitatea DPO repaus, ziua 14: PG (16,3±15,0) vs. placebo (29,5±21,9) mm, p=0,02 Intensitatea DPO tuse, ziua 14: PG (28,8±25,9) vs. placebo (45,2±20,9) mm, p=0,02 DPO la 12 săptămâni p/o: PG 10,1 (95% CI: 3,8 – 16,4) vs. placebo 18,5 (95% CI: 9,8 – 27,3) mm, p=0,02. Fără DN p/o: PG (88%) vs. placebo (48%), p=0,001.	Administrarea în p/o a PG reduce eficient durerea post-toracotomie.
NCT00663962 (2016) [24]	1 oră preoperator PG 150 sau 300 mg p.o. × 1 ori Postoperator PG 150 sau 300 mg p.o. × 2 ori – 7 zile.	<i>Fără diferențe semnificative între loturi (PG 150 vs. PG 300):</i> – Niciun caz înregistrat de DPOP după toracotomie la 21 de luni p.o. <i>Cu diferențe semnificative între loturi:</i> –	Nicio diferență la 21 luni postoperatoriu.

*Notă:* DPO – durere postoperatorie; DPOP – durere postoperatorie persistentă; DN – durere neuropată; p/o – postoperator; p.o. – administrare orală; A – acetaminofen (paracetamol); C – codeină; K – ketorolac; PG – pregabalina, G – gabapentina; DEX – dexametazon; CEL – celecoxib; OXY – oxicondonă; M – morfină; H – hidromorfonă; B – bupivacaină; F – fentanil; DS – diclofenac sodic; WOMAC – scor al indexului osteoartritei; LANSS – scorul Leads pentru aprecierea semnelor și simptomelor neuropate; HADS – scorul anxietății și depresiei pacientului spitalizat; PCA – analgezie controlată de pacient.

bronșice), cardiovasculare (creșterea consumului de oxigen, tahicardie), musculoscheletale (slăbiciune musculară), stres și hiperglicemie. Durerea postoperatorie intensă este un important factor de risc pentru eșuarea cupării durerii, tergiversarea restabilirii funcționalității și DPOP. Impactul PG asupra DPO acute a fost testat în 13 din studiile selectate [9, 10-13, 15-20, 23], iar asupra DPO subacute – doar într-un singur studiu [20]. Opt studii au raportat intensități reduse ale DPO în loturile PG [9, 11, 13, 16-19, 23]; unul a raportat reducerea intensității DPO doar în repaus, intensitatea DPO la mișcare fiind fără diferențe între loturile PG vs. placebo [10]. Patru studii clinice nu au detectat reducerea intensității DPO în lotul cu PG [12, 15, 20, 21]. Oricum, Societatea Americană de Durere (l. engl. *The American Pain Society*) recomandă administrarea PG în cazul procedurilor chirurgicale cu risc crescut de durere [25].

cardiovascular (increased oxygen consumption, tachycardia), musculoskeletal (muscle weakness), stress and hyperglycemia. Existence of preoperative pain and intensiveness of APOP represents important risk factors for having difficulties in postoperative pain relief, longer recovery, delayed restore of functionality and PPOP. The impact of PG on APOP was tested in 13 from 15 included clinical studies [9, 10-13, 15-20, 23], on subacute postoperative pain just in one clinical trial [20]. Eight studies reported reduced APOP intensities in PG groups [9, 11, 13, 16-19, 23], one revealed lower APOP intensity just at rest, with no statistical differences between PG and placebo groups regardless pain at movement [10]. Four research papers did not detect reduced APOP intensities in PG groups [12, 15, 20, 21]. Anyway, The American Pain Society recommends PG administration in case of surgical procedures known to be with high risk of pain [25].

**Table 3 (continuation).** Results of the analyzed clinical studies.

Author Year Reference	Analgesia scheme used	Main outcomes	Conclusions
Konstantatos A. (2016) [21]	Preoperative PG 300 mg p.o. × once Postoperative PG 300 mg p.o. – 5 days A 1000 mg p.o. × 4 times – 5 days PCA Morphine, then – OXY p.o. q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> Opioid consumption, 6 days p/o: PG (402±373 mg) vs. placebo (477±421 mg), p=0.35. PPOP 3 months p/o: PG (37%) vs. placebo (21%), p=0.12. PPOP 9 months p/o: PG (10%) vs. placebo (6%), p=0.12. <i>Semnificative differences between study groups:</i> –	Perioperative administration of PG for 6 days does not reduce pain intensity, does not improve p/o recovery and quality of life at 9 months after video-assisted thoracoscopy.
Dolgun H. (2014) [22]	<i>Postoperative (score LANSS &gt;12):</i> PG 50 mg p.o. × t.i.d. – 7 days, then PG 100 mg p.o. × t.i.d. – 14-28 days, PG 200 mg p.o. × t.i.d. q.s., or PG 300 mg p.o. × b.i.d. q.s., or G 300 mg p.o. × once – 1 day, then G 300 mg p.o. × b.i.d. – 1 day, then G 300 mg p.o. × t.i.d. – 1 day, then – 900-1800 mg p.o. once q.s.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Semnificative differences between study groups:</i> LANSS p/o day 3: PG (12→14) vs. G (12→16) score, p<0.001. LANSS p/o day 6: PG (14→10) vs. G (16→12) score, p<0.001. LANSS p/o day 12: PG (10→4) vs. G (12→5) score, p<0.001.	PG and G reduce perioperative central sensitization and acute postsurgical neuropathic pain. Also, PG and G reduced neuropathic pain intensity and had effect on preventing transition of acute to chronic at 1 year after lumbar discectomy intervention.
Yoshimura N. (2015) [23]	Postoperative (after peridural) (A 400 mg p.o. + C 20 mg p.o.) ± PG 75 mg p.o. × t.i.d. – 14 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG vs. placebo):</i> – <i>Semnificative differences between study groups:</i> APOP intensity at rest, p/o day 14: PG (16.3±15.0) vs. placebo (29.5±21.9) mm, p=0.02 APOP intensity at coughing, p/o day 14: PG (28.8±25.9) vs. placebo (45.2±20.9) mm, p=0.02 APOP at 12 weeks: PG 10.1 (95% CI: 3.8 – 16.4) vs. placebo 18.5 (95% CI: 9.8 – 27.3) mm, p=0.02. No NP p/o: PG (88%) vs. placebo (48%), p=0.001.	Postoperative administration of PG reduces efficiently post thoracotomy pain syndrome.
NCT00663962 (2016) [24]	1 hour preoperative PG 150 or 300 mg p.o. × once Postoperative PG 150 or 300 mg p.o. × t.i.d. – 7 days.	<i>No semnificative differences between study groups (PG 150 vs. PG 300):</i> No registered case of PPOP after thoracotomy at 2 months p/o. <i>Semnificative differences between study groups:</i> –	No semnificative differences between study groups at 2 months p/o.

*Note:* APOP – acute postoperative pain; PPOP – persistent postoperative pain; NP – neuropathic pain; p/o – postoperative; p.o. – oral administration; A – acetaminophen (paracetamol); C – codeine; K – ketorolac; PG – pregabalin, G – gabapentin; DEX – dexamethasone; CEL – celecoxib; OXY – oxycodone; M – morphine; H – hydromorphone; B – bupivacaine; F – fentanyl; DS – diclofenac sodium; WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; LANSS – LANSS – Leads Assessment Neuropathic Signs and Symptoms Scale; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale; PCA – patient controlled analgesia;

Șapte studii au urmărit necesarul suplimentar de analgezi-e în perioada postoperatorie imediată [9, 10-12, 15, 18, 19] și în toate lotul cu PG a avut nevoie de mai puțină suplimentare a analgeziei.

#### *Evaluarea efectelor adverse ale PG*

Opt studii clinice au urmărit efectele adverse ale PG [9-13, 18, 20, 23]. Ele au fost prezente în toate studiile, dar, doar în studiul lui YaDeau J. (2015) [20], au fost raportate ca deranjante și care au redus din scorul de satisfacție al pacienților. Greața și voma sunt efecte adverse, asociate opioizilor. Însă, așa cum asocierea PG la analgezia multimodală a redus din consumul opioizilor, efectele adverse menționate s-au observat mai rar. Astfel, în studiul lui Giansello L. (2012) [18], greața, voma și constipația s-au înregistrat mai des în lotul *placebo*, iar în ceea ce privește sedarea sau depresia respiratorie – nu au fost diferențe între loturi. Din contra, au fost studii

Seven studies counted supplementary need of analgesics in immediate postoperative period [9, 10-12, 15, 18, 19] and all of them reported lower necessity of supplementary analgesia in PG groups.

#### *Evaluation of PG side effects*

Eight studies registered PG side effects [9-13, 18, 20, 23]. They were present in all of the cited clinical trials, but only YaDeau J. and colleagues (2015) [20] reported them as being disturbing and reduced from patients' satisfaction rates. Nausea and vomiting are frequent side effects of opioid drugs. But, in case of multimodal analgesia with PG inclusively, it was registered a reduced opioid consumption and, mentioned side effects were observed rarely. So, in Giansello L. and colleagues (2012) [18] study nausea, vomiting and constipation were noticed more fervently in *placebo* group, regardless sedation or respiratory depression there were no differences between

în care pacienții din lotul PG, după ce au fost înrolați în studiu, și-au retras acordul de a continua din cauza efectelor adverse: 2 pacienți [17], 4 pacienți [9], 9 pacienți [20]. În același timp, pe parcursul derulării cercetărilor, din cauza efectelor adverse similare, au fost retrași pacienți și din lotul *placebo*. Spre exemplu, în număr de 7 – în studiul lui Clarke H. (2015) [9]. În studiul lui Yoshimura N. (2015) [23], efectul ușor sedativ al PG a fost binevenit, pacienții din acest lot înregistrând scoruri evaluative mai înalte ale calității somnului. Anxietatea este un factor de risc (cercetat și dovedit) pentru DPO severă [26]. Prin urmare, PG, prevenind anxietatea, indirect, previne și cronicizarea durerii p/o.

Un singur studiu s-a axat și pe prezența și intensitatea durerii preoperatorii [17]. Carmichael N. și colegii (2013) [17], au studiat efectele preventive ale PG în cazul artroplastiei totale de sold, iar PG a început a fi administrată cu 14 zile înaintea intervenției chirurgicale programate. În dimineața intervenției, grupul cu PG a demonstrat intensități mai joase ale durerii, idem – la 3-4 ore p/o. Durerea cronică preexistentă în preoperator poate amplifica sensibilizarea centrală, care se poate produce în timpul sau imediat postincizional. De aceea, pacienții cu durere preoperatorie cronică moderată sau severă, ar trebui să beneficieze de un regim de analgezie multimodal cu mult înainte de incizia propriu zisă, când impulsurile noxioase ating apogeul. Administrarea preemptivă a PG poate contribui la reducerea DPO. Durerea postoperatorie este cauzată de 2 mecanisme distincte ale sensibilizării centrale: traumatismul chirurgical acut sau leziunea compresivă de nerv deja preexistentă, produsă de protruzia cronică de disc, în special, la pacienții cu radiculopatii. În această populație de pacienți, la dezvoltarea DPOP contribuie nu doar mecanismele nociceptive și inflamatorii, dar și componentul neuropat [27]. Carmichael N. și colegii (2013) [17], și-au propus să studieze anume acest aspect, însă, nu au adunat în studiu numărul de pacienți pe care și l-au propus inițial. Ei au administrat PG 150 mg/24 ore, combinată cu celecoxib, 14 zile preoperator și alte 21 de zile p/o, după care au obținut o ameliorare a durerii și funcționalității la 6 săptămâni după artroplastie totală de sold. Totuși, testul de mers timp de 6 min nu a dat diferențe pe loturi. Studiile efectuate anterior sugerează că dozele minime eficiente ale PG sunt cuprinse între 225 mg/24 ore și 300 mg/24 ore [17], cu remarcă că sunt asociate mai frecvent cu reacții adverse gen vertije și sedare.

Choi Y. și colegii (2013) [11] au efectuat studiul pe pacienți cu radiculopatie lombosacrală cronică. Ei au raportat beneficii analgezice superioare ale combinației PG și dexametazonă vs. PG în monoterapie, revelând efectul antiinflamator, oferit de dexametazonă.

## Discuții

Anual, mai mult de 230 de milioane de persoane din toată lumea beneficiază de cele mai diverse intervenții chirurgicale [28]. Din momentul apariției primelor structuri de management ale durerii și până în prezent, s-a încercat optimizarea managementului DPO [14]. Au fost tentative de a ameliora

study groups. On the contrary, there were studies where after enrollment, patients retracted their consent to continue with the study because of side effects: 2 patients [17], 4 patients [9], 9 patients [20]. At the same time, because of similar side effects, there were lost patients from the *placebo* groups too. For example, it was 7 patients in the study of Clarke H. and his team (2015) [9]. In study of Yoshimura N. team (2015) [23] sedative effect of PG was qualified as a good one and which improved quality of sleep. As we know, anxiety is a recognized risk factor for severe APOP [26]. Thus, preventing anxiety, PG, indirectly prevents chronicisation of APOP.

Just one of 15 included clinical studies searched about existence of pain in preoperative period and its intensity [17]. Carmichael N. and colleagues (2013) [17] studied preventive effects of PG on the surgical model of total hip arthroplasty, with PG administration for 14 days before surgery. In the morning of surgery, PG group had lower pain intensities, the same situation was observed after 3 and 4 hours postoperative. Preexisting preoperative chronic pain can exacerbate central sensitization which can be triggered by incision or immediately after this. Thus, patients with preexisting chronic moderate or severe pain should benefit of multimodal analgesia regimen anticipating surgical incision, when noxious stimuli reach high rates. Preemptive PG administration can reduce APOP intensity. APOP is caused by 2 distinct mechanisms of central sensitization: acute surgical injury and preexisting compressive nerve lesion due to chronic disk protrusion, especially in patients with radiculopathy, waiting for elective surgery. In case of such patients, not only inflammatory and nociceptive mechanisms contribute to PPOP development, but also neuropathic component [27]. In their study, Carmichael N. and colleagues (2013) [17] followed this one aspect, but did not succeed to enroll the proposed from the beginning number of patients. They prescribed 150 mg of PG during 24 hours combined with celecoxib for 14 preoperative days and 21 days after surgery and obtained an improved pain relief and functionality at 6 weeks after total hip arthroplasty. However, there were no statistical differences between study groups regarding 6 minutes walk test. Earlier research papers suggest minimal effective PG dosages from 225 mg to 300 mg in 24 hours [17], with remark that such doses are associated more fervently with such side effects like dizziness and sedation.

Choi Y. and the team (2013) [11] performed their clinical study on surgical model of patients with chronic lumbar radiculopathy and reported better analgesic results of PG and dexamethasone combination vs. monotherapy with PG, by this highlighting the anti-inflammatory effect of dexamethasone.

## Discussion

Annually, more than 230 million of persons from all over the world benefit from various surgical interventions [28]. From the moment of appearance of the first structures of pain management up to present it was tried to improve APOP management [14]. There were done a lot of work to improve pain



evaluarea durerii prin atenționarea că durerea este “al cincilea semn vital” (termen introdus de Societatea Americană de Durere) și prin instruirea și asigurarea personalului medical cu scale ale durerii. De asemenea, au fost elaborate numeroase ghiduri practice în domeniu. Pentru combaterea deficiențelor existente în calmarea durerii, anul 2017 a fost declarat de către Asociația Internațională pentru Studiul Durerii drept an al luptei cu durerea postoperatorie. Cu toate că politici în domeniul durerii se duc demult (în Republica Moldova a fost elaborat și prezentat conceptul managerial „Spital fără Durere”), o proporție impunătoare de pacienți suferă de DPO severă, cu probabilitate sporită de cronicizare ulterioară.

Patofiziologia DPO este complexă și include elemente nociceptive (provocate de stimulul noxic chirurgical) și inflamatorii (rezultat al leziunii tisulare și activării celulelor imune) [29]. Dar, s-ar putea ca o parte din experiența DPO acute să fie de natură neuropată.

La momentul actual, există 5 ipoteze conceptuale referitoare la mecanismele persistenței durerii: (1) semnalizarea nociceptivă persistentă din periferie; (2) modificările neuroplastice maladative din măduva spinării sau din structurile cerebrale superioare; (3) compromiterea modulării inhibitorii descendente a stimulului noxic; (4) modularea facilitatorie excesivă descendentă; (5) remodelarea cerebrală maladativă [30].

Clasificarea durerii în „acută” și „cronică” este necesară și aplicată atât în practica clinică, cât și în literatura de specialitate. În ultimii ani, totuși, se observă o tendință de abordare a durerii în funcție de mecanismul ei și de țesutul lezat: leziunea propriu zisă, sau durerea nociceptivă (durere asociată cu leziuni ale sistemului nervos, cu o funcționare somatosenzorială normală) și disfuncție sau funcționare anormală, cu modificări patologice ale nervului (durerea neuropată) [31].

Durerea neuropată cronică, apărută după intervenția chirurgicală, este o problemă relativ studiată. În ceea ce privește natura sau prevalența durerii neuropate acute, se cunoaște mai puțin. Leziunea traumatică a nervilor periferici poate cauza durere neuropată acută, fapt observat în cazurile de leziuni traumatiche ale militarilor – Mercer S. și colegii (2009) au raportat că 28% dintre aceștia au avut durere neuropată din prima săptămână după traumatism și prevalențe în creștere către a doua săptămână. Deci, durerea neuropată se poate dezvolta și în faza acută, imediat postlezional. Smith B. și colegii au conchis că, prin natura ei, durerea neuropată tinde să fie mai severă, comparativ cu durerea pur nociceptivă. Luând în considerație faptul că la o proporție semnificativă dintre pacienții cu DPOP aceasta are caracter neuropat, pare logică întrebarea, dacă o intensitate mai mare a durerii, resimțită de către unii pacienți în perioada postoperatorie imediată, nu indică la dezvoltarea durerii neuropate acute, care, în consecință, va croniciza. DPO acută intensă este un factor de risc demonstrat pentru DPOP. Totodată, prezintă interes examinarea minuțioasă a faptului cum și cât de mult DPO acută răspunde la analgezicele care, prin proprietățile lor de bază, au fost destinate pentru calmarea durerii neuropate.

evaluation (by warning that pain is “the 5<sup>th</sup> vital sign” (term introduced by The American Pain Society) and education of medical staff and equipping them with pain evaluating instruments. Also, elaboration of pain management guides. To reduce the reported irregularities in pain relief, 2017 was declared by the International Association for the Study of Pain as the Global Year Against Pain After Surgery. Although pain policies are initiated long ago (in Republic of Moldova was presented the concept of management “Pain Free Hospital”), an overwhelming proportion of patients experience moderate or severe APOP, with probability of chronicization.

Pathophysiology of APOP is very complex and includes nociceptive elements (surgical noxious stimulus) and inflammatory (as a result of tissue injury and activation of immune cells) [29]. But, it could be possible that a part of APOP experience to be of neuropath nature.

At the moment, there are 5 conceptual hypothesis of pain persistence explaining that chronic pain is a result of: (1) persistent noxious signaling from the periphery; (2) maladaptive neuroplastic changes at the spinal dorsal horn and/or higher central nervous system structures; (3) compromised inhibitory modulation of noxious signaling; (4) excessive descending facilitatory modulation; (5) maladaptive brain remodeling [30].

Classification of pain in “acute” and “chronic” is necessary and is very common, even in medical literature. During recent years, however, it is observed a tendency to approach pain depending on mechanism and type of tissue lesion: that related to tissue damage (nociceptive pain) or pain resulting from injury of nervous system or its dysfunction (neuropathic pain) [31].

Chronic neuropathic pain which develops after surgery is relatively well studied. Regarding the nature or incidence of acute neuropathic pain following surgery – less is known. Traumatic injury to the peripheral nerves can cause acute neuropathic pain, as seen in the case of military traumatic lesions, where Mercer S. and colleagues (2009) [32] reported 28% of patients with neuropathic pain in the first week after injury and rising incidence up to the second week. So, neuropathic pain can also develop in the acute, immediate post-injury phase. Smith B. and colleagues [33] concluded that, by its nature, neuropathic pain tends to be higher in intensity than pure nociceptive pain. Taking into consideration that in case of a significant proportion of patients with PPOP it has a neuropathic component, it seems logical to ask whether a higher intensity of pain experienced by some patients in the immediate postoperative period may indicate the development of acute neuropathic pain, which will transit to chronic. Because high intensity of APOP is a demonstrated risk factor for PPOP, it is interesting if and how much APOP responds to administration of analgesics that, by their basic properties, were specifically intended for neuropathic pain.

Although there are few published data, it seems that PG is not an effective drug in acute nociceptive pain. However, it has been proven, and this review confirms that this drug ap-

Mai multe studii susțin că PG nu este un medicament eficient pentru calmarea durerii nociceptive/postlezionale acută. Însă, prezenta revistă a literaturii confirmă, din contra, că acest medicament pare a fi eficient în DPO acută. Fiind utilizată în combinație cu alte analgezice, PG reduce semnificativ consumul de analgezice opioide postoperatoriu [9, 10-12, 15, 18, 19]. Pentru o parte dintre pacienți, experiența DPO acute este de tip mixt: atât nociceptive, cât și neuropată. Studiile care au luat în calcul prezența componentului neuropat al durerii, au raportat reducerea intensității ei în lotul tratat cu PG [10, 20, 22].

Limitările principale ale publicațiilor studiate au fost: unele studii au avut loturi foarte mici [18, 24], altele au avut durate scurte de administrare a PG [10-12, 16, 18, 21]. Studiul lui Giansello L. (2012) nu a avut o uniformitate pe sexe între loturi, lotul cu PG având mai multe persoane de gen feminin [18].

Deși au găsit o corelare vădită dintre administrarea PG și scăderea prevalenței DPOP, trei publicații au obținut un punctaj mic după scala Delphi de evaluare a calității metodologiei studiilor clinice [15, 22, 23]. Studiile cu un scor Delphi maxim (9/9) nu au înregistrat scăderea ratei DPOP după administrarea PG [12, 20, 21]. Carmichael N. (2013) a dat doar o funcționalitate mai bună la 6 săptămâni p/o în lotul PG [17].

Punctul forte al acestei reviste sistematizate de literatură constă în evaluarea calității metodologiei studiilor clinice selectate.

