

CONTENT HIGHLIGHTS:

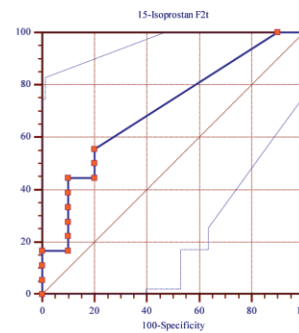
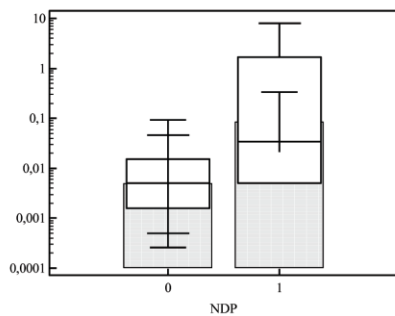
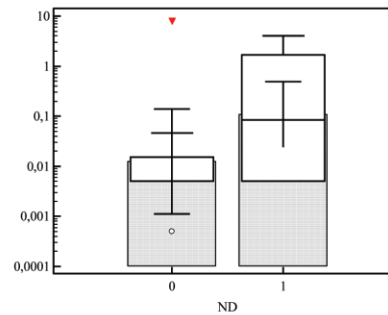
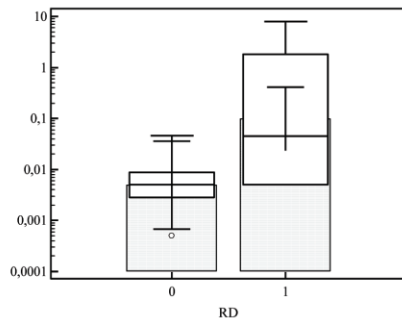
Valentin Topalo *et al.*

Peri-implant bone evaluation 3 years after implant placement by minimally invasive method of transcrestal maxillary sinus floor elevation

Ala Donos *et al.*

Severe acute respiratory infections associated with influenza in children under the sentinel surveillance system in Republic of Moldova

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



15-Isoprostan F_{2t} plasmatic levels in microvascular complications of Diabetes Mellitus type 1 and its diagnostic value as oxidative stress biomarker.



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		EDITORIAL	
Adrian Belii	5	Adrian Belii	5
Bilanțul anului MJHS: pe aripile standardelor de raportare a rezultatelor științifice...		MJHS balance of the year: on the wings of scientific results' report standards...	
ARTICOLE ORIGINALE		ORIGINAL ARTICLES	
Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Eugen Guțu	7	Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Eugen Gutu	7
Compararea diverselor tehnici de preparare a spumei sclerozante pentru tratamentul bolii varicoase a membrelor inferioare: studiu experimental		Comparison of various techniques of sclerosing foam preparation for treatment of varicose veins of lower limbs: an experimental study	
Valentin Topalo, Fahim Atamni, Nicolae Chele, Dumitru Sîrbu, Andrei Mostovei, Oleg Zănoagă	17	Valentin Topalo, Fahim Atamni, Nicolae Chele, Dumitru Sîrbu, Andrei Mostovei, Oleg Zănoagă	17
Evaluarea la distanță de 3 ani a osului periimplantar la instalarea implantelor dentare prin metodă miniinvasivă de elevație transcrestală a planșeului sinusului maxilar		Peri-implant bone evaluation 3 years after implant placement by minimally invasive method of transcrestal maxillary sinus floor elevation	
ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES	
Ala Donos, Constantin Spînu, Veronica Eder, Petru Scoferța, Igor Spînu, Stela Gheorghîță, Igor Gostev, Oxana Pîrvu	40	Ala Donos, Constantin Spinu, Veronica Eder, Petru Scoferta, Igor Spinu, Stela Gheorghita, Igor Gostev, Oxana Pirvu	40
Infecțiile respiratorii acute severe asociate cu gripa la copii în cadrul sistemului santinelă de supraveghere în Republica Moldova		Severe acute respiratory infections associated with influenza in children under the sentinel surveillance system in Republic of Moldova	
Sanda Buruiană	53	Sanda Buruiana	53
Aspecte clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv		Clinical, hematological and immunohistochemical aspects of follicular non-Hodgkin lymphomas: descriptive and prospective study	
Irina Sagaidac, Valentin Friptu, Zinaida Sârbu	61	Irina Sagaidac, Valentin Friptu, Zinaida Sarbu	61
Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată: studiu retrospectiv, caz-control		Risk factors in normally inserted placenta abruption: retrospective, case-control study	
Alisa Tăbîrță, Oleg Pascal, Raisa Russu-Deleu	71	Alisa Tăbîrță, Oleg Pascal, Raisa Russu-Deleu	71
Evaluarea calității vieții și a factorilor determinanți la pacienții cu amputații transtibiale unilaterale după tratamentul de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active: studiu prospectiv, descriptiv		Evaluation of quality of life and determinant factors in patients with unilateral transtibial amputations after medical rehabilitation treatment with active kinetic techniques: prospective, descriptive study	
Dumitru Zabolotnîi, Valeriu Burlacu	84	Dumitru Zabolotnîi, Valeriu Burlacu	84
Inhalarea de metoxifluran reduce anxietatea, dar nu și durerea pacienților tratați de afecțiuni carioase și pulpare: studiu prospectiv randomizat		Methoxyflurane inhalation reduces anxiety, but not pain in patients undertaking caries and pulp disease treatment: a prospective randomized study	
Cristina Rizov	93	Cristina Rizov	93
Importanța stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă		The importance of oxidative stress in cardiac autonomic neuropathy	

	ESEU Ion Banari	100	ESSAY Ion Banari Social bioethics versus Christian values: perspectives of interconnection
	PREZENTARE DE CAZ Sorin Barat, Vladimir Gura, Ion Balica, Eduard Bernaz, Ruslan Cemîrtan, Ilona Cucu, Aurel Ţurcan	107	CASE REPORT Sorin Barat, Vladimir Gura, Ion Balica, Eduard Bernaz, Ruslan Cemirtan, Ilona Cucu, Aurel Turcan Endovascular management of arteriovenous malformations. Case report
	IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ Victor Botnaru, Alexandru Corlăţeanu, Victoria Sîrcu, Victoria Jocot	114	MAGES FROM CLINICAL PRACTICE Victor Botnaru, Alexandru Corlateanu, Victoria Sircu, Victoria Jocot The rare cause of severe pulmonary hypertension
	Ghidul autorului	120	Guidelines for authors
	Scrisoare de însoţire	129	Cover letter
	Declaraţia autorilor	130	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 si Sfânt, 165, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

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

Categoria C (hotărârea comună a CSȘDT/CNAA nr. 224 din 01 oct. 2015)
Înregistrat IBN/IDSI la 16 noi. 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 Ilia, 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

Gamma Rodica, PhD, MPH, associate professor

Groppa Liliana, PhD, university professor

Groppa Stanislav, PhD, university professor, academician of ASM

Gudumac Valentin, PhD, university professor

Guțu Eugen, PhD, university professor

Holban Tiberiu, PhD, university professor

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

Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor

Matcovschi Sergiu, PhD, university professor

Mereuță Ion, PhD, university professor

Nacu Anatolie, PhD, university professor

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

Popescu Irinel, PhD, university professor

Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM

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

Revenco Valerian, PhD, university professor

Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor

Rudic Valeriu, PhD, university professor, academician of ASM

Safta Vladimir, PhD, university professor

Știuța Svetlana, PhD, university professor

Țăbărnă Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM

Tagadiuc Olga, PhD, university professor

Tănase Adrian, PhD, university professor

Topalo Valentin, PhD, university professor

Țurcan Svetlana, PhD, associate professor

Valica Vladimir, PhD, university professor

Vorojbit Valentina, PhD, associate professor

Vovc Victor, PhD, university professor

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

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

LYSOBACT®

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

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

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

Crește imunitatea locală.

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



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

EDITORIAL

Bilanțul anului MJHS: pe aripile standardelor de raportare a rezultatelor științifice...

Odată cu apariția prezentei ediții a *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova* devenim, dintr-odată, „aniversari”: zece numere au văzut, deja, lumina zilei, de la fondare. Chiar din momentul fondării, pe atunci, încă firavul MJHS, și-a trasat mari ambiții: în mai puțin de 5 ani, să devină indexat în, cel puțin, una dintre marile baze de date internaționale de rezumate și citate: *Scopus*, de exemplu.

Asemenea „aniversări”, chiar dacă sunt, comparativ, mici, sunt, totuși, „rotunde”. Deci, s-ar cere un bilanț... Cele 10 numere conțin, în total, 119 publicații, fiecare dintre ele fiind prezentată în limbile română și engleză. Dintre acestea, fac parte editoriale, articole originale, articole de cercetare, note tehnice, reviste de literatură, prezentări de caz, opinii ale expertului, alocuțiuni, corespondențe – practic, întreg spectrul de comunicări.

Lungul drum al manuscrisului, din momentul depunerii spre evaluare și până la vederea luminii tiparului, este rezultatul unui efort comun, deseori consistent, al autorilor și al Redacției, care oferă, în final, cititorilor, accesul la cele mai valoroase lucrări științifice autohtone din domeniul sănătății.

Creșterea continuă a calității și rigurozității evaluării colegiale a manuscriselor depuse va permite, într-un efort coordonat și sustenabil, atingerea unui nivel de valoare și de relevanță al lucrărilor, demne de indexarea lor în *Scopus* sau în alte baze de date. Acest proces se va solda, inevitabil, cu creșterea ratei de rejecție (actualmente, care variază între 6 și 15%) și a duratei de evaluare și procesare a manuscriselor depuse (actualmente, de 5 luni, în medie).

În această ordine de idei, ținem să comunicăm autorilor și cititorilor (o mare parte dintre care, vor avea și ei calitatea de autor, într-un viitor previzibil) următoarele aspecte importante:

Acordați o atenție deosebită titlului și rezumatului.

Titlurile și rezumatele articolelor sunt cele mai citite părți ale literaturii științifice. Însă, conform Groves T. (2004) [1] și Estrada C. *et al.* (2000) [2], scrierea lor este delegată, deseori, autorului celui mai puțin experimentat, fapt soldat cu rapoarte eronate, inconsistente sau incomplete. De obicei, rezumatele sunt oferite gratuit de către majoritatea absolută a bazelor electronice de date și reprezintă, pentru cititori, motivul de a accesa sau nu, în continuare, textul *in extenso*. Editorii marilor reviste științifice încep evaluarea manuscriselor anume cu

EDITORIAL

MJHS balance of the year: on the wings of scientific results' report standards...

With this very issue of *Moldovan Journal of Health Sciences*, we celebrate the anniversary of ten issues that have appeared since foundation. From the very foundation, the frail MJHS has set great ambitions: in less than 5 years to become indexed in at least one of international data bases of abstracts and quotes: *Scopus*, for example.

Even if being small, the number is still an anniversary. So, some balance is required... Those 10 issues contain a total of 119 publications, each of them being published in Romanian and English. Among them one can find editorials, original articles, research articles, technical notes, literature reviews, case presentations, expert's opinions, speeches, correspondence – almost the entire spectrum of communications.

The long path of the manuscript, from application to evaluation and the light of printing, is the results of a common effort, consistent most of the times, of the authors and the editorial team, that in the end, offers the readers access to the most valuable inland scientific works from the health field.

Continuous rise in quality and stringency of collegial evaluation of the manuscripts submitted, will offer through a coordinated and sustainable effort the possibility to achieve a level of value and relevance of the publications, worth being indexed in *Scopus* or in other data bases. This process will inevitable result in a rise in rejection rate (that varies at the moment from 6 to 15%), evaluation and processing duration of the submitted manuscripts (today being approximately 5 months).

In this order of ideas, we would like to communicate to our authors and readers (a big part of which will become authors in a predictable amount of time) the following important aspects:

Please pay special attention to the title and abstract.

Articles' titles and abstracts are the most read parts of the scientific literature. But, according to Groves T. (2004) [1] and Estrada C. *et al.* (2000) [2], their writing is usually delegated to the least experienced author, which results in erroneous, incomplete or inconsistent reports. Usually, abstracts are offered free of charge by most of the electronic data bases and represents for the readers, the motivation to access or not the text *in extenso*. The editors of big scientific journals begin the evaluation of manuscripts from their abstracts.

rezumatul. Rezumatele bine structurate sunt un indicator al calității revistelor. Scrierea corectă a unui rezumat, cu toate că acesta are, aparent, un volum mic, este o misiune dificilă, consumatoare de timp, chiar și pentru autorii experimentați.

Aplicați, la scrierea articolelor, prevederile ghidurilor și standardelor de raportare, care reglementează structurarea, consecutivitatea, modul și volumul de prezentare a informației, în funcție de tipul de studiu / lucrare efectuată.

În acest sens, vă recomandăm să accesați ghidurile și standardele de raportare, oferite gratuit și în acces liber de *PLoS Collections: reporting guidelines* (<http://collections.plos.org/reporting-guidelines>). Pe această platformă, sunt descrise, detaliat, standardele de raportare pentru studiile observaționale și epidemiologice (*RECORD Statement*, *STROBE Statement* și extinderile lor), pentru trialurile randomizate controlate (*CONSORT Statement* și extinderile lui), pentru revistele sistematizate de literatură, rezumate și metaanalize (*PRISMA Guideline* și extinderile ei), pentru studiile care abordează metodele de diagnostic (*QUADAS and STARD Standards*) ș.a.

Astfel, ca treptat, în 2017 și mai departe, să producem, în comun, o revistă mai competitivă și de înaltă ținută științifică. Pe aripile standardelor – spre performanțele dorite.

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

Referințe / references

1. Groves T, Abbasi K. Screening research papers by reading abstracts. *BMJ*, 2004; 329: 470-471;
2. Estrada C., Bloch R., Antonacci D. *et al.* Reporting and concordance of methodologic criteria between abstracts and articles in diagnostic tests studies. *J. Gen. Intern. Med.*, 2000; 15: 183-187.

Well-structured abstracts are an indicator of journal's quality. Correct writing of the abstract, even if it apparently has a small volume of text, is a difficult task, time consuming even for experienced authors.

Please, when writing an article, refer to guidelines and standards of reporting, which establishes the structure, consecutiveness, mode and volume of information presentation according to the type of study / paper.

On this matter, we recommend You to access guidelines and standards of reporting, offered for free by *PLoS Collections: reporting guidelines* (<http://collections.plos.org/reporting-guidelines>). This platform describes in details reporting standards for observational and epidemiology studies (*RECORD Statement*, *STROBE Statement* and their extensions), for randomized controlled trials (*CONSORT Statement* and its extensions), for literature reviews, abstracts and meta-analyses (*PRISMA Guideline* and its extensions), for studies that refer to diagnostication (*QUADAS and STARD Standards*) etc.

Thus, step by step, during 2017 and further, we will together make a more competitive and high class journal. On the wings of standards – to desired performances.

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

3. Hopewell S., Clarke M., Moher D. *et al.* CONSORT for reporting randomized trials in journal and conference abstracts. *Lancet*, 2008; 371: 381-283;
4. Hopewell S., Clarke M., Moher D. *et al.* CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.*, 2008; 5: e20.

ARTICOL ORIGINAL

Compararea diverselor tehnici de preparare a spumei sclerozante pentru tratamentul bolii varicoase a membrelor inferioare: studiu experimental

Dumitru Casian¹, Vasile Culiuc^{1*}, Eugen Guțu¹

¹Catedra de chirurgie generală-semiologie nr. 3, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Vasile Culiuc, dr. șt. med., asist. univ.

Catedra de chirurgie generală-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: vasile.culiuc@usmf.md

ORIGINAL ARTICLE

Comparison of various techniques of sclerosing foam preparation for treatment of varicose veins of lower limbs: an experimental study

Dumitru Casian¹, Vasile Culiuc^{1*}, Eugen Gutu¹

Chair of general surgery-semiology no. 3, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Vasile Culiuc, PhD, assistant professor

Chair of general surgery-semiology no. 3

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: vasile.culiuc@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În pofida implementării vaste a scleroterapiei cu spumă în tratamentul bolii varicoase, eficiența acestei metode curative este afectată de degradarea rapidă a spumei preparate *ex tempore* în forma lichidă a agentului sclerozant. Există multiple controverse privind posibilitățile de a spori stabilitatea spumei.

Ipoteza de cercetare

Modificarea unor parametri în prepararea spumei sclerozante (tipurile și volumele seringilor, temperatura agentului sclerozant, raportul dintre volumul soluției agentului sclerozant și aer, numărul pasajelor de spumă între cele două seringi) pot contribui la creșterea stabilității acesteia.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Utilizarea seringilor de volum mare, fără cauciuc în structura pistonului și fără silicon, răcirea agentului sclerozant înainte de prepararea spumei, raportul mai mare soluție/aer și numărul crescut de mișcări ale pistonului sunt factori care sporesc stabilitatea spumei sclerozante.

Rezumat

Introducere. Scleroterapia cu spumă reprezintă o metodă răspândită de tratament a bolii varicoase. Spuma este preparată *ex tempore* din agentul sclerozant lichid prin amestecul acestuia cu un gaz. Timpul redus de degradare a spumei înapoi în lichid reprezintă un impediment important. Scopul studiului a constituit evaluarea impactului modificării parametrilor în prepararea spumei asupra stabilității acesteia.

What is not known yet about the topic

In spite of large implementation of foam sclerotherapy in the treatment of varicose veins, the effectiveness of this curative method is negatively affected by fast degradation of the *ex tempore* prepared foam into the liquid form of sclerosing agent. There are many controversies regarding the possibilities to increase the stability of the foam.

Research hypothesis

We performed an *in vitro* experimental study of sclerosing foam stability, varying several parameters of its preparation: the type and the capacity of syringes; the temperature of sclerosing agent; the ratio between the volume of liquid sclerosing agent and air; the number of foam passages between two syringes.

Article's added novelty on this scientific topic

In experimental study was demonstrated that use of large capacity non-silicon, non-rubber disposable syringes, cooling of sclerosing agent before foam preparation, higher liquid-to-air ratio and increased number of plunger movements all increase the stability of sclerosing foam.

Abstract

Introduction. Foam sclerotherapy represents the widely used method for treatment of varicose veins. Foam is prepared *ex tempore* from liquid sclerosing agent by mixing it with a gas. Short time of foam degradation back to the liquid represents the important drawback. The aim of study was evaluation of impact of modifications in parameters of foam preparation upon the foam stability.

Material și metode. A fost efectuat un studiu experimental *in vitro* al stabilității spumei preparate din tetradecil sulfat de sodiu prin metoda Tessari. „Timpul de înjumătățire al spumei” (TÎS) a fost estimat în calitate de indicator surrogat al stabilității spumei. S-au efectuat cinci serii consecutive de experimente prin modificarea următorilor parametri în prepararea spumei: (1) tipul seringii; (2) volumul seringii; (3) temperatura agentului sclerozant; (4) raportul soluției sclerozante către aer; (5) numărul pasajelor spumei între seringi.

Rezultate. TÎS al spumei create, utilizând seringi fără latex, a fost semnificativ mai mare comparativ cu valorile înregistrate pentru prepararea spumei, utilizând seringi cu piston de cauciuc. Stabilitatea spumei a crescut, progresiv, la utilizarea seringilor de 5 ml, 10 ml și 20 ml, TÎS constituind $84,3 \pm 1,8$; $93,2 \pm 4,0$ și $132,0 \pm 10,4$ de secunde, respectiv. Răcirea agentului sclerozant, anterior preparării spumei, a rezultat într-o creștere statistic ne semnificativă a TÎS. A fost determinată o corelare pozitivă puternică între timpul stabilității spumei și fiecare dintre următorii factori: raportul soluției de sclerozant către aer (coeficientul *rho* Spearman – 0,77) și numărul mișcărilor de plonjare a pistonului în fiecare seringă (coeficientul *rho* Spearman – 0,86).

Concluzii. Stabilitatea spumei poate fi influențată semnificativ prin modificarea metodei originale Tessari. Degradarea spumei este accelerată de contactul agentului sclerozant cu siliconul și cauciucul natural din componența seringii. Atunci când pentru tratament este necesar un volum mare de spumă, pare rațională utilizarea pentru prepararea ultimei a seringilor de volum sporit. Reducerea raportului agent sclerozant lichid către aer sub 1:3, precum și diminuarea numerică a mișcărilor de plonjare cu pistonul seringii sub 20 pot compromite stabilitatea spumei și necesită a fi evitate.

Cuvinte cheie: scleroterapie cu spumă, vene varicoase, timpul de înjumătățire al spumei, tetradecil sulfat de sodiu.

Introducere

Scleroterapia cu spumă reprezintă o metodă curativă vast aplicată în tratamentul tributarelor varicoase și a trunchiului refluxiv al venei safene la pacienții cu boala varicoasă a membrilor inferioare. S-a demonstrat că această metodă este mai eficientă comparativ cu scleroterapia prin injectarea substanței sclerozante în formă lichidă datorită posibilității spumei de a disloca sângele din lumenul venei tratate, intensificând contactul sclerozantului cu endoteliul. Adicional, răspândirea intravenoasă a agentului sclerozant poate fi ușor monitorizată prin ultrasonografie datorită proprietăților echo-contrastante excelente ale spumei. Ghidurile actuale recomandă scleroterapia cu spumă în calitate de tratament primar al varicelor recurente și tratament de linia a doua în ablația safeniană la pacienții ineligibili pentru *stripping* chirurgical sau ablație termică endovenoasă [1].

De obicei, spuma este preparată *ex tempore* din agentul sclerozant lichid prin amestecul acestuia cu aerul atmosferic. Mixarea este efectuată prin alternarea apăsării pistoanelor în-

Material and methods. *In vitro* experimental study of the stability of foam prepared from sodium tetradecyl sulfate by Tessari method was conducted. The “foam half-life” (FHL) was measured as a surrogate marker of foam stability. Five consecutive series of experiments were performed modifying the following parameters of the foam preparation: (1) the type of syringe; (2) the syringe capacity; (3) the temperature of sclerosing agent; (4) sclerosing solution to air ratio; (5) number of foam passages between syringes.

Results. The FHL of the foam created using latex-free syringes was significantly longer comparing to the values registered after foam preparation using rubber-tipped syringes. Foam stability progressively increased with use of syringes with 5.0 mL, 10.0 mL and 20.0 mL capacity, the FHL being 84.3 ± 1.8 ; 93.2 ± 4.0 and 132.0 ± 10.4 seconds, respectively. Cooling of sclerosing agent before foam preparation resulted in statistically insignificant increase in FHL. Strong positive correlation was determined between the time of foam stability and either: sclerosing liquid-to-air ratio (Spearman’s *rho* – 0.77) and number of plunger movements in each syringe (Spearman’s *rho* – 0.86).

Conclusions. The stability of foam can be significantly influenced by modification of original Tessari method. Degradation of the foam is accelerated by the contact of sclerosing agent with silicon and natural rubber inside the syringes. If large volume of foam is required for treatment it seems rational to use the large capacity syringes for foam preparation. Reduction of sclerosing agent liquid-to-air ratio below 1:3, as well as decrease in number of plunger movements to less than 20 can compromise the stability of foam and should be avoided.

Key words: foam sclerotherapy, varicose veins, foam half-life, sodium tetradecyl sulphate.

Introduction

Foam sclerotherapy represents the widely used curative method for treatment of varicose tributaries and refluxing saphenous vein trunk in patients with varicose veins of lower limbs. This method was proved to be more effective comparing to liquid sclerotherapy due to possibility of foam to displace the blood from the treated vein enhancing the contact of sclerosing drug with endothelium. Moreover, intravenous spreading of sclerosing agent can be easily monitored by ultrasound scanning owing to excellent echo-contrast properties of foam. Latest guidelines recommend foam sclerotherapy as a primary treatment for recurrent varicose veins and as a second choice approach for saphenous ablation in patients not eligible for surgical stripping or endovenous thermal ablation [1].

Routinely, foam is prepared *ex tempore* from liquid sclerosing agent by mixing it with atmospheric air. Mixing is performed by alternate pushing of plungers in two syringes connected via three-way-stopcock – the method described for the

tre cele două seringi, conectate printr-un conector cu robinet și trei căi, metodă descrisă pentru prima dată în 2000 de către Tessari L. [2]. Timpul scurt al „vieții” spumei, cu degradarea rapidă spre forma lichidă, reprezintă un impediment important al acestei metode. Scopul studiului a fost de a evalua posibilitatea sporirii stabilității spumei prin modificarea unor parametri în metoda Tessari originală.

Material și metode

Metodologia generală de studiu

Studiul experimental *in vitro* al stabilității spumei sclerozante a fost realizat în condițiile unei săli cu temperatura constantă de $21 \pm 0,5^\circ\text{C}$ și umiditate relativă de 90%, monitorizate cu ajutorul termometrului digital și al higrometrului psihrometric. Spuma sclerozantă a fost preparată de către aceeași persoană (VC), cu experiență vastă în utilizarea metodei Tessari. Un mililitru de agent sclerozant lichid – tetradecil sulfat de sodiu (TSS), produs de *Laboratoires Innothéra* (Arcueil, Franța) cu denumirea comercială *Trombovar*[®], a fost amestecat cu aer atmosferic, utilizând două seringi conectate prin conectorul cu trei căi și un tub de extensie de 7,0 cm și valvă (CE0086; *BD Connecta*[™], *Luer-Lok*[™], Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, Suedia) (Figura 1). Robinetul conectorului nu a fost rotit între experimente pentru a nu modifica diametrul intern și, astfel, a nu influența rezultatele evaluărilor repetate. Către sfârșitul preparării spumei, întregul volum al acesteia a fost pompat într-una dintre cele două seringi, ultima fiind decuplată cu precauție de la conectorul cu trei căi. În acel moment, pistonul seringii era ușor tras înapoi pentru a preveni scurgerea spontană a spumei. Imediat, seringă era plasată pe o suprafață dură în poziție verticală, cu pistonul orientat în jos și se înregistra „timpul înjumătățirii spumei” (TÎS) în secunde, utilizând același cronometru digital în cadrul tuturor experimentelor. TÎS a fost definit drept

first time in 2000 by Tessari L. [2]. Short time of foam “life” with fast degradation back to the liquid form represents the important drawback of this method. The aim of study was evaluation of possibility to increase the foam stability by modification of several parameters of original Tessari method.

Material and methods

General study methodology

In vitro experimental study of the stability of sclerosing foam was conducted in the room with constant temperature of $21 \pm 0.5^\circ\text{C}$ and relative humidity of 90%, monitored by digital thermometer and psychrometric hygrometer. Sclerosing foam was prepared by the same person (VC), with large experience in utilization of the Tessari method. One millilitre of liquid sclerosing agent – sodium tetradecyl sulfate (STS), produced by *Laboratoires Innothéra* (Arcueil, France) under the brand name *Trombovar*[®], was mixed with atmospheric air using two syringes connected via three-way-stopcock with 7.0 cm extension tube and valve (CE0086; *BD Connecta*[™], *Luer-Lok*[™], Becton Dickinson Infusion Therapy AB, Helsingborg, Sweden) (Figure 1). The tap of connector was not rotated between experiments in order to not change the inner diameter and thus not influence the results of repeated evaluations. At the end of foam preparation the entire volume of foam was pumped in one from two syringes and this one was cautiously disconnected from the three-way-stopcock. At that moment the plunger was slightly pulled back to prevent the spontaneous leakage of the foam. Immediately, syringe was placed on a rough surface in a vertical position with plunger down and “foam half-life” (FHL) was recorded in seconds using the same digital chronometer for all experiments. The FHL was defined as a time interval from the moment of stopping the foam preparation till transformation of the foam into the sy-



Fig. 1 Prepararea spumei sclerozante după metoda Tessari.

Fig. 1 The sclerosing foam preparation according to Tessari method.

intervalul de timp din momentul finalizării preparării spumei până la transformarea acesteia în interiorul seringii în 0,5 ml de lichid – adică, jumătate din volumul inițial al soluției agentului sclerozant.

Pentru prepararea experimentală a spumei au fost selectați următorii parametri tehnici variabili: (1) tipul seringii; (2) volumul seringii; (3) temperatura agentului sclerozant; (4) raportul dintre sclerozantul lichid și aer; (5) numărul pasajelor spumei între seringi. Corespunzător, au fost efectuate cinci serii consecutive de experimente. În timpul fiecărei serii de experimente, TÎS a fost măsurat de 3 ori. Parametrii preparării spumei, nesupuși evaluării experimentale în fiecare serie de experimente consecutive, au fost selectați în corespundere cu recomandările ghidurilor curente: temperatura soluției sclerozante corespunzătoare celei a mediului, raportul lichid/aer de 1:4, seringi cu volum de 5 ml, 20 de mișcări înainte și înapoi a fiecărui piston.

Prima serie de experimente

Trei tipuri diferite de seringi apirogene, non-toxice, de unică folosință, au fost utilizate consecutiv pentru prepararea spumei:

- ♦ seringă din 2 piese (CE0318; *BD Discardit*™ II, Becton Dickinson S.A., Fraga, Spania), care este fără latex, clorură de polivinil sau ulei de silicon; oleamida servind drept lubrifiant al pistonului. Acest tip de seringă a fost, ulterior, notat ca „B” – corespunzător numelui producătorului.
- ♦ seringă din 3 piese (CE0123; Shandong Aode Medical Device Co., Ltd, China), caracterizată prin prezența unei tratări speciale cu silicon medical și cauciuc natural la extremitatea internă a pistonului. Acest tip de seringă a fost codificat cu „S”.
- ♦ seringă din 2 piese (CE0123; Jiangxi Hongda Medical Equipment Group Ltd., Nanchang, China). Sigiliul acestei seringi este confecționat din cauciuc sintetic (fără latex), iar pistonul – din polipropilenă. Uleiul de silicon este utilizat ca lubrifiant. Acest tip de seringă a fost codificat cu „J”.

A doua serie de experimente

Trei perechi de seringi non-toxice, apirogene, tri-componente, de unică folosință (CE0123; Shandong Aode Medical Device Co., Ltd, China), cu diverse volume – 20 ml, 10 ml și 5 ml, au fost utilizate pentru prepararea spumei.

A treia serie de experimente

Au fost preparate două tipuri de spumă sclerozantă: utilizând soluția de TSS păstrată la temperatura camerei și din soluția de TSS, stocată în frigider la $10 \pm 1,5^\circ\text{C}$ timp de o oră înainte de experiment.

A patra serie de experimente

Patru tipuri de spumă sclerozantă au fost preparate, utilizând următoarele raporturi de soluție de TSS către volum de aer: 1 la 2, 1 la 3, 1 la 4 și 1 la 5.

A cincea serie de experimente

Au fost testate diferite numere de mișcări ale pistonului înainte/înapoi (care corespunde cu numărul de pasaje ale

ringe în liquid form în the volume of 0.5 mL – a half of initial sclerosing agent volume.

The following variable technical parameters of the foam preparation were selected for experimental testing: (1) the type of syringe; (2) the syringe capacity; (3) the temperature of sclerosing agent; (4) sclerosing liquid-to-air ratio; (5) number of foam passages between syringes. Five consecutive series of experiments were performed accordingly. During each experimental series the time of FHL was measured three times. Parameters of foam preparation, not supposed to experimental evaluation in each consecutive experimental series, were selected according to the recommendations of current guidelines: ambient temperature of sclerosing solution, liquid-to-air ratio of 1:4, syringes with capacity of 5 mL, 20 forward and backward movements of each plunger.

First series of experiments

Three different types of non-pyrogenic, non-toxic disposable syringes were used consecutively for foam preparation:

- ♦ two-piece syringe (CE0318; *BD Discardit*™ II, Becton Dickinson S.A., Fraga, Spain) which is latex-free, polyvinyl chloride-free and silicone oil-free, oleamide being used as plunger lubricant. This syringe, hereinafter referred to as “B” – from the name of manufacturer;
- ♦ three-parts syringe (CE0123; Shandong Aode Medical Device Co., Ltd, China) characterized by presence of special treatment by medical silicone and natural rubber at the tip of plunger. This syringe type was coded as “S”;
- ♦ two-piece syringe (CE0123; Jiangxi Hongda Medical Equipment Group Ltd., Nanchang, China). Sealing gasket of this syringe is made from synthetic rubber (latex-free) and plunger is made of polypropylene. Silicone oil is used as a lubricant. This type of syringe was coded as “J”.

Second series of experiments

Three pairs of non-toxic, non-pyrogenic, three-parts disposable syringe (CE0123; Shandong Aode Medical Device Co., Ltd, China) with different capacity – 20, 10 and 5 mL were used for foam preparation.

Third series of experiments

The two types of sclerosing foam were prepared: using the STS solution stored at the room temperature and from STS solution kept in refrigerator at $10 \pm 1.5^\circ\text{C}$ during one hour before experiment.

Forth series of experiments

Four types of sclerosing foam were prepared using the following ratios of STS solution to air volume: 1 to 2, 1 to 3, 1 to 4 and 1 to 5.

Fifth series of experiments

The different number of forward and backward movements of the plungers (which corresponds to the number of passages of foam from one syringe to another) was tested for

spumei dintr-o seringă în alta): 10, 20 și 30 de mișcări, efectuate cu frecvența de 1 mișcare *per secundă*.

Analiza statistică a datelor

Valorile înregistrate ale TÎS sunt prezentate ca medii, urmate de eroarea standard a mediei. Mediile au fost comparate, utilizând testul parametric *t*-Student bicaudal. Diferențele cu un $p < 0,05$ au fost considerate statistic semnificative. Coeficientul de corelație Spearman (r) a fost utilizat pentru testarea asocierii dintre câteva variabile de rang (raportul soluției sclerozante către aer, numărul mișcărilor pistonului de tip înainte/înapoi) și o variabilă de măsură (TÎS). Valoarea coeficientului de corelație ρ sub $\pm 0,3$ a fost interpretată ca slabă, peste $\pm 0,5$ – moderată, iar ρ peste $\pm 0,7$ – corelație puternică între variabile.

Analiza statistică a fost efectuată utilizând *Quick Calcs* a programului *GraphPad Software*® (*GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA, USA*) și *StatsDirect Statistical Software*, versiunea 2.8.0 (*StatsDirect Ltd; Altrincham, Marea Britanie*).

Etica

Aprobarea din partea Comitetului de Etică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, nu a fost necesară pentru acest tip de studiu.

Rezultate

Prima serie de experimente

Analizând TÎS a spumei create cu utilizarea seringilor de tip B în comparație cu media valorii TÎS, înregistrate în urma utilizării seringilor de tip S, s-a determinat o diferență statistic semnificativă: $141,0 \pm 18,3$ vs $69,0 \pm 9,1$ secunde ($p = 0,004$). Astfel, utilizarea seringilor fără silicon și fără cauciuc în componența structurală, a rezultat cu formarea unei spume mai stabile. Rezultate similare au fost observate, comparând stabilitatea spumei create cu ajutorul seringilor de tip S vs seringilor de tip J. Deoarece TÎS a spumei preparate cu seringi de tip J a constituit $228,0 \pm 68,0$ secunde, a fost determinată o diferență semnificativă între valorile comparate ($p = 0,005$). Reamintim, seringile comparate s-au deosebit prin conținutul diferit al siliconului și prezența sau absența cauciucului natural la vârful pistonului. Comparând stabilitatea spumei obținute, utilizând seringile de tip B, cu cea după folosirea seringilor de tip J, ambele fiind fără latex, nu au fost determinate diferențe statistic semnificative. Cu scopul de a evalua impactul izolat al compoziției vârfului pistonului asupra TÎS, prepararea spumei a fost realizată, utilizând seringă combinată: plasarea pistonului fără cauciuc din seringă de tip J în cilindrul seringii de tip S, care conține silicon medical. Spre regret, s-a depistat o ușoară scurgere de conținut în timpul creării spumei, din cauza etanșietății imperfecte a seringii asamblate, ce a rezultat în cel mai scurt TÎS – $55,5 \pm 16,5$ secunde. Într-un mod similar, când pistonul cu vârf de cauciuc din seringă de tip S a fost plasat în cilindrul seringii de tip J, stabilitatea spumei nu a crescut, TÎS constituind $53,0 \pm 5,0$ secunde. Mai mult decât atât, prepararea spumei a devenit foarte dificilă, din cauza fricției crescute între piston și cilindru.

foam preparation: 10, 20 and 30 movements, performed with frequency of 1 movement per second.