Rezultatele discordante, obținute în studiile clinice analizate în prezenta lucrare, pot fi atribuite, probabil, diferențelor dintre studii: mărime loturi, tip de intervenție chirurgicală, dozaj și durată de administrare a PG, protocoale de analgezie aplicate (analgezie epidurală, PCA, opioizi sau AINS).

## Concluzii

DPOP este o condiție medicală complexă, care are repercursiuni profunde asupra funcționalității și calității vieții. Studiile care au dat aprecieri pozitive vizavi de eficiența PG de a preveni DPOP, s-au caracterizat prin: (1) punctaj Delphi jos, cu o medie de 6 (minim 3 și maxim 9) puncte; (2) jumătate dintre ele nu au fost *placebo* controlate și nici dublu-oarbe, iar unul dintre ele – non-randomizat; (3) durate mai lungi de administrare a PG (minim 4 zile și maxim 6 săptămâni); (4) de asemenea, momentul demarării administrării PG a fost cu 5 și 14 zile înainte de intervenția chirurgicală programată; (5) mărimea medie a loturilor de studiu a fost joasă – de 62 de pacienți (minimum 54 și maximum 108).

Studiile, care au dat aprecieri negative vizavi de capacitatea PG de a preveni DPOP, s-au caracterizat prin: (1) punctaj Delphi înalt, cu o medie de 8,3 (minim 7 și maxim 9); (2) toate au fost *placebo* controlate și dublu-oarbe; (3) au avut durate mici de administrare a PG, cuprinse între 2 și 7 zile. Un singur studiu a administrat PG timp de 16 zile p/o; (4) mărimea medie a loturilor de studiu a fost semnificativ mai mare – de 91 de pacienți (minimum 15 și maximum 184).

Atât studiile care au dat aprecieri pozitive, cât și negative referitor la potența PG de a preveni DPOP, au utilizat dozaj

pears to be effective in APOP. Associated with other analgesics, significantly reduces the required opioid doses in postoperative period [9, 10-12, 15, 18, 19]. It could be possible that, for some patients, APOP experience has both, nociceptive and neuropathic components. Those clinical trials that evaluated the presence of the neuropathic pain component [10, 20, 22] reported lower intensities in PG group.

Of course the analyzed studies have some limitation. Some studies have very small lots [18, 24], others have short duration of PG administration [10-12, 16, 18, 21], the study of Giansello L. and his team (2012) [18] had not an uniformity between lots, the PG group having more female subjects.

Although they have found a clear correlation between PG administration and reduced PPOP prevalence, three studies obtained a small Delphi score regarding methodological quality. [15,22,23]. Studies with a maximum Delphi score (9/9) did not report a decrease in PPOP incidence after PG administration [12, 20, 21], Carmichael N. (2013) [17] registered just a better functionality at 6 weeks after surgery in PG group.

Strong point of the present review consists in assessment of methodological quality of the included clinical trials.

The controversial results obtained in analyzed clinical trials may be attributed to the differences between studies: size of lots, type of surgery, dosage and duration of PG administration, applied analgesia protocols (epidural analgesia, PCA, opioids or NSAIDs).

## Conclusions

PPOP is a complex condition, which has deep consequences on patient's functionality and quality of life. Studies that reported effectiveness of PG to prevent transition of APOP to PPOP have following characteristics: (1) low Delphi scores, with an average of 6.0 (minimum 3 and maximum 9); (2) half of them were neither *placebo*-controlled, nor double-blind, and one of them was non-randomized; (3) longer duration of PG administration (minimum 4 days and maximum 6 weeks), also, starting point of PG administration was 5 and 14 days prior to scheduled surgery; (5) the mean size of the study groups was 62 patients (minimum 54 and maximum 108).

Studies that reported low efficacy of PG in preventing PPOP have following characteristics: (1) high Delphi scores, with an average of 8.3 (minimum 7 and maximum 9), (2) all were *placebo*-controlled and double-blind, (3) small durations of PG administration: between 2 and 7 days, one study administering up to 16 days after surgery; the mean size of the study groups was 91 patients (minimum 15 and maximum 184).

Both groups of clinical trials, reporting positive and negative results about efficacy of PG in preventing transition to chronic pain, have similar dosages of the drug (pro: between 75 and 600 mg /24 hours vs. 100 to 600 mg /24 hours), just the moments of the start and duration of PG administration being different. Also, all studies have uniform surgical populations: both studies, with pro or contra verdicts were performed on thoracotomies and on orthopedic surgery, both

similar ale medicamentului (pro: între 75 și 600 mg/24 ore, contra – între 100 și 600 mg/24 ore), diferența fiind doar în momentul începerii administrării și duratei. De asemenea, populațiile chirurgicale au fost uniforme: grupele de studii cu verdicte pro sau contra s-au modelat, deopotrivă, și pe toracotomie, și pe chirurgia ortopedică – ambele considerate a fi cu grad sporit de traumatism.

PG reduce necesarul de analgezice în perioada p/o, iar reducerea consumului de opioide în p/o reduce frecvența efectelor adverse (de ex., greața, voma). De asemenea, PG a demonstrat eficiență clinică în cazul DPO cu caracter neuropat acut. În ceea ce privește capacitatea ei de a preveni cronicizarea DPO, mai sunt necesare studii (prospective, multicentrice, randomizate) suplimentare, în care să fie evaluată metodologia, care a dat rezultat pozitiv în prevenirea DPOP după administrarea PG și anume: loturi mai vaste, cu durate mai mari de administrare a schemelor de tratament, iar pentru pacienții cunoscuți cu risc de durere neuropată și chirurgie programată – startul administrării PG cu mult înainte de ziua intervenției.

### Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa unui conflict de interes financiar sau non-financiar.

### Referințe / references

- Macrae W., Davies H. Chronic post surgical pain. In: Crombie. I., Linton S., Croft P., Von Knorff M., LeResche L. (eds.) *Epidemiology of Pain*. Washington DC, IASP Press, 1999: 125-42.
- Martinez V., Baudic S., Fletcher D. Chronic postsurgical pain [in French]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 2013; 32: 422-35.
- Menigaux C., Adam F., Guignard B., Sessler D., Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth. Analg.*, 2005; 100: 1394-9.
- Buvanendran A., Kroin J., Kerns J., Nagalla S., Tuman K. Characterization of a new animal model for evaluation of persistent post-thoracotomy pain. *Anesth. Analg.*, 2004; 99: 1453-60.
- Gilron I., Bailey J., Tu D., Holden R., Jackson A., Houlden, R. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009; 374: 1252-61.
- Gajraj N. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth. Analg.*, 2007; 105: 1805-15.
- Dahl J., Mathiesen O., Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2004; 48: 1130-1136.
- Verhagen A., de Vet H., de Bie R., Kessels A., Boers M., Bouter L., Knipschild P. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998; 51: 1235-41.
- Clarke H., Pagé G., McCartney C., Huang A., Stratford P., Andrión J. *et al.* Pregabalin reduces postoperative opioid consumption and pain for 1 week after hospital discharge, but does not affect function at 6 weeks or 3 months after total hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (6): 903-11.
- Brulotte V., Ruel M., Lafontaine E., Chouinard P., Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2015; 40: 262-9.
- Choi Y., Shim J., Song J., Kim J., Yoo Y., Kwak Y. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain*, 2013; 29: 9-14.
- Fassoulaki A., Melemenis A., Tsaroucha A., Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2012; 29: 531-6.
- Khurana G., Jindal P., Sharma J. *et al.* Postoperative pain and long-term functional outcome after administration of gabapentin and pregabalin in patients undergoing spinal surgery. *Spine*, 2014; 39: E363-E368.
- Goldstein D., Ellis J., Brown R. *et al.* Recommendations for improved acute pain services: Canadian collaborative acute pain initiative. *Pain Res. Manag.*, 2004; 9:123.
- Mishra A., Nar A., Bawa A., Kaur G., Bawa S., Mishra S. Pregabalin in chronic post-thoracotomy pain. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2013; 7 (8):1659-61.
- Joshi S., Jagadeesh A. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann. Card. Anaesth.*, 2013; 16 (3): 180-5.
- Carmichael N., Katz J., Clarke H., Kennedy D., Kreder H., Gollish J., McCartney C. An intensive perioperative regimen of pregabalin and celecoxib reduces pain and improves physical function scores six weeks after total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *Pain Res. Manag.*, 2013; 18 (3): 127-32.

type of surgery being considered highly traumatic.

PG reduces postoperative analgesic consumption and the decrease in opioid consumption results in less fervent side effects linked with them (nausea, vomiting). Also, PG has a clear influence on APOP, when this has a neuropathic component. Regarding PG's ability to prevent transition from APOP to PPOP, further (prospective, multicenter, randomized) studies are needed, to evaluate the methodology that has produced a positive result in preventing PPOP after PG administration: larger groups of study, longer duration of PG administration and, for patients known to be at risk of neuropathic pain and scheduled surgery – the start of PG administration will be much earlier than the day of the intervention.

### Declaration of conflicting interests

There is no financial or non-financial conflict of interests to declare.

18. Giancesello L., Pavoni V., Barboni E., Galeotti I., Nella A. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 2012; 24 (2): 121-6.
19. Fawzi H., El-Tohamy S. Effect of perioperative oral pregabalin on the incidence of post-thoracotomy pain syndrome. *Ains Shams J. Anaesth.*, 2014; 7: 143-147.
20. YaDeau J., Lin Y., Mayman D., Goytizolo E., Alexiades M., Padgett D. *et al.* Pregabalin and pain after total knee arthroplasty: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multidose trial. *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (2): 285-93.21. Konstantatos A., Howard W., Story D., Mok L., Boyd D., Chan M. A randomised controlled trial of peri-operative pregabalin vs. placebo for video-assisted thoracoscopic surgery. *Anaesthesia*, 2016; 71 (2): 192-7.
22. Dolgun H., Turkoglu E., Kertmen H., Gurer B., Yilmaz E., Comoglu S., Sekerci Z. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol. Res.*, 2014; 36 (12): 1080-5.
23. Yoshimura N., Iida H., Takenaka M., Tanabe K., Yamaguchi S., Kitoh K., Shirahashi K., Iwata H. Effect of postoperative administration of pregabalin for post-thoracotomy pain: a randomized study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2015; 29 (6): 1567-72.
24. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00663962> (Accessed 15 July 2017)
25. Chou R., Gordon D., de Leon-Casasola O., Rosenberg J., Bickler S., Brennan T. *et al.* Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J. Pain*, 2016; 17: 131-57.
26. Calpajiu A., Belfi N., Chesov I., Frumuzachi E., Moghildea V., Belfi A. Does the catastrophism influences postoperative acute severe pain? *Romanian Journal of Anesthesia and Intensive Care*, 2012; 19 (suppl. 1): 52.
27. Burke S., Shorten G. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth. Analg.*, 2010; 110: 1180-1185.
28. Weiser T., Regenbogen S., Thompson K., Haynes A., Lipsitz S., Berry W., Gawande A. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*, 2008; 372: 139-44.
29. Macintyre P., Schug S., Scott D., Visser E., Walker S. Acute pain management: scientific evidence. Melbourne, 2010; ANZCA & FPM.
30. Chapman C., Vierck C. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms. *The Journal of Pain*, 2017; 18 (4): 359.e1-359.e38.
31. Woolf C., Bennett G., Doherty M. *et al.* Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain*, 1998; 77: 227-9.
32. Mercer S., Chavan S., Tong J., Connor D., de Mello W. The early detection and management of neuropathic pain following combat injury. *J. R. Army. Med. Corps.*, 2009; 155: 94-8.
33. Smith B., Torrance N., Bennett M., Lee A. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin. J. Pain*, 2007; 23: 143-9.



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Istoricul dezvoltării transplantului de țesuturi și celule: articol de sinteză

Tatiana Țîmbalari<sup>†\*1</sup>, Oleg Lozan<sup>†2</sup>, Viorel Nacu<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Scoala de Management în Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.11.2017

Daca acceptării pentru publicare: 11.12.2017

### Autor corespondent:

Tatiana Țîmbalari, doctorand

Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemitanu"

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

e-mail: tatiana.timbalari@gmail.com

### Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Progresele recente și rapide în terapia prin transplant de țesuturi și celule scoate în evidență probleme de siguranță, calitate și eficacitate a substanțelor de origine umană și prezintă noi dileme etice.

### Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane, referitoare la istoricul dezvoltării transplantului de țesuturi și celule.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Este sintetizată informația referitoare la etapele de dezvoltare a transplantului de țesuturi și celule la nivel mondial și în Republica Moldova. Sunt descrise considerațiile specifice, asociate originii materialului pentru transplant, precum și valoarea terapeutică ale acestei metode de tratament.

### Rezumat

**Introducere.** În ultimii ani, transplantul de țesuturi și celule umane a înregistrat o creștere ascendentă a ratei de succes, nu doar în ceea ce privește numărul grefelor transplantate, dar și în ceea ce ține de numărul indicațiilor terapeutice ca urmare a progreselor recente și rapide în cercetarea biologică și medicală. Scopul acestui articol este de a efectua o analiză a trendului de dezvoltare la nivel mondial și în Republica Moldova a transplantului de țesuturi și celule ca metodă, eficacitatea căreia poate varia de la un tratament, care salvează viața (de exemplu, în cazul arsurilor extinse), până la îmbunătățirea majoră a calității vieții.

NARRATIVE REVIEW

## History of tissue and cell transplantation's development: review article

Tatiana Timbalari<sup>†\*1</sup>, Oleg Lozan<sup>†2</sup>, Viorel Nacu<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>School of Public Health Management, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.11.2017

Accepted for publication on: 11.12.2017

### Corresponding author:

Tatiana Timbalari, PhD fellow

Laboratory of Tissue Engineering and Cells Cultures

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: tatiana.timbalari@gmail.com

### What is not known about yet, about the topic

Recent and rapid advances in tissue and cell transplantation reveals safety, quality and efficacy issues of substances of human origin, and presents new ethical dilemmas.

### Research hypothesis

To provide an overview of current data on the history of the development of tissue and cell transplantation.

### Article's added novelty on this scientific topic

The synthesis of the recent data on the stages of tissue and cell transplantation's development worldwide and in the Republic of Moldova, the specific considerations associated with the origin of the transplant material, the therapeutic value of this treatment method.

### Abstract

**Introduction.** In recent years, transplantation of human tissues and cells has registered an ascending increase in the success rate, not only in terms of the number of grafts transplanted but also in terms of the number of therapeutic indications following recent and rapid advances in biological and medical research. The purpose of this article is to conduct an analysis of the development trend worldwide and in the Republic of Moldova of tissue and cell transplantation as methods, the efficacy of which can range from a life-saving treatment (e.g. in the case of extensive burns) to a major improvement in quality of life.

**Material și metode.** Se prezintă evoluția cronologică a tratamentului prin transplant de țesuturi și celule, inclusiv, acele contribuții mai puțin citate în literatura de specialitate. Au fost studiate surse bibliografice din *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Jurnalul Oficial al Uniunii Europene), manuscrise vechi, citate originale etc.

**Rezultate.** Sunt elucidate etapele de dezvoltare a transplantului de țesuturi și celule, odată cu apariția unei categorii noi, „donatori”, și dezvoltarea unor relații specifice, noi, între medic și pacient. Lărgirea spectrului de grefe și a modalităților de utilizare a transplantului de țesuturi și celule umane într-o gamă tot mai largă de maladii.

**Concluzii.** Cu toate că transplantul de țesuturi și celule umane a devenit o metodă de rutină de tratament pentru multe țări, disponibilitatea materialelor biologice de origine umană de calitate înaltă reprezintă o provocare.

**Cuvinte cheie:** transplant de țesuturi, transplant de celule, bancă de țesuturi și celule, biobancă.

## Introducere

În ultimii ani, transplantul de țesuturi și celule umane a înregistrat o creștere ascendentă a ratei de succes, nu doar în ceea ce privește numărul grefelor transplantate, dar și în ceea ce ține de numărul indicațiilor terapeutice. În fiecare an, în lume, mii de pacienți beneficiază de transplant de țesuturi și celule, constituind, spre exemplu, pentru anul 2015 în țările Uniunii Europene, 38592 de pacienți cu transplant de țesut musculoscheletal, 9247 de pacienți cu transplant de cornee și 3322 de pacienți cu transplant de celule stem hematopoietice [1].

Totul a început cu „transplanturile tradiționale”, ale căror valoare terapeutică este recunoscută de zeci de ani (cornee, piele, vase sangvine, valve cardiace, celule hematopoietice, măduvă osoasă etc.), apoi, datorită progresului biotehnologic, se dezvoltă terapia și ingineria celulară, culturile celulare din diferite țesuturi, ingineria tisulară, terapia genică.

Există un acord general că utilizarea produselor de origine umană în medicină necesită asigurarea calității și siguranței întregului proces de donare, prelevare, testare, procesare, păstrare, stocare și distribuire a țesuturilor și celulelor de origine umană, în scopul prevenirii transmiterii maladiilor. De fapt, acesta a fost scopul major al Directivelor Comisiei Europene, care acum se află în faza de implementare, cât și a altor reglementări în alte părți ale lumii [2-7].

Totodată, acest tip de terapii implică, de asemenea, considerații specifice asociate originii materialului pentru transplant: respectarea consimțământului donatorului sau familiei donatorului, principiului anonimității și a principiului ne-remunerării donării. Ambele aspecte, standardele tehnice de calitate și bioetică, sunt și trebuie mereu să fie în legătură strânsă, pentru a asigura un fundament solid pentru sistemul de transplant și cele mai bune oportunități și rezultate pentru pacienți. Noi intrăm într-o nouă eră a progresului medical și biotehnologic. Un aspect al progreselor recente și rapide în cercetarea biologică și medicală este că țesuturile și celulele umane sunt utilizate într-o gamă largă de patologii. O mulțime

**Material and methods.** The chronological evolution of tissue and cell transplantation is presented, including those contributions less cited in the literature. The bibliographic sources have been studied from *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Official Journal of the European Union), old manuscripts, original quotations etc.

**Results.** The stages of the development of tissue and cell transplantation have been elucidated with the emergence of a new category of people, called “donor”, and the creation of new, specific relationships between physician and patient. Expanding of graft spectrum and ways of using of human tissue and cell transplantation in an increasingly wide range of diseases.

**Conclusion.** Although transplantation of human tissues and cells has become a routine method of treatment, the availability of high-quality biological materials of human origin is a challenge.

**Key words:** tissue transplantation, cell transplantation, tissue and cell bank, biobank.

## Introduction

In recent years, transplantation of human tissues and cells has registered an ascending increase in the success rate, not only in terms of the number of grafts transplanted but also in terms of the number of therapeutic indications. Every year, thousands of patients benefit from tissue and cell transplantation, for instance, for the year 2015 in the countries of the European Union, 38592 patients with musculoskeletal tissue transplantation, 9247 patients with corneal transplantation and 3322 patients with haematopoietic stem cell transplantation [1].

It all started with “traditional transplants”, whose therapeutic value has been recognized for decades (cornea, skin, blood vessels, heart valves, hematopoietic cells, bone marrow etc.). Then, due to biotechnological progress, it was developed the cell therapy and cell engineering, cell cultures from different tissues, tissue engineering, and gene therapy.

There is a general agreement that the use of products of human origin in medicine requires the quality and safety of the entire process of donation, procurement, testing, processing, storage and distribution of tissues and cells of human origin in order to prevent the transmission of diseases. In fact, this was the major goal of the European Commission Directives, which are now under implementation, as well as other regulations in other parts of the world [2-7].

At the same time, this type of therapy also involves specific considerations associated with the origin of the transplant material: observance of the donor or donor family consent, the principle of anonymity and the principle of non-remuneration of donation. Aspects, technical quality standards and bioethics are and must always be closely linked to provide a solid foundation for the transplant system and the best opportunities and outcomes for patients. We are entering a new era of medical and biotechnological progress. An aspect of recent and rapid advances in biological and medical research is that human tissues and cells are used in a wide range of patholo-

dintre acestea, cum ar fi progresele în terapia prin transplant sau în tehnologia de reproducere asistată, au avantaje incontestabile. Cu toate acestea, utilizarea țesuturilor și celulelor umane pun probleme de siguranță, calitate și eficacitate, și prezintă noi dileme etice [8, 9].

Astfel, scopul acestei lucrări a fost evaluarea cronologică a tratamentului prin transplant de țesuturi și celule ca metodă, eficacitatea căreia poate varia de la un tratament, care salvează viața (de exemplu, în cazul arsurilor extinse), până la îmbunătățirea majoră a calității vieții.

### Material și metode

La baza acestui studiu a fost cercetarea și evaluarea, în aspect cronologic, a tratamentului prin transplantul de țesuturi și celule, elucidate în literatura de specialitate: articole din *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Jurnalul Oficial al Uniunii Europene), manuscrise vechi, citate originale, tehnici etc.

Au fost folosite următoarele cuvinte pentru căutare pentru surse electronice: *istoricul transplantului*, *transplantul de țesuturi*, *transplantul de celule*, *bancă de țesuturi și celule*, *biobancă*, *stocarea țesuturilor*, *țesuturi pentru cercetări medicale*, *acte legislative*, *tissues grafts*, *cells grafts*, *tissue engineering*, *EATB (European Association of Tissue Banks)*, *AATB (American Association of Tissue Banks)*, *Newsletter Transplant*, *EUROCET*. În rezultat, au fost studiate: 4 monografii, 5 ghiduri, 6 directive UE, 42 de articole și 12 rezumate.

### Rezultate

Visul de a vindeca boli și leziuni prin transplant de organe, țesuturi este, probabil, la fel de vechi ca istoria de vindecare cu primele încercări înregistrate de transplant de os, care datează din Evul Mediu. Primul *transplant de os* documentat a fost realizat în 1668 de către un chirurg olandez, Job van Meekeren, atunci când a folosit craniul unui câine (xenogrefă) pentru a trata defectul craniului la un soldat [10]. În 1869, prima operație completamente documentată de grefare tisulară – *transplant de piele* de la om la om – a fost realizată de chirurgul elvețian Jacques-Louis Reverdin [11].