Statistical analysis of data

The registered values of FHL are presented as means, followed by standard error of mean. The means were compared using parametric paired two-tailed *t*-test. Differences with a $p < 0.05$ were considered statistically significant. Spearman rank correlation coefficient (r) was used to test the association between several ranked variables (sclerosing solution to air ratio, number of forward and backward movements of the plungers) and one measurement variable (FHL). The correlation coefficient ρ values over ± 0.3 were interpreted as weak, ρ values over ± 0.5 – as moderate and ρ values over ± 0.7 – as strong linear relationship between variables. Statistical analysis was performed using the *Quick Calcs* provided by *GraphPad Software*® (*GraphPad Software, Inc.; La Jolla, CA, USA*) and *StatsDirect Statistical Software*, version 2.8.0 (*StatsDirect Ltd; Altrincham, UK*).

Ethics

The approval of the Ethics Committee of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova was not required for this type of study.

Results

First series of experiments

Analysing the FHL of the foam created using syringes of type “B” in comparison with the mean FHL value recorded when “S” syringes have been used a significant difference was determined: 141.0 ± 18.3 vs 69 ± 9.1 seconds ($p = 0.004$). Therefore, using silicone-free syringes without rubber in the structure of plunger resulted in significantly more stable foam. Similar results were observed comparing the stability of foam created with syringes type “S” vs syringes type “J”. Since the FHL of the foam prepared with syringes “J” constituted 228.0 ± 68.0 seconds, a significant difference was found between compared values ($p = 0.005$). Again, compared syringes were differentiated by various content of silicone and the presence or not of the natural rubber at the tip of the plunger. Comparing the stability of the foam obtained using type “B” syringes with those referred as “J”, both kinds being latex-free, statistically significant differences in FHL were not found. With purpose to evaluate the isolated impact of plunger tip composition on FHL, the foam preparation was done using the combined syringe: placing the rubber-free plunger from the syringe type “J” into the barrel of syringe type “S”, which contains medical silicone. Unfortunately, slight leakage of content was observed during the creation of foam due to an imperfect tightness of assembled syringe that resulted in shortest FHL of 55.5 ± 16.5 seconds. In a similar manner, when rubber-tipped plunger from the syringe type “S” was placed inside of the barrel belonging to syringe type “J” stability of the foam was not enhanced, FHL being of 53.0 ± 5.0 seconds. Moreover, preparation of foam was very difficult, because of an increased friction force between the plunger and barrel.

A doua serie de experimente

Precum și s-a presupus, rezultatele TÎS, înregistrate în timpul degradării spumei create cu seringi de divers volum, diferă substanțial. S-a determinat, că stabilitatea spumei variază direct proporțional cu volumul seringii (diametrul cilindrului). TÎS a spumei preparate cu seringi de volum de 10 ml a fost $93,2 \pm 4,0$ secunde, comparativ cu TÎS de $84,3 \pm 1,8$ secunde – înregistrat la utilizarea seringilor de 5 ml ($p=0,053$). Deși rezultatul este considerat la limita semnificației statistice, diferența devine mai evidentă în timpul comparării valorilor înregistrate la utilizarea seringilor cu volum de 20 ml vs cele de 10 ml: $132,0 \pm 10,4$ secunde vs $93,2 \pm 4,0$ secunde, respectiv ($p=0,013$).

A treia serie de experimente

S-a observat că în timpul utilizării soluției sclerozante reci, stabilitatea spumei ușor crește. Astfel, valoarea TÎS de $83,2 \pm 4,6$ secunde a fost înregistrată, utilizând soluția stocată la temperatura camerei, comparativ cu TÎS de $101,8 \pm 10,4$ secunde, obținut după prepararea spumei din agent sclerozant refrigerat ($p=0,2$). Deși diferența dintre valori nu poate fi interpretată ca semnificativă, bazându-ne pe tendința observată, experimentul a fost repetat, similar, cu înregistrarea timpului necesar pentru degradarea completă a bulelor de spumă, în loc de TÎS. Astfel, timpul degradării complete a spumei a constituit $299,0 \pm 16,3$ secunde pentru soluția sclerozantă, păstrată la temperatura mediului ambiant vs $397,7 \pm 12,5$ secunde – în cazul răcirii agentului sclerozant ($p=0,003$).

A patra serie de experimente

Rezultatele, ce reflectă stabilitatea spumei corespunzător raportului soluției de sclerozant către volumul utilizat de aer, sunt menționate în Tabelul 1. Deși, o diferență statistic semnificativă între valorile TÎS a fost depistată doar comparând raporturile 1:2 vs 1:3, se observă că mărirea proporției aerului în amestec este asociată cu prolongarea stabilității spumei. Această tendință poate fi demonstrată mai evident prin determinarea coeficientului de corelație Spearman (Figura 2). Coeficientul Spearman *rho* a constituit 0,77, generând valoarea *p* bicaudală de 0,0004 (asociația între variabile fiind considerată statistic semnificativă). Aceasta semnifică o corelație pozitivă puternică între variabile, care relevă că raportul mai mare al sclerozantului lichid către aer crește valoarea TÎS.

Tabelul 1. Timpul înjumătățirii spumei (TÎS) în funcție de raportul agent sclerozant lichid către aer.

Raportul sclerozant lichid / aer	TÎS, secunde	valoarea <i>p</i> [‡]
1 ml TSS* / 2 ml	$32,0 \pm 5,3$	–
1 ml TSS* / 3 ml	$74,0 \pm 8,4$	0,0058 [†]
1 ml TSS* / 4 ml	$83,3 \pm 4,6$	> 0,05 [†]
1 ml TSS* / 5 ml	$93,5 \pm 11,1$	> 0,05 [†]

Notă: * – tetradecil sulfatul de sodiu. † – comparativ cu valoarea precedentă. Testul statistic: ‡ – testul *t* pereche bicaudal.

Second series of experiments

As it was assumed the results of FHL registered during the degradation of the foam created with syringes of various capacities differ substantially. It was observed, that the foam stability varied directly proportional to the capacity of syringe (diameter of the barrel). The FHL of the foam prepared with the syringes which possess a capacity of 10 mL was 93.2 ± 4.0 seconds comparing with FHL of 84.3 ± 1.8 seconds registered when syringes with the volume of 5 mL was used ($p=0.053$). Although the result is considered to be at the limit of statistical significance, the difference becomes more evident during the comparison of the values registered with use of the syringes with a capacity of 20 mL versus those of 10 mL: 132.0 ± 10.4 seconds vs 93.2 ± 4.0 seconds, respectively ($p=0.013$).

Third series of experiments

It was observed that use of cold sclerosing solution slightly increase the foam stability. Thus, the FHL value of 83.2 ± 4.6 seconds was registered using solution of ambient temperature comparing to FHL of 101.8 ± 10.4 seconds obtained after preparation of foam from previously refrigerated sclerosing agent ($p=0.2$). Although the difference between values cannot be interpreted as significant, basing on observed tendency the experiment was repeated in the similar way with registration of time required for complete degradation of the foam bubbles instead of FHL. Thus, the full time of foam degeneration was 299.0 ± 16.3 seconds for ambient temperature of sclerosing solution vs 397.7 ± 12.5 seconds in case of previously refrigerated sclerosing agent ($p=0.003$).

Forth series of experiments

The results reflecting the stability of the foam according to the sclerosing solution/air ratio are shown in Table 1. Although a statistically significant difference in value of FHL was found only comparing 1:2 with 1:3 ratios, it can be observed that the increase of proportion of air in mixture is associated with prolongation of the foam stability. This tendency can be demonstrated more apparent by determination of Spearman's correlation coefficient (Figure 2). The Spearman's *rho* coefficient accounted 0.77, generating a two-tailed *p* value of 0.0004 (association between variables being considered statistically significant). This signifies a strong positive correlation between variables, which means that higher sclerosing liquid-to-air ratio increases the value of FHL.

Table 1. The foam half-life (FHL) time depending on sclerosing liquid-to-air ratio.

Sclerosing liquid-to-air ratio	FHL, seconds	<i>p</i> -value [‡]
1 mL STS* / 2 ml	32.0 ± 5.3	–
1 mL STS* / 3 ml	74.0 ± 8.4	0.0058 [†]
1 mL STS* / 4 ml	83.3 ± 4.6	> 0.05 [†]
1 mL STS* / 5 ml	93.5 ± 11.1	> 0.05 [†]

Note: * – sodium tetradecyl sulphate. † – comparing to value from above. Statistical tests: ‡ – paired two-tailed *t*-test.

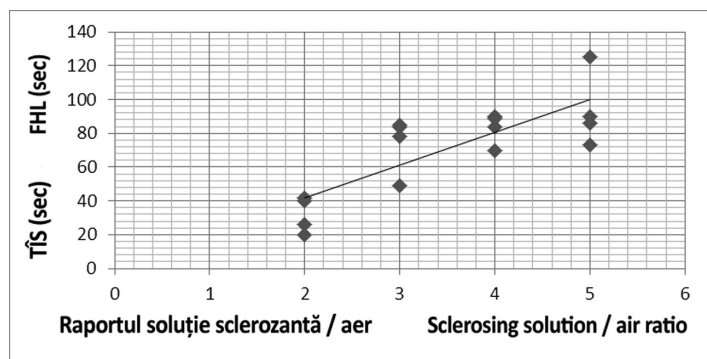


Fig. 2 Modificările timpului de înjumătățire a spumei (FHL) în funcție de variațiile raportului sclerozant lichid/aer în timpul preparării spumei.

Fig. 2 Changes in FHL values against changes in the sclerosing liquid-to-air ratio during foam preparation.

A cincea serie de experimente

Datele, obținute în experiment, sunt prezentate în Tabelul 2. S-a determinat că, sporind numărul mișcărilor pistonului înainte/înapoi, se poate obține creșterea TÎS. Figura 3 demonstrează corelația liniară pozitivă între TÎS și numărul pasajelor spumei dintr-o seringă în cealaltă. Coeficientul Spearman a constituit 0,86, indicând o corelație pozitivă puternică între variabile ($p=0,0006$).

Tabelul 2. Timpul înjumătățirii spumei (TÎS) în funcție de numărul mișcărilor pistonului seringii.

Numărul total de mișcări ale pistonului în fiecare seringă	TÎS, secunde	valoarea p^\ddagger
10 (5 înainte + 5 înapoi)	65,2±4,8	-
20 (10 înainte + 10 înapoi)	116,2±9,9	0,0037 [†]
30 (15 înainte + 15 înapoi)	123,7±6,6	>0,05 [†]

Notă: [†] – comparativ cu valoarea precedentă. Teste statistice: [‡] – testul t pereche bicaudal.

Discuții

Există câteva studii experimentale publicate, dedicate problemei stabilității spumei sclerozante, în cadrul cărora autorii cercetează diverse modificări ale tehnicii preparării spumei. Din păcate, rezultatele raportate sunt neuniforme, uneori controversate.

Cu intenția de a spori stabilitatea spumei preparate din 0,5% TSS, unii autori au înlocuit conectorul cu două căi pentru seringi cu un filtru de distribuție de 5- μ m (B. Braun Medical, FH5000). Datorită filtrului respectiv, TÎS a crescut, conform studiului dat, de la 59 la 106 secunde. Prezintă interes faptul, că aceași autori concluzionează precum că, pentru prepararea spumei ar trebui să fie utilizate seringi cu capacitate mică (preferențial, 3,0 ml), deoarece cantitatea mai mare de silicon în cilindrul seringii poate afecta stabilitatea spumei [3]. Rezultatele primelor noastre serii de experimente susțin aceste concluzii. Din contră, în seria a doua, noi am demonstrat clar, că o spumă stabilă poate fi obținută prin utilizarea seringilor de 10 ml și, chiar de 20 ml. Am putea presupune

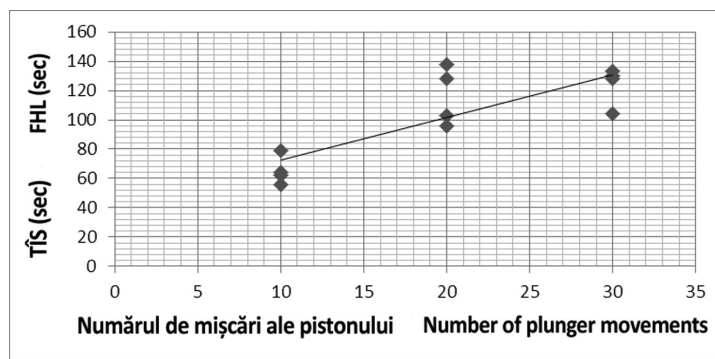


Fig. 3 Modificările timpului de înjumătățire a spumei (TÎS) în funcție de numărul mișcărilor pistonului.

Fig. 3 Changes in FHL values against the number of plunger movements.

Fifth series of experiments

Data acquired in the experiment are presented in the Table 2. It was identified that with increasing number of forward and backward movements of the plungers in the syringes the FHL increases. Figure 3 demonstrates the positive linear correlation of FHL with the number of passages of foam from one syringe to another. The Spearman's ρ coefficient accounted 0.86, indicating strong positive correlation of variables ($p=0.0006$).

Table 2. The foam half-life (FHL) time depending on the number of plunger movements.

Total number of plunger movements in each syringe	FHL, seconds	p -value [‡]
10 (5 forward + 5 backward)	65.2±4.8	-
20 (10 forward + 10 backward)	116.2±9.9	0.0037 [†]
30 (15 forward + 15 backward)	123.7±6.6	> 0.05 [†]

Note: [†] – comparing to value from above. Statistical tests: [‡] – paired two-tailed t -test.

Discussion

There are several published experimental studies dedicated to the issue of sclerosing foam stability where authors had tested the various modifications in the foam preparation technique, reporting non-uniform and sometime even controversial results.

Trying to increase the stability of foam prepared from 0.5% STS some authors replaced the two-way connector for syringes with a 5- μ m filter hub (B. Braun Medical, FH5000). Measured half-time of foam degradation increased in this study from 59 to 106 seconds due to filter use. It is interesting to note what the same authors concluded that the small capacity syringes (preferably of 3.0 mL) should be used for foam preparation, because the larger amount of silicon inside of syringes barrel can negatively influence the foam stability [3]. Results of our first series of experiments comply well with this finding. Contrarily, in the second series we clearly demonstrated that stable foam can be obtained using 10.0 mL and

că, datorită diametrului mai mare al seringii ce posedă un volum mai mare, fenomenul turbulenței, generat în timpul pompării amestecului compus din aer și soluție sclerozantă între două seringi, printr-un conector îngust cu trei căi, devine mai pronunțat și, în consecință, crește stabilitatea spumei. Acest fapt are importanță practică, deoarece ablația chimică a venei safene mari poate necesita o cantitate mare de spumă sclerozantă, care trebuie administrată cât mai rapid posibil după preparare. Orice pauză, necesară pentru prepararea și injectarea repetată a volumelor mici de spumă, complică procedura și poate condiționa un rezultat clinic suboptimal.

Spre deosebire de studiul nostru, Van Deurzen și coaut. (2011), au raportat absența modificărilor în stabilitatea spumei, preparate după metoda Tessari, la utilizarea seringilor de diferite volume, variind raportul între lichid și aer, precum și numărul ciclurilor de pompare [4]. Presupunem că, discrepanța dintre rezultatele studiilor poate fi explicată prin metodologia diferită a experimentelor. Van Deurzen a utilizat doar seringi cu volum relativ mic, de 3 ml și 5 ml, iar câteva tehnici de preparare (raportul lichid:aer de 1:2 și 1:5, și 20 de mișcări ale pistonului) nu au fost testate. Mai mult decât atât, autorii au studiat stabilitatea spumei preparate din polidocanol și nu TSS. În același timp, într-un alt studiu, a fost demonstrat că polidocanolul, în special, în concentrația de 0,5% și 1%, este mult mai stabil decât TSS [5].

Prepararea spumei este posibilă prin amestecul soluției sclerozante nu doar cu aer atmosferic, dar și cu oxigen sau CO₂. În anul 2011, Peterson și Goldman, au studiat diferențele în stabilitatea spumei, în funcție de utilizarea variatelor gaze: aer atmosferic, CO₂ sau O₂ pentru mixare cu agentul sclerozant. Cea mai stabilă spumă (până la 90,7 secunde) a fost obținută prin utilizarea aerului atmosferic. Rezultatele acestui studiu susțin practica curentă standard, deoarece majoritatea specialiștilor în scleroterapie utilizează aerul din sală pentru prepararea spumei. Deși, anterior, se presupunea că dimensiunile mai mici ale bulelor de spumă, preparate cu CO₂, pot reduce numărul complicațiilor neurologice, studiile recente explică patogeniza efectelor adverse nu prin teoria embolică, ci prin activarea eliberării de endotelină, din cauza iritării endotelului venei tratate [7]. Adicional, prepararea spumei cu CO₂ este tehnic mai dificilă, necesitând aparat special pentru umplerea seringii cu gaz.

Cei mai utilizați agenți sclerozanți sunt polidocanolul și TSS, ambii fiind atribuiți grupului chimic de agenți activi de suprafață (surfactanți), iar proprietățile fizice și chimice ale acestora pot fi influențate de temperatură. Încălzirea surfactanților poate rezulta în diminuarea tensiunii de suprafață și destabilizarea interfeței gaz-lichid a bulelor [8]. A fost demonstrat de către Valenzuela și coaut. (2013) că, creșterea progresivă a temperaturii reduce „viața” spumei create din polidocanol și TSS. Cea mai stabilă spumă a fost preparată din agentul lichid cu temperatura de 10°C [9]. Noi, de asemenea, am observat diferența între valorile TÎS, înregistrate la utilizarea agentului sclerozant răcit vs cele de la temperatura camerei. Totuși, în studiul nostru, o diferență semnificativă a fost înregistrată doar la măsurarea timpului complet de degradare a spumei. Probabil, această diferență ar

even 20.0 mL syringes. We can hypothesize that due to a larger diameter of the syringe with higher capacity the phenomenon of turbulence generated during the pumping of air and sclerosing solution mixture between two syringes through narrow three-way-stopcock become more pronounced that results in increased foam stability. This finding has the practical importance because the chemical ablation of great saphenous vein can require large amount of sclerosing foam which should be administrated as soon as possible after preparation. Any pause, required for preparation and injection of repeated small volumes of foam, makes procedure more complicated and can lead to suboptimal clinical result.