*Istoria transplantului de țesuturi cu succes* își are originile la începutul secolului XX. Inițial, era caracteristică realizarea intervenției prin „metoda directă”, care presupunea ca medicii și chirurgii să distribuie țesuturile pentru pacienți sau să solicite material pentru transplantare de la familia pacientului sau cunoscuți [12]. Metoda directă de transplant este cea care a determinat apariția unei categorii noi de persoane, numite „donatori”, ceea ce, la rândul său, a creat relații noi între medic și pacient. Dezavantajele acestei metode nu au întârziat să apară în timpul fazei experimentale pentru transfuzia de sânge, care reprezintă una dintre primele aplicări terapeutice ale țesuturilor de origine umană, în care donatorul și primitorul erau conectați direct, braț la braț, pentru a preveni contactul cu aerul și formarea trombilor. Această metodă presupunea incomodități fizice pentru donator și primitor, era instabilă, iar doctorii, la momentul respectiv, nu cunoșteau grupa sanguină. Studiile în privința transfuziei de sânge și ale grupelor sanguine, după descoperirile lui Dr. Karl Landsteiner din 1900

gies. Many of these, such as advances in transplantation therapy or assisted reproductive technology, have unquestionable advantages. However, the use of human tissues and cells poses safety issues, quality and effectiveness, and presents new ethical dilemmas [8, 9].

Thus the purpose of this research was the chronological evaluation of tissue and cell transplantation as methods, the efficacy of which can range from a life-saving treatment (e.g. in the case of extensive burns) to a major improvement in quality of life.

### Material and methods

The basis of this study is the analysis and assessment in a chronological aspect of tissue and cell transplantation, as elucidated in the literature: articles from *MEDLINE*, *PubMed*, *EUR-Lex* (Official Journal of the European Union), old manuscripts, original quotations, techniques etc.

The following words have been used to search for electronic sources: *transplant history*, *tissue transplantation*, *cell transplantation*, *tissue and cell bank*, *biobank*, *tissue storage*, *tissues for medical research*, *legislative acts*, *tissue grafts*, *tissue engineering*, *EATB (European Association of Tissue Banks)*, *AATB (American Association of Tissue Banks)*, *Newsletter Transplant*, *EUROCET*; as a result have been studied: 4 monographs; 5 guides; 6 EU directives, 42 articles, 12 summaries.

### Results

The dream of curing illnesses and injuries by transplanting organs, tissues is probably as old as the healing history with the first attempts of bone transplant dating back to the Middle Ages. The first documented *bone transplant* was carried out in 1668 by a Dutch surgeon, Job van Meekeren, when using a dog's skull (xenograft) to treat the defect of the skull to a soldier [10]. In 1869, the first fully documented transplantation of human tissue to human tissue transplantation - *skin transplant* was performed by Swiss surgeon Jacques-Louis Reverdin [11].

*The history of successful tissue transplantation* has its origins at the beginning of the twentieth century, and at the beginning it was characteristic of performing the “direct method” intervention, which required doctors and surgeons to distribute tissues for patients or to request material for transplantation from the patient's family or acquaintances [12]. The direct method of transplantation has led to the emergence of a new category of people, called “donors”, which in turn has created new relationships between physician and patient. The disadvantages of this method were not delayed to appear during the blood transfusion experimental phase, which is one of the first therapeutic applications of human tissues where the donor and the recipient were directly connected to the arm to prevent contact with air and thrombus formation. This method involved physical inconveniences for the donor and the recipient, was unstable, and doctors at the time did not know the blood group. Studies regarding blood transfusion, after Dr. Karl Landsteiner's 1900 discoveries (even if blood

(chiar dacă transfuzia de sânge nu este definită ca transplant), au constituit o bază pentru studiul histocompatibilității și a favorizat, la rândul său, dezvoltarea tehnicilor de transplant [13]. Ulterior, în 1906, doctorul Edward Zirm din Clinica Oculară Olomouc (Republica Cehă) realizează primul *transplant de cornee* [14], iar în 1908, Dr. Erich Lexer efectuează primul *transplant de articulație* a genunchiului de la un donator decedat [15]. Lucrarea de pionierat în tehnica chirurgicală de transplant a fost efectuată la începutul anilor 1900 de către chirurgul francez Alexis Carrel, alături de Charles Guthrie, care au dezvoltat tehnici pentru suturarea arterelor și venelor. Operațiunile lor de anastomoză și noi tehnici de suturare au pus bazele transplantologiei ulterioare, iar Alexis Carrel a câștigat Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 1912 [16, 17].

În prima decadă a secolului XX a fost descoperit că sângele colectat în soluție de citrat de sodiu și glucoză nu formează cheaguri și poate fi păstrat mai multe zile într-un vas cu gheață. Totuși, abia în perioada Războiului Civil din Spania (1936-1939), în timp ce medicii de pe ambele părți se confruntau cu un număr foarte mare de victime, perioada de păstrare prelungită a fost valorificată pentru a separa donatorii și primitorii în timp și spațiu – „abordarea indirectă” [12]. Civiii erau recrutați ca donatori și le era determinată grupa sanguină. Sângele era colectat în soluție de citrat de sodiu și glucoză și expedit în cutii termo-izolatoare sau cutii de pânză, cu căptușeală groasă de funie, la spitalele de campanie de pe câmpurile de luptă [18].

În aceeași perioadă, metoda indirectă a început să fie adaptată și pentru alte tipuri de țesuturi de origine umană. Primul exemplu a fost așa numita „Bancă de ochi”, inaugurată în orașul Odessa de Vladimir Filatov, oftalmologul principal al URSS. În 1929, Filatov a declarat război cecității corneei și a început să trateze pacienți în număr foarte mare din întreg URSS-ul, efectuând peste 3500 de transplanturi de cornee până în anul 1956 [19]. În momentul în care numărul donatorilor din regiunea Odessa a devenit insuficient, s-a început colectarea de grefe de la donatori decedați de la Institutul Sklifosovski din Moscova, unde erau aduși un număr impunător de traumatizați [20]. Filatov a elaborat o metodă rezonabilă de împachetare a ochilor pentru transportarea lor în siguranță, numită „metoda umedă”, care consta în utilizarea unor containere cu gură largă, de obicei din sticlă, cu un suport la bază pentru fixarea țesutului prelevat și cu un mediu de păstrare [21]. Containerelor erau plasate în termos cu gheață, la rândul lui pus în cutii marcate cu o cruce roșie și expediate cu trenul. Astfel, țesuturile parcurgeau 500 de mile, pînă ajungeau în clinica lui Filatov.

În literatura se discută despre *istorii ale stocării de țesuturi*, deoarece nu există două bănci de țesuturi identice. Unele variații țin de tipul de țesuturi depozitate, dar, în ceea ce privește băncile în care se depozitează același tip de țesuturi, diferențele pot fi explicate de cine, unde și când au fost inaugurate și dezvoltate băncile respective. Fiecare bancă a dat preferință unor anumite tehnici și a stabilit relații distincte cu statul, sistemul de sănătate, sponsori, piață, donatori și rudele lor, precum și cu recipienții [22].

transfusion is not defined as transplantation), formed a basis for the study of histocompatibility and favoured the development of the techniques of transplantation [13]. Later in 1906 Dr. Edward Zirm from Ocular Clinic Olomouc (Czech Republic) performed the first *corneal transplantation* [14] and in 1908 Dr. Erich Lexer performed the first *knee joint transplantation* from a deceased donor [15]. Pioneering work in surgical transplantation was performed in the early 1900s by French surgeon Alexis Carrel, alongside Charles Guthrie, who developed techniques for suturing arteries and veins. Their surgical anastomosis and new suturing techniques laid the foundation for subsequent transplantation, and Alexis Carrel won the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his 1912 work in the domain [16, 17].

In the first decade of the 20<sup>th</sup> century it was discovered that the blood collected in the sodium citrate solution and glucose did not form clots and can be stored for several days in an ice-vessel. However, during the Civil War in Spain (1936-1939), while doctors on both sides faced a very large number of victims, the prolonged retention period was used to separate donors and recipients in time and space – “indirect approach” [12]. The civilians were recruited as donors and their blood group was determined. The blood was collected in sodium citrate and glucose solution and dispatched in thermo-insulating boxes or cloth boxes with thick rope lining to campaign hospitals on battlefields [18].

During the same period, the indirect method began to be adapted for other types of human tissues. The first example was the so-called “Bank of Eyes”, inaugurated in the city of Odessa by Vladimir Filatov, the main ophthalmologist of the USSR. In 1929, Filatov declared war on corneal dentistry and began treating many patients throughout the USSR, carrying over 3500 corneal transplants until 1956 [19]. When the number of donors in the Odessa region became insufficient, began the graft collection from the deceased donors from the Moscow Institute of Sklifosovski, where a large number of traumatized people were brought. [20] Filatov has developed a reasonable packaging method for safely transporting the eyes, called the “wet method”, which consists in the use of large-hole containers, usually glass, with a support at the base for fixing the tissue taken and a storage medium [21]. The containers were placed in an ice thermos, placed in boxes marked with a red cross and shipped by train, thus the tissues passing 500 miles and reaching the clinic of Filatov.

Literature discusses *histories of tissue storage* because there are no two identical tissue banks. Some variations relate to the type of stored tissue, but for banks where the same type of tissue is stored, the differences can be explained by who, where and when the banks were inaugurated and developed. Each bank preferred certain techniques and established separate relationships with the state, health system, sponsors, the market, donors and their relatives and recipients [22].

However, even if the blood banks quickly replaced the direct blood infusion method, it took about 50 years for tissue banks to monopolize the process of collecting and supplementing human tissue reserves, largely due to the fact that



Totuși, chiar dacă băncile de sânge au înlocuit rapid metoda directă de transfuzie, a fost nevoie de aproximativ 50 de ani pentru ca băncile de țesuturi să monopolizeze procesul de colectare și suplینire a rezervelor de țesuturi umane, în mare parte, din cauză că chirurgii puteau ușor să colecteze „pe furis” țesuturi pentru colecții personale, din sala de operație sau morgă.

La început, grefele de țesuturi experimentale erau prelevate de la persoane vii. Țesuturile erau rar colectate de la cadavre, și atunci doar de către chirurghi curajoși, care se confruntau cu situații disperate. Medicii știau foarte bine cât de repede se dezvoltă și se multiplică agenții patogeni la cadavru și erau speriați de potențialele consecințe medicale în cazul plasării unei grefe de țesut cadaveric unui pacient viu [23].

Un alt motiv din care medicii ezitau să preleveze țesuturi de la cadavru era faptul că acest proces se includea în perioada ritualurilor funebre (efectuate în perioada dintre deces și înmormântare și în care corpul suferă de ambiguitate categorică) delicate și necesitatea de comunicare cu rudele și apropiații donatorului [24]. Băncile de țesuturi, care se confruntau cu reguli scrise și nescrise, și care urmăreau buna respectare a acestor ritualuri, au avut un rol important pentru „activitate culturală” și „activitate organizațională” [12, 25]. „Activitate organizațională” este o prescurtare pentru sarcinile tehnice și administrative, implicate în procesele de prelevare, procesare, stocare și distribuire a țesuturilor umane și include reglementări practice privind obținerea permisiunii de prelevare și de păstrare a cadavrului. „Activitatea culturală” include dezvoltarea politicilor oficiale și semi-oficiale pentru obținerea permisiunii păstrării cadavrelor, crearea posibilităților de realizare a obiceiurilor „de suflet” și conștientizării valorii actului de donare. „Activitatea culturală” necesită reglementări de stat, deci, este un element politic. Este necesar un public de profil larg pentru a realiza activitate culturală, spre deosebire de activitatea organizațională, care se realizează înafara vizorului public, pentru păstrarea promptitudinii și discreției [26].

#### *Activitatea organizațională*

Actualmente, băncile de țesuturi produc și distribuie grefe consistente, standardizate și interschimbabile, care pot fi utilizate uniform în diferite instituții și chiar la nivel internațional [27]. În anii 1949-1950, Peter Medawar, om de știință din Marea Britanie, a stabilit un spectru de afinități între autogrefe, pe de o parte, și, pe de altă parte, o mare diferență între donator și primitor, și că rejețul materialului grefat de origine străină este un răspuns imunologic achiziționat în perioada intrauterină [28]. Descoperirile lui în domeniul imunologiei transplantului l-au consacrat pe el și pe Frank Macfarlane Burnet și le-au adus Premiul Nobel în 1960. Cercetările și experiența clinică au dus la lărgirea spectrului de țesuturi prelevate, alături de cornee, care s-a demonstrat a fi imunologic „privilegiată”, fiind, astfel, plasată alături de autogrefe. La extrema opusă fiind pielea, care este extrem de susceptibilă pentru rejeț. Spectrul a influențat „nișele” produselor în care fiecare tip de țesut este clasat. Astfel, corneea este, în mod normal, tratată ca un produs de substituție universal, în timp ce pielea neprelucrată servește ca pansament biologic temporar pentru răni [29].

surgeons could easily collect “thievishly” tissue for personal collections, surgery rooms, or morgue.

Initially, experimental tissue grafts were taken from living people. Tissues were rarely collected from corpses, and then only by courageous surgeons who faced desperate situations. Physicians knew very well how rapidly the pathogens developed and multiplied in the corpse and were scared of the potential medical consequences in the case of the placement of a cadaveric tissue graft to a living patient [23].

Another reason physicians hesitated to take tissue from the corpse was that this process was included during the funeral rituals (these rituals that were present between the death and funeral and in which the body suffered from categorical ambiguity) and the need for communication with relatives and close associates of the donor [24]. Tissue banks, which were confronted with written and unwritten rules that followed the good observance of these rituals, had an important role for “cultural activity” and “organizational activity” [12, 25]. “Organizational activity” is an abbreviation for the technical and administrative tasks involved in human tissue procurement, processing, storage and distribution processes, and includes practical arrangements for obtaining the body’s procurement and retention permission. “Cultural activity” includes the development of official and semi-official policies for obtaining the permission to keep the corpses, creating possibilities for the realization of “soulful” customs and awareness of the value of the donation act. “Cultural activity” requires state regulation, so it is a political element. A wide-profile public is needed to carry out cultural activity, as opposed to organizational activity that takes place outside of the public viewer, to keep promptness and discretion [26].

#### *Organizational activity*

Currently, tissue banks produce and distribute consistent, standardized and interchangeable grafts that can be used uniformly in different institutions and even on international level [27]. In the years 1949-1950, Peter Medawar, a scientist in the United Kingdom, established a range of affinities between autografts, on the one hand, and, on the other hand, a great difference between the donor and the recipient, and that the rejection of the grafted material of foreign origin is an immune response acquired during the intrauterine period [28]. His findings in the field of immunology in transplantation have consecrated him and Frank Macfarlane Burnet and brought them the Nobel Prize in 1960. Research and clinical experience have led to the widening of the spectrum of tissues taken along with the cornea that has been shown to be immunologically “privileged”, being placed next to autografts, at the opposite extreme being the skin, which is extremely susceptible to rejection. The spectrum influenced the “niches” of the products in which each type of tissue is ranked, so the cornea is normally treated as a universal substitution product, while the raw skin serves as a temporary wound dressing [29].

There were proposed, gradually invented the necessary tools for taking uniform tissues from non-standard human bodies. Eugen von Hippel, an ophthalmologist working in Heidelberg, Germany, was the one who proposed the creation of

Au fost propuse, inventate treptat, instrumentele necesare pentru prelevarea unor țesuturi uniforme din corpurile umane nestandardizate. Eugen von Hippel, medic oftalmolog care activa în Heidelberg, Germania, a fost cel care a propus crearea trepanatorului, un instrument mecanic cu dinți de fierăstrău, cu care se pot tăia piese rotunde de la nivelul ochiului atât a donatorului, cât și primitorului [30]. Pentru prima dată, el a folosit acest instrument în 1887, în timpul unei operații în care a înlocuit corneele unei tinere cu cornee de iepure. Primul dermatom, un dispozitiv calibrat pentru prelevarea uniformă a pielii, de o grosime predeterminată, a fost creat în 1937 de către Earl C. Padgett Senior [31]. Dermatometrul Reese, creat în timpul celui de-al doilea război mondial, în 1940, a fost o perfecționare a instrumentului vechi, care oferea mai multă precizie [32]. Ideea de a crea un dermatom electric i-a venit lui Harry M. Brown, un tânăr chirurg american, în timp ce era prizonier pe un câmp de luptă japonez, în 1948 [33].

#### *Expansiunea băncilor de țesuturi*

Băncile de țesuturi sunt mai des neprofesionale, decât alte activități medicale. Oamenii neprofesioniști, în special, în SUA, au promovat activ și au oferit un suport atât material, cât și nematerial băncilor de țesuturi. Organizațiile britanice ale oamenilor din afara domeniului medical, lucrând în cadrul Serviciului Național în domeniul Sănătății, au făcut o contribuție mai mică dar, din întâmplare, mai semnificativă în domeniul băncilor de țesuturi. De exemplu, Fondul Iris, o organizație londoneză de caritate, dedicată studiilor medicale în prevenirea orbirii, este responsabilă pentru aprobarea Actului de Țesut Cornean în 1986, care a permis enucleerea [34].

Banca de Țesuturi a Marinei Americane a fost fondată în 1949 pentru studierea tehnicii de transformare a țesuturilor cadaverice în grefe stabile din punct de vedere medical, care pot fi utilizate în spitalele apropiate de câmpul de luptă. S-a promovat uscarea prin înghețare (liofilizarea), deoarece țesutul uscat prin înghețare își păstrează forma originală, este ușor de păstrat, se poate menține la temperatura camerei, poate fi depozitat drept rezervă pentru victime în masă și, precum cafeaua solubilă, este ușor reconstituit prin cufundarea într-un lichid corespunzător. Tehnica a fost descoperită de către Earl W. Flosdorf care, în anul 1930, în laboratorul său din Universitatea Școlii Medicale din Pennsylvania, a făcut experiențe cu uscarea prin înghețare a sângelui uman [35].

Earl W. Flosdorf, în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, a transformat ceea ce el numea „o curiozitate de laborator”, într-o rezervă demnă de încredere a plasmei sanguine, organizată de către Crucea Roșie Americană pentru a trata trupele americane rănite în luptele de peste ocean. Cu puțin timp după aceasta, el a reușit să aplice tehnica dată în producerea penicilinei la o scară industrială [36]. Când a fost deschisă Banca de Țesuturi a Marinei Americane, el a colaborat cu Dr. George Hyatt, fondatorul băncii, în experiențele de uscare prin înghețare a oaselor, pielii, *dura mater*, arterelor și a altor țesuturi umane, utilizate în tratarea militarilor răniți pe câmpul de luptă.

Tehnicienii calificați, absolvenți ai Băncii de Țesuturi a Marinei Americane, revenind la viața de civil, au utilizat experiența lor în tehnici de prelevare, fie cu scop de a găsi un loc de

a trepan, a saw-toothed mechanical tool, with which it is possible to cut rounded parts of the eye of both the donor and the recipient [30]. For the first time he used this instrument in 1887, during an operation in which he replaced a young woman cornea with a rabbit cornea. The first dermatome, a calibrated device for uniform skin procurement, of a predetermined thickness, was created in 1937 by Earl C. Padgett Senior [31]. The dermatome Reese, created during the World War I in 1940, was a refinement of the old instrument, which provided more precision [32]. The idea of creating an electric dermatome came to Harry M. Brown, a young American surgeon while he was a prisoner on a Japanese battlefield in 1948 [33].

#### *Expansion of tissue banks*

Tissue banks are more often unprofessional than other medical activities. Unprofessional people, especially in the USA, actively promoted and offered both material and non-material support to tissue banks. The British organizations of people outside the medical field, working within the National Health Service, have made a smaller but, incidentally, more significant contribution in the field of tissue banks. For example, the Iris Fund, a London charity organization devoted to medical studies in the prevention of blindness, is responsible for approving the Corneal Tissue Act in 1986, which allowed enucleation [34].

The American Navy Tissue Bank was founded in 1949 to study the technique of transforming the cadaveric tissue into a stable medical graft that can be used in hospitals close to the battlefield. Freeze drying (lyophilisation) has been promoted because freeze-dried tissue retains its original form, is easy to store, can be stored at room temperature, can be stored as a reserve for mass victims and, like soluble coffee, is easily reconstituted immersion in a suitable liquid. The technique was discovered by Earl W. Flosdorf who, in the 1930s, in his laboratory at the University Medical School of Pennsylvania, has experimented with freezing human blood [35].

Earl W. Flosdorf, during the Second World War, transformed what he called “a laboratory curiosity”, into a trustworthy reserve of blood plasma organized by the American Red Cross to treat US troops injured in overseas battles. Shortly thereafter, he succeeded in applying the technique of producing penicillin on an industrial scale [36]. When the American Navy Tissue Bank was opened, he collaborated with Dr. George Hyatt, the founder of the bank, in freeze drying of bones, skin, *dura mater*, arteries, and other human tissues involved in treating wounded soldiers on the field of battle.

The skilled technicians, graduates of the American Navy Tissue Bank, returning to civilian life, had used their expertise in procurement techniques either for the purpose of finding a job or for opening their own tissue banks. Tissue banks in the USA in the 1970s evolved into a domestic industry made up of hidden surgeons' associates, a small number of former large banks attached to major medical centres, and some independent organizations operating within a region [37]. All of these institutions were not included in the legal framework governing the practice of licensed physicians, pharmacists, and biological and medical supplies. On the other hand, at

muncă, fie pentru a deschide propriile lor bănci de țesuturi. Băncile de țesuturi în SUA, în anii 1970, au evoluat într-o industrie casnică, formată din asociații ascunse ale chirurgilor, un număr redus de foste mari bănci anexate centrelor medicale majore, precum și unele organizații independente, care operau în cadrul unei regiuni [37]. Toate aceste instituții nu se includeau în cadrul legal care reglementa practica medicilor licențiați, farmaciștilor, precum și a consumabilelor biologice și medicale. Pe de altă parte, la această etapă, în Marea Britanie exista doar un număr mic de bănci de țesuturi, deoarece factorii de decizie politică, îngrijorați de consecințele publicității negative în Sistemul Național de Sănătate asupra încrederii publice, încurajau chirurgii să se bazeze pe asociații ascunse [38]. Asociații Băncii de Țesuturi a Marinei Americane, îngrijorați de extinderea întâmplătoare și necontrolată a băncilor de țesuturi, au fost responsabili de fondarea, în 1976, a Asociației Americane a Băncilor de Țesuturi (AATB). AATB este o organizație non-profit, obligată să asigure securitatea și calitatea aprovizionării cu țesuturi umane, prin stabilirea standardelor, traininguri, analiză și acreditare [39]. Apartenența și aderarea la ghiduri este voluntară, dar evoluția standardelor lor a devenit baza reglementării tisulare atât în SUA, cât și în alte părți ale lumii.

#### *Activitatea culturală*

Medicii de la Institutul Sklifosovski din Moscova au fost primii care au început să reutilizeze țesuturile cadaverice la scară largă, când, în perioada anilor 1920, aceștia au început să experimenteze cu transfuzii de sânge. Activitatea culturală cu care s-au confruntat aceștia a fost ușoară [40].

În SUA, în perioada dintre cele două războaie mondiale, pedeapsa capitală cu moartea era principala sursă de țesut cadaveric proaspăt. În 1944, R. Townley Paton, oftalmolog din New York, a deschis prima Bancă de Ochi pentru Restaurarea Vederii din SUA [12]. În donarea directă, donatorii în viață primesc imediat recunoștință prin faptul că au posibilitatea să cunoască persoana cărora le-au ajutat și știu cum țesutul lor a fost utilizat. La începuturile istoriei stocării de țesuturi, evocarea raționamentului „*de ce cineva ar trebui să ofere o parte din corpul său unui necunoscut*”, reprezenta un exercițiu de imaginație. Compania de publicitate a lui J. Walter Thompson, prima companie de publicitate din lume și liderul pe piață la acel moment, a fost cea care a oferit sfaturi Băncii de Ochi despre cum ar putea sensibiliza publicul general pentru donare voluntară. Sarcina care și-au propus-o a fost o idee foarte radicală și presupunea faptul să convingă populația Americii că corpul uman este format din părți interschimbabile, și că ochii pot trăi mai mult decât actualul „stăpân” prin restabilirea vederii celor care până acum erau orbi [12]. Această abordare a fost, mai apoi, copiată și reinterpretată de mai multe ori. Banca de Ochi a creat Carduri de donator, suficient de mici încât să încapă în buzunar, prin care cetățenii își exprimau angajamentul de a deveni donator. Cardurile de donator au fost adoptate în 1948 de Archibald McIndoe, când acesta a înființat prima bancă de ochi din Marea Britanie. Ceea ce McIndoe numea bancă de ochi, era mai mult un exercițiu de relații publice, cu toate că era formulat în termeni medicali.

this stage there was only a small number of tissue banks in the United Kingdom because policy makers worried about the consequences of negative publicity in the National Health System on public confidence, encouraged surgeons to rely on hidden associations [38]. The American Navy Tissue Associates, concerned about the unintended and uncontrolled expansion of tissue banks, were responsible for the founding of the American Association of Tissue Banks (AATB) in 1976. AATB is a non-profit organization bound to ensure the security and quality of human tissue supply, by setting standards, training, analysis and accreditation [39]. Affiliation and adherence to guides is voluntary, but the evolution of their standards has become the basis of tissue regulation in the USA and other parts of the world.

#### *Cultural activity*

The physicians at the Sklifosovski Institute in Moscow were the first to re-use large-scale cadaveric tissues when, during the 1920s, they began to experiment with blood transfusions. The cultural activity they faced with was easy [40].

In the USA, between the two world wars, capital punishment with death was the main source of fresh cadaveric tissue. In 1944, R. Townley Paton, a New York ophthalmologist, opened the first Bank Eye for the Restoration of Vision in the USA [12]. In direct donation, living donors are immediately grateful by being able to know the person who helped them and know how their tissue was used. At the beginning of the history of tissue storage, evoking a reason why someone should provide part of someone's body to an unknown was an imaginative exercise. The advertising company of J. Walter Thompson, the world's first advertising company and market leader at that time, was the one who offered advice to the Bank Eye on how to raise public awareness of voluntary donation. The task they proposed was a very radical idea, and it was supposed to convince America's population that the human body is made up of interchangeable parts, and that the eyes can live longer than the current "master" by restoring the sight of the wounds that until now were blind [12]. This approach was then copied and reinterpreted several times. The Bank Eye created Donor cards, small enough to fit into the pocket, through which citizens expressed their commitment to becoming a donor. Donor cards were adopted in 1948 by Archibald McIndoe when he founded his first bank eye in United Kingdom. What McIndoe was calling the eye bank was more of a public relations exercise, although it was formulated in medical terms.

The first European regional banks were founded in the former Czechoslovakia (1952), United Kingdom (1955), the former German Democratic Republic (1956), and Poland (1962). The variety of processed and transplanted tissues increased rapidly and included bone, skin, valves, cardiovascular tissue, sperm as well as blood components [41].

At the first European Conference on Tissue Banks held in Berlin in 1991, 280 participants from 18 states decided to create a European Scientific Organization for professionals working in tissue banks, scientists and clinicians working in the domain of donation, processing and transplantation of tissues and cells - the European Association of Tissue Banks (EATB)



Primele bănci europene regionale au fost fondate în fosta Cehoslovacie (1952), în Marea Britanie (1955), fosta Republică Democrată Germană (1956) și Polonia (1962). Varietatea țesuturilor procesate și transplantate a crescut rapid și includea os, piele, valve, țesut cardiovascular, spermă, precum și componente sanguine [41].

Cu ocazia primei conferințe europene privind băncile de țesuturi, care a avut loc în 1991 la Berlin, 280 de participanți din 18 state au decis crearea unei Organizații Europene științifice pentru profesioniștii care activează în cadrul băncilor de țesuturi, savanți și clinicieni care lucrează în domeniul donării, procesării și transplantării țesuturilor și celulelor, și anume – a Asociației Europene a Băncilor de Țesuturi (EATB) [42]. La 13 iunie 1992, la Marseille, a avut loc fondarea formală a EATB, de către 27 de membri, reprezentând 17 state. În 1998, EATB avea deja 300 de membri din 46 de țări. În decembrie 1992, informația despre EATB a fost prezentată Asociației Americane a Băncilor de Țesuturi, fapt care a dat start unei colaborări fructuoase între aceste două organizații. Prima conferință mondială în domeniul băncilor de țesuturi a avut loc în 1996, în Brisbane, Australia. Conferințe anuale au avut loc începând cu 1991 în întreaga Europă. Acestea s-au focusat asupra standardizării, controlului calității, aspectelor etice și legale, științelor biologice și clinice, având scopul de a aduna baza cunoștințelor Europene și internaționale și de a îmbunătăți cooperarea internațională.

O *biobancă*, cunoscută, la fel, ca biodepozit, este instituția care colectează, păstrează, procesează și distribuie materiale biologice și diferite nivele de date, asociate cu aceste materiale. De obicei, aceste „materiale biologice” sunt biomostre umane – precum țesut sau sânge, ADN, iar „datele” pot fi extrem de simple, precum vârsta și sexul donatorului, sau complexe, precum informație medicală vastă despre persoana de la care provine mostra. O biobancă poate, de asemenea, conține țesuturi provenite de la animale, celule și culturi bacteriene și chiar mostre de mediu înconjurător.

Biobancile pot fi clasificate în mai multe moduri. Câteva exemple privind modul în care pot fi clasificate sunt: entitatea lor de control (guvern, întreprindere comercială sau instituție de cercetare privată), localizarea lor geografică, tipurile de mostre colectate. Biobăncile pot fi clasificate și în funcție de scop sau de proiectare. Biobăncile orientate spre boală au, de obicei, o afiliere la spitalul prin care colectează probe, care reprezintă o varietate de boli, probabil, pentru a căuta biomarkeri specifici [43]. Biobăncile bazate pe populație nu au nevoie de o afiliere specială la spitale, deoarece ele eșantionează dintr-un număr mare de oameni, probabil, pentru a căuta biomarkeri în populația generală, care ar fi susceptibilă la boală [44].

Biobăncile de țesuturi contemporane, de asemenea, păstrează surplusul de țesuturi umane, care nu este necesar pentru diagnosticul sau tratamentul pacientului, obținute în urma unei proceduri medicale, precum o operație, o biopsie, sau un examen al sângelui (fragmente tumorale din plămâni, sân, rinichi sau alte organe; celule canceroase din sânge și măduva osoasă; țesut normal excesiv din diverse organe sau sânge etc.). Aceste țesuturi, cu acordul pacientului, sunt trimise spre banca de țesuturi, unde sunt prelucrate și conservate. Ulteri-

[42]. On 13 June 1992, in Marseille, was held the formal founding of the EATB by 27 members, representing 17 states. In 1998 the EATB already had 300 members from 46 countries. In December 1992, the information about EATB was submitted to the American Association Tissue Banks, which led to an efficacious collaboration between these two organizations. The first world conference regarding tissue banks took place in 1996 in Brisbane, Australia. Annual conferences have been held since 1991 throughout Europe. They focused on standardization, quality control, ethical and legal issues, biological and clinical sciences, aiming at gathering the basis of European and international knowledge and improving international cooperation.

A *biobank*, also known as biodeposit, is the institution that collects, preserves, processes and distributes biological materials and different levels of data associated with these materials. Typically, these “biological materials” are human biosamples – such as tissue or blood, DNA, and “data” can be extremely simple, such as the donor’s age and sex, or complexities, such as extensive medical information about the person from whom the sample originates. A biobank can also contain tissues from other animals, bacterial cells and cultures, and even environmental samples.

Biobanks can be classified in several ways. Some examples of how to classify are: their control entity (government, business or private research institution), their geographical location, and the types of samples collected. Biobanks can also be classified according to purpose or design. Disease-oriented banks typically have a hospital affiliation collecting sample, which is a variety of diseases, probably to look for biomarkers affiliated with disease [43]. Biobanks based on population do not need a special affiliation to hospitals because they sample a large number of persons, probably looking for biomarkers for susceptibility of the disease to a general population [44].

Contemporary tissue biobanks also preserve the surplus of human tissues, which is not necessary for the diagnosis or treatment of the patient, resulting from a medical procedure such as surgery, a biopsy, or a blood test (tumour fragments from the lungs, breasts, kidneys or other organs, cancerous blood cells and bone marrow; excessive normal tissue of various organs or blood etc.). These tissues, with the consent of the patient, are sent to the tissue bank where they are processed and preserved. After that they are used to study various pathologies and to find better methods of diagnosis, prevention and treatment. Donated tissues for *medical research* are not used in transplantation.

Biobanks change how institutions carry out their research, but they do not change the world yet. There remain technical, institutional, ethical and regulatory challenges, such as material quality, confidentiality issues, regulatory difficulties and property, trust and administration issues. To a large extent, the growing demand for access to human biological materials, combined with an improved technology approach to characterizing and studying these materials, does not raise new problems in the biobanks world [45]. But many believe that the whole business of biobanks has become more complicated and bureaucratic than it should be when research tools



or, sunt folosite pentru a studia diverse patologii și pentru a găsi metode mai bune de diagnostic, prevenire și tratament. Țesuturile donate pentru *cercetări medicale* nu sunt utilizate în transplant.

Biobăncile schimbă modul în care instituțiile își derulează cercetările, însă ele încă nu schimbă lumea. Rămân provocări tehnice, instituționale, etice și de reglementare, precum calitatea materialelor, problemele de confidențialitate, dificultăți în reglementare și probleme de proprietate, încredere și administrare. Într-o mare măsură, cererea crescândă pentru accesul la materiale biologice umane, combinată cu abordarea tehnologică îmbunătățită a caracterizării și studierii acestor materiale, nu ridică noi probleme, în lumea biobăncilor [45]. Însă, mulți consideră că întreaga afacere a biobăncilor a devenit mai complicată și mai birocratizată decât ar trebui să fie la momentul când instrumentele de cercetare oferă metode din ce în ce mai bune de studiere a mostrelor, cu scop de a înțelege mai bine patologia umană. S-a stabilit că cheia succesului în domeniul biobăncilor constă în formarea bazelor de încredere printre pacienți, grupuri de susținere, furnizori de servicii medicale și cercetători. Cei care colectează și folosesc mostre cu scop de cercetare trebuie să câștige încrederea celor care donează mostrele lor.

Instrumentele moderne ale biobăncilor mari includ întreg personalul și managementul necesar, acoperirea etică și legală, sisteme financiare, condiții pentru depozitare, laboratoare, sisteme de securitate și sisteme computerizate pentru implementarea exhaustivă a operațiunilor lor [45]. De obicei, o biobancă include, de asemenea, sisteme ample, moderne, destinate pentru biologie moleculară, cum ar fi sistemele robotizate și sistemele automatizate de manipulare a micro-cantităților de lichid – pentru a izola și administra compușii chimici (precum ADN-ul) din aceste țesuturi. Astăzi, biobăncile există în cadrul a multiple instituții, cum ar fi instituții medicale academice sau companii farmaceutice și biotehnologice. Ele pot fi, la fel, organizații desinvestitoare sau companii independente (atât de profit, cât și non-profit), care furnizează servicii de biobanking externalizate sau asigură cu materiale biologice alți cercetători. Unele guverne naționale au dezvoltat resurse de biobanking, cum au făcut-o unele state americane. Disponibilitatea biomostrelor de calitate înaltă permite cercetătorului să efectueze o gamă largă de analize, care permit o înțelegere mai bună a schimbărilor moleculare și genetice implicate în progresarea maladiei, fapt care poate fi folosit pentru a evalua eficacitatea medicamentelor și tratamentelor noi în grupuri restrânse de pacienți.

Dacă ar fi să extrapolăm estimările făcute de RAND Corporation (Research and Development), în lume există în jur de un miliard de grefe stocate [46]. Prin urmare, grefele care deja s-au adunat pentru o gamă largă de indicații, pot fi utilizate în cercetările viitoare (colecții retrospective). Totodată, se depun eforturi curente pentru a colecta și stoca grefe în mod prospectiv, bazându-se pe criterii științifice și necesități specifice.

Materialele biologice de origine umană au devenit *materiale de cercetare* cu valoare unică în ultimii 150 de ani. În 2008, cercetătorii americani au stocat în biobănci 270 de milioane de mostre, iar rata de colectare a mostrelor noi a fost de 20 de

offer better methods of sample study to better understand human pathology. It has been established that the key to success in biobanks is to build trust bases among patients, support groups, healthcare providers and researchers. Those who collect and use research samples should gain the trust of those donating their samples.

The modern tools of large biobanks include all the staff and management required, ethical and legal coverage, financial systems, storage conditions, laboratories, security systems and computerized systems for the exhaustive implementation of their operations [45]. Typically, a biobank also includes modern large-scale systems for molecular biology, such as robotic systems and automated micro-liquid handling systems to isolate and administer chemical compounds (such as DNA) from these tissues. Today, biobanks exist within multiple institutions, such as academic medical institutions or pharmaceutical and biotech companies. They can also be non-profit organizations or independent companies (both profits and non-profit) that provide outsourcing biobanks or provide other researchers with biological materials. Some national governments have developed biobank resources, as some US states did. The availability of high quality biomass allows the researcher to perform a wide range of analyzes that allow a better understanding of the molecular and genetic changes involved in the progression of the disease, which can be used to assess the efficacy of new drugs and treatments in small groups of patients.

If we were to extrapolate the estimates made by RAND Corporation (Research and Development), in the world are around one billion stored grafts [46]. Therefore, grafts that have already been gathered for a wide range of indications can be used in future research (retrospective collections), as well as ongoing efforts to collect and store grafts prospectively, and based on scientific and specific needs.

Biological materials of human origin have become *research materials* of unique value over the last 150 years. In 2008, American researchers stored 270 million samples in biobanks, and the sample collection rate was 20 million a year [47]. If processed according to the highest standards, these materials can be kept for a very long time. For example, the National Heart, Lung and Blood Institute in the USA manages a deposit from 1975 containing 4.5 million samples of serum, plasma, blood and leukocytes [48, 49]. Some samples are kept frozen for more than 35 years. In the last decade, new technologies, such as deep genome sequencing high-throughput screening, sophisticated assessments, have made biological specimens much more informative; thus, a great demand has been created for large collections of human biological material. For example, extensive genomic association studies (GWAS) are under way to identify common genetic factors that influence health and disease. The information obtained about these biological materials can be stored in large databases, which could then be combined for on-going analysis [50]. The upward demand for tissue grafts has turned the departments of pathological anatomy into a complex structure involving many researchers.

Watson P, along with co-authors, describes the current

milioane pe an [47]. Dacă sunt procesate conform celor mai înalte standarde, aceste materiale pot fi păstrate timp foarte îndelungat. De exemplu, Institutul Național de Inimă, Plămâni și Sânge din SUA (*the National Heart, Lung and Blood Institute*), gestionează un depozit din 1975, care conține 4,5 milioane de mostre de ser, plasmă, sânge și leucocite [48, 49]. Unele mostre sunt păstrate înghețate mai mult de 35 de ani. În decada trecută, noile tehnologii, cum ar fi secvențierea profundă a genomului, screeningul de înaltă tranziție, evaluările sofisticate, au făcut specișenele biologice mult mai informative; astfel, s-a creat o cerere mare pentru colecții mari de material biologic uman. De exemplu, studii de asociere largă a genomului (GWAS) sunt în desfășurare pentru a identifica factori genetici comuni care influențează sănătatea și boala. Informațiile obținute despre aceste materiale biologice pot fi stocate în baze de date largi, care ar putea fi, apoi, combinate pentru analize în derulare [50]. Cererea ascendentă pentru grefe de țesuturi au transformat departamentele de anatomie patologică într-o structură complexă, în care sunt implicați și mulți cercetători.

Watson P., împreună cu alți coautori, descrie statutul curent al biobanking-ului în modul următor: „*Biobanking-ul s-a extins pentru a cuprinde o serie de componente specializate, incluzând cadru (etică, intimitate, securitate), echipament (procesare, marcare, stocare), proceduri operaționale (sporirea numărului de grefe, procesarea, depozitarea, eliberarea, distribuirea, trasabilitatea), informații clinice (date despre patologie, tratament, rezultate), structuri de baze de date (consimțământul donatorului și liste de așteptare, instrumente de management), politici (de accesibilitate și prioritate), modele economice (surse de finanțare, taxe de utilizare, proprietate intelectuală), modele de guvernare (de strategii și operare) și personal cu roluri și calificări specializate*” [51].

Analiza literaturii decelează că tendințele științifice, etice, legale și regulatorii au mărit persistent o infrastructură și controlat provocări care au dus la apariția studiilor cu implicarea materialelor biologice stocate. Acestea se focusează pe standarde, informatică și interoperabilitate; calitatea și utilitatea specișenelor (grefelor); probleme de etică și legale despre confidențialitate și consimțământ; reglementare; utilizarea și controlul materialelor în studii, inclusiv partajarea între cercetători [52].

*Istoricul transplantului de celule stem* începe cu administrarea măduvei osoase *per os* pacienților cu anemie și leucemie [53]. Primul transplant de măduvă osoasă, realizat cu succes, a avut loc în Minnesota în 1968, la un băiat de 4 luni, care suferea de imunodeficiență severă combinată [54]. Începutul transplantului, ca un tratament de rutină, are loc odată cu descrierea, în 1958, a antigenilor majori de histocompatibilitate (HLA) [55]. În 1973 a avut loc un transplant de măduvă osoasă unui pacient de 5 ani, care suferea de un sindrom sever de imunodeficiență combinată; la acest moment, erau deja suficiente date despre faptul că antigenii HLA-A, HLA-B și HLA-DR sunt cruciali în stabilirea compatibilității între donator și primitor [56, 57].

Organismul matur posedă capacități de autoreparare și, în acest sens, un rol important este atribuit celulelor stem capabile, în caz de necesitate, să stea la baza formării diferitelor țe-

status of biobank process as follows: “*Biobank process has expanded to include a number of specialized components including framework (ethics, privacy, security), equipment (processing, marking, storage), operational procedures (increase in number of grafts, processing, storage, release, distribution, traceability), clinical information (pathology data, treatment, results), database structures (donor consent and waiting lists, management tools), policies (accessibility and priority), economic models (funding sources, user charges, intellectual property), governance models (strategies and operations) and staff with specialized roles and qualifications*” [51].

Literature analysis notes that scientific, ethical, legal and regulatory trends have persistently increased infrastructure and controlled challenges that have led to the emergence of studies involving stored biological materials. They focus on standards, computing and interoperability; the quality and utility of specimens (grafts); ethical and legal issues of confidentiality and consent; regulation; use and control of materials in studies, including sharing among researchers [52].

*The history of stem cell transplantation* begins with the administration of bone marrow orally to patients with anaemia and leukaemia [53]. The first successful bone marrow transplant was carried out in Minnesota in 1968 in a four month old boy suffering from severe combined immunodeficiency [54]. The onset of transplantation as a routine treatment occurs with the description of major histocompatibility antigens (HLA) in 1958 [55]. In 1973, a bone marrow transplant was performed on a 5 year old patient suffering from a severe combined immunodeficiency syndrome; at this time, there was already sufficient evidence that HLA-A, HLA-B and HLA-DR antigens are crucial in establishing compatibility between donor and recipient [56, 57].

The mature body possesses self-repair capabilities, and in this sense an important role is assigned to stem cells capable, if necessary, of underpinning the formation of different tissues. The pioneering of this research belongs to the Russian scientist A. Fridenstein, who initiated the study of these cells not only as hematopoietic predecessors, but also started to elucidate their role in the regeneration of other tissues [58].

Currently, multiple studies have highlighted that bone marrow cells grown in the laboratory under specific conditions develop in bone, cartilage, adipose and muscle cells. Thus, bone marrow cells are a source not only of hematopoietic cells, but also of mesenchymal cells, the development of which can be directed to in vitro formation of the necessary cells. Probably, after proper processing and inoculation in the environment, these cells may be able to restore morphological and functional integrity of the tissues in the administration region [58, 59, 60].

The first stem cell bank was inaugurated in the United States of America in 1990, and there are several such units in the world [61]. In spite of controversial discussions about the efficacy, safety and opportunity of stem cells used in human therapy, their spectrum is widened in the clinic: haematology (leukaemia), cardiology (myocardial infarction), endocrinology (diabetes), dermatology (connective tissue diseases), on-

suturi. Pionieratul, în efectuarea acestor cercetări, îi aparține savantului rus A. Fridenștein, care a inițiat studiul acestor celule nu numai în calitate de predecesoare hematopoietice, dar a început și lucrul de elucidare a rolului lor în regenerarea altor țesuturi [58].

Actualmente, multiple cercetări au pus în evidență faptul că celulele medulare, crescute în laborator în condiții specifice, se dezvoltă în celule osoase, cartilajinoase, adipoase și musculare. Astfel, celulele măduvei osoase sunt o sursă nu numai pentru celulele hematopoietice, ci și pentru cele mezenchimale, dezvoltarea cărora poate fi direcționată în formarea *in vitro* a celulelor necesare. Probabil, după prelucrarea corespunzătoare și inocularea în mediul respectiv, aceste celule pot fi capabile să restabilească integritatea morfologică și cea funcțională a țesuturilor în regiunea administrării [58, 59, 60].