In contrast with our study, Van Deurzen *et al.* (2011), reported no modifications in sclerosing foam stability prepared by Tessari method, using the syringes of various capacities, changing the liquid-to-air ratio, and the number of pump cycles [4]. We suppose, that discrepancy between results of studies can be explained by different methodology of experiment. Only the syringes with relative small capacity of 3 and 5 mL were used by Van Deurzen, and several technical variants of preparation (1:2, 1:5 liquid-to-air ratio and 20 movements of plunger) were not tested. Moreover, the authors studied the stability of foam prepared from Polidocanol and not STS. It was demonstrated in another study that Polidocanol, especially in concentrations of 0.5% and 1% is more stable comparing to STS [5].

Preparation of foam is possible by mixing of sclerosing solution not only with atmospheric air, but also with oxygen or CO₂. In 2011, Peterson and Goldman studied the differences in the foam stability depending from the use of various gases: atmospheric air, CO₂ and O₂ for mixing with sclerosing agent. The most stable foam (up to 90.7 seconds) was obtained when atmospheric air was used for preparation [6]. The results of this study support the standard current practice, because the majority of specialists in sclerotherapy use the room air for foam preparation. Although it was supposed early, that smaller size of bubbles of foam prepared with CO₂ may reduce the number of neurological complications, the recent studies explain the pathogenesis of adverse events not by embolic theory but by activation of endothelin release due to irritation of endothelium of the treated vein [7]. Moreover, foam preparation with CO₂ is technically more difficult, requiring special device for filling the syringe with gas.

The most widely used sclerosing agents: Polidocanol and STS, both refer to the chemical group of surface active agents (surfactants) and their physical and chemical properties can be influenced by the temperature. Warming of surfactants can result in the significant decrease in the surface tension and destabilization of gas-liquid interface of the bubbles [8]. It was demonstrated by Valenzuela *et al.* (2013) that increased temperature progressively reduces the half-life of the Polidocanol and STS foams. The most stable foam was prepared from the liquid agent with a temperature of 10°C [9]. We also observed the difference of FHL between the samples prepared from cooled sclerosing agent vs agent stored at ambient temperature. However, in our study the significant difference was registered only when full time of foam degeneration was mea-

putea fi explicată prin faptul că TSS este un surfactant anionic, care formează un bistrat electrostatic în lamelă îngustă, ce separă bulele, pe când surfactanții non-anionici (polidocanol) stabilizează peliculele lichide prin forțe sterice [10]. Se poate presupune, de asemenea, că influența răcirii soluției sclerozante asupra stabilității spumei crește în timpul degradării spumei.

Până în prezent, cel mai amplu studiu al stabilității spumei a fost efectuat de către Wollmann J. în 2010 [11]. Autorul a efectuat o mulțime de experimente, testând raportul dintre agentul sclerozant și gaz de la 1:1 către 1:9, seringi de variate volume: 2,0 ml, 5,0 ml, 10,0 ml, 20,0 ml, agenți sclerozanți cu concentrația de la 0,25% până la 3%, aerul din mediu vs CO₂ sau amestecul acestor gaze, metoda Tessari clasică vs sistemul de seringi duble, poziția complet deschisă vs semi-deschisă a robinetului cu trei căi și diverse viteze ale mișcării pistonului. Rezultatele studiului sunt dificil de interpretat datorită numărului imens de combinații inter-parametrice. De exemplu, spuma preparată prin metoda Tessari din 1% polidocanol cu raportul lichid către aer de 1:4 a demonstrat aproape aceeași stabilitate ca și spuma creată prin sistemul seringilor duble din 3% polidocanol, cu un raport lichid către aer de 1:1. În general, autorul a concluzionat, că cea mai lungă semivie a spumei poate fi obținută, utilizând sistemul seringilor duble și concentrații înalte de agent sclerozant. Concomitent, a fost menționat că, pentru evaluarea stabilității spumei, estimarea doar a TÎS poate fi insuficientă, deoarece degradarea spumei reprezintă nu doar separarea acesteia în fazele inițiale (lichid și gaz), dar și apariția debutului drenării și a bulelor largi în spumă. Luând în considerație acest parametru, Wollmann J. a depistat că spuma preparată cu sistemul seringilor duble, cu raportul 1:4 sau 1:5 între lichid și aer, a prezentat cea mai înaltă stabilitate.

În studiul actual, noi, de asemenea, am observat impactul pozitiv al raportului crescut de lichid către aer și al numărului pasajelor spumei între seringi asupra stabilității ei. Prezintă importanță practică diferența statistic semnificativă între valorile TÎS doar la compararea raporturilor 1:2 cu 1:3. Modificarea raportului standard lichid către aer de la 1:4 la 1:3, va rezulta într-o concentrație mai mare a agentului sclerozant în spumă, fără pierderi majore în stabilitatea acesteia.

Câteva limitări ale studiului nostru necesită a fi menționate. Toate seriile experimentale au fost efectuate, utilizând TSS, astfel că aceste rezultate nu pot fi direct extrapolate către cazurile, când spumele au fost preparate din polidocanol. De asemenea, noi nu am avut posibilitatea tehnică de a măsura alți parametri, care ar reflecta stabilitatea spumei, precum numărul bulelor și diametrul acestora, rata înăsprii spumei, timpul drenajului lichidian și tensiunea de suprafață. Studiul suplimentare necesită a fi efectuate pentru determinarea tehnicii optime de preparare a spumei sclerozante.

Concluzii

Rezultatele studiului nostru experimental au demonstrat că stabilitatea spumei sclerozante poate fi crescută prin modificarea metodei originale Tessari de preparare a acesteia. Degradarea spumei este accelerată de contactul agentului

sclerozant. This difference can probably be explained by the fact that STS is an anionic surfactant which forms an electrostatic double-layer in the thin liquid lamella separating the foam bubbles, whereas non-ionic surfactants (Polidocanol) stabilize the liquid films by steric forces [10]. It can be supposed also that influence of cooling of sclerosing solution upon foam stability increases during the process of foam degradation.

Up to date the most comprehensive study of foam stability was performed by Wollmann J. in 2010 [11]. Author performed a large set of experiments, testing the ratio between sclerosing agent and gas from 1:1 till 1:9; the syringes with capacities of 2.0, 5.0, 10.0, 20.0 ml; sclerosing agent with concentrations from 0.25% up to 3%; room air vs CO₂ as a gas for mixing; classic Tessari method of preparation vs double syringe system; completely open vs half-open position of 3-way stopcock and different speed of plungers movements. The study results are difficult to interpret due to a huge number of inter-parameter combinations. For example, the foam prepared by Tessari method from 1% Polidocanol with liquid-to-air ratio 1:4 demonstrated nearly the same stability as the foam prepared by double syringe system method from 3% Polidocanol with liquid-to-air ratio 1:1. Generally, author concluded that the longest foam half-life time can be obtained using the double syringe system and high concentration of sclerosing agent. At the same time, it was noted that for the evaluation of the stability of foam, assessment of its FHL only may be not sufficient since foam destruction is not only its separation into its initial phases (liquid and gas) but also becomes apparent with regards to the time of onset of drainage and the occurrence of visible large bubbles within the foam. Using this parameter, Wollmann found that foams prepared with the double syringe system technique at liquid-to-air ratio of 1:4 or 1:5 showed highest stability.

In the present study we also observed the positive impact of increased liquid-to-air ratio and number of foam passages between the syringes upon stability of foam. It is of practical importance to note, that statistically significant difference in value of FHL was found only comparing 1:2 with 1:3 ratios. Modification of the standard liquid-to-air ratio from 1:4 to 1:3 will result in higher concentration of sclerosing agent in the foam without major decrease in foam stability.

Several limitations of our study should be mentioned. All experimental series was performed using STS, and their results can not be directly extrapolated to the foams prepared from Polidocanol. We also have not technical possibility for measurement of other parameters which reflects the stability of foam – bubble count and bubble diameters, rate of foam coarsening, time of liquid drainage and surface tension. Further studies should be performed to find the optimal technique of sclerosing foam preparation.

Conclusions

The results of our experimental study demonstrated that stability of sclerosing foam can be increased by modification of original Tessari method of foam preparation. Degradation of the foam is accelerated by the contact of sclerosing agent with silicon and natural rubber present inside the syringes.

sclerozant cu siliconul sau cauciucul natural, prezent în interiorul seringii. În cazurile necesității unei cantități mari de spumă pentru sesiunea de tratament, este rațional de a utiliza seringi de volum mare (10-20 ml) pentru prepararea spumei. Deși răcirea agentului sclerozant înaintea preparării spumei nu a fost asociată cu prelungirea semnificativă a semi-vieții spumei, noi presupunem că efectul răcirii crește progresiv în timpul degradării spumei. Reducerea raportului agent sclerozant în formă lichidă către aer sub 1:3, precum și diminuarea numărului mișcărilor fiecărui piston sub 20, pot compromite stabilitatea spumei și necesită a fi evitate.

Contribuția autorilor

Conceperea modelului de cercetare (VC, DC, EG), lucrul experimental (VC), interpretarea datelor și analiza statistică (VS, DC), prepararea manuscrisului (DC), revizuirea critică a manuscrisului (VC, EG). 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. Wittens C., Davies A., Bækgaard N. *et al.* Management of chronic venous disease. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2015; 49: 678-737.
2. Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la scléro-mousse. *Phlébologie*, 2000; 53: 129.
3. Shirazi A., Goldman M. The use of a 5- μ m filter hub increases foam stability when using the double-syringe technique. *Dermatol. Surg.*, 2008; 34: 91-92.
4. Van Deurzen B., Ceulen R., Tellings S., Van der Geld C., Nijsten T. Polidocanol concentration and time affect the properties of foam used for sclerotherapy. *Dermatol. Surg.*, 2011; 37: 1448-1455.
5. Rao J., Goldman M. Stability of foam in sclerotherapy: difference between sodium tetradecyl sulfate and polidocanol and the type of connector used in the double syringe system (DSS) technique. *Dermatol. Surg.*, 2005; 31: 19-22.

If large volume of foam is required for treatment session it seems to be rational to use the large capacity syringes (10-20 ml) for foam preparation. Although refrigeration of liquid sclerosing agent before foam preparation was not associated with statistically significant prolongation of foam half-life we suppose that effect of cooling increase progressively during the process of foam degradation. Reduction of sclerosing agent liquid-to-air ratio below 1:3 ratio, as well as decrease in number of each plunger movements to less of 20 can compromise the stability of foam and thus should be avoided.

Authors' contribution

Study designing (VC, DC, EG), experimental work (VC), data interpretation and statistical analysis (VC, DC), manuscript preparation (DC), critical review of manuscript (VC, EG). 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.

6. Peterson J., Goldman M. An investigation into the influence of various gases and concentrations of sclerosants on foam stability. *Dermatol. Surg.*, 2011; 37: 12-18.
7. Frullini A., Felice F., Burchielli S., Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. *Phlebology*, 2011; 26: 203-208.
8. Toerne K., Rogers R., Wandruszka R. Thermal stability of non-ionic surfactant aggregates. *Langmuir*, 2001; 17: 6119-6121.
9. Valenzuela G., Wong K., Connor D., Behnia M., Parsi K. Foam sclerosants are more stable at lower temperatures. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2013; 46: 593-599.
10. Samanta S., Ghosh P. Coalescence of air bubbles in aqueous solutions of alcohols and non-ionic surfactants. *Chem. Eng. Sci.*, 2011; 66: 4824-4837.
11. Wollmann J. Sclerosant foams: stabilities, physical properties and rheological behavior. *Phlebologie*, 2010; 39: 208-217.

ARTICOL ORIGINAL

Evaluarea la distanță de 3 ani a osului periimplantar la instalarea implantelor dentare prin metodă miniinvazivă de elevație transcrestală a planșeului sinusului maxilar

Valentin Topalo^{1*}, Fahim Atamni², Nicolae Chele^{1,3}, Dumitru Sirbu^{1,4}, Andrei Mostovei¹, Oleg Zănoagă¹

¹Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Clinica de Chirurgie Implantară, Tel-Aviv, Israel;

³Clinica stomatologică „Master Dent”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Clinica stomatologică „Omni Dent”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Valentin Topalo, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: valentin.topalo@usmf.md

ORIGINAL ARTICLE

Peri-implant bone evaluation 3 years after implant placement by minimally invasive method of transcrestal maxillary sinus floor elevation

Valentin Topalo^{1*}, Fahim Atamni², Nicolae Chele^{1,3}, Dumitru Sirbu^{1,4}, Andrei Mostovei¹, Oleg Zanoaga¹

¹Chair of oro-maxillo-facial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Implant Surgery Clinic, Tel-Aviv, Israel;

³“Master Dent” dental clinic, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴“Omni Dent” dental clinic, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Valentin Topalo, MD, PhD, university professor

Chair of oro-maxillo-facial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan”

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: valentin.topalo@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Formarea și evoluția osului la instalarea implantelor dentare cu elevarea transcrestală a planșeului sinusului maxilar (SM), fără decolarea lambourilor, fără condensarea osului și fără greșarea sinusului maxilar, deocamdată, nu sunt cunoscute.

Ipoteza de cercetare

Ipoteza presupune că în spațiul dintre osul rezidual subantral și membrana sinusului maxilar, elevată prin acces crestal, prin procedee miniinvazive, fără utilizarea materialelor osteoplaste, e posibilă formarea noului os periimplantar, care asigură succesul tratamentului implanto-protetic.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În premieră, în implantologia orală, au fost descrise date concludente despre formarea osului periimplantar intrasinusal la elevarea planșeului SM prin procedee miniinvazive și fără utilizarea materialelor osteoplaste. Au fost evaluate succesul tratamentului implanto-protetic și starea osului periimplantar intrasinusal pe o perioadă de ≥3 ani.

What is not known yet, about the topic

Formation and bone evolution after flapless transcrestal maxillary sinus (MS) floor elevation without bone condensation and grafting are still unknown.

Research hypothesis

The hypothesis presumes that in the space between the residual subantral bone and maxillary sinus membrane, elevated through crestal access by minimally invasive methods without grafting materials, new peri-implant bone can form which provides the successful implant-prosthetic treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

The data about intrasinusal peri-implant bone formation after minimal invasive sinus floor elevation without grafting materials were described for the first time in oral implantology. The success of implant-prosthetic treatment and intrasinusal peri-implant bone status have been evaluated for more than 3 years.

Rezumat

Introducere. Pentru instalarea implantelor dentare în secțiunile posterioare atrofiate ale maxilei prin acces lateral, sinusul maxilar (SM) este greșat cu diverse materiale. Interven-

Abstract

Introduction. The maxillary sinus is grafted with different materials for implant placement in posterior atrophied areas of maxilla. The procedures are traumatic, expensive

țiile sunt traumatice, generează discomfort postoperatoriu, sporesc costul tratamentului. De către noi, a fost elaborată și aplicată în practică o metodă miniinvasivă de instalare a implantelor prin abord crestal [1]. *Scopul principal* a fost evaluarea la distanță (≥ 3 ani) a osului periimplantar și a succesului tratamentului la instalarea implantelor prin metoda elaborată.

Material și metode. Pe parcursul anilor 2008-2012, la 122 de pacienți, conform metodei elaborate, au fost instalate 214 implante. Ele au fost selectate în funcție de dimensiunile ORS, determinate prin intermediul ortopantomografiei (OPG). Postoperatoriu, a fost apreciat sindromul algic, gradul de răspândire a edemului. Radiografic – determinat gradul de penetrare a implantului în sinus, înălțimea opacității intrasinusale, prezența și poziția fragmentelor de os. La a doua etapă chirurgicală și anual – repetată radiografia. După instalarea conformatoarelor gingivale, stabilitatea implantelor era determinată cu aparatul „Periotest-Siemens”. Densitatea osului periimplantar a fost comparată vizual cu cea a osului nativ adiacent. Osteointegrarea și succesul implantelor au fost apreciate conform indicilor acceptați în implantologia orală [2, 3]. Analiza statistică a fost efectuată în baza valorilor medii, deviației și erorii standard, testului pereche t-Student, corelației Pearson.

Rezultate. Morbiditatea postoperatorie a fost neînsemnată, edemul se manifesta numai la gingie, la creasta apofizei alveolare. Miniplăgile s-au vindecat *per secundam intentionem*. În perioada vindecării, au eșuat 4 implante (1,87%); celelalte 210 (98,13%) – la finele perioadei de vindecare au fost apreciate drept osteointegrate. Pe parcursul următorilor ani, în jurul segmentului implantelor, situat în sinusul maxilar, osul nou-format constituia un tot unic cu cel rezidual.

Concluzii. Metoda elaborată de instalare a implantelor cu elevația transcrestală a planșeului sinusului maxilar este miniinvasivă și ușor suportată de către pacienți. Osul nou-format fără utilizarea materialelor de augmentare se contopește cu cel rezidual, contribuind la obținerea succesului de lungă durată în reabilitarea implanto-protetică a persoanelor edentate. Pentru dezvoltarea unor laturi în modelarea/remodelarea osului intrasinusal periimplantar, sunt necesare studii suplimentare, inclusiv, experimentale.

Cuvinte cheie: sinus lift crestal miniinvasiv, implante dentare, osul rezidual subantral, instalarea implantelor fără lambou, augmentarea sinusului maxilar, regenerarea osului, osul intrasinusal periimplantar.

Introducere

În implantologia orală, calitatea și cantitatea osului sunt factorii principali în obținerea succesului clinic de lungă durată [4, 5]. Inserarea implantelor dentare, conform protocolului convențional, adeseori este limitată de formațiunile anatomice și de particularitățile structurale ale osului maxilarelor. Secțiunile posterioare ale maxilei, de regulă, sunt constituite din os cu densitate joasă – tip III și IV după clasificarea Lekholm și Zarb (1985) [6], iar cantitatea lui este în dependență atât de particularitățile individuale ale pacienților, cât și de gradul de resorbție a crestei alveolare și de expansiune (pneumatizare)

and generate postoperative discomfort. A new mini-invasive method of transcrestal implant placement has been elaborated and implemented into practice [1]. *The aim* was to evaluate in time (≥ 3 years) the peri-implant bone status and treatment success of implants placed through the proposed method.