Prima bancă de celule stem s-a inaugurat în 1990 în SUA, în prezent, existând în lume mai multe unități de acest gen [61]. În pofida discuțiilor controversate, privitor la eficacitatea, siguranța și oportunitatea utilizării celulelor stem în terapia umană, se lărgeste spectrul lor în clinică: hematologie (leuceemiile), cardiologie (infarctul miocardic), endocrinologie (diabetul), dermatologie (bolile țesutului conjunctiv), oncologie (leuceemiile), neurologie (traumatisme cranio-cerebrale cu afectarea țesutului neural), hepatologie (ciroza hepatică, hepatitele cronice), oftalmologie, otorinolaringologie, ortopedie și traumatologie (consolidări lente, pseudoartroze, artroze deformante, osteomielite etc.) [59, 60, 62].

O atenție deosebită impun celulele stem după ce, în 1998, cercetătorul Tomson J. a obținut tulpini imortale de celule stem [63]. În 1999, revista *Science* a apreciat această descoperire ca fiind a treia după importanță, după descifrarea spiralei de ADN și genomului uman [64]. Concomitent, diverse companii, activitatea cărora este legată de biotehnologii, au obținut mai mult de 1500 de patente ce vizează utilizarea, cultivarea celulelor stem. Totodată, este la început de cale utilizarea acestor celule pentru obținerea biotransplantelor care ar înlocui organele donate pentru transplant [65, 66]. Necesitățile medicinei în acest tip de material sunt enorme. Numai 10-20% din cei care necesită transplant de organe se tratează, 70-80% decedează fără a obține tratamentul necesar, fiind pe lista de așteptare a transplantelor [1].

Băncile publice prelevează și conservează unități de sânge din cordonul ombilical pentru o posibilă necesitate. În lume există sute de bănci de sânge din cordonul ombilical, repartizate în felul următor: 40% în Europa, 30% în Statele Unite și în Canada, 20% în Asia și 10% în Australia. Stocurile mondiale dispun de mai mult de 730.000 de unități de sânge din cordonul ombilical, care deja au furnizat mai mult de 35.000 de grefări (în majoritatea cazurilor, pentru patologii sanguine) [67].

În *Republica Moldova* transplantul de țesuturi se practică din anul 1960, preponderent, a segmentelor de os tubular și spongios, supuse congelării sau liofilizării și importate din laboratoarele respective ale Centrelor ortoped-traumatologice din orașele Kiev, Harcov și Moscova. Aceste transplantate au fost folosite la intervențiile chirurgicale cu substituirea defectelor osoase în urma diverselor procese displazice, tumorale sau posttraumatice.

colony (leukaemia), central and peripheral nervous system (cranial-cerebral trauma with neural tissue damage), hepatology (liver cirrhosis, chronic hepatitis), ophthalmology, otorhinolaryngology, orthopaedics and traumatology (slow consolidation, pseudoarthrosis, deforming arthroses, osteomyelitis etc.) [59, 60, 62].

Particular attention is paid to stem cells when, in 1998, researcher Tomson J. obtained immortal strains of stem cells [63]. In 1999, *Science* reviewed this discovery as the third most important, after deciphering the spiral of DNA and the human genome [64]. At the same time, several companies whose biotech-related business has obtained more than 1500 patents for the use, cultivation of stem cells. At the same time, it is the beginning of the use of these cells to obtain bio transplants that would replace organs donated for transplantation [65, 66]. The necessities of medicine in this type of material are enormous. Only 10-20% of those requiring organ transplantation are treated, 70-80% dies without getting the necessary treatment, being on the waiting list of transplants [1].

Public banks take and conserve umbilical cord blood units for a possible need. There are hundreds of umbilical cord blood banks in the world, distributed as follows: 40% in Europe, 30% in the United States of America and Canada, 20% in Asia and 10% in Australia. Global stocks have more than 730000 umbilical cord blood units that have already provided more than 35000 grafts (in most cases for blood pathologies) [67].

In the *Republic of Moldova* tissue transplantation has been practiced since the 1960s, mainly tubular and spongy bone segments subjected to freezing or lyophilisation and imported from the respective laboratories of the Orthopaedic-Trauma Centres in the cities of Kiev, Harcov and Moscow. These transplants have been used in surgical interventions to replace bone defects following various dysplastic, tumour or posttraumatic processes.

In 1962, according to the recommendations of Professor Leonid Gladârevschi and University Professor Nicolae Testemitanu, was established the Laboratory of Tissue Procurement and Preservation within the Republican Blood Transfusion Station under the leadership of the laboratory chief Dr. Igor Ivanenco during 1962-1992, in accordance with Order no.46 of 28.02.1962 of the Ministry of Health of RSSM. Afterwards, in May 1966, this Laboratory was transferred to the Clinical Hospital for Traumatology and Orthopedics. Between the years 1993-2011 as laboratory chief of the Tissue Procurement and Preservation Laboratory activated the doctor of medicine Ion Baciu.

It should be mentioned that the idea of using embryonic osteomedular cell cultures in the treatment of various diseases of the locomotor system was proposed in the Republic of Moldova in the 70's of the 20th century. In 1971, Professor Pavel Ciobanu together with the lecturer Nicolae Cereș proposed to try the use of fetal cells as stimulants of the fracture consolidation process. In 1975, the issue was analyzed by the Scientific Council of the Institute for Scientific Research in Traumatology and Orthopedics (Moscow, 12.01.1975), which



În anul 1962, conform recomandărilor profesorului universitar Leonid Gladârevschi și profesorului universitar Nicolae Testemițanu, a fost instituit Laboratorul de recoltare și conservare a țesuturilor în cadrul Stației Republicane de Transfuzie a sângelui, sub conducerea șefului de laborator, doctorul Igor Ivanenco, în perioada anilor 1962-1992, în conformitate cu ordinul nr. 46 din 28.02.1962 al Ministerului Sănătății al RSSM. Mai apoi, acest Laborator, în luna mai 1966, a fost transferat la Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie. În perioada anilor 1993-2011, în calitate de șef al Laboratorului de recoltare și conservare a țesuturilor a activat doctorul în medicină Ion Baciu.

Trebuie de menționat că, ideea utilizării culturilor celulare osteomedulare embrionare în tratamentul diferitelor afecțiuni ale aparatului locomotor a fost propusă în Republica Moldova încă în anii 70 ai secolului XX. În anul 1971, profesorul Pavel Ciobanu, împreună cu conferențiarul Nicolae Cereș, și-au propus să încerce utilizarea celulelor fetale în calitate de stimulatori ai procesului de consolidare a fracturilor. În anul 1975, problema în cauză a fost obiectul analizei la Consiliul Științific al Institutului de Cercetări Științifice în Traumatologie și Ortopedie (Moscova, 12.01.1975), la care a fost evaluată drept metodă de perspectivă, recomandând continuarea cercetărilor în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, numind și consultanți științifici: pe profesorul G. I. Lavrișceva și pe profesorul V. I. Govallo. Au fost efectuate experimente *in vitro* și *in vivo* pe animale. Ulterior, metoda a fost utilizată și în clinică, la pacienții cu consolidare lentă a fracturilor, pseudoartroze și osteomielită posttraumatică a oaselor lungi [58].

Începând cu anul 1970, în Republica Moldova, pentru prima dată în fosta URSS, s-a propus o nouă metodă de conservare a țesuturilor, în cadrul Catedrei de chirurgie operatorie și anatomie topografică a USMF „Nicolae Testemițanu” (V. Parfentiev, D. Razvodovschii, V. Dmitrienco) în soluție formaldehidă 0,5%, indicele constant al pH de 7,3-7,4. Odată cu implementarea metodei respective de conservare a țesuturilor, cheltuielile pentru pregătirea și păstrarea grefelor de țesuturi în acest conservant au devenit mai mici [68]. Această metodă a fost confirmată experimental și aprobată clinic de un grup de savanți din cadrul Institutului de Stat de Medicină și Farmacie, sub conducerea profesorului Valentina Parfentiev. Ulterior, activitatea Laboratorului a fost reglementată prin Ordinul nr. 60 din 23.03.2000 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova „Cu privire la recoltarea și folosirea preparatelor din țesuturi alogene în chirurgia reconstructivă și plastică”. În conformitate cu acest ordin, a fost aprobat statutul Laboratorului de recoltare și conservare a țesuturilor și Regulamentul privind recoltarea, conservarea și păstrarea alogrefelor de țesuturi. Până în anul 2010, în Laboratorul respectiv au fost pregătite și eliberate spre utilizare în instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova peste 30000 alogrefe tisulare. Transplantul de țesuturi a fost limitat la transplantul osos, de ligamente, fascia lata. Primul transplant de valvă a fost realizat în 2002, iar în următorii 5 ani, au fost efectuate 30 de transplantări de valve.

De la 1 noiembrie 2011, conform dispoziției Ministerului Sănătății, a fost creată Banca de țesuturi umane (responsabil – V. Nacu) în cadrul instituției medico-sanitare publice Spitalul

was evaluated as a perspective method, recommending the continuation of the researches within the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, also appointing scientific advisers: Professor G. I. Lavrișceva and Professor V. I. Govallo. There were performed *in vitro* and *in vivo* animal experiments. Subsequently, the method was also used in the clinic, in patients with slow fracture consolidation, pseudoarthrosis and post-traumatic osteomyelitis of long bones [58].

Since 1970 in the Republic of Moldova, for the first time in the former USSR, a new method of tissue preservation has been proposed within the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (V. Parfentiev, D. Razvodovschii, V. Dmitrienco) in 0.5% formaldehyde solution, the constant pH index of 7.3-7.4. With the implementation of the tissue conservation method, the costs for preparing and maintaining tissue grafts in this preservative have become smaller [68]. This method has been experimentally confirmed and clinically approved by a group of scholars from the State Institute of Medicine and Pharmacy, led by Professor Valentina Parfentiev. Subsequently the activity of the Laboratory was regulated by Order no. 60 of 23.03.2000 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova “*On the procurement and use of the preparations from allogeneic tissues in reconstructive and plastic surgery*”. In accordance with this order, the Statute of the Tissue Procurement and Preservation Laboratory and the Regulation on the procurement and preservation of all tissues were approved. By 2010, over 30000 tissue grafts have been prepared and released for use in Moldovan medical institutions. Tissue transplantation was limited to bone transplantation, ligaments, and broad fascia. The first valve transplant was performed in 2002, and in the next 5 years 30 valve transplants were performed.

From November 1<sup>st</sup>, 2011, according to the Ministry of Health, a Human Tissue Bank (in charge V. Nacu) was created within the Public Medical-Sanitary Institution Clinical Hospital of Traumatology and Orthopedics by using and relocating in an adapted place for such kind (inlet filter, clean room, storage sector, distribution sector etc.), equipped with equipment that allows the diversification of conservation methods and the widening of preserved graft spectra (corneas, vessels, cardiac valves, cord blood etc.). It is the only Human Tissue Bank in the Republic of Moldova, authorized according to the Order of the Ministry of Health no. 273 from 18.03.2013 for the carrying out of human tissue procurement, testing, processing, distribution and transport activities, and is intended to provide Moldovan medical-sanitary institutions with tissue grafts necessary for the treatment of patients with tissue deficiencies [69].

## Conclusions

The method of treatment by human tissue and cell transplantation is in continuous development and is under the influence of many factors. Deficiency of donated tissues and cells is the main factor limiting the development of transplantation and is a common problem for all countries, there is a direct



Clinic de Traumatologie și Ortopedie, prin utilizarea și reamplasarea într-un local adaptat pentru acest gen de activitate (filtru de intrare, cameră curată, sector de stocare, sector de distribuire etc.), fiind dotat cu utilaj care permite diversificarea metodelor de conservare și lărgirea spectrelor grefelor conservate (cornee, vase, valve cardiace, sânge ombilical etc.). Ea este unica Bancă de țesuturi umane din Republica Moldova, autorizată conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 273 din 18.03.2013 pentru desfășurarea activităților de prelevare, testare, procesare, distribuire și transport de țesuturi umane, și este destinată asigurării instituțiilor medico-sanitare din Republica Moldova cu grefele tisulare necesare pentru tratamentul pacienților cu deficiențe tisulare [69].

### Concluzii

Metoda de tratament prin transplantul de țesuturi și celule umane este în dezvoltare continuă și se află sub influența multor factori. Deficitul țesuturilor și celulelor donate reprezintă principalul factor care limitează dezvoltarea transplantului și este o problemă comună pentru toate țările. Există o legătură directă între nivelul de dezvoltare al instituțiilor medicale și economia țării, și nivelul de acordare a serviciului de transplant populației acestor țări.

Cu toate că transplantul de țesuturi și celule umane a devenit o metodă de rutină de tratament, disponibilitatea materialelor biologice de origine umană de calitate înaltă continuă să reprezinte o provocare. Obținerea țesuturilor și celulelor donate reprezintă o activitate complexă în practica medicală și depinde de efortul depus, motivație, pregătirea profesională a medicilor de diferite specialități.

Se cere o perfecționare continuă a metodelor de procesare și păstrare pentru a obține grefe de înaltă calitate și compatibile cu primitorii și care ar satisface pe deplin cerințele medicilor practicieni și necesitățile pacienților.

Ingineria tisulară este o nouă direcție de transformare a alogrefelor în grefe compatibile, cu imunogenitate scăzută și cu componentă celulară de origine autologică.

### Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Referințe / references

1. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM). Newsletter Transplant, International figures on donation and transplantation 2015. EDQM, Strasbourg, 2016.
2. Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 102/48*, 7.4.2004; 11:48. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017&from=EN>]. Accesat pe: 15.05.2017.
3. Directiva 2006/17/CE a Comisiei din 8 februarie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la anumite cerințe tehnice pentru donarea, obținerea și controlul țesuturilor și a celulelor umane. *OJ L 38/40*, 9.2.2006. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0017&from=EN>]. Accesat pe: 15.05.2017.
4. Directiva 2006/86/CE a Comisiei din 24 octombrie 2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, sto-

link between the level of development of medical institutions and the country's economy and the level of delivery of the transplantation service to the population of these countries.

Although transplantation of human tissues and cells has become a routine method of treatment, the availability of high-quality biological materials of human origin is a challenge. Obtaining donated tissues and cells is a complex activity in medical practice and depends on the effort, motivation and professional training of doctors of various specialties.

Continuous improvement of processing and storage methods is required in order to obtain high quality and compatible with recipients and that would fully meet the requirements of practitioners and patients' needs.

Tissue engineering is a new direction for converting allografts into compatible grafts with low immunogenicity and with the cellular component of autologous origin.

### Authors' contribution

All the authors contributed equally to the writing of this manuscript.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no conflict of interest.

- care și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 294/32*, 25.10.2006; 17:32. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0086&from=RO>]. Accesat pe: 15.05.2017.
5. Directiva 2012/39/UE a Comisiei din 26 noiembrie 2012 de modificare a Directivei 2006/17/CE în ceea ce privește anumite cerințe tehnice pentru testarea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 327/24*, 27.11.2012. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012L0039&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  6. Directiva (UE) 2015/565 a Comisiei din 8 aprilie 2015 de modificare a Directivei 2006/86/CE în ceea ce privește anumite cerințe tehnice pentru codificarea țesuturilor și a celulelor umane. *JO L 93/43*, 9.4.2015. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015L0565&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  7. Directiva (UE) 2015/566 a Comisiei din 8 aprilie 2015 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE în ceea ce privește procedurile de verificare a standardelor echivalente în materie de calitate și de siguranță ale țesuturilor și celulelor importate. *JO L 93/56*, 9.4.2015. Disponibil la adresa: [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015L0566&from=RO>]. Accesat pe: 18.05.2017.
  8. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 1<sup>st</sup> Edition, 2013.
  9. Council of Europe, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). The Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 2<sup>nd</sup> Edition, 2015.
  10. Haeseker B. Mr. Job van Meekeren (1611-1666) and surgery of the hand. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1988; 82 (3): 539-546.
  11. Fariña-Pérez L. Jaques-Louis Reverdin (1842-1929): the surgeon and the needle. *Arch. Esp. Urol.*, 2010; 63 (4): 269-274.
  12. Naomi Pfeffer. Histories of Tissue Banking (p. 1-16). Martha W. Anderson, Esteve Trias. Recruitment for Tissue Donation (p. 18-49). In: Tissue and Cell Donation: An Essential Guide. Editors: Ruth M. Warwick, Deirdre Fehily, Scott A. Brubaker, Ted Eastlund, Rafael Matesanz, *Wiley-Blackwell*, UK, April 2009.
  13. Schwarz H., Dorner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. *Br. J. Haematol.*, 2003; 121: 556-565.
  14. Armitage W., Tullo A., Larkin D. The first successful full-thickness corneal transplant: a commentary on Eduard Zirm's landmark paper of 1906. *Br. J. Ophthalmol.*, 2006; 90 (10): 1222-1223.
  15. Lexer E. The use of free osteoplasty together with trials on arthrodesis and joint transplantation. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2008; 466 (8): 1771-6.
  16. Barker C., Markmann J. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2013; 3 (4): a014977.
  17. Kunnig M., Jowsey-Gregoire S. Key psychosocial challenges in vascularized composite allotransplantation. *World J. Transplant.*, 2016; 6 (1): 91-102.
  18. Schneider W. Blood transfusion between the wars. *J. Hist. Med. Allied Sci.*, 2003; 58: 87-224.
  19. Moffatt S., Cartwright V., Stumpf T. Centennial review of corneal transplantation. *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2005, 33: 642-657.
  20. Hedges S. Tissue imports pose hazards. Chicago Tribune, May 22, 2002. p. 10.
  21. Doughman D. Tissue storage (p. 509-17). In: Cornea: Fundamentals of Cornea and External Disease. Volume 1. Editors: Krachmer J., Mannis M., Holland E. St. Louis, MO: *Mosby*, 1997.
  22. Narayan R. Development of tissue bank. *Indian J. Plast. Surg.*, 2012; 45 (2): 396-402.
  23. Tilney N. Transplantation and its biology: from fantasy to routine. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2000; 89 (5): 1681-1689.
  24. Hockey J. Changing death rituals (p. 185-211). In: Grief, Mourning and Death Ritual. Editors: Hockey J., Katz J., Small N. Buckingham: *Open University Press*; 2001.
  25. Healy K. Last best gifts: altruism and the market for human blood and organs. Chicago: *The University of Chicago Press*, 2006.
  26. Parry B. Entangled exchange: reconceptualising the characterisation and practice of bodily commodification. *Geoforum*, 2008; 39 (3): 1133-44.
  27. Hogle L. Standardization across non-standard domains: the case of organ procurement. *Sci. Technol. Human Values.*, 1995; 20 (4): 482-500.
  28. Haeney M. The immunological background to transplantation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1995; 36 Suppl B: 1-9.
  29. May S. The effects of biological wound dressings on the healing process. *Clin. Mater.*, 1991; 8 (3-4): 243-9.
  30. Von Hippel A. Über transplantationen der kornea. *Ber. Ophthalmol. Ges. Heidelberg*, 1886; 18-54.
  31. Bennett J., Miller S. Evolution of the electro-dermatome. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1970; 45: 131-4.
  32. Converse J. Grafts of Skin and Mucosa (p. 531-54). In: Kazanjian and Converse's surgical treatment of facial injuries. Editor: Converse J., 3rd ed. Baltimore: *Williams and Wilkins*, 1974.
  33. Bennett J., Miller S. Evolution of the electro-dermatome. *Plast Reconstr Surg.*, 1970; 45:131-4.
  34. Armitage W., Moss S., Easty D., Bradley B. Supply of corneal tissue in the United Kingdom. *Br. J. Ophthalmol.*, 1990; 74 (11): 685-7.
  35. Flodorf E., Staurt M., Lewis W. Drying by sublimation. *J. Immunol.*, 1945; 50.1: 21-54.
  36. Flodorf E. Freeze-drying: drying by sublimation. New York, NY: *Reinhold Publishing Corporation*, 1949.
  37. Kirn T. Tissue banking in midst of "revolution of expansion" as more uses are found for various transplants. *JAMA*, 1987; 258 (3): 302-4.
  38. Kearney J. Yorkshire regional tissue bank. Circa 50 years of tissue banking. *Cell Tissue Bank.*, 2006; 7: 259-64.
  39. Joyce M. American Association of Tissue Banks: a historical reflection upon entering the 21st century. *Cell Tissue Bank.*, 2000; 1 (11): 5-8.
  40. Tarasov M. Cadaveric blood transfusion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006; 1 (87): 512-521.
  41. [http://www.eatb.org/media/uploads/1.3history\\_of\\_eatb.pdf](http://www.eatb.org/media/uploads/1.3history_of_eatb.pdf).
  42. <http://www.eatb.org/about/history.html>.
  43. Bevilacqua G., Bosman F., Dassel T., Höfler H., Janin A., Langer R. et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report". *Virchows Archiv.*, 2010; 456 (4): 449-454.
  44. Riegman P., Morente M., Betsou F., De Blasio P., Geary P. Marble Arch International Working Group on Biobanking for Biomedical Research. Biobanking for better healthcare. *Mol. Oncol.*, 2008; 2 (3): 213-222.
  45. Banking on trust. The future of research with human biological materials. Published: 2011. [<http://www.fastercures.org/assets/Uploads/BioBankingWeb.pdf>]. Accesat pe: 17.06.2017.