Material and methods. Two hundred and fourteen implants had been placed during 2008-2012 in 122 patients. The implants had been selected according to the dimensions of RBH determined on panoramic x-ray (OPG). The pain and edema degrees have been measured after surgery. The implant penetration degree into the maxillary sinus, the intrasinusal opacity height, presence and position of bone fragments were determined postoperatively via X-ray. The OPG was repeated at the second stage surgery and annually thereafter. The implants' stability was determined via "Periotest-Siemens" device. The peri-implant bone density was visually compared with the adjacent native one. The implants' bone integration and success were appreciated according to indices accepted in oral implantology [2, 3]. Statistical analysis was based on mean, standard error and deviation values, Student paired t test and Pearson correlation analysis.

Results. The postoperative morbidity was insignificant, the edema was seen only at gingiva of alveolar crest. The mini-wounds healed by secondary intention. Four implants were lost during healing period (1.87%) other 210 (98.13%) – at the end of healing period were found to be bone integrated. The intrasinusal newly formed bone was a whole with the residual one during the following years.

Conclusions. The elaborated method of transcrestal implant placement is minimal invasive and easily supported by patients. The newly formed bone without grafting material merges with the residual one, contributing to long-standing success in implant-prosthetic rehabilitation of patients. There are required further studies including experimental ones in order to reveal some aspects of intrasinusal peri-implant bone modeling/remodeling.

Key words: minimally invasive transcrestal sinus lift, dental implants, residual subantral bone, flapless implant placement, minimally invasive surgery, maxillary sinus augmentation, bone regeneration, peri-implant intrasinusal bone.

Introduction

Bone quantity and quality in oral implantology are main factors for obtaining long-term clinical success [4, 5]. Dental implants installation by conventional protocol is usually limited by anatomical formations and structural peculiarities of the alveolar bone. Bone density in posterior maxilla usually is type III and IV (Lekholm and Zarb classification 1985) [6]. Bone quantity depends on individual patient peculiarities; alveolar crest bone resorption and expansion (pneumatization) of the maxillary sinus (MS), which especially occur in "old" edentulous spaces [7, 8]. In those cases, specialists that

a sinusului maxilar, care are loc, inevitabil, în special, în edentațiile „învechite” [7, 8]. În aceste cazuri, medicii care practică implantologia orală, la restabilirea integrității arcadei dentare superioare prin proteze fixe cu sprijin implantar, se confruntă cu mari dificultăți [9]. Una din căile de rezolvare a acestei probleme este crearea volumului necesar de os prin diferite metode, cu utilizarea diverselor materiale osteoplastice.

La momentul actual, o largă răspândire în implantologia orală o are grefarea SM printr-o fereastră creată în peretele lateral (sinus lift lateral, SLL). Deși acest procedeu chirurgical este des utilizat în practica implantologică cotidiană, el are unele dezavantaje: sporirea semnificativă a costului tratamentului, disconfortul postoperatoriu exagerat, riscul complicațiilor intra și postoperatorii, timp preprotetic îndelungat în cazul instalării amânate a implantelor. Aceste dezavantaje au fost și sunt motivul de a elabora noi procedee miniinvasive și mai puțin costisitoare de instalare a implantelor în sectoarele posterioare atrofiate ale maxilarului superior.

O metodă alternativă (mai puțin traumatică) pentru elevația și grefarea planșeului SM pe un sector limitat prin creșterea alveolară (sinus lift crestal, SLCr), a fost descrisă de către Summers R. [10] și, ulterior, modificată de către alți autori [11, 12, 13]. La utilizarea acestei metode, parametrii osului rezidual subantral (ORS), au o importanță majoră în obținerea stabilității primare sigure a implantelor. Înălțimea minimală este recomandată de unii autori [14, 15] – 3 mm, de alții [10, 16] – 5-6 mm, iar de Misch C. – 10-12 mm [17]. După decolarea lambourilor mucoperiostale și crearea „neoalveolei” cu frezele sistemului respectiv, luând în considerație diametrul implantului preconizat pentru instalare, succesiv cu osteotoamele (setul propus de către Summers), prin lovituri dozate cu ciocanul chirurgical, „ținând la control” sonoritatea, sunt condensați pereții neoalveolei și fracturat în „lemn verde” un sector limitat al planșeului SM. Prin această „neoalveolă”, în spațiul obținut este introdus materialul de grefare și inserat implantul.

Deși metoda de elevație a planșeului SM, elaborată de Summers R. este mai puțin invazivă, în comparație cu accesul lateral, ea are și elemente agresive, traumatice, precum: decolarea lambourilor mucoperiostale, condensarea succesivă cu osteotoamele a pereților „neoalveolei”, grefarea spațiului subantral. A fost demonstrat că, condensarea osului maxilar cu osteotomul influențează negativ integrarea implantelor dentare [18, 19], iar decolarea lambourilor muco-periostale e însoțită de morbiditate postoperatorie sporită și rezorbție a osului cortical periimplantar [20]. Referitor la materialele de grefare (indiferent de origine) – utilizarea lor sporește esențial costul tratamentului [21].

În literatura de specialitate, este discutată viabilitatea tehnicii de elevație a planșeului SM, propusă de Summers R., Levine R. și colab. [22], care relatează că din 45 implantate, instalate conform acestei tehnici, 5 (11,1%) au eșuat în perioada osteointegrării, adică până a fi puse în funcție. Drouhet G. și Missika P. [23] menționează că, din 108, au dat faliment (de asemenea, în perioada osteointegrării) 7 (6,5%) implantate. La descoperirea implantelor (a doua etapă), autorii menționați au depistat o rezorbție osoasă în jurul coletului implantelor, în medie, de

do dental implants for implant anchored dental rehabilitation are dealing with major difficulties [9]. One of the possible options for solving this difficulty is to create the required bone volume using different methods by the aid of osteoplastic materials.

At this moment, widely used in oral implantology is MS bone grafting through lateral wall approach (lateral sinus lift – LSL). Although this surgical procedure is widely spread in everyday practice, it has some disadvantages: increased treatment cost, postoperative marked discomfort, high intra and postoperative risks, long pre-prosthetic time in cases of delayed implants load. These disadvantages are a powerful motivating factor for researches in new, less expensive, minimally invasive procedures for dental implants installation in atrophied posterior maxilla.

An alternative approach (less traumatic) for elevation and grafting of the MS floor in a limited sector through alveolar process (crestal sinus lift – CrSL) was described by Summers R. [10], lately modified by other authors [11, 12, 13]. An important parameter in using this method is residual bone height (RBH). Minimal height is recommended by some authors [14, 15] to be 3 mm, by others [10, 16] – 5-6 mm, by Misch C. – 10-12 mm [17]. After mucoperiosteal flap elevation and implant socket preparation using manufacturer's recommended drills together with successive osteotome use (proposed by Summers), taking into consideration requested implant diameter, with weighted punches by a surgical hammer appreciating hammering tone sound, bone in the implant socket is condensed and “greenstick” fractured in the area of MS floor. Through the new implant socket grafting material is introduced and the implant is installed.

Though this method, proposed by Summers is less invasive comparative to the lateral approach it has some aggressive and traumatic elements such as mucoperiosteal flap rising, successive implant socket bone condensation by the osteotomes and bone collecting from other sectors for sinus floor elevation. It has been demonstrated that bone condensation with osteotomes has negative influence on implants' osseointegration [18, 19] and flap elevation is followed by increased postoperative morbidity and cortical peri-implant bone resorption [20]. Regardless the grafting materials, they essentially increases the treatment costs (despite the origin) [21].

The viability of MS floor elevation proposed by Summers R. is intense discussed in specialty literature. Levine R. *et al.* [22] reports that 5 (11.1%) from 45 dental implants installed by this technique failed in bone integration period, before taking function. Drouhet G. and Missika P. [23] report that 7 (6.5%) from 108 implants failed. At the second stages authors mention a bone resorption in implant neck area – an average of 1.85 mm. The failures mentioned above had not been discussed by their authors. The possibility to be connected to aggressive factors (flap elevation and bone condensation) is high.

It is important to mention that specialists that use crestal

1,85 mm. Eșecurile, care au avut loc, autorii sus-menționați nu le-au comentat. Probabilitatea că ele sunt în legătură directă cu efectele nocive ale factorilor agresivi (decolarea lambourilor și condensarea laterală) evidențiată este mare.

De menționat că, până la momentul actual, medicii care practică elevația planșeului SM prin abord crestal, pun în evidență apofiza alveolară prin decolarea lambourilor mucoperiostale, utilizează diverse materiale osteoplaste, „condensează” osul adiacent locașului forat pentru instalarea implantului [24].

Luând în considerație dezavantajele metodei de elevație a planșeului SM prin acces lateral, precum și a tehnicii Summers, de către noi a fost elaborată și implementată în practică o metodă nouă, miniinvazivă, de instalare a implantelor dentare prin abord crestal, cu fracturarea în „lemn verde” a planșeului SM, fără condensarea laterală a pereților neoalveolei, fără decolarea lambourilor mucoperiostale și fără utilizarea materialelor de grefare [1]. Scopul studiului a fost evaluarea la distanță a succesului tratamentului și a evoluției osului periimplantar intrasinusal la instalarea implantelor prin metoda SLCr elaborată.

Material și metode

A fost analizată, retrospectiv, baza de date a pacienților cu edentații în sectoarele posterioare atrofiate ale maxilei, reabilitați implanto-protetic în instituțiile de activitate a autorilor, între lunile ianuarie 2008 și decembrie 2014.

Criteriile de includere a pacienților în studiu au fost:

- ◆ doleanțele pacientului de a-și restabili integritatea arcaei dentare;
- ◆ sinusul maxilar – fără semne de schimbări patologice;
- ◆ ORS cu înălțime de 4-8 mm;
- ◆ acordul pacientului pentru efectuarea intervenției de acest gen;
- ◆ absența contraindicațiilor (locale și generale), acceptate în implantologia orală.

Metode de investigație

Au fost utilizate implantele dentare (*Alpha Bio*, Israel), destinate pentru instalarea în două ședințe chirurgicale. Implantele au fost instalate conform metodei miniinvazive elaborate [1]. Pe OPG, având drept „etalon” parametrii cunoscuți ai implantelor instalate, prin intermediul metodei de măsurare elaborate [25], pe parcursul studiului, a fost apreciată înălțimea ORS, înălțimea noului os format și evoluția lui. În așa mod, a fost evaluat și osul periimplantar la creasta alveolară. Evoluția osului periimplantar intrasinusal a fost studiată prin aprecierea indicelui de remodelare (IR), descris de Bragger U. cu colab. [26]. În așa mod, osul intrasinusal nou-format a fost studiat la 92 de implantate, la care calitatea OPG permitea efectuarea studiilor respective. Monitorizarea a fost efectuată prin studiul comparativ al imaginilor pe OPG, obținute după instalarea implantelor, la a doua etapă chirurgicală (92 de implantate) și, la o parte din ele, la vizitele de control, pe parcursul funcționării implantelor (peste 1 an – la 30, peste 2 ani – la 26, și peste 3 – la 19 implantate).

approach for MS bone grafting expose the alveolar process by rising mucoperiostal flap from the subjacent bone, use different grafting materials, condense the bone adjacent to implant site for its placement [24].

Taking in consideration lateral access for MS bone grafting and Summers methods disadvantages, we proposed a new minimally invasive method of dental implants installation through crestal approach without mucoperiostal flap rising and without use of bone grafting materials and without lateral implant socket condensation [1]. *The aim* of the study was to evaluate treatment success and intrasinusal peri-implant bone evolution in time after CrSL and implant placement by the proposed method.

Material and methods

The database of patients, who came into authors' offices from January 2008 and December 2014 with maxillary posterior edentulous areas and had implant-prosthetic rehabilitation, has been retrospectively analyzed.

Inclusion criteria were:

- ◆ patients' wish to restore the integrity of dental arch by means of dental implants;
- ◆ MS without pathological signs;
- ◆ SRB of 4-8 mm;
- ◆ patients' consent for this type of intervention;
- ◆ absence of contraindications (local and general) to sinus floor elevation and implant placement.

Investigation methods

Alpha-Bio (Israel) dental implants for two stage implant placement had been used. Implants were inserted according to the elaborated minimally invasive method [1]. Analysis of RBH, newly formed bone and its evolution was performed on OPG's made after implant insertion according to the elaborated method [25] using as a reference the known sizes of implants. Peri-implant crestal bone was evaluated in the same manner. Intrasinusal bone evolution was studied by appreciating the remodeling index (RI) described by Bragger U. *et. al.* [26]. Thus, the newly formed bone was studied in 92 implants which OPG quality allowed the according studies to be done. Follow-up was done by comparative analysis of OPG's obtained after implant placement, at the second stage surgery (92 implants) and for some of them during the functioning period (after one year – in 30 implants, after 2 years – 26, after 3 years – 19).

The method of maxillary sinus floor elevation and implant placement

Indications, possibilities of implant-prosthetic rehabilitation and plan of implant placement were performed on radiologic examination traditionally accepted in implant dentistry. The minimum height of penetrating segment into maxillary sinus was arbitrary selected being less than 4.0 mm. Implants were selected depending on the RBH, so that the penetrating part of implant together with RBH will not be less than 8 mm.

Metoda de elevare a planșeului sinusului maxilar și instalare a implantelor

În urma examenului clinico-radiografic, tradițional acceptat în implantologia dentară, au fost stabilite indicațiile și posibilitățile reabilitării protetice ale pacienților cu utilizarea implantelor dentare endoosoase, a fost alcătuit planul de inserare al lor. De la bun început, ipotetic, a fost stabilit că implantele nu vor penetra în SM mai mult de 4 mm. Implantele au fost selectate în funcție de dimensiunile osului disponibil, cu condiția că partea lor penetrantă în SM, în sumă cu înălțimea ORS, nu va fi mai mică de 8 mm. Înălțimea osului rezidual subantral a fost determinată pe OPG, iar în 9 cazuri – prin intermediul tomografiei cu fascicol conic (CBCT). La absența CBCT, lățimea (grosimea) era apreciată vizual, luând în considerație grosimea gingiei, determinată cu sonda parodontală (după anestezie). Au fost inserate implantate cu diametrul maximal posibil, cu condiția că ele vor fi înconjurate de os cu grosimea nu mai mică de 2 mm. Implantate cu diametrul mai mic de 3,75 mm n-au fost utilizate.

După efectuarea anesteziei prin infiltrație (pe versantul vestibular și pe cel palatin), la coama apofizei alveolare, în locurile destinate pentru instalarea implantelor, cu freza pilot (spadă), transgingival, fără decolarea lambourilor mucoperiostale, a fost forată corticala. În continuare, cu frezele sistemului respectiv, forarea era efectuată la turații reduse (400-600 rotații pe minut), până la apariția senzației de vibrație, semn că freza este în contact cu corticala planșeului SM. Aprofundarea în continuare a frezei este inadmisibilă. În timpul forării, a fost apreciată densitatea osului (după Misch C.), fapt luat în considerație la aprecierea necesității subpreparării locașului pentru obținerea stabilității primare a implantului. În cazurile de ORS cu densitatea gr. IV, forarea a fost finalizată cu omiterea ultimei freze din protocolul recomandat de producător. După finalizarea forării „nealveolei”, cu osteotomul concav, diametrul la partea activă a căruia era mai mic cu 1,0-1,2 mm decât diametrul platformei implantului (pentru evitarea condensării laterale), prin lovituri dozate cu ciocanul, era fracturat planșeul SM. Despre acest fapt mărturisirea atenuarea sunetului emis la ciocănire. Deci, planșeul SM era fracturat numai pe un sector limitat, fără avansarea osteotomului în sinus, fără condensarea laterală a osului rezidual, evitând, în așa mod, trauma suplimentară a „nealveolei” și micșorând riscul perforației membranei sinusale. Pentru aprecierea integrității membranei Schneideriene, era efectuată proba Valsalva. În cazul când proba era negativă, după umplerea spontană a nealveolei cu sânge, prin mișcări blânde, era înfiletat implantul. Prezența sângelui în nealveolă era obligatorie, cu speranța că în momentul înfiletării implantului va fi obținut un efect hidraulic și elevația membranei cu fragmentele de os va fi mai puțin agresivă. Am considerat că, în așa mod, se micșorează probabilitatea perforației și a detașării de la ea a fragmentelor de os elevate. Când proba Valsalva era pozitivă, se instala un implant cu o lungime mai mică (decât cea preconizată). Înălțimea ORS, apreciată preoperator, era verificată în timpul forării și fracturării planșeului cu osteotomul, luând în considerație gradațiile de pe aceste instrumente în timpul manevrării cu ele. Deoarece inserarea implantului era efectuată fără crearea lambourilor muco-periostale, era luată în

RBH was appreciated on OPG, and in 9 cases on CBCT (cone beam computed tomography). In cases when CBCT was missing, the width was visually appreciated by taking into account the gingival thickness, measured with periodontal probe (after anesthesia). The largest possible implants were placed with the condition that they will be surrounded by bone with minimal thickness of 2 mm. Implants with diameter less than 3.75 mm had not been used.

After infiltrative anesthesia on both sides of alveolar process in the interest region a pilot drill (spade) was used for transgingival corticotomy without rising mucoperiosteal flap. Using the drills from the selected dental implants system on low RPM (400-600 RPM), socket preparation was continued before a slight vibration on the hand piece appeared – a sign that the drill apex reached the cortical layer of the floor of the MS. Further drill advancement was not performed. During drill advancement, bone density was appreciated (Misch C.) to determine further drilling protocol regarding omitting a drill diameter to improve primary implant stability. In cases of grade IV of RBH, drilling was finalized omitting the last size drill, according to the manufacture protocol. After implant socket preparation, using an osteotome with its apex diameter less (1.0-1.2 mm) than the implant platform (in order to avoid lateral condensation) with slight hammer punches, the floor of the MS was fractured, and the sound of the punches was attenuated after MS floor fracture. Hence the sinus floor was fractured in limited area without osteotome propulsion into sinus or grafting material, thus avoiding the additional trauma to implant socket and decreasing the risk of membrane perforation. In order to appreciate the Schneiderian membrane integrity, Valsalva maneuver was performed. In case of negative Valsalva maneuver, after physiological blood clot formation, dental implant was installed. Blood clot presence is essential since hydraulic pressure during implant advancement pushes bone fragments with the MS membrane. Thus we considered that this will decrease the possibility of membrane perforation and detachment of bone fragments.

In cases with a positive Valsalva maneuver, a shorter implant than planned was inserted. Residual bone height determined preoperatively is verified during socket drilling and during MS floor fracture, by the aid of drills and osteotomes gradations. As implant installation is performed flapless, gingiva thickness must be considered. It could be determined on OPG (a gentle shadow on the alveolar ridge), during pilot drilling, or with a periodontal probe. Insertion implant torque (N/cm) was appreciated with a torque wrench. If at the same stage, two or more nearside implants are installed, implant insertion is performed after all sockets are drilled and MS floor fractured in all of them (Figure 1).

After insertion at the residual bone level, further insertion is performed intermittently – half rotation for each of them until planned insertion depth is reached. Thereby MS membrane perforation risk is reduced (according to authors' opinion). Implants were installed on the cortical level. In cases of gingiva was 3 mm and thicker implants shoulder were locali-

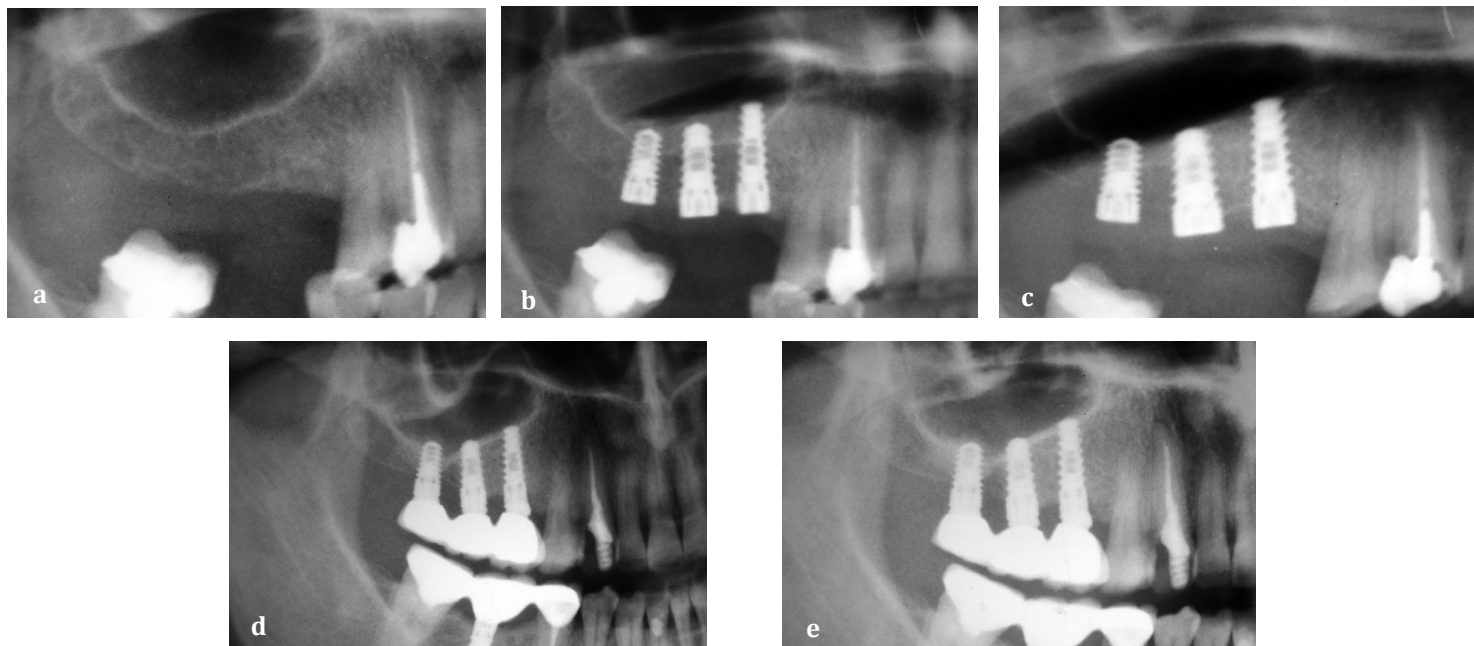


Fig. 1 F, 48 de ani. Absența dinților: 15, 16, 17, 18. **a.** Fragment din OPG preoperatoriu. Înălțimea osului rezidual subantral la d. 15 – 8,5 mm; la 16 – 6,3 mm; la 17 – 4,9 mm. **b.** Fragment din OPG postoperatoriu. Prin metoda elaborată – instalate 3 implante. La d. 15 – 4,2-11,5 mm, la 16 – 4,2-10,0 mm și la 17 – 4,2-8,0 mm. Opacitate care acoperă implantele penetrante în SM. Indicele de remodelare gr. I. **c.** Fragment din OPG peste 4 luni. Opacitatea s-a micșorat în înălțime, a devenit mai intensă și s-a egalat cu cea a osului nativ; se apreciază numai unele fragmente mici de corticală a planșeului SM. Indicele de remodelare – gr. II. **d.** Fragment din OPG la 1 an după încărcarea funcțională. Indicele de remodelare – gr. IV. Os nou-format intrasinusal la toate implantele cu înălțimea de la 0,62 mm până la 3,02 mm. **e.** Fragment din OPG la 2 ani după încărcarea funcțională. Osul periimplantar intrasinusal – stabil. Indicele de remodelare – gr. IV.

Fig. 1 F, 48 y.o. Absent teeth: 15, 16, 17, 18. **a.** Preoperative OPG fragments. RBH at tooth 15 – 8.5 mm, 16 – 6.4 mm, 17 – 4.9 mm. **b.** Postoperative OPG fragment. Three implants installed by the proposed method. At tooth 15 – 4.2-11.5 mm implant, 16 – 4.2-10.0 mm, and tooth 17 – 4.2-8.0 mm implant. Opacity that covers implant apices which penetrate into maxillary sinus. First degree of remodeling index. **c.** OPG fragment after 4 months. Opacity decreased in height, became denser and equal with the native bone, only small pieces of sinus floor cortical bone are noticed. Second degree remodeling index. **d.** OPG fragment after one year of functional loading. Fourth degree remodeling index. Newly formed intrasinus periimplant bone around implant was 0.62 – 3.02 mm in height. **e.** OPG fragment after 2 years of functional loading. Intrasinus periimplant bone stable. Fourth degree remodeling index.

considerație și grosimea gingiei. Ea a fost determinată pe OPG (umbră fină deasupra coamei apofizei alveolare), în timpul penetrării gingiei cu freza „pilot” sau cu sonda parodontală. Forța de inserare definitivă a implantului (*insertion torque* – N/cm), a fost apreciată prin intermediul cheii dinamometrice. Dacă în aceeași ședință erau instalate două sau mai multe implante limitrofe, atunci ele erau inserate intermitent, după forarea tuturor neoalveolelor și fracturarea planșeului SM (Figura 1).

După înfiletarea implantelor la lungimea ORS, în continuare, înserarea lor era făcută intermitent, câte una la fiecare, până la jumătate de turație, atingerea lungimii determinate preoperator. Astfel (în opinia autorilor), era micșorată probabilitatea perforării membranei sinusale. Implantele au fost instalate în așa mod, încât platforma să fie situată la nivelul suprafeței osului cortical. În cazurile când gingia avea o grosime mai mare de 3 mm, umerii implantelor au fost situați supracortical, însă intragingival. Acest moment era controlat prin miniplagă, vizual, sau cu ajutorul unui ac bont. Prin lavaj cu unul dintre antiseptice, din cavitatea internă a implantului erau eliminate resturile de sânge și, apoi, înfiletat șurubul de acoperire.

Operația era considerată finalizată atunci, când minipla-

zed supracortical, but intragingival. In that cases, implant insertion depth was visually or instrumentally (periodontal probe) controlled. After implant platform lavage with antiseptic solution, cover screw was installed.

Implant installation was considered resumed after spontaneous blood fulfillment of the gingival access with clot formation. The healing of mini-wound was by secondary intention. After implant installation, OPG was performed.

At the *second stage surgery* (after 6.3 ± 2.6 months), the implants were uncovered with mini-incisions, the gingiva displaced with care, cover screw removed, the space inside implant was treated with antiseptics (Chlorhexidine 0.2%), healing abutment placed and implant stability appreciated. The prosthetic treatment was initiated after complete gingival healing (2-3 weeks).

Statistical analysis

Statistical analysis was based on mean, standard error and deviation values, Student paired t test and Pearson correlation analysis.

ga gingivală se umplea spontan cu sânge și demara formarea cheagului sangvin. Miniplăgile gingivale s-au vindecat *per secundam intenționem*. După instalarea implantelor, era efectuat controlul radiografic – OPG.

La a doua ședință (peste 6,3±2,6 luni), platformele implantelor au fost descoperite prin miniincizii, gingia deplasată cu blândețe, înlăturat șurubul de acoperire, spațiul intrainplantar prelucrat cu antiseptici (lavaj cu sol. clorhexidină biglucolat 0,2%), instalat conformatorul de gingie, apreciată stabilitatea implantului. După vindecarea definitivă a gingiei periimplantare (2-3 săptămâni), era inițiat tratamentul protetic.

Analiza statistică

A fost efectuată în baza valorilor medii, deviației și erorii standard. Aplicat testul t-Student pereche, analiza corelației Pearson.

Rezultate

Principalele întrebări studiate referitor la viabilitatea și eficacitatea aplicării în practică a metodei elaborate, bazate pe analiza rezultatelor obținute, au fost:

- evoluția imediat postoperatorie și a perioadei de vindecare;
- osteointegrarea implantelor;
- formarea noului os periimplantar intrasinusal și evaluarea lui după punerea implantelor în funcție;
- starea osului creștal periimplantar;
- complicațiile și profilaxia lor;
- succesul tratamentului la distanță.

Evoluția imediat postoperatorie și a perioadei de vindecare

Evoluția imediat postoperatorie și a perioadei de vindecare fost monitorizată la 214 de implante. Repartizarea implantelor conform dimensiunilor și localizării, este redată în Tabelul 1.

Analiza implanturilor în funcție de dintele substituit a demonstrat că, cel mai des, ele au fost instalate în locul primilor molari și pemolarilor secunzi (Figura 2).

Results

Main issues studied in the viability of this method and its practical implementation were:

- immediate postoperative evolution and during the healing period;
- implant bone integration;
- intrasinusal peri-implant bone formation and its evaluation after implant loading;
- peri-implant bone evolution at the bone crest;
- and their prophylaxis;
- long-term success evaluation.

Immediate postoperative and recovery period evolution

Immediate postoperative evolution and during the healing period was monitored in 214 implants. The implants distribution according to dimensions and localization is shown in Table 1.

Analysis according to implant localization showed that most common insertion site was first molar and second premolar (Figure 2).

Postoperative edema was insignificant and appreciated only around the gingival mini-wound being absent on the slopes of alveolar processes. Pain syndrome was merely pronounced postoperatively, and usually was disappearing in the second day after surgery. Patient took painkillers only in the first day (1-2 doses *per os*).

Gingival mini-wounds healed by secondary intention during 7-10 days, implants being fully covered by gingiva. Inside the gums, above the implants, a small cone shaped deepening appeared, which served as a landmark for finding of the implant at the second step. Small bloody nasal discharge were present in 12 patients during the 1-2 days after the intervention, but during as well as in the long-term period, no signs MS inflammation were attested.

Four implants (1.86%) from 214 installed by the proposed method failed in the healing period. In one case – two months

Tabelul 1. Repartizarea implanturilor după dimensiuni și localizare.

Table 1. Implants distribution, according to dimensions and localization.

L, mm L, mm	D, mm D, mm	Localizarea implanturilor (dinții pierduți) Localization of implants (lost teeth)								Total
		17	16	15	14	2	25	26	27	
11,5	3,75	-	3	2	5	4	3	1	-	18
	4,2	2	3	4	3	3	6	2	2	25
	5,0	2	4	1	-	-	3	9	-	19
10	3,75	1	6	4	1	1	3	6	1	23
	4,2	3	10	9	2	4	5	7	3	43
	5,0	1	4	2	-	-	3	8	1	19
8	3,75	-	6	7	4	-	2	5	-	24
	4,2	2	10	4	-	-	1	9	5	31
	5,0	-	2	-	-	-	1	8	1	12
Total, implanturi Total, implants		11	48	33	15	12	27	55	13	214

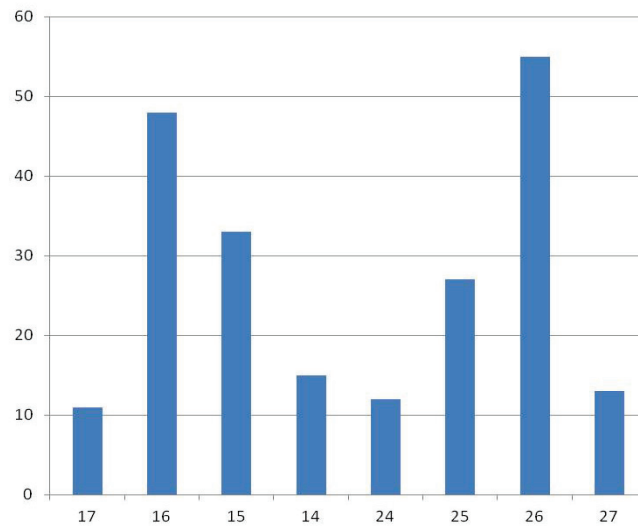


Fig. 2 Distribuția implanturilor în funcție de localizare (conform dinților substituiți).

Fig. 2 Number of implants according to localization (substituted teeth).

Edemul postoperator era nesemnificativ și se aprecia numai în jurul miniplăgii gingivale, lipsind pe versantele apofizei alveolare și în regiunile învecinate. Sindromul algic postoperator era slab pronunțat și, de regulă, dispărea a doua zi după operație. Analgezicele pacienții au primit (1-2 doze *per os*) numai în prima zi.

Miniplăgile gingivale în timp de 7-10 zile s-au vindecat *per secundam*, implantele fiind complet acoperite cu gingie. În gingie, deasupra implantelor, se forma o mică aprofundare sub formă de pâlnie, care prezenta un reper pentru descoperirea implantului la a doua etapă. Eliminări sangvinolente nazale neînsemnate au fost atestate în primile 2 zile după operație la 12 pacienți, însă pe parcursul perioadei de vindecare, precum și la distanță, procese inflamatorii în SM n-au fost înregistrate.

Din cele 214 implantate instalate după metoda descrisă, în perioada de vindecare patru au eșuat. Într-un caz – la două luni după instalare, în două – la o lună: deasupra implantelor s-au format abcese de dimensiuni mici. La deschiderea microabceselor a fost constatată o mobilitate evidentă a implantelor și ele au fost înlăturate. Eșecul implantului al patrulea a fost constat la a doua etapă chirurgicală. Gingia care-l acoperea era fără semne de inflamație, însă implantul era mobil și înconjurat de țesut de granulație.

La a doua etapă chirurgicală a fost depistată descoperirea spontană (dehiscentă) a 13 implantate. În 9 cazuri, ea s-a dezvoltat asimptomatic (indolor), în 4 – în sectorul implantelor respective, pacienții au avut senzații de dureri săcâitoare, slab pronunțate. La examenul obiectiv, deasupra implantelor, se aprecia o gingie subțire, cu defect, prin care era vizibil șurubul de acoperire, fără eliminări purulente. Țesuturile înconjurătoare erau cianotice, la palpare – indolore.

Osteointegrarea implantelor

Pentru aprecierea osteointegrării implantelor și menținerea ei în timp, înainte de a doua etapă chirurgicală și anual, după protezare, era repetată OPG sau radiograma retroal-

postoperative, în două cazuri – în primul lunar, microabscesele erau în vedere deasupra implantelor. În timpul deschiderii absceselor mobilitatea implantelor a fost demonstrată, și acestea au fost înlăturate. Eșecul implantului al patrulea a fost determinat în timpul expunerii sale în a doua etapă chirurgicală. Deși implantul prezenta mobilitate și țesut granular în jurul lui, gingia peri-implant nu prezenta niciun semn de inflamație clinică.

În timpul perioadei de vindecare spontană (dehiscentă) implantul a fost expus în 13 cazuri. În 9 cazuri a trecut fără niciun sindrom de durere, 4 pacienți au avut dureri ușoare peri-implant. În timpul inspecției, șurubul de acoperire putea fi vizual determinat prin gingia subțire, nu a fost determinat. Țesuturile peri-implant erau cianotice și durerea nu a fost determinată la palpare.

Implant osseointegration

În scopul aprecierii implant osseointegrării și monitorizării în timp, înainte de a doua etapă chirurgicală și anual, după încărcarea OPG sau radiografiile retroalveolare au fost efectuate. A doua etapă chirurgicală a fost efectuată la 4-8 luni (6.3 ± 2.6 luni) după inserarea implantului. Osteointegrarea a fost apreciată în funcție de indicii acceptați în ortodontologie [2, 3]. Doar implanturile care erau stabile la percusie (fără radiolucență în jurul sau niciun semn de durere și inflamație) puteau fi considerate integrate osseointegrat. La unele implanturi, după conectarea abutmentului, stabilitatea biologică primară a fost apreciată folosind „Periotest” (Siemens, Germania) (Tabelă 2). În unele cazuri, în timpul aprecierii stabilității, în plus față de dispozitivul menționat, măsurătorile deasupra dispozitivului menționat, valorile de la 0-8 indicau implanturile integrate osseointegrat.

Doisprezece și douăzeci și două implanturi (98.13%), din 214, au fost evaluate în timpul a doua etapă chirurgicală (inclusiv 13 cu rănă

Tabelul 2. Valorile periotestului, dimensiunile și localizarea implantelor.
Table 2. Periotest values, dimensions and localization of implants.