46. Meslin E., Goodman K. Biobanks and electronic health records: ethical and policy challenges in the genomic age. Indianapolis: Center for Applied Cybersecurity Research, Indiana University, 2009.
47. Haga S., Beskow L. Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research. *Adv Genet.*, 2008; 60: 505-44.
48. Peavy H., Gail D., Kiley J., Shurin S. National Heart, Lung, and Blood Institute history and perspective on lymphangioleiomyomatosis. *Lymphat. Res. Biol.*, 2010; 8(1): 5-8.
49. Shea K., Wagner E., Marchesani L., Meagher K., Giffen C. Efficiently maintaining a national resource of historical and contemporary biological collections: the NHLBI biorepository model. *Biopreserv. Biobank.*, 2017; 15 (1): 17-19.
50. Karp D. *et al.* Ethical and practical issues associated with aggregating databases. *PLoS Med.*, 2008; 5 (9): e190.
51. Watson P. *et al.* Evolutionary concepts in biobanking. *J. Transl. Med.*, 2009; 7:95.
52. Fullerton S., Anderson N., Guzauskas G., Freeman D., Fryer-Edwards K. Meeting the governance challenges of next-generation biorepository research. *Sci. Trans. Med.*, 2010; 2 (15): 15.
53. Li L., Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2005; 21: 605-31.
54. Pavlovic M., Balint B. Short history of stem cells transplantation with emphasis on hematological disorders (p. 1-6). In: *Stem Cells and Tissue Engineering*. Editors: Pavlovic M., Balint B. Springer Briefs in Electrical and Computer Engineering, NY, Springer, 2012.
55. Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens*, 2009; 74 (2): 101-16.
56. Zhang J., Li L. BMP signalling and stem cell regulation. *Dev. Biol.*, 2005; 284 (1): 1-11.
57. Li L. Finding the hematopoietic stem cell niche in the placenta. *Dev. Cell.*, 2005; 8 (3): 297-8.
58. Ababii I., Ciobanu P., Ghidirim Gh., Nacu V., Șroitu I. Optimizarea regenerării reparatorii a țesuturilor și imunogenezei locale în contextul funcționării nanosistemelor naturale. Chișinău, 2011, 336 p.
59. Ababii I., Ciobanu P., Nacu V., Topor B., Gornea F. Transplantarea celulară: actualități și perspective. *Akademios*, 2013; 3 (30): 72-76.
60. Kevin W. Lo H., Ulery B., Ashe K., et al. studies of bone morphogenetic protein based surgical repair. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2012; 64 (12): 1277-1291.
61. Broxmeyer H., Gordon G., Hangoc G., Cooper S., Bard J., English D. *et al.* Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1989; 86: 3828-3832.
62. Ababii I., Nacu V., Friptu V., Ciobanu P., Nacu L., Revencu T. Ghid practic de prelevare a sângelui ombilico-placentar. Chișinău, 2008; 36 p.
63. Thomson J., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S., Waknitz M., Swiergiel J., Marshall V., Jones J. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 1998; 282 (5391): 1145-47.
64. Vogel G. Breakthrough of the year: capturing the promise of youth. *Science*, 1999; 286: 2238-39.
65. Ciapetti G., Ambrosio L., Marletta G. *et al.* Human bone marrow stromal cells: in vitro expansion and differentiation for bone engineering. *Biomaterials*, 2006; 27 (36): 6150-60.
66. Берсенев А. Б. Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы. *Журнал Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*, 2005; 2: 56-61.
67. Bone Marrow Donors Worldwide. Annual report 2016. Disponibil la adresa: [<http://www.bmdw.org>]. Accesat pe: 14.06.2017.
68. Bauer T., Smith S. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2002; 395: 11-22.
69. Ordinul MS al RM nr. 273 din 18.03.13 „Cu privire la autorizarea Băncii de țesuturi umane din cadrul IMSP Spitalul Clinic de Traumatologie și Ortopedie pentru desfășurarea activităților de prelevare, testare, procesare și transport de țesuturi de origine umană”.



## IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

## Calcificări multiple – un martor taciturn al bolii de altă dată

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1</sup>, Diana Condrăchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.12.2017  
Data acceptării spre publicare: 15.12.2017

### Autor corespondent:

Oxana Munteanu, dr. șt. med., conf. univ.  
Disciplina de pneumologie și alergologie  
Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Un pacient de 74 de ani, fumător înveterat (56 de pachete pe an), a fost internat pentru dispnee progresivă, tuse cu spută purulentă (50 ml/24 de ore), anorexie, pierdere ponderală (15 kg ultimele 3 luni), fatigabilitate. Fără anamnezic de maladie severe care ar fi necesitat tratament de lungă durată (inclusiv, tuberculoză) sau spitalizare. Examenul fizic a evidențiat un IMC de 15,2 kg/m<sup>2</sup>, diminuarea murmurului vezicular la nivelul hemitoracelui drept, cu multiple raluri sibilante și ronflante bilateral; SaO<sub>2</sub> de 88% la respirație cu aer atmosferic.

### Întrebări:

- 1) Formulați lista de diagnostic diferențial pentru opacitățile nodulare de intensitate supracostală, identificate în Figura 1A și 1B. Care este cea mai probabilă etiologie?
- 2) Numiți leziunile imagistice identificate suplimentar prin computer tomografie de rezoluție înaltă din Figura 1C.
- 3) Care semne imagistice caracterizează sindromul de condensare pulmonară în imaginile din figurile 1D, 1E? Suspiciunea cărei maladii subiacente de căi aeriene se conturează în baza unui dintre aceste semne?
- 4) Ce reprezintă și care este geneza opacității (săgeată) din Figura 1F?
- 5) Leziuni la nivelul căror structuri anatomice traduc opacitățile evidențiate prin săgeată din Figura 1G?

## IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

## Widespread calcifications – silent witnesses of a former disease

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu<sup>1\*</sup>, Diana Condrăchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chiril Draganiuc Institute of Phthysiopneumology, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.12.2017  
Accepted for publication on: 15.12.2017

### Corresponding author:

Oxana Munteanu, PhD, assoc. prof.  
Division of pneumology and allergology  
Departement of internal medicine  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Ștefan cel Mare ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

A 74-year-old gentleman with a 56 pack-yr history of tobacco use was admitted with progressive dyspnoea, cough with purulent sputum (50 ml/24 h), anorexia, weight loss (15 kg over the prior 3 months), and fatigue. No history of major illnesses that required prolonged treatment (including tuberculosis) or hospitalization were noted. On initial clinical examination his body mass index (BMI) was 15.2 kg/m<sup>2</sup>, and presented marked reduction of breath sounds in the right hemithorax. Wheezes and rhonchi were auscultated bilaterally. His SpO<sub>2</sub> was 88% while breathing room air.

### Questions:

- 1) What is the differential diagnosis for the intense nodular opacities depicted in Figures 1A and 1B? What is the most likely etiology?
- 2) What are the radiological signs additionally identified by chest HRCT (Figure 1C)?
- 3) Which radiological signs of lung consolidation are depicted on the images on Figures 1D, 1E? Which underlying airway disease could be suggested by one of these signs?
- 4) What is the origin of the small intense opacity picked by arrow in Figure 1F?
- 5) Lesion of which anatomical structures is translated by the opacities highlighted by arrow in Figure 1G?



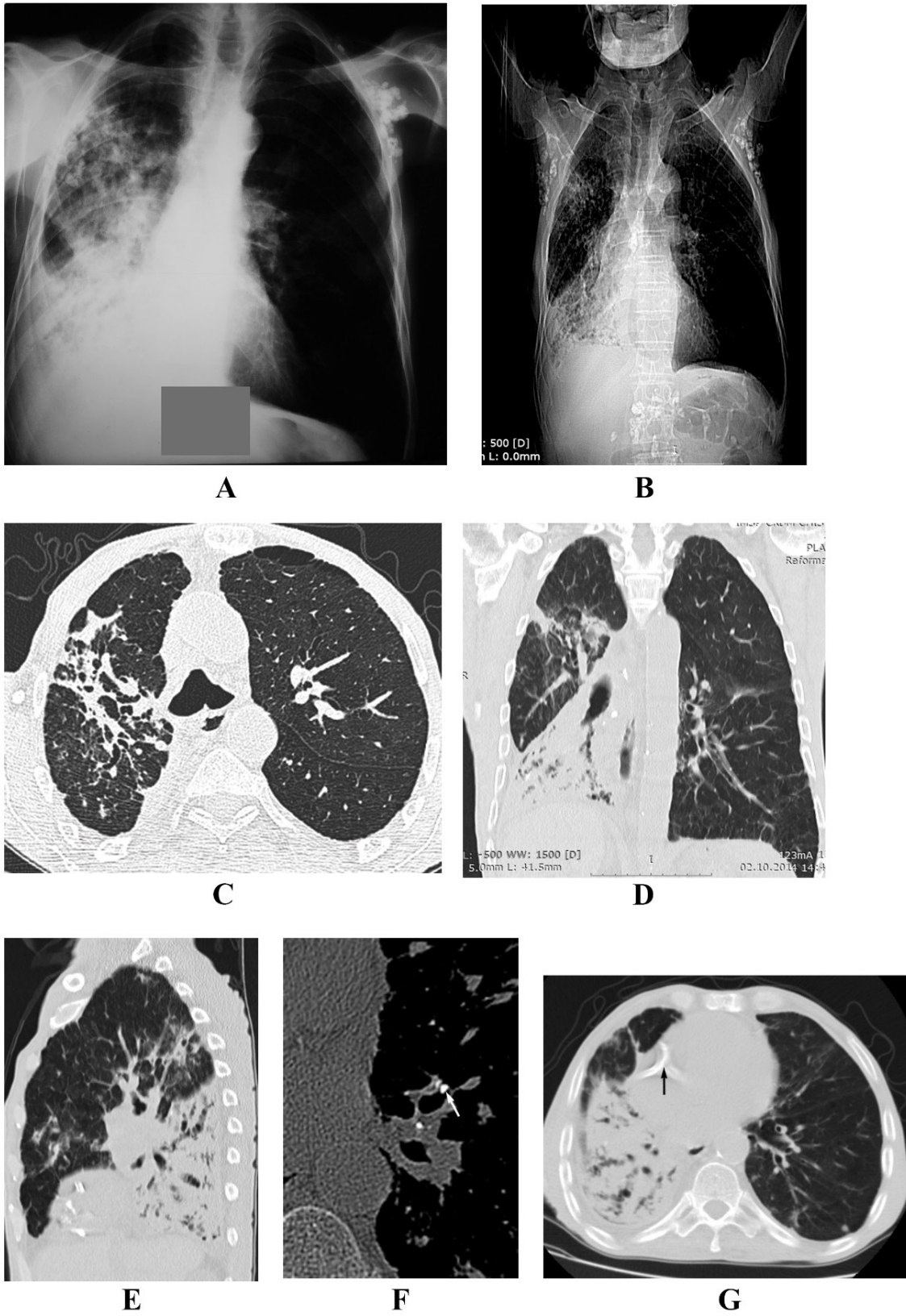


Fig. 1

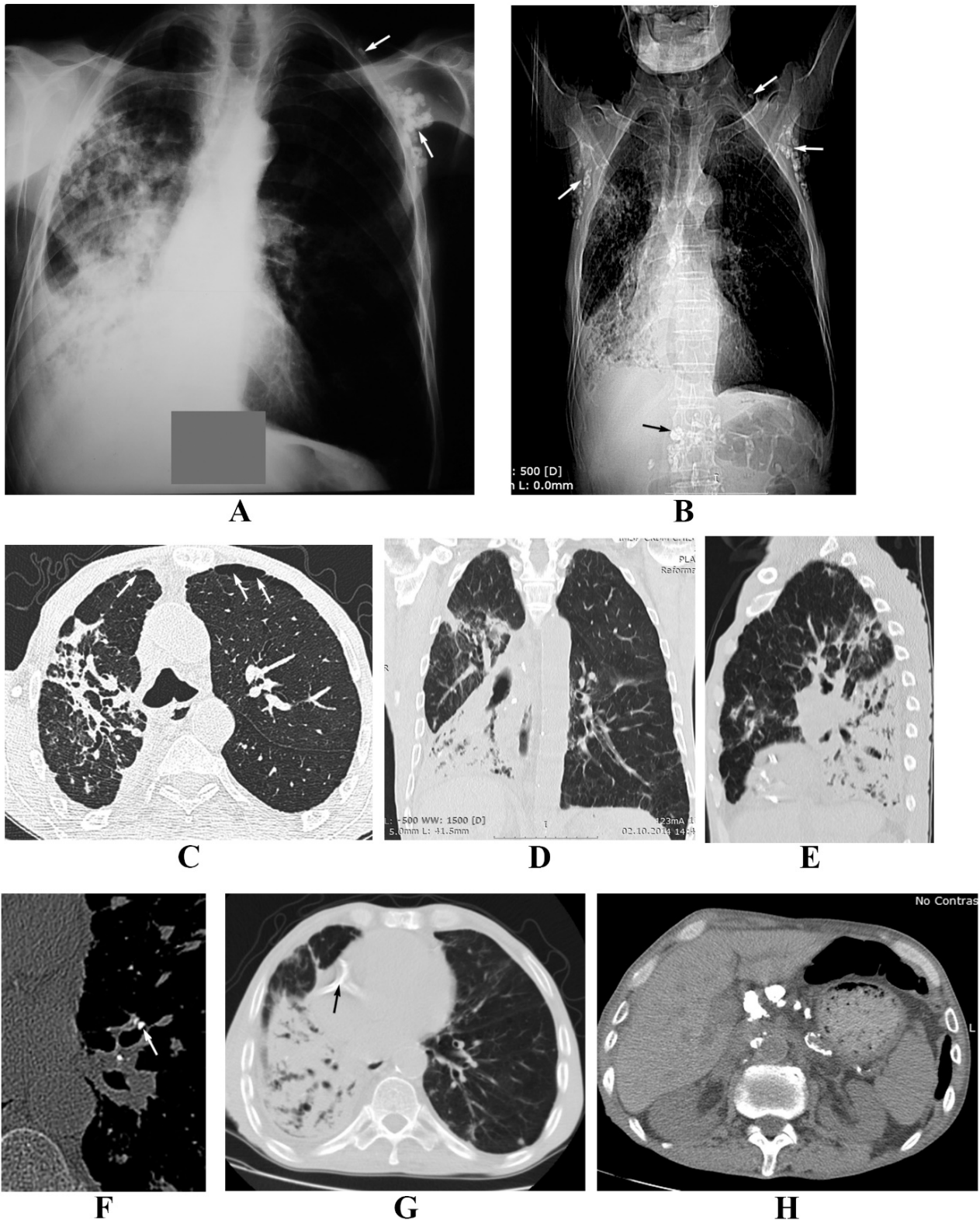


Fig. 2

## Răspunsuri

1) Opacitățile de intensitate supracostală sunt, de regulă, condiționate de calcificări. Calcificările intratoracice pot fi focale parenchimotoase, difuze parenchimotoase, ganglionare, pleurale și ale peretelui toracic. Radiografia în incidență postero-anterioară (Figura 2A) prezintă opacifierea lobului mediu și lobului inferior pe dreapta cu bronhogramă aerică și pierdere de volum, cu deplasarea ipsilaterală a organelor mediastinale, multipli ganglioni limfatici (GL) calcificați în regiunea axilară pe stânga, un GL calcificat supraclavicular pe stânga și calcificări în parenchimul pulmonar, lobul superior pe dreapta (săgeți albe), și calcificări (Figura 2B) în etajul abdominal superior (săgeți negre). Mai multe infecții (mycobacteriile, histoplasmoza) sunt caracterizate de o inflamație granulomatoasă, iar calcificările ganglionare sunt o trăsătură comună a bolilor granulomatoase. Apariția tardivă (după mulți ani) a unor calcificări punctiforme sau micronodulare difuz răspândite în ambii plămâni reprezintă o sechelă rar întâlnită în pneumonia din varicelă; aceasta nu se asociază cu dezvoltarea calcificărilor ganglionare, spre deosebire de calcificările secundare histoplasmozei sau tuberculozei. Limfadenita tuberculoasă mediastinală este o manifestare frecventă a tuberculozei pulmonare primare. Tuberculoza extrapulmonară poate afecta orice sistem, dar GL sunt afectați mult mai frecvent (toracici și abdominali).

Calcificările parenchimotoase, în special, asociate cu calcificări ganglionare, cel mai frecvent sunt secundare infecției cu *Mycobacteria tuberculosis*.

2) Leziuni fibrotice în lobul superior pe dreapta, bronșiectazii bilaterale (mai severe pe dreapta) și arii de emfizem paraseptal (săgeți).

3) Opacitatea și semnul bronhogrammei aeriice. Bronșiile, care la normal nu sunt vizibile pe o radiogramă sau imagine CT, devin vizibile în rezultatul opacifierii parenchimului pulmonar. Hipertansparențele tubulare ramificate în interiorul plămânului opacifiat nu au un traiect liniar, ci unul sinuos, cu un diametru sporit, inclusiv în zonele subpleurale, ceea ce ar permite supoziția unor bronșiectazii subiacente, dar certitudinea afirmației posibilă doar la repetarea CT după rezolvarea procesului infiltrativ, în vederea excluderii dilatațiilor bronșice reversibile dintr-un proces acut infecțios.

4) Bronholit (calcul intrabronșic). Bronholiții provin din nodulii limfatici peribronșici calcificați (mai frecvent din tuberculoză sau histoplasmoză) prin erodarea treptată a peretelui bronșic și pătrunderea în lumenul acesteia.

5) Calcificări la nivelul arterelor coronariene.

## Answers:

1) Marked nodular opacities are usually caused by calcifications. The main types of intrathoracic calcifications include: focal parenchymal, diffuse parenchymal, nodal, pleural, and chest wall. Chest X-rays (Figures 2A and 2B) show right middle and lower lobes opacification with air bronchograms and volume loss, as well as ipsilateral mediastinal shift, multiple calcified lymph nodes in the left and rightaxillary regions, a calcified lymph node in the left supraclavicular area, parenchymal calcifications in the upper right lobe (white arrows) and calcifications in the upper part of the abdominal cavity (black arrow).

Diffuse pulmonary calcifications occur in a wide variety of disorders. Most often these are caused by previous infectious diseases. Other reported causes are metabolic and occupational disorders as well as interstitial lung diseases. Many infections (by mycobacterias, histoplasma) are characterized by granulomatous inflammation, and nodal calcification is a common feature of granulomatous diseases. Late development of tiny, widespread, micronodular calcifications throughout both lungs is an uncommon sequela of varicella pneumonia but there are no associated calcified lymph nodes. Tuberculous mediastinal lymphadenitis is a frequent manifestation of primary pulmonary tuberculosis. Extrapulmonary tuberculosis can affect virtually any organ system but lymph nodes are affected more commonly (chest and abdomen). Parenchymal calcifications, particularly in association with nodal calcification, are most often secondary to *Mycobacteria tuberculosis* complex.

2) Fibrotic changes of the right upper lobe, bilateral bronchiectasis (more severe on the right) and areas of paraseptal emphysema (arrows).

3) Opacity and air bronchogram sign. The latter describes bronchi lucencies that become visible due to surrounding consolidation. Normally bronchi are not visible on chest radiography or computed tomography (CT) image. Branched tubular lucencies, inside the opacified parenchyma, have a tortuous course with an increased diameter of the bronchi (included the subpleural areas), which would allow the assumption of underlying bronchiectasis. A confident statement could be obtained with a repeated CT for excluding reversible bronchial dilation during an acute infection.

4) Broncholithiasis is defined as presence of calcified material within the bronchial lumen. The most common cause of broncholithiasis is erosion by/and extrusion of a calcified adjacent lymph node into the bronchial lumen, a finding usually associated with tuberculosis or histoplasmosis.

5) Calcification of the coronary arteries.

## Referințe / references

1. Amin S., Slater R., Mohammed T. Pulmonary calcifications: a pictorial review and approach to formulating a differential diagnosis. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, 2015; 44 (3): 267-76.
2. Bendayan D., Barziv Y., Kramer M. Pulmonary calcifications: a review. *Respiratory Medicine*, 2000; 94 (3): 190-3.
3. Choi J.-A., Hong K., Oh Y.-W., Chung M., Seol H., Kang E.-Y. CT manifestations of late sequelae in patients with tuberculous pleuritis. *American Journal of Roentgenology*, 2001; 176 (2): 441-5.
4. Jeong Y., Lee K. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *American Journal of Roentgenology*, 2008; 191 (3): 834-44.
5. Kim H., Song K.-S., Goo J., Lee J., Lee K., Lim T.-H. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *RadioGraphics*, 2001; 21 (4): 839-58.
6. Shemesh J. Coronary artery calcification in clinical practice: what we have learned and why should it routinely be reported on chest CT? *Annals of Translational Medicine*, 2016; 4 (8): 159-169.





RECENZIE DE CARTE

## Evaluarea multidimensională a bronhopneumopatiei cronice obstructive (monografie)

Autor: *Alexandru Corlăteanu*, dr. șt. med., conf. univ.  
Editura Centrul Informational Poligrafic Medicina,  
Chișinău, 2017; 178 p.  
ISBN 978-9975-82-069-1

Monografia intitulată „*Evaluarea multidimensională a bronhopneumopatiei cronice obstructive*” a domnului doctor conferențiar Alexandru Corlăteanu conține o sinteză a rezultatelor expuse în literatura de specialitate privind bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC). Bronhopneumopatia cronică obstructivă rămâne una dintre cauzele majore de mortalitate din întreaga lume. În pofida faptului că este cea mai intens studiată maladie indusă de fumat, deocamdată nu sunt date foarte concludente privind aspectele de fiziopatologie și tratament, chiar dacă au fost definite efectele nocive ale diversității de molecule implicate și au fost propuse câteva terapii fezabile pentru diminuarea producerii acestora.

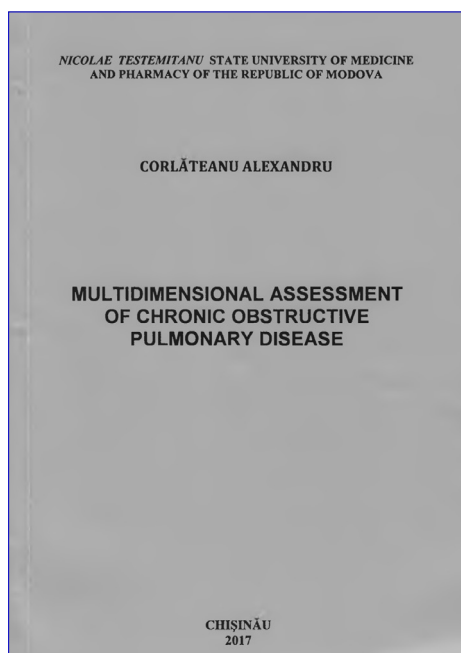
*Capitolul 1.* Studiile actuale se axează predominant pe originea autoimună a BPOC și pe modificările epigenetice. Ideea de autoimunitate în BPOC indus de fumat a prins contur odată cu identificarea autoanticorpilor în serul pacienților, unele studii considerând complexe de anticorpi localizate la nivel pulmonar foarte importante pentru viitoarele cercetări. Investigarea aspectelor autoimune ale BPOC va permite selectarea unor strategii de tratament mai țintite. Pregnanța modificărilor epigenetice poate fi apreciată pornind de la existența unei conexiuni dintre modificările epigenetice induse de fumatul matern și dezvoltarea ulterioară a BPOC. Aceasta explică atenția savanților pentru medicamentele capabile să restabilească aceste modificări, precum agenții de deacetilare care, foarte posibil, previn și rezistența către steroizi. Stoparea fumatului, cu siguranță, rămâne a fi abordarea indispensabilă pentru tratamentul și prevenția BPOC.