D, mm	L, mm	Valorile periotestului Periotest values							
	11,5	-4	-	-	-4	-5	-	-4-4-5	-
5,0	10,0	-	-4-2-3	-5-5-5	-4	-	-4-5-4-7-4-4	-6-6-7	-
	8,0	-	-3	-	-	-	-	-4-4-5	-
	11,5	-5	-5-5-6-5	-4-6-5	-4-6	-5-6-3	-7-4-5-7-6-4	-6-2-4	-
4,2	10,0	-7-7	-5-4-5-5	-4-5-5-3	-	-	-5-4-4	0-4-6	-5-4
	8,0	-	-	-5	-	-	-2-3	-	-
	11,5	-	-2-3	0-6-6	-6	-	-3-4	-	-
3,75	10,0	-	-	-2-5	-	-	-	-	-
	8,0	-5	-	-	-	-	-	-4-5	-
Localizarea implantelor Implants localization		17	16	15	14	24	25	26	27
Total, implantate (n=82) Total, implants (n=82)		5	14	16	5	4	19	17	2

veolară. A doua etapă chirurgicală a fost efectuată peste 4-8 (6,3±2,6 luni) după inserarea implantelor. Osteointegrarea implantelor era apreciată conform indicilor acceptați în implantologia dentară [2, 3]. Osteointegrate au fost considerate implantele care erau stabile și la percuție emiteau un sunet sonor, în jurul lor nu era radiotransparență, lipseau durerile și semnele de inflamație. După instalarea conformatoarelor de gingie, la o parte din implantate, cu aparatul „Periotest” (Siemens, Germania), a fost apreciată stabilitatea biologică (Tabelul 2). În cazurile când era apreciată și stabilitatea implantelor cu aparatul menționat, la determinarea osteointegrării lor, suplimentar, au fost luate în considerație valorile periotestului. Implantele cu valori în diapazonul „0-8” erau considerate osteointegrate.

Din 214 implantate instalate, 210 (98,13%) au fost evaluate la a doua etapă (inclusiv, cele 13 cu dehiscentă gingivală), care clinic și radiografic au fost apreciate ca osteointegrate.

Formarea noului os periimplantar intrasinusal și evaluarea lui după punerea implantelor în funcție

La instalarea prin abord creștal a implantelor dentare endoosoase, în sectoarele posterioare atrofiate ale maxilei, formarea și conservarea osului periimplantar intrasinusal, precum și a celui de la creșta apofizei alveolare, sunt elementele cardinale pentru obținerea succesului scontat.

Imaginea radiografică imediat după inserarea implantelor

Postoperatoriu, pe OPG se aprecia o opacitate, sediul căreia era dictat de numărul de implantate instalate, lungimea segmentului implantelor penetrant în SM, precum și de condițiile anatomice în fiecare caz concret. În edentațiile pluridentare, ea se extindea la distanță de segmentul implantelor penetrante în SM, acoperirea apexul implantelor și repeta conturul planșei (Figura 1a, 1b). În cele unidentare, ea era limitată de pe-

dehiscență) were clinically and radiological appreciated as bone integrated.

Peri-implant intrasinusal bone formation and its evaluation after implant loading.

Intrasinusal peri-implant bone organization together with alveolar crest bone preservation are basic elements for an anticipated successful treatment through the proposed method at patients with atrophied posterior maxilla.

Radiographic picture immediately after implant installation

RG opacity was determined on postoperative OPG topographically defined by the number of installed implants, length of segment that is formed by implants that penetrate into MS and individual anatomical peculiarities. In areas with multiple missing teeth the opacity was situated distantly from the segment that penetrated in MS, covered implants apexes and repeated the contour of the floor MS (Figure 1a, 1b). In single tooth edentulous areas, it was limited by alveolar margins of tooth alongside the defect, covered implant apex, usually getting a semioval shape depressing directed into the MS (“tent” phenomenon) (Figure 3).

The opacity height appreciated in OPG immediately postoperatively varied between 0.13 and 6.8 mm, depending on the penetration degree of implant in maxillary sinus. Fragments of different sizes from small to big were observed on its background. MS floor was clearly contoured and separated the RBH and sinus opacity (Figure 1b).

That made us think that opacity was caused by blood, bone fragments of elevated floor accumulated under the elevated membrane and partially by the membrane edema after surgery. Thus, in the space between the elevated Shneiderian membrane and original sinus floor a layer consisted of blood



Fig. 3 B, 36 de ani. Absența dintelui 25. Osul rezidual subantral – 4,82 mm. Imaginea radiografică după instalarea implantului *Alpha Bio* 5,0-8,0 mm – fenomenul de „cort”.

Fig. 3 M., 36 y.o. Tooth 25 absent. RBH – 4.82 mm. Radiological image after *Alpha-Bio* 5.0-8.0 mm implant placement – “tent” phenomenon.

reții alveolelor dinților limitrofi, acoperea apexul implantului, adeseori conturându-se ca o formațiune semiovală bombată (fenomenul de „cort”) spre interiorul SM (Figura 3).

Înălțimea opacității, apreciate pe OPG imediat postoperator, varia între 0,13 și 6,8 mm și depindea de gradul de penetrare al implantului în sinusul maxilar. Pe fundalul ei, deseori se atestau fragmente de os de diferite dimensiuni, de la mici până la mari. Corticala planșeului SM era bine conturată și separa opacitatea intrasinusală de ORS (Figura 1b).

Faptul a indus concluzia că opacitatea este cauzată de sângele acumulat sub membrana elevată, de fragmentele de os elevate de la planșeu și, parțial, de edemul membranei în rezultatul traumei. Așadar, în spațiul periimplantar, delimitat de membrana Schneideriană elevată și planșeul nativ al SM inițial, este situat un substrat alcătuit din cheag de sânge și fragmente de os (CO), în baza căruia e posibilă formarea noului os – stare ce corespunde indicelui de gradul I de remodelare a osului periimplantar intrasinusal.

Analiza măsurărilor după prima etapă:

- ◆ înălțimea osului rezidual subantral-mezial – $7,79 \pm 0,25$ mm, distal – $6,93 \pm 0,19$ mm (intervalul de valori între 2,5 mm și 9,8 mm);
- ◆ lungimea segmentului implantului ce a penetrat în SM-mezial – $2,33 \pm 0,14$ mm, distal – $2,59 \pm 0,14$ mm (intervalul de valori a variat între 0,14 mm și 5,9 mm);
- ◆ înălțimea CO-mezial – $3,69 \pm 0,15$ mm, distal – $3,95 \pm 0,13$ mm.

Imaginea radiografică la a doua etapă

Analiza OPG, efectuată la a doua etapă chirurgicală, a demonstrat că opacitatea periimplantară intrasinusală, care a fost constatată după instalarea implantelor, a devenit mai in-

clot and bone fragments (BC) is present, which is the base for new bone formation – status which corresponds to the I degree of intrasinusal peri-implant bone remodeling.

BC height after first stage:

- ◆ subantral RBH was 7.79 ± 0.25 mm mesially, 6.93 ± 0.19 mm distally (varying between 2.5 and 9.8 mm);
- ◆ the length of penetrating segment into maxillary sinus was 2.33 ± 0.14 mm mesially and 2.59 ± 0.14 mm distally (varying between 0.14 and 5.9 mm);
- ◆ the BC height was 3.69 ± 0.15 mm mesially and 3.95 ± 0.13 mm distally.

OPG analysis at the second surgical stage

OPG performed at the second stage demonstrated that Peri-implant intrasinusal opacity (that was determined immediate postoperative) became more intense and is similar to the adjacent bone. On opacity background around the penetrated in MS segment, sometimes, small consolidated bone fragments were determined. That was determined in MS floor elevation in single tooth defects as well as in multiple defects. Apices of 24 implants (26%) were completely covered by newly formed bone. In other 68 cases (74%) – bone was all around the implants without covering their apices. At this stage the native cortical plate of MS was no longer appreciated, newly formed bone merged with the residual one, RI – II degree (Figure 1c).

Analyzing the above mentioned we can conclude that on evolution and maturation of bone formed during transcristal sinus lift, besides the time passed after surgery there are other factor that have impact as well. This issue requires further studies.

tensivă, egalându-se cu cea a osului nativ. Pe fundalul acestei opacități, în jurul segmentului implantului situat în SM, uneori se evidențiau fragmente de os consolidate între ele. Aceasta avea loc la elevația planșeului, atât în defectele unidentare, cât și în cele pluridentare. Apexul a 24 (26%) de implantate era în totalitate acoperit cu os nou-format. În celelalte 68 (74%) de cazuri, el era localizat în jurul segmentului implantelor, situat în SM, neacoperind apexul lor. La această etapă, corticala nativă a planșeului SM nu se mai aprecia, osul nou-format contopindu-se cu osul rezidual, IR – gradul II (Figura 1c).

Analizând cele expuse, se poate de presupus că asupra evoluției și maturizării osului format la elevația transcrestală a planșeului SM, de rând cu timpul parcurs după operație, acționează și alți factori. Această întrebare necesită studiu în continuare.

Înălțimea osului periimplantar intrasinusal, format la a doua etapă

Măsurările efectuate au demonstrat că, osul intrasinusal nou-format mezial de implant avea o înălțime de $3,09 \pm 0,14$ mm *vis a vis* de $3,69 \pm 0,152$ mm a CO la prima etapă, iar în partea distală ea era de $3,22 \pm 0,13$ mm și, respectiv, de $3,95 \pm 0,14$ mm. Înălțimea noului os intrasinusal periimplantar a fost mai mică, comparativ cu cea a substratului din care s-a format (Figura 1b, c). Pe parcursul fazei de vindecare, a avut loc o recesie a substratului în partea mezială cu $0,59 \pm 0,09$ mm (15,98%) iar în cea distală – cu $0,72 \pm 0,09$ mm (18,22%). Așadar, înălțimea noului os format în partea mezială a constituit 84,02% din înălțimea inițială a substratului, în cea distală – 81,82%.

Imaginea radiografică a osului intrasinusal peste 1-3 ani de la punerea în funcție

În literatura accesibilă, noi n-am întâlnit informații despre evoluția la distanță a osului intrasinusal în jurul implantelor instalate prin SLCr fără lambou, fără condensarea osului cu osteotomul și fără material de augumentare. După punerea implantelor în funcție ocluzală, modificările osului periimplantar intrasinusal, după cum a fost menționat anterior, au fost studiate peste 1 an la 30 implantate, peste 2 – la 26 și peste 3 – la 19 implantate.

Imaginea radiografică (lotul de 30 implantate) peste 1 an de la încărcarea ocluzală a implantelor – corticala noului planșeu al SM a devenit mai conturată, osul periimplantar intrasinusal nou-format și cel rezidual, constituie un tot unic și este mai opac, cu rețeaua trabeculară bine pronunțată și IR gr. IV (Figura 4c).

În unele cazuri, pe fundalul opacității din jurul implantelor penetrante în SM (Figura 4a, b), se aprecia os format, care a pornit de la planșeu și de la fragmentele de os elevate la prima etapă. În aceste cazuri, apexul implantelor erau acoperite în totalitate cu os (Figura 4c, d).

Înălțimea osului rezidual înainte de instalare pentru implantate evaluate la 1 an a constituit $7,7 \pm 0,367$ mm mezial și $6,7 \pm 0,326$ mm distal. Gradul de penetrare în sinusul maxilar a fost de $2,6 \pm 0,246$ mm și $2,62 \pm 0,276$ mm, respectiv. Înălțimea CO postoperator a atins valori de $4,09 \pm 0,266$ mm și

Intrasinusal peri-implant bone height formed at the second stage

Measurements performed at the second stage showed that intrasinusal newly formed bone was mesial 3.09 ± 0.14 mm height opposite 3.69 ± 0.152 mm of blood clot height (opacity on postoperative OPG), distal 3.22 ± 0.13 mm and $3,95 \pm 0,14$ mm immediately postoperative. The newly intrasinusal peri-implant bone height was less than the substrate volume from which it was formed (Figure 1b, 1c). Hence, there was a recession during healing period of 0.59 ± 0.09 mm (15.98%) mesially and 0.72 ± 0.09 mm distally (18.22%). Thus, the newly formed bone height was 84.02% mesially from the initial height of substrate and 81.82% distally.

X-ray image of intrasinusal peri-implant bone after 1-3 years of loading

We did not find, in specialty literature, reports about long-term follow-ups of intrasinusal bone around implants installed with crestal SL. Peri-implant bone evolution after functional loading was studied after 1 year on 30 implants, after 2 years – on 26 implants, after 3 years – on 19 implants.

Radiological image 1 year after functional loading (30 implants) – new cortical layer of MS floor became more contoured, peri-implant bone, intrasinusal newly formed and residual, constitutes one entity and became more opaque with a well contoured trabecular network and remodeling RI of IV degree (Figure 4c).

In some cases, on the background of intrasinusal opacity around implants that penetrated into MS apex (Figure 4a), new bone formation was determined, that started from the MS floor, with total covering of the implant apexes (Figure 4c, d).

Bone height before implant placement was 7.7 ± 0.367 mm and 6.7 ± 0.326 mm distal. Penetration length into MS was – 2.6 ± 0.246 mm mesially, and 2.62 ± 0.276 mm distally. Intrasinusal blood clot height was – 4.09 ± 0.266 mm mesially and 4.11 ± 0.273 mm distally. After a recession of BC during the healing period of 0.73 ± 0.163 mm mesially and 0.82 ± 0.147 mm distally, the newly formed bone at the second stage surgery was 3.35 ± 0.288 mm mesially, distally – 3.28 ± 0.276 mm.

After one year of functional loading the height was: mesially 3.17 ± 0.292 mm and 3.17 ± 0.281 mm distally. Hence during the first year of loading insignificant recession occurred mesially 0.21 ± 0.129 mm (6.26%), distally – 0.16 ± 0.127 mm (4.87%). Pearson correlation analysis has shown a direct strong correlation between penetration degree into maxillary sinus and the newly formed bone height both at the end of healing period, as well as after 1 year of loading: at the second stage mesially $r^{xy}=0.8456$ and 0.8764 distally, one year after functional loading – $r^{xy}=0.869$ mesially and 0.8587 – distally.

Radiological image after 2 years

Group of 26 implants. New cortical floor of MS and peri-implant bone trabeculas are well contoured with IV degree remodeling index (Figure 4f, 5). The RBH before installation for implants with 2 years follow-up was 7.67 ± 0.499 mm me-

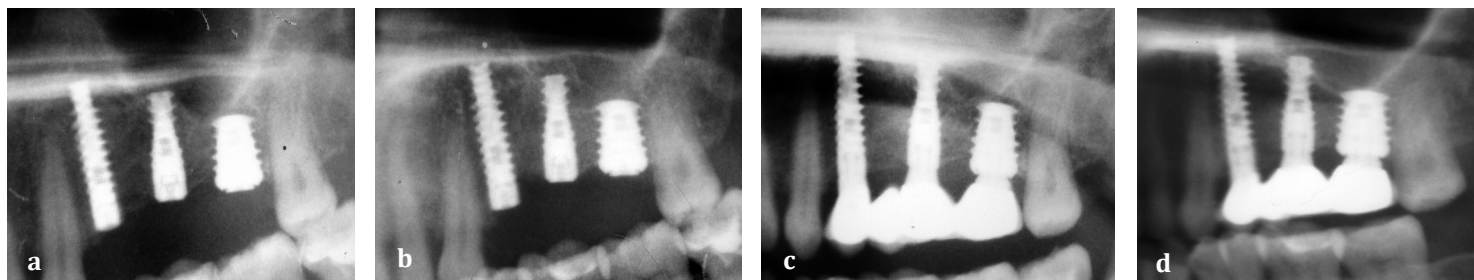


Fig. 4 F, 52 de ani. Absența d. 24, 25, 26.

a. Fragment din OPG după instalarea implantelor *Alpha Bio*, la d. 24 – 3,75-16 fără SL, la 25 – 4,2-1,5, la 26 – 5,0-8,0. Fragmente de os elevate. IR – gr. I. **b.** Fragment din OPG după 5,5 luni: recesia CO, consolidarea fragmentelor de os cu cel rezidual, IR – gr. II. **c.** Fragment din OPG – 1 an de la punerea în funcție a implantelor. Recesia osului intrasinusal cu 3,2%, corticala noului planșeu format, IR – gr. IV; **d.** Fragment din OPG – 4 ani de la punerea în funcție, apozitie de os cu 9,6%; apexul implantelor 25, 26 acoperite cu os. IR – gr. IV. Osul periimplantar stabil.

Fig. 4 F, 52 y.o. Teeth 24, 25 and 26 are absent.

a. OPG fragment after *Alpha-Bio* implant placement, at tooth 24 – 3.75-16.0 mm implant without LS, 25 – 4.2-11.5 mm, 26 – 5.0-8.0 mm implant. Elevated bone fragments. First degree remodeling index. **b.** OPG fragment after 5.5 months: BC recession, fusion of new bone with the residual one, RI 2nd degree. **c.** OPG fragment one year after functional loading: intrasinusal bone recession with 3.2%, new cortical plate of sinus floor, RI – IVth degree. **d.** OPG fragment four years of loading, 9.6% bone apposition, apices of implants 25, 26 covered with bone. RI – IVth degree. Periimplantar bone stable.

4,11±0,273 mm. După o recesiune a CO pe parcursul perioadei de vindecare de 0,73±0,163 mm mezial și 0,82±0,147 mm distal, la a doua etapă osul intrasinusal nou-format a constituit din mezial 3,35±0,288 mm, distal – 3,28±0,276 mm.

La un an după punere în funcție a fost constată mezial o înălțime de 3,17±0,292 mm, distal – 3,17±0,281 mm. Deci, pe parcursul primului an de funcție, a avut loc o recesiune neînsemnată a osului intrasinusal periimplantar, în partea mezială – 0,21±0,129 mm (6,26%), în cea distală – 0,16±0,127 mm (4,87%). Analiza corelației Pearson a reflectat o corelație directă puternică dintre gradul de penetrare a implantului și volumul osos nou-format intrasinusal atât la finele perioadei de vindecare, cât și peste 1 an postprotetic: la a 2-a etapă, mezial $r^{xy}=0,8456$ și 0,8764 distal; la 1 an postprotetic, mezial – $r^{xy}=0,869$ și 0,8587 – distal.