În *Capitolul 2* sunt relatate principalele particularități ale pacientului cu BPOC: clinice și paraclinice. BPOC este patolo-

BOOK REVIEW

## Multidimensional assessment of chronic obstructive pulmonary disease (monograph)

Author: *Alexandru Corlăteanu*, PhD, assoc. prof.  
Printing House: CIP Medicina, Chisinau, 2017; 178 p.  
ISBN 978-9975-82-069-1



The monograph entitled “*Multidimensional Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*” by associate professor Alexandru Corlăteanu contains a synthesis of the results presented in the specialty literature on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Chronic obstructive pulmonary disease remains one of the major causes of mortality worldwide. Despite the fact that it is the most intensely studied disease induced by smoking, there are still no conclusive data regarding the pathophysiology and treatment aspects, even though the harmful effects of the diversity of molecules involved have been defined and several feasible therapies aiming to reduce their production have been proposed.

*Chapter 1.* Current studies focus mainly on the autoimmune origin and epigenetic changes in COPD. The idea of autoimmunity in smoking-induced COPD has been outlined with the identification of auto-antibodies in the patient’s serum, some studies finding the complexes of antibodies located in the lung very important for future research. Investigating the autoimmune aspects of COPD will allow the selection of more targeted treatment strategies. The predictability of epigenetic changes can be appreciated starting with the existence of a connection between epigenetic changes induced by maternal smoking and the subsequent development of COPD. This explains the scientist’s attention to drugs capable of restoring these changes, such as deacetylation agents, which very likely prevent resistance to steroids as well. Quitting smoking certainly remains the indispensable approach to the treatment and prevention of COPD.

In *Chapter 2*, the main clinical and paraclinical features



gia asociată cu efecte sistemice considerabile (pierdere ponderală, disfuncție a musculaturii scheletice, patologie cardiovasculară, anemie, depresie, osteoporoză), care au consecințe clinice importante, contribuie la limitarea capacității de efort, la declinul stării de sănătate și la deteriorarea prognosticului. În acest capitol sunt reflectate comorbiditățile care au un impact semnificativ asupra evoluției, severității și prognosticului bronhopneumopatiei cronice obstructive.

În *Capitolul 3* este descrisă și argumentată necesitatea evaluării multidimensionale (parametrii funcționali, dispneea, calitatea vieții și exacerbările) a pacienților cu BPOC. Există trei abordări, bine cunoscute și acceptate pe scară largă, pentru evaluarea BPOC: evaluarea GOLD (l. engl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) a severității, evaluarea multilaterală și fenotiparea. Cel mai citat în literatura de specialitate este indicele BODE, care a fost propus de Celli și Cote în 2004. Indicele BODE include trei variabile: IMC, dispneea evaluată cu scara *Medical Research Council* și toleranța la efort fizic, evaluată prin testul de mers de 6 minute. Indicele BODE a fost demonstrat ca fiind mai bun decât VEMS în estimarea riscului de deces la pacienții cu BPOC. În plus, indicele BODE mai este util pentru evaluarea exacerbărilor și poate fi un marker surrogat al rezultatelor viitoare ale unor intervenții cum ar fi cele chirurgicale de reducere a volumului pulmonar sau intervențiile de reabilitare pulmonară. Indicele BODE, ca expresie adecvată a severității bolii, a fost propus pentru o nouă abordare în managementul și tratamentul pacienților cu BPOC.

Managementul BPOC trebuie să fie personalizat pentru fiecare pacient și ghidat de simptome, exacerbări, funcție pulmonară și comorbidități.

În *Capitolul 4* sunt trecute în revistă particularitățile de tratament farmacologic al BPOC în funcție de diferite clasificări.

În baza celor expuse, consider că monografia „*Evaluarea multidimensională a bronhopneumopatiei cronice obstructive*” este o lucrare științifică, ce conține date originale proprii și o analiză amplă a literaturii de specialitate. Monografia este adresată, în egală măsură, studenților, rezidenților, cadrelor didactice și medicilor practicieni.

#### **Victor Botnaru,**

*dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Șef Disciplină pneumologie și alergologie,  
Departamentul Medicina Internă,  
USMF „Nicolae Testemițanu”*

of the patient with COPD are exposed. COPD is the pathology associated with considerable systemic effects (weight loss, skeletal muscle dysfunction, cardiovascular disease, anemia, depression, osteoporosis), which have important clinical consequences, contributing to the limitation of exercise capacity, health decline and prognostic deterioration. This chapter reflects the comorbidities, which have a significant impact on the evolution, severity and prognosis of COPD.

*Chapter 3* describes and justifies the need for multidimensional assessment (functional parameters, dyspnea, quality of life and exacerbations) of patients with COPD. There are three well-known and widely accepted approaches to assessing COPD: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) assessment of severity, multilateral assessment and phenotyping. The BODE index, which was proposed by Celli and Cote in 2004, is the most cited index in the specialty literature. It includes three variables: BMI, dyspnea, assessed with the *Medical Research Council* scale, and exercise tolerance, assessed by the 6-minute-walk-test (6MWT). The BODE index has been proved to be better than FEV1 in the estimation of death risk in COPD patients. Furthermore, the BODE index is also useful for assessing exacerbations and may be a surrogate marker for future outcomes of interventions, such as Lung Volume Reduction Surgery (LVRS) or pulmonary rehabilitation interventions. The BODE index was proposed as an appropriate expression of the severity of the disease for a new approach in the management and treatment of patients with COPD.

COPD management must be individualized for each patient and guided by symptoms, exacerbations, pulmonary function and comorbidities.

*Chapter 4* reviews the peculiarities of COPD pharmacological treatment according to different classifications.

Based on the above, I consider that the monograph “*Multidimensional Assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*” is a scientific work that contains its own original data and a broad analysis of the specialized literature. The monograph is equally addressed to students, residents and physicians.

#### **Victor Botnaru,**

*MD, PhD, University professor,  
Chief of Pneumology and Allergology Division,  
Department of Internal Medicine,  
Nicolae Testemițanu SUMPh*



RECENZIE DE CARTE

## Sănătatea maternă în Republica Moldova: provocări și perspective (monografie)

Autor: Iurie Dondiu, dr. șt. med., conf. univ.  
CEP Medicina, Chișinău, 2017; 216 p.  
ISBN: 978-9975-82-050-9

Monografia „Sănătatea maternă în Republica Moldova: provocări și perspective”, autor – conferențiar universitar Iurie Dondiu, prezintă rezultatele unui studiu consacrat cauzelor morbidității materne severe și cele ale mortalității materne în Republica Moldova. Lucrarea abordează problema mortalității materne și măsurile necesare, atât organizatorice, cât și clinice care necesită să fie implementate în sistemul național de sănătate a mamei și copilului pentru diminuarea deceselor materne.

*Capitolul I* al monografiei confirmă faptul că mortalitatea maternă întotdeauna a fost și rămâne o preocupare primordială a organizațiilor internaționale și a fiecărui stat în parte, având drept scop stabilirea cauzelor și a factorilor ce o influențează și propunerea soluțiilor de îmbunătățire a sănătății femeii. Autorul descrie în mod detaliat situația globală în ce privește indicii mortalității materne atât în țările economic dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare, subliniază progresele care au avut loc în ultimele decenii în ceea ce privește scăderea numărului de decese atât pe plan global, cât și în unele țări îndeosebi cele europene.

Un compartiment important al lucrării este destinat descrierii procesului de tranziție demografică la nivel mondial și în Republica Moldova, cât și prognozelor modificărilor demografice din țară pentru următoarele decenii (*Capitolul II*). Analiza evoluției și prognozarea schimbărilor demografice contribuie la o înțelegere mai bună a evoluției societății și necesităților ei. Acest proces va continua și în viitorul apropiat, poate chiar se va amplifica, fapt care, inevitabil, va aduce consecințe nefaste economice, sociale și politice.

În *Capitolul III și IV* al monografiei, autorul descrie detaliat modificările importante care au avut loc în Republica Moldova pe parcursul ultimilor 25 de ani în sistemul de sănătate, inclusiv, în domeniul sănătății mamei și copilului. În lucrare este prezen-

BOOK REVIEW

## The Maternal health in the Republic of Moldova: challenges and perspectives (monograph)

Author: Iurie Dondiu, PhD, associate professor  
CEP Medicina, Chisinau, 2017; 216 p.  
ISBN: 978-9975-82-050-9

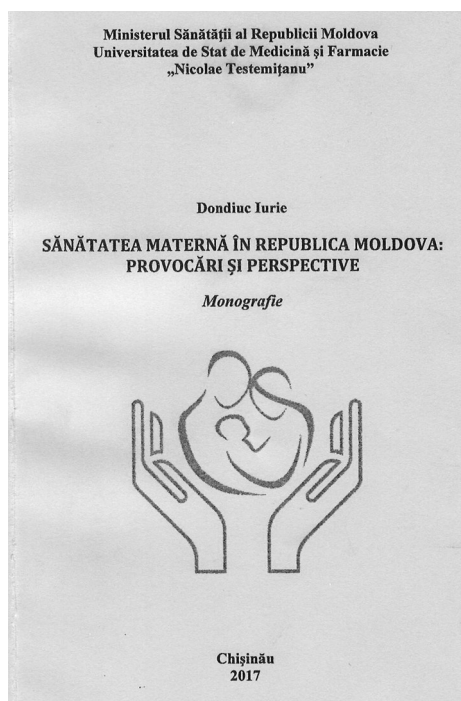
The monograph titled „*The Maternal health in the Republic of Moldova: challenges and perspectives*”, author Dr. Iu. Dondiu, presents the results of a study on the causes of severe maternal morbidity and maternal mortality in the Republic of Moldova. It highlights the need to reduce the maternal mortality rate, and the necessary organisational and clinical measures required to be undertaken in the national systems of maternal and child health.

*Chapter I* reaffirms the view that maternal mortality has always been and remains a primary concern of international organizations and individual states, as well as aims to identify the causes and factors that influence maternal mortality, and proposes solutions to improve women’s health. The author describes in detail the current global state of maternal mortality indicators in both developed and developing economies, and highlights the progress made over the last decades in decreasing the death rate

both globally, as well as in some specific countries, especially in Europe.

An important part of the paper (*Chapter II*) is intended to describe the demographic transition process in the world and in the Republic of Moldova in particular, as well as the forecasts for demographic change over the next decades. The evolution analysis and the prognosis of demographic changes contribute to a better understanding of the evolution of society overall, and its respective needs. This transition process could continue in the near future and may even intensify, which could inevitably lead to unfavorable economic, social and political consequences.

In *Chapter III and IV* the author describes in detail the important changes that have taken place in the Republic of Moldova during the last 25 years in its health system, including in the field of maternal and child health. The paper presents the



tat complexul de reforme întreprinse la nivel național, orientate spre îmbunătățirea nivelului calității de deservire a mamei și copilului. O atenție deosebită merită analiza transformărilor care s-au petrecut în domeniul asigurării cu cadre a sistemului de sănătate, inclusiv, cu medici obstetricieni ginecologi. Toate acestea demonstrează existența și creșterea continuă a crizei de asigurare cu medici specialiști obstetricieni ginecologi, fapt care, în viitor, va avea consecințe și mai drastice asupra calității de deservire acordată mamei și copilului.

*Capitolul V* al monografiei constată că în Republica Moldova pe parcursul ultimilor decenii se observă o dinamică oscilatorie a deceselor materne, înregistrând niveluri mult mai înalte decât în țările economic dezvoltate. Autorul prezintă o analiză amplă și detaliată a cauzelor deceselor materne în Republica Moldova, atât prin risc obstetrical direct, cât și prin risc obstetrical indirect, între anii 2009-2014. Datele obținute demonstrează nivelul scăzut al calității de deservire atât la etapa primară, cât și cea spitalicească.

Un capitol separat este destinat impactului avortului și nașterilor la domiciliu asupra mortalității materne în Republica Moldova (*Capitolul VI*). Autorul subliniază situația alarmantă din țară, descrie eforturile orientate spre ameliorarea sănătății reproductive, inclusiv, efectuarea avortului în condiții de siguranță, bazate pe recomandările Organizației Mondiale a Sănătății și ale Națiunilor Unite.

Un deosebit interes prezintă rezultatele implementării, pentru prima dată în Republica Moldova, a auditului confidențial în analiza cazurilor de deces matern și celor de proximitate severă maternă. În literatura de specialitate există foarte puține publicații sistematizate consacrate acestei metode, împreună cu alți factori de intervenție în efectuarea analizei cazului concret de deces. Astfel, auditul permite obținerea unei informații mai veridice în ce privește cauza decesului matern și celui de proximitate.

Așadar, analiza cazurilor care mențin la un nivel înalt indicatorii sănătății reproductive, inclusiv, cel al mortalității materne din Republica Moldova demonstrează că o bună parte din acestea pot fi reduse la nivelele înregistrate de țările industrial dezvoltate (*Capitolul VII și VIII*). Pentru aceasta trebuie identificate noi forme organizatorice de perfecționare a sistemului medical și a resurselor umane, de care depinde starea sănătății mamei și copilului. Unitățile spitalicești responsabile de sănătatea mamei și copilului trebuie aprovizionate cu o finanțare adecvată, cu echipament și utilaj modern pentru deservirea femeilor gravide, parturientelor și lăuzelor. Autorul consideră că intervențiile mici și la prețuri accesibile pot reduce în mod semnificativ riscurile de sănătate cu care se confruntă femeile atunci când acestea devin gravide. Cele mai multe decese materne ar putea fi prevenite dacă femeile ar avea acces la asistență medicală corespunzătoare în timpul sarcinii, nașterii și imediat după aceasta (*Capitolul IX*).

În concluzie, monografia „Sănătatea maternă în Republica Moldova: provocări și perspective” a Dlii Iurie Dondiuc reprezintă o lucrare de o valoare foarte importantă, de o utilitate incontestabilă din punct de vedere practic, care abordează o problemă actuală și de perspectivă.

**Gheorghe Paladi**, Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, Academician al AȘM

complex of reforms undertaken at national level, aimed at improving the quality of service of mother and child. Particular attention should be paid to the analysis of the transformations that have taken place in the framework of staffing the health system, including obstetrician gynecologists. These findings demonstrate the existence, and the continued worsening, of a staffing crisis within the gynecological obstetrician domain. In the future, this crisis will most likely have even more drastic consequences on the quality of service provided to the mother and the child.

The following sections of the paper address the global trends on the dynamics of maternal mortality. A separate chapter is intended for the analysis of rates and causes of maternal mortality in the Republic of Moldova. The author presents a comprehensive and detailed analysis of the causes of maternal deaths in the Republic of Moldova, both through direct obstetrical risk and indirect obstetric risk, between 2009-2014. This data demonstrates the low level of service quality at both the primary and hospital levels.

A separate chapter is dedicated to the impact of abortion and home births on maternal mortality in the Republic of Moldova. The author emphasizes the alarming situation in the country and describes efforts aimed at improving reproductive health, including carrying out safe abortion, based on the recommendations of the World Health Organization and the United Nations (*Chapter VI*).

Of particular interest are the results presented on the first-ever implementation in Moldova of confidential audits on the analysis of maternal deaths and maternity related death. In specialist literature, there are very few systematized publications devoted to this method, together with other factors of intervention in carrying out the concrete case of death analysis. The audit allows us to receive more reliable information about the cause of maternal and maternity related death.

Therefore, the analysis of cases that maintain high reproductive health indicators, including maternal mortality in Moldova, demonstrates that much of this can be reduced to the levels recorded by industrialized countries (*Chapter VII, VIII*). This highlights the need to identify new organisational structures for improving the medical system and the respective staff responsible for maternal and child health. Hospital facilities responsible for maternal and child health must be provided with adequate funding, modern equipment and equipment for servicing pregnant women, foster parents and teenagers.

The author believes that small and affordable interventions can significantly reduce the health risks faced by women when they become pregnant (*Chapter IX*). Most maternal deaths could be prevented if women had access to appropriate health care during pregnancy, childbirth and immediately afterwards.

In conclusion, Iurie Dondiuc's monograph, „*The Maternal health in the Republic of Moldova: challenges and perspectives*” is a work of very important value, of an incontestable utility from a practical point of view, addressing current and prospective problems.

**Gheorghe Paladi**, PhD, university professor  
Academician of the ASM Nicolae Testemitanu SUMPh



*In memoriam***A trecut în eternitate profesorul universitar Ion Lupan**

Comunitatea academică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova anunță cu profundă durere și tristețe despre trecerea în eternitate a unei distinse personalități în domeniul stomatologiei și chirurgiei pediatrice – Ion Lupan, profesor universitar, dr. hab. șt. med., decan al Facultății de Stomatologie, șef al Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și ortodonție, specialist principal în stomatologie al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

Ne-a părăsit un iscusit pedagog, talentat savant și renumit specialist în chirurgia oro-maxilo-facială pediatrică, un om principial, exigent și responsabil, care va rămâne un exemplu demn de urmat pentru zeci de generații de medici stomatologi și pentru colegii săi de breaslă.

Regretatul Ion Lupan s-a născut la 19 ianuarie 1952, în satul Șestaci, raionul Rezina. În anul 1968 a absolvit Școala Medie din satul natal, în 1970 – Colegiul de Medicină din orașul Bălți, iar în 1975 a absolvit cu mențiune Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Stomatologie.

În perioada 1975-1977 a fost profesor la Colegiul de Medicină și medic stomatolog la Policlinica Stomatologică din Tiraspol. Între anii 1978 și 1983 activează în cadrul Secției de chirurgie maxilo-facială a Spitalului Clinic Republican, iar din 1983 este transferat la Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”, unde fondează și organizează Secția de chirurgie maxilo-facială, pe care a condus-o timp de 35 de ani.

În 1993 își începe activitatea în calitate de asistent la Universitatea de Stat de Medicină „Nicolae Testemițanu”, ulterior, în 1997, i-a fost conferit titlul științifico-didactic de conferențiar universitar la Catedra de stomatologie pediatrică, reorganizată, mai târziu, în Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și ortodonție, unde, din 18 iunie 2009, i se conferă titlul de profesor universitar.

După o intensă activitate de cercetare, în 1993 susține teza de doctor în științe medicale, iar în 2004 – teza de doctor habilitat în științe medicale la tema *Recuperarea medicală a copiilor cu malformații congenitale ale feței*.

În 2007 a fost numit, apoi ales prin concurs, șef al Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”, iar în 2009 devine

*In memoriam***Professor Ion Lupan has passed into eternity**

The academic community of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, announces with profound pain and sadness the passing to eternity of eminent personality in the field of pediatric dentistry and surgery – Ion Lupan, university professor, PhD, dean of the Faculty of Dentistry, Head of Department of the oro-maxillo-facial pediatric surgery, pedodontist and orthodontics, principal dentist in the Ministry of Health of the Republic of Moldova, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Moldova.

A talented scholar, ingenious scientist and renowned pediatric oro-maxillo-facial surgeon, a principled, demanding and responsible man, has left us, which will remain an example for tens of generations of dental

practitioners and colleagues guild.

The late Ion Lupan was born on January 19, 1952, in the village of Sestaci, district Rezina. In 1968 he graduated the Middle School from his native village, in 1970 – the Medical College from the city of Balti, and in 1975 he graduated with mention the Institute of State Medicine in Chisinau, the Faculty of Dentistry.

Between 1975 and 1977, he was a professor at the College of Medicine and Dentist at the Stomatological Policlinic in Tiraspol. Between 1978 and 1983, he worked at the Maxillo-facial Surgery Section of the Republican Clinical Hospital and from 1983, he was transferred to the Republican Clinical Hospital for Children „*Emilian Cotaga*”, where he founded and organized the Maxillofacial Surgery Department, which he led for 35 years.

In 1993 he started his activity as an assistant at the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine, later in 1997, he was awarded the scientific-didactic title of university lecturer at the Chair of pediatric dentistry, reorganized later in the Chair of oro-maxillo-facial pediatric surgery, pedodontics and orthodontics, where, from 18 June 2009, he is awarded the title of university professor.

After an intense research activity, in 1993 he held the doctoral thesis in medical sciences, and in 2004 – the *doctor habilitatus* thesis in medical sciences on *Medical Recovery of children with congenital face malformations*.

In 2007 he was named, then elected by contest, head of the Department of Oro-maxillo-facial Pediatric Surgery, pedodon-



decan al Facultății de Stomatologie și președinte al Consiliului facultății. În anul 2016, cu susținerea Universității, Facultatea de Stomatologie, condusă de Ion Lupan, obține certificatul de acreditare internațională din partea Consiliului Dentar din statul California, SUA.

Rezultatele activității de cercetare a profesorului Ion Lupan se regăsesc în cca 160 de lucrări științifice și didactice, inclusiv două monografii, un manual și două compendii, 10 brevete de invenție și 45 de certificate de inovator.

A fost conducător științific a șase competitori, dintre care doi au susținut tezele de doctor în științe medicale și doi – tezele de doctor habilitat; conducător la prima teză de master în managementul medical la specialitatea Stomatologie, recenizat oficial la susținerea tezelor de doctor a șase competitori, membru al Consiliului științific specializat.

Datorită abilităților manageriale și profesionale excepționale, Ion Lupan a fost președinte al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova și al Asociației Chirurgilor Cranio-Maxilo-Faciali din RM, membru al Asociației Europene de Chirurgie Cranio-Maxilo-Facială, al Asociației Europene pentru Educație în Stomatologie și al Federației Internaționale a Stomatologilor. Din anul 2006, a îndeplinit funcția de specialist principal în stomatologie al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și de expert în problemele de sănătate al Consiliului Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate. Din 2010, a fost președinte al Consiliului științific specializat. A fost fondator și redactor-șef al revistei *Medicina Stomatologică*, membru al colegiilor de redacție ale revistelor științifice *Curierul medical* din Republica Moldova, *Ortodonție și ortopedie dento-facială*, *Reabilitare orală* și *Medicină stomatologică* din România.

A participat intens la activitățile organizatorice ale *Alma Mater* în calitate de membru al Consiliului științific și al Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”. A fost membru al Adunării Academiei de Științe a Moldovei, iar anul curent a fost ales membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei.

Pentru merite deosebite și activitate prodigioasă, a fost decorat cu medalia *Nicolae Testemițanu* (2005), medalia *Dimitrie Cantemir* (2012) și Ordinul *Gloria Muncii* (2016), Diplomă de apreciere a *Cleft Lip and Palate Foundation* (2000), Diplomă de gradul I a Guvernului Republicii Moldova (2009, 2015), Diploma de Onoare a Ministerului Educației și Cercetării al României (2016).

Prin trecerea în eternitate a profesorului Ion Lupan, comunitatea academică și cea medicală a pierdut un talentat pedagog și iscusit chirurg oro-maxilo-facial, un model al responsabilității și al profesionalismului și, nu în ultimul rând, un om excepțional, care s-a remarcat prin inteligență, onestitate, verticalitate, modestie, rafinament, empatie și respect în relațiile cu studenții, colegii, pacienții și cu cei care l-au cunoscut.

Comunitatea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” exprimă sincere condoleanțe și sentimente de profundă compasiune familiei îndurerate. Să păstrăm vie amintirea acestui om plin de viață, căruia i-a fost dragă lumea, familia, țara și *Alma Mater*.

Dumnezeu să-l odihnească în pace!

**Consiliul de administrație  
al USMF „Nicolae Testemițanu”**

tics and orthodontics, of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, and in 2009 he became Dean of the Faculty of Dentistry and chairman of the Faculty council. In 2016, with the support of the University, the Faculty of Dentistry, headed by Ion Lupan, obtains the international accreditation certificate from the Dental Council, State of California, USA.

The results of the research work of Professor Ion Lupan can be found in about 160 scientific and didactic papers, including two monographs, a book and two compendiums, 10 patents and 45 innovator certificates.

He has been a scientific leader of six competitors, two of whom have sustained doctoral theses in medical sciences and two – philosopher doctoral theses; leader in the first master thesis in medical management of dentistry, official reviewer in supporting doctoral thesis of six competitors, member of the specialized Scientific Council.

Due to the exceptional managerial and professional abilities, Ion Lupan was president of the Association of Moldovan Dentists and of the Association of Cranio-maxillo-facial Surgeons of the Republic of Moldova, a member of the European Association of Cranio-maxillo-facial Surgery, of the European Association for Dental Education and of the International Federation of Dentists. Since 2006, he has been the principal dental specialist of the Ministry of Health of the Republic of Moldova and expert in health issues of the National Council for Health Evaluation and Accreditation. Since 2010, he has been chairman of the Specialized Scientific Council. He was founder and editor-in-chief of the *Journal of Dentistry*, a member of editorial boards of scientific journals *The Medical Curier* from Republic of Moldova, *Orthodontics and Dento-Facial Orthopedics*, *Oral Rehabilitation* and *Dentistry Medicine* from Romania.

He intensively participated in the organizational activities of *Alma Mater* as a member of the Scientific Council and of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy. He was a member of the Assembly of the Academy of Sciences of Moldova, and this year he was elected as a correspondent member of the Academy of Sciences of Moldova.

For special merits and prodigious activity, he was awarded the "*Nicolae Testemițanu*" medal (2005), the "*Dimitrie Cantemir*" medal (2012) and the "*Glory of Work*" Order (2016), the Diploma of Appreciation of the *Cleft Lip and Palate Foundation* (2000) First grade diploma of the Government of the Republic of Moldova (2009, 2015), Honorary Diploma of the Ministry of Education and Research of Romania (2016).

By passing into eternity of Professor Ion Lupan, the academic and medical community lost a talented pedagogue and skillful oro-maxillo-facial surgeon, a model of responsibility and professionalism, and last but not least, an exceptional person, who was remarked by intelligence, honesty, vertigo, modesty, refinement, empathy and respect in relationships with students, colleagues, patients, and those who have met him.

The community of the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy expresses sincere condolences and feelings of deep compassion to the pained family. Let's keep alive the memory of this lively man, whom he loved the world, the family, the country, and *Alma Mater*.

God rest in peace!

**The Administrative board  
of Nicolae Testemițanu SUMPh**

## *In memoriam*

### **A plecat spre cele veșnice profesorul Constantin Ețco**

Comunitatea academică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” este profund îndurerată de trecerea în eternitate a profesorului universitar Constantin Ețco, dr. hab. șt. med., șef al Catedrei de management și psihologie, președinte al Asociației Economie, Management și Psihologie în Medicină, redactor-șef al Revistei *Sănătate Publică, Economie și Psihologie în Medicină*.

Când îți amintești despre un om, din totalitatea de imagini memoria ți le restituie pe cele esențiale, ce stau la baza biografiei sale. S-a născut la 22 iulie 1941 în satul Horodiște, raionul Călărași, într-o familie de țărani gospodari.

Inițial și-a făcut studiile la Școala Medicală din Tiraspol, ulterior este admis la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, unde a fost recunoscut ca un lider al studenților și a fost ales președinte al Comitetului sindical studentesc. După absolvire, în 1971, ținând cont de nivelul înalt de pregătire și de calitățile de lider și de bun organizator, a fost repartizat, de către Comisia pe lângă Ministerul Sănătății, ca asistent la Catedra de igienă socială și organizarea ocrotirii sănătății, sub conducerea ilustrului profesor Nicolae Testemițanu. Are onoarea și norocul să fie primul doctorand al eminentului savant, moment propice ce i-a determinat destinul în nobila medicină, mentorul său fiindu-i, precum prefera răposatul să recunoască cu sinceritate – *un adevărat părinte, un astru care i-a luminat și îndrumat calea pe tărâmul medicinei*.

Sub conducerea mentorului său, în 1979 susține cu succes teza de doctor în științe medicale la Institutul Central de Perfecționare a Medicilor (ICPM) din Moscova, URSS. Cercetarea sa „*Aspectele medico-sociale ale morbidității infantile prin pneumonii în RSSM*” s-a soldat cu abordarea factorilor de risc în mortalitatea copiilor în primul an de viață și a contribuit esențial la scăderea indicatorului respectiv în țara noastră. În 1992, obține gradul de doctor habilitat în științe medicale prin hotărârea Consiliului științific ICPM din Moscova, tema cercetării date fiind, la fel, dedicată condițiilor și modului de viață al copiilor din localitățile rurale. Concluziile și recomandările



## *In memoriam*

### **We left for the eternal Professor Constantin Ețco**

The academic community of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy is profoundly afflicted by the passage into eternity of the professor Constantin Ețco, PhD, head of the Chair of management and psychology, president of the Association of Economics, Management and Psychology in Medicine, editor-in-chief of the *Journal of Public Health, Economics and Psychology in Medicine*.

When you remember a man, from all of the images, your memory give back the essentials that underlie his biography. He was born on July 22, 1941 in the village of Horodiste, Calarasi, in a family of farmer peasants.

He initially studied at the Medical School from Tiraspol, later admitted to the State Medical Institute in Chisinau, where he was recognized as a student leader and was elected president of the Student Union Committee. After graduation, in 1971, taking into account the high level of training and leadership and good organizing qualities, he was assigned by the Commission to the Ministry of Health, as an assistant to the Department of Social Welfare and the Organization of Healthcare, under the leadership of the illustrious Professor Nicolae Testemitanu. He has the honor and the luck to be the first doctoral student of the eminent scholar, a propitious moment that determined his destiny in the noble medicine, his mentor being, like the decedent prefers to honestly acknowledge – *a true parent, a strand that lightened and guided his way to the realm medicine*.

Under the leadership of his mentor, in 1979 he successfully defended the thesis of doctor of medical science at the Central Institute of Physicians' Training (CIPT) in Moscow, USSR. His research „*The Medico-Social Aspects of Infant Morbidity through Pneumonia in MSSR*” has led to the approach of risk factors in children's mortality in the first year of life and has contributed essentially to the decrease of this indicator in our country. In 1992, he obtained the degree of PhD in medical sciences by the decision of the CIPT Scientific Council in Moscow, the theme of which was also dedicated to the conditions and way

acestor teze au fost folosite pe larg la elaborarea măsurilor de profilaxie pentru îmbunătățirea sănătății copiilor.

Cu mult har pedagogic, Constantin Ețco a activat la catedra menționată ca asistent, lector superior, conferențiar universitar, iar în 1993 i-a fost conferit titlul de profesor universitar. Pe parcurs manifestă acel spirit organizatoric, caracteristic firii sale energice: activează prodecane al Facultății de Medicină Generală, decan la studii postuniversitare (internatură, secundariat clinic, doctorantură și postdoctorantură). A contribuit la elaborarea și implementarea conceptului de reorganizare a sistemului de pregătire a cadrelor medicale, reușind să introducă rezidențiatul ca formă nouă de instruire postuniversitară a medicilor.

În anul 1997, fondează Catedra de economie, management și psihopedagogie în medicină pe care a condus-o mulți ani cu tenacitate. Peste trei ani, înființează Asociația de Economie, Management și Psihologie în Medicină, în cadrul căreia editează o revistă științifică de profil. Domnia Sa, împreună cu o echipă de cadre universitare, a alcătuit și a lansat, în 2006, manualul *Management în sistemul de sănătate*, lucrare fundamentală pentru învățământul superior medical din Republica Moldova. Apoi, au urmat *Economia ocrotirii sănătății*, *Psihologia managerială*, *Asigurările medicale ș.a.*

În 2010, a creat, în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul științific de management și psihologie în medicină, care, sub conducerea Dumnealui, a realizat proiectul instituțional „Eficientizarea mecanismelor de plată în contractarea serviciilor medicale calitative în cadrul asigurărilor obligatorii în medicină”.

Pe parcursul anilor, a fost antrenat în activitatea Ministerului Sănătății ca membru în diverse grupuri de lucru pentru elaborarea proiectelor de îmbunătățire a asistenței medicale populației, organizarea sistemului de sănătate al Republicii Moldova, la discuții tematice în cadrul Colegiului Ministerului Sănătății, a fost, de asemenea, membru al grupului de consultanți pe lângă ministrul sănătății și specialist principal în management al MS. Ca rezultat, a contribuit la elaborarea Politicii Naționale de Sănătate, a Strategiei de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017, a Legii cu privire la serviciul de supraveghere a sănătății publice ș.a. Domnia Sa este unul dintre autorii de bază ale actelor normative privind implementarea sistemului asigurărilor medicale obligatorii în Republica Moldova, participând activ la aplicarea acestei noi forme de organizare a asistenței medicale populației din țară și în calitate de membru al Consiliului de administrare al Companiei Naționale de Asigurări în Medicină.

Prin muncă fără preget, are în palmares peste 750 de lucrări, inclusiv 31 de monografii (recenta fiind dedicată marelui Nicolae Testemițanu), 46 de manuale, compendii, ghiduri și îndrumări metodice, 31 de recomandări practice pentru medici și studenți. Străduindu-se să fie în pas cu timpul, urmează cu rigurozitate stagiile de perfecționare în România, Ucraina, SUA, Federația Rusă, Kazahstan și în alte țări. A participat la circa o sută de reuniuni profesionale din diverse țări, abordând probleme stringente din medicina socială. A pregătit 38 de doctori și doctori habilitați. În calitate de conducător, consultant științific și expert, a participat la realizarea multiplelor

of life of the children in rural areas. The conclusions and recommendations of these theses, have been widely used in the development of preventive measures to improve children's health.

With much pedagogical grace, Constantin Ețco worked at the mentioned chair as assistant, senior lecturer, university lecturer, and in 1993 he was awarded the title of university professor. In the course of time he manifests the organizational spirit, characteristic of his energetic nature: he activates as vicedean of the Faculty of General Medicine, as dean to postgraduate studies (internship, clinical secondary, doctoral and post-doctoral studies). He contributed to the elaboration and implementation of the reorganization concept of the medical personnel training system, succeeding in introducing the residency as a new form of postgraduate training of physicians.

In 1997, he founded the Department of Economics, Management and Psychopedagogy in Medicine, which he held for many years with tenacity. Over three years, he founded the Association of Economics, Management and Psychology in Medicine, where he edits a scientific journal. Together with a team of university cadres, he compiled and launched, in 2006, the book of *Healthcare Management*, a fundamental work for the medical higher education in the Republic of Moldova. Then followed *Health Economics*, *Managerial Psychology*, *Medical Insurance*, and so on.

In 2010 he created within the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, the scientific laboratory of management and psychology in medicine, which, under his leadership, realized the institutional project „*Streamlining the payment mechanisms in the contracting of qualitative medical services in compulsory medical insurance*”.

Over the years, he has been involved in the work of the Ministry of Health as a member of various working groups for the elaboration of projects to improve the health care of the population, the organization of the health system of the Republic of Moldova, thematic discussions within the Ministry of Health College, was also, a member of the group of consultants to the Minister of Health and a senior management specialist of MH. As a result, he contributed to the elaboration of the National Health Policy, the Health System Development Strategy 2008-2017, the Law on the Public Health Surveillance Service, and so on. He is one of the basic authors of the normative acts on the implementation of the mandatory health insurance system in the Republic of Moldova, actively participating in the application of this new form of organization of medical assistance to the population in the country and as a member of the Board of Directors of the National Insurance Company in Medicine.

He has over 750 works, including 31 monographs (the recent being dedicated to the great Nicolae Testemitanu), 46 manuals, compendiums, guides and methodical guidance, 31 practical recommendations for doctors and students. Striving to keep up with time, he is rigorously pursuing training courses in Romania, Ukraine, the US, the Russian Federation, Kazahstan and other countries. He attended about one hundred professional meetings in different countries, addressing pressing issues in social medicine. He has prepared 38 doc-



proiecte de cercetare și dezvoltare instituțională, obținute prin concurs și finanțate de Academia de Științe a Moldovei, de Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și de alte organizații internaționale.

Exercitând în mod profesionist și cu mare responsabilitate sarcinile în sistemul medicinei sociale, onorează, din anul 2000, funcția de președinte și cea de membru al Seminarului științific de profil „*Medicină Socială și Management*” în cadrul Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare, fiind șef al Secției științe medicale și farmaceutice al acestei instituții. Din 2006, este specialist principal în management al Ministerului Sănătății, membru al Consiliului științific și al Senatului USMF „Nicolae Testemițanu”, președinte al Seminarului „*Medicina socială și management*”, vicepreședinte al Colegiului medicilor din RM, vicepreședinte al Asociației de Management în Sănătate Publică și membru al Consiliului științific al Centrului Național în Management în Sănătate. În epicentrul acestor activități s-a observat din plin statura Omului, specialistului de certă valoare, care a traversat trepte de cunoaștere a lumii și a realităților, de abnegație și consacrare în pedagogie și medicină.

Talentul organizatoric, exigența în cercetare și rigurozitatea profesională au fost principalele calități pentru care a fost ales academician al Academiei Internaționale „Noosfera” (1999), membru corespondent al Academiei Internaționale de Management (2004), membru al Academiei Internaționale de Informatizare pe lângă ONU (2004), *Doctor Honoris Causa* al Academiei de Științe Înalte din România (2008), este membru al colegiilor de redacție a mai multor reviste de talie națională și internațională precum *Curierul medical*, *Info-Med*, *Buletinul Academiei de Științe (științe medicale)*, *Igienă și Sănătate Publică* din România ș.a.

Pentru merite deosebite în activitatea didactică și cea de cercetare, profesorul Constantin Ețco a fost decernat cu medalia „Veteran al muncii” (1987), medalia „Dimitrie Cantemir” a AȘM (2011), medalia „Nicolae Testemițanu” (2011), Ordinul *Gloria Muncii* (2012), Diploma Guvernului RM de gradul I (2011), a fost desemnat Laureat al Premiului Academiei de Științe a Moldovei (2007, 2012), Laureat al Premiilor în Sănătate pentru „Întreaga carieră medicală” (2012), Laureat al Premiului Național în domeniul sănătății (2016) ș.a.

Trecerea sa în neantul veșniciei este o mare pierdere pentru medicina autohtonă și pentru învățământul superior medical. A rămas îndurerată familia, rudele, colegii, prietenii, toți cei dragi și apropiați sufletului, care i-au apreciat capacitățile, devotamentul profesional și spiritul înalt uman.

De datorია noastră sacră este să-i păstrăm vie amintirea. Dumnezeu să-l odihnească cu dreptii!

**Consiliul de administrație  
al USMF „Nicolae Testemițanu”**

tors and philosopher doctors. As a leader, scientific consultant and expert, he participated in the realization of the many research and development projects, obtained by competition and financed by the Academy of Sciences of Moldova, the Supreme Council for Science and Technological Development of the Academy of Sciences of Moldova and other international organizations.

Exercising professionally and with great responsibility the duties in the social medicine system, he has honored since 2000 the position of president and member of the Scientific Seminar „*Social Medicine and Management*” at the National Council for Accreditation and Attestation, being head of Medical and Pharmaceutical Science Section of this institution. Since 2006, he is a senior management specialist of the Ministry of Health, member of the Scientific Council and Senate of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, president of the seminar „*Social Medicine and Management*”, vice-president of the College of Doctors in the Republic of Moldova, vice-president of the Association of Public Health Management and member of the Scientific Council of the National Center for Health Management. In the epicenter of these activities, has been observed the stature of Man, the specialist of certain value, which has crossed the stages of knowledge of the world and of reality, of abnegation and consecration in pedagogy and medicine.

Organizational talent, research exigency and professional rigor, were the main qualities for which he was elected as an academician of the International Academy „*Noosfera*” (1999), correspondent member of the International Academy of Management (2004), member of the International Academy of Computerization of the United Nations 2004), *Doctor Honoris Causa* of the Romanian Academy of Higher Sciences (2008), is a member of colleges for the editing of several national and international magazines such as *Medical Courier*, *Info-Med*, *Academy of Science (Medical Sciences) Bulletin*, *Hygiene and Public Health in Romania*, and others.

For outstanding merits in didactic and research work, Professor Constantin Etco was awarded the „*Veteran of Labor*” (1987), „*Dimitrie Cantemir*” medal of the Academy of Sciences of Moldova (2011), „*Nicolae Testemitanu*” (2011), the „*Glory of Work*” Order (2012), Diploma of the 1<sup>st</sup> Grade of the Government of the Republic of Moldova (2011), was awarded the Prize of the Academy of Sciences of Moldova (2007, 2012), Laureate of the Prizes in Health for the „*All Medical Career*” (2012), Laureate of the Prize National Health Service (2016) etc.

Its passage into eternity is a great loss for native medicine and for higher medical education. Family, relatives, colleagues, friends, all loved and closet to soul, who have appreciated his abilities, professional dedication, and high human spirit, have been saddened.

Our sacred duty is to keep the memory alive. God rest his soul with the righteous!

**The Administrative board  
of Nicolae Testemitanu 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](http://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](http://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

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.** Afilieră 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.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii<sup>1</sup>)

▪ **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*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(\*) – 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 Belii<sup>1</sup>)

▪ **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;



**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 redade 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.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

**Material and methods**

“Materials and methods” section should present în 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. În the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown în parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be include. 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 în separate sections. Authors must present results în a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared în 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 în the “Results” section.

**Abbreviations**

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time în the manuscript. Abbreviations în the figures and tables will be explained în legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

**Declaration of conflict of interests**

Following publication, persons or organizations involved în 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 în the manuscript. În 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 în the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually in-

### 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 vreo 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](http://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-

volved 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 author (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](http://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

rateșea 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 <sup>†</sup> 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.

Legendele 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.

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.

### 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 placed 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 placed 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)

## 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. Permișiunea 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).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

## 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. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. 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".



○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italic), 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. Belii A., Cobălețchi S., Casian V., Belii 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. Belii 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.”

○ *Referința 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 Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Redactor-șef  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *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”.

**For more details, please contact:**

Adrian Belii, 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 la 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. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

**Categoria 1**

Conceptia 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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

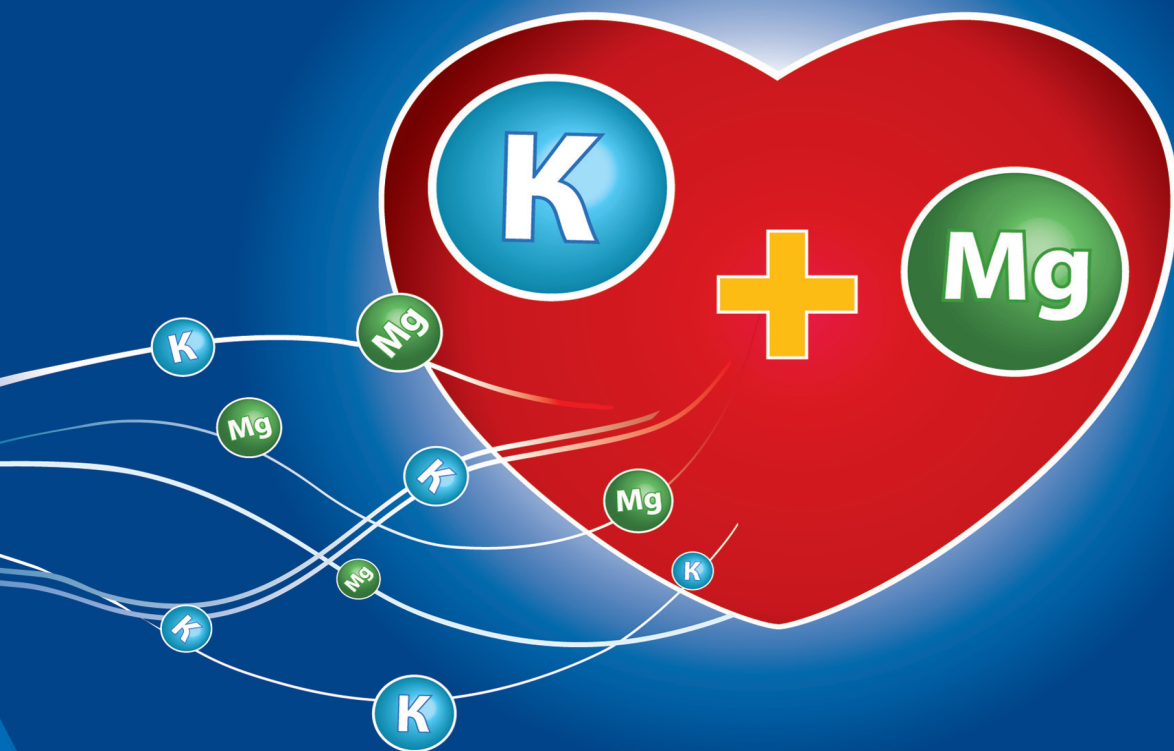
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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. <sup>1</sup>
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. <sup>2</sup>
- 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**<sup>®</sup>  
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**

Nr. 16902; 16899; 16900; 16901 din 05.10.2011

**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](http://www.gedeonrichter.md)