Imaginea radiografică peste 2 ani

Lotul de 26 de implantate. Corticala noului planșeu al SM și trabeculele osului periimplantar sunt bine conturate cu indicile de remodelare gr. IV (Figurile 4f, 5). Înălțimea osului rezidual înainte de instalare pentru implantate evaluate la 2 ani, a constituit 7,67±0,499 mm, mezial și 6,78±0,435 mm, distal. Gradul de penetrare în sinusul maxilar a fost de 1,95±0,278 mm și 2,44±0,293 mm, respectiv. Înălțimea cheagului sanguin cu fragmentele osoase postoperator a atins valori de 3,28±0,289 mm și 3,77±0,293 mm. După o recesiune a cheagului sanguin (la transformarea în os pe parcursul perioadei de vindecare) de 0,72±0,187 mm mezial și 0,7±0,146 mm distal, la a doua etapă, osul intrasinusal a constituit din mezial 2,56±0,303 mm, distal – 3,07±0,326 mm. Înălțimea osului nou-format a crescut din aspect distal nesemnificativ față de cea a osului, apreciată la a doua etapă.

La 2 ani, acești indici au fost 2,55±0,27 mm și 3,18±0,34 mm. Așadar, pe parcursul a 2 ani de funcționare a implantelor, înălțimea noului os format a atins, practic, valorile inițiale,

sial și 6.78±0.435 mm distally. Penetration degree into maxillary sinus was 1.95±0.278 mm and 2.44±0.293 mm. The height of blood clot together with fragments of bone was 3.28±0.289 mm and 3.77±0.293 mm. After the recession of blood clot of 0.72±0.187 mm mesially and 0.7±0.146 mm distally and BC transformation during the healing period, at the second stage the intrasinusal bone was mesially 2.56±0.303 mm, distally – 3.07±0.326 mm. The height of newly formed bone increased insignificantly on distal side compared the level appreciated on second stage.

At two years the values were 2.55±0.27 mm and 3.18±0.34 mm. Thus, during two years of functional loading the height of newly formed bone reached the values obtained at the second stage. Even though the values are almost equal, there has been noticed bone apposition after two years of 0.71±0.173 mm in 11 implants from mesial side and 0.57±0.141 mm in 12 implant from distal one. There have been noticed a bone atrophy of 0.57±0.102 mm mesially in 15 implants and 0.57±0.101 mm distally in 14 implants. Pearson correlation test has shown a strong direct correlation between the penetration degree into maxillary sinus and the newly formed intrasinusal bone both at the end of healing period as well as after 2 years of functional loading: at the second stage mesial $r^{xy}=0.784$ and 0.872 distally; after 2 years of prosthetic loading $r^{xy}=0.808$ mesially and 0.812 distally.

After 3 years (19 implants) cortical layer of newly MS floor is well contoured with IV degree remodeling index.

The initial RBH before implant placement (Figure 6b) for 3 years follow-up was 7.73±0.69 mm mesially and 6.69±0.50 mm distally. The penetration degree into maxillary sinus was 2.32±0.34 mm and 2.76±0.27 mm respectively. After a recession of substrate (Figure 6c) equal to 0.38±0.17 mm mesially and 0.42±0.19 mm distally during its transformation into bone, at the second stage surgery the intrasinusal bone

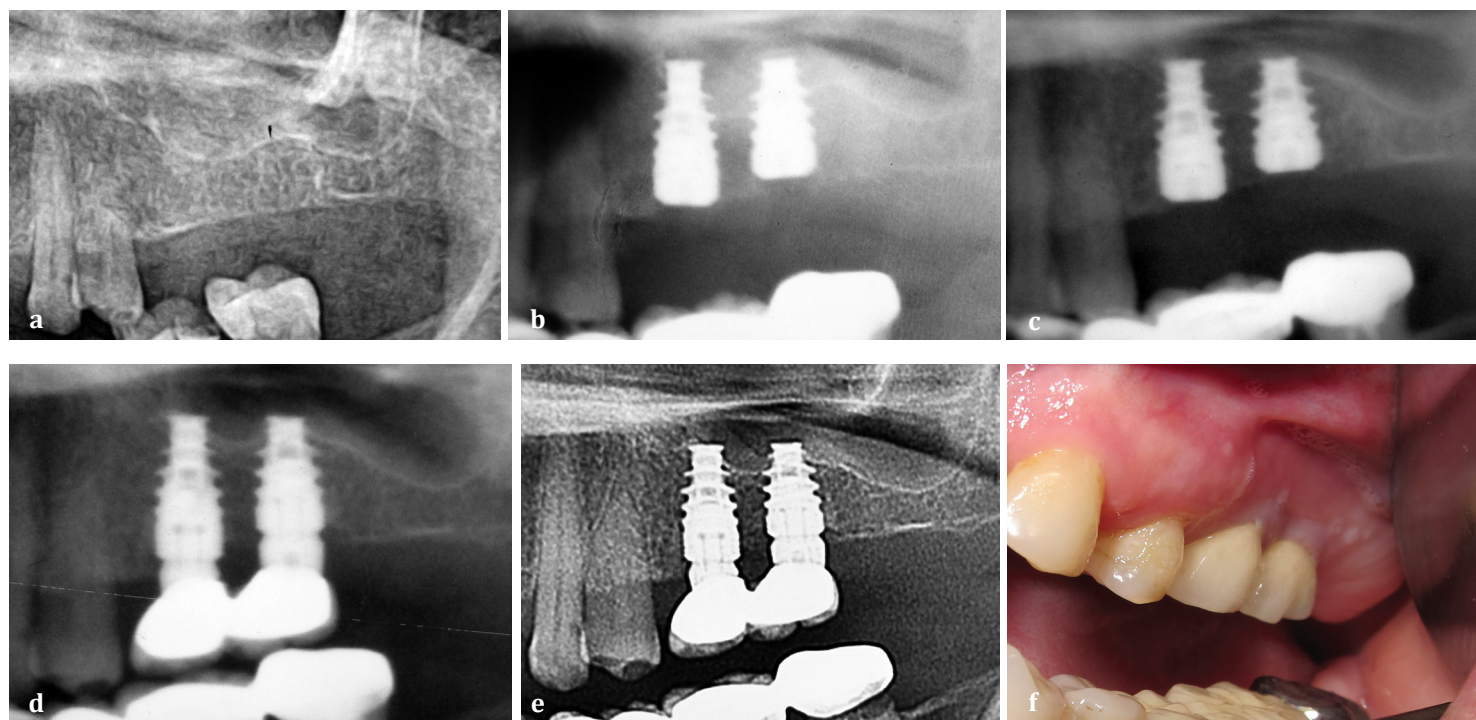


Fig. 5 F, 42 de ani. **a.** Înălțimea osului rezidual la 15 – 5,2 mm, la 16 – 3,8 mm; **b.** Fragment din OPG după instalarea implantelor: SPI 4,2 – 10 mm și 4,2 – 8 mm **c.** Fragment din OPG peste 6 luni, implantele acoperite cu os nou-format care este în curs de contopire cu cel rezidual. Înălțimea osului nou – 4,53 mm. IR – gr. II. **d.** OPG la 2 ani, recesia osului cu 0,82 mm. Osul intrasinusal nou-format – 3,2 mm, IR – gr. IV. **e.** OPG la 4 ani – osul periimplantar stabil. **f.** Construcția protetică.

Fig. 5 F, 42 y.o. **a.** RBH at tooth 15 – 5.2 mm, 16 – 3.8 mm. **b.** OPG fragment after SPI implant placement 4.2 – 10 mm and 4.2 – 8 mm. **c.** OPG fragment after 6 months, implants covered with new bone which is fusing with the residual one; the new bone height – 4.53 mm. RI – 2nd degree. **d.** OPG after two years, bone recession with 0.82 mm. The new formed intrasinusal bone – 3.2 mm, RI – IVth degree. **e.** OPG after 4 years – stable periimplant bone. **f.** Prosthetic restoration.

obținute la a 2-a etapă. În pofida faptului că valorile sunt aproximativ egale, la 11 implante din aspect mezial și 12 implante din aspect distal, a avut loc o apozitie osoasă intrasinusală pe parcursul a 2 ani de $0,71 \pm 0,173$ mm, mezial și $0,57 \pm 0,141$ mm, distal. La celelalte implante (15 mezial și 14 distal), osul intrasinusal a suferit o atrofie de $0,57 \pm 0,102$ mm și $0,57 \pm 0,101$ mm, respectiv. Analiza corelației Pearson a reflectat o corelație strânsă dintre gradul de penetrare a implantului și volumul osos nou-format intrasinusal, atât la finele perioadei de vindecare, cât și peste 2 ani postprotetic: la a 2-a etapă, mezial $r^{xy}=0,784$ și $0,872$, distal; la 2 ani postprotetic, mezial $r^{xy}=0,808$ și $0,812$, distal.

Peste trei ani (lotul de 19 implante), corticala noului planșeu al SM este bine conturată cu indicile de remodelare gr. IV.

Înălțimea inițială a osului rezidual (Figura 6a), înainte de implantare pentru implantele evaluate la 3 ani, a constituit $7,73 \pm 0,69$ mm, mezial și $6,69 \pm 0,50$ mm, distal. Gradul de penetrare în sinusului maxilar (Figura 6b) a fost de $2,32 \pm 0,34$ mm și $2,76 \pm 0,27$ mm, respectiv. Înălțimea cheagului sangvin cu fragmentele osoase postoperator a atins valori de $3,63 \pm 0,35$ mm și $4,08 \pm 0,28$ mm, respectiv. După o recesiune a substratului (Figura 6c), la transformarea lui în os pe parcursul perioadei de vindecare, de $0,38 \pm 0,17$ mm, mezial și $0,42 \pm 0,19$ mm, distal. La a doua etapă, osul intrasinusal a constituit din

was 3.24 ± 0.4 mm mesially and 3.65 ± 0.33 mm distally. These indices after 3 years were 3.4 ± 0.39 mm and 3.69 ± 0.29 mm. Pearson correlation test has shown a strong direct correlation between the penetration degree into maxillary sinus and the newly formed intrasinusal bone both at the end of healing period as well as after 3 years of functional loading: at the second stage mesially $r^{xy}=0.914$ and 0.826 distally; after 3 years $r^{xy}=0.87$ mesially and 0.74 distally.

Hence, the height on new formed bone didn't suffer essential modifications after 3 years of functioning. Despite these average values, there has been noticed a bone recession after 3 years, equal with 0.58 ± 0.17 mm mesial in 8 implants and 0.57 ± 0.14 mm distal in 11 implants. This phenomenon occurs due to maintained tendency of sinus pneumatization i.e. there are no sufficient opposing masticatory forces to interior pressure from sinus. However other 11 implants from mesial side and 8 from distal one had bone apposition (Figure 6d) equal with 0.75 ± 0.18 mm and 1.0 ± 0.31 mm. The bone apposition/resorption can be explained by the Wolf's law [10] and Frost's mechanostat theory [28]. This issue requires a separate randomized study taking into consideration other local and general factors.

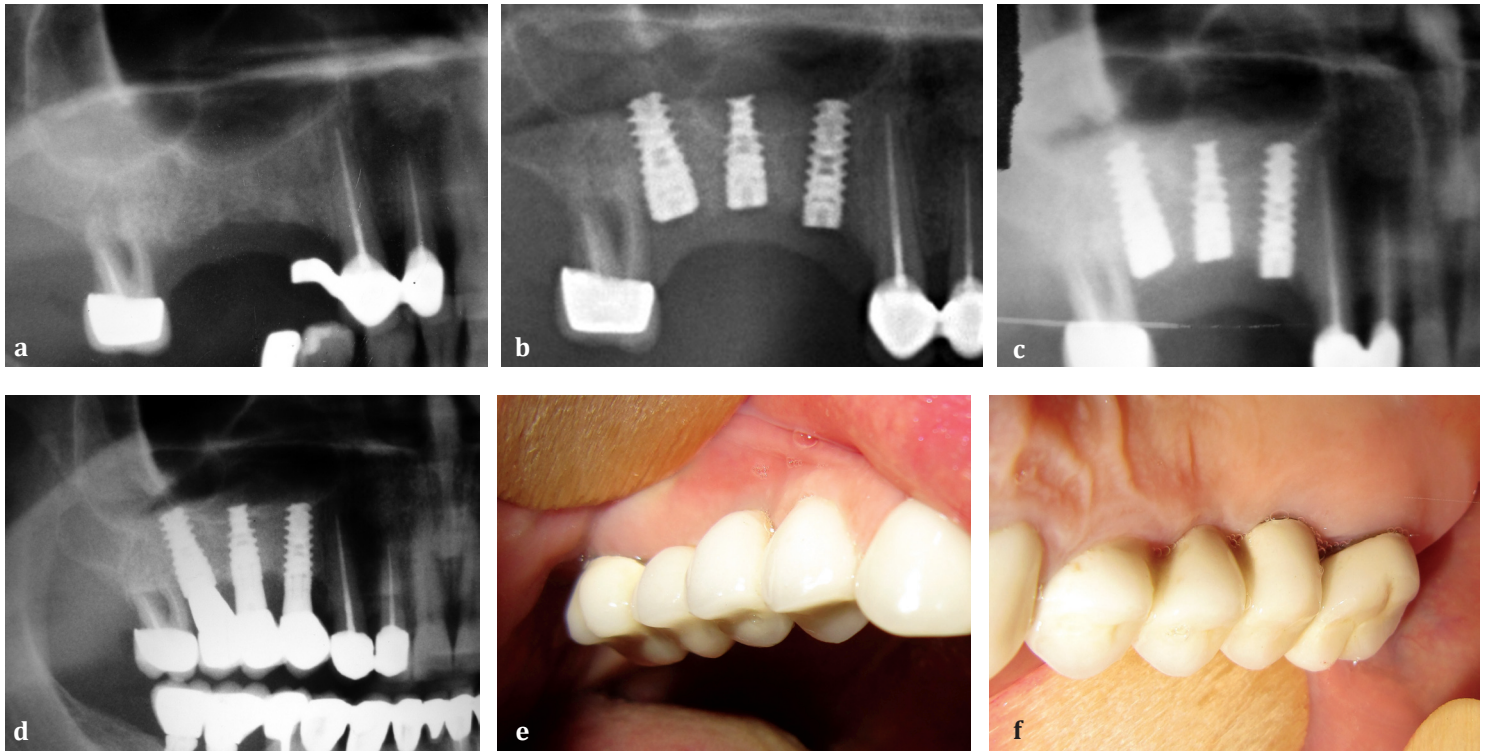


Fig. 6 F, 38 de ani. **a.** Absența d. 14, 15, 16. Înălțimea ORS: la 14 – 5,3 mm, la 15 – 4,3 mm, la 16 – 7,4 mm. **b.** Fragment din OPG după instalarea implantelor *Alpha Bio*, la d. 14 – 3,75-10, la 15 – 4,2-11,5, la 16 – 5,0-11,5. Fragmente de os elevate. IR – gr. I. **c.** Fragment din OPG după 5,5 luni: recesia CO, consolidarea fragmentelor de os cu cel rezidual, IR – gr. II. **d.** Fragment din OPG – 3 ani de la punerea în funcție a implantelor: apexul implantelor acoperite cu os; înălțimea osului nou-format intrasinusal variază între 3,1 și 5,2 mm. IR – gr. IV. **e, f.** Construcțiile protetice. Fragment din OPG – 4 ani de la punerea în funcție, apoziție de os, IR – gr. IV.

Fig. 6 F, 38 y.o. **a.** Teeth 14, 15, 16 absent. RBH at tooth 14 – 5.3 mm, 15 – 4.3 mm, 16 – 7.4 mm. **b.** OPG fragment after *Alpha-Bio* implant placement at tooth 14 – 3.75-10 mm implant, 15 – 4.2-11.5 mm, 16 – 5.0-11.5 mm. Elevated bone fragments. RI – first degree. **c.** OPG fragments after 5.5 months: BC recession, fusion of bone fragments with the residual one, RI second degree. **d.** OPG fragment 3 years after functional loading: implant apices covered with bone, the new formed bone height varies between 3.1 and 5.2 mm. RI – IVth degree. **e, f.** Prosthetic constructions.

mezial – $3,24 \pm 0,40$ mm, distal – $3,65 \pm 0,33$ mm. Acești indici la 3 ani, respectiv, au fost de $3,4 \pm 0,39$ și $3,69 \pm 0,29$ mm. Analiza corelației Pearson a reflectat o corelație strânsă dintre gradul de penetrare a implantului și volumul osos nou-format intrasinusal, atât la finele perioadei de vindecare, cât și peste 3 ani postprotetic: la a 2-a etapă mezial, $r^{xy} = 0,914$ și $0,826$, distal; la 3 ani postprotetic, mezial $r^{xy} = 0,87$ și $0,74$ – distal.

Așadar, pe parcursul a 3 ani de funcționare a implantelor, înălțimea valorilor noului os format nu au suferit modificări esențiale. În pofida acestor valori medii obținute, în grupul dat a fost observat că în jurul la 8 implantate din aspect mezial și la 11 din aspect distal, pe parcursul a trei ani, a avut loc o recesiune a osului de $0,58 \pm 0,17$ mm și $0,57 \pm 0,14$ mm, respectiv. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că tendința pneumatizării SM se menține, adică presiunii din interiorul sinusului nu-i sunt contrapuse suficiente forțe (sau, lipsesc) masticației. Totodată, la celelalte 11 implantate din aspect mezial și la 8 – distal, a avut loc o apoziție (Figura 6d) osoasă de $0,75 \pm 0,18$ mm și $1,0 \pm 0,31$ mm, respectiv. Apoziția/resorbția de os poate fi explicată prin legea lui Wolff (2010) [27] și teoria mecanostatului, descrisă de Frost (1990) [28]. Această întrebare nece-

Analysis of intrasinusal peri-implant bone formation and its evolution after functional loading

The study of X-ray image has shown that the opacity volume, appeared after implant placement by the proposed method, is decreasing during the healing period becoming more packed and is merging with the maxillary sinus floor i.e. a new intrasinusal peri-implant bone is formed. The new bone is in contact with the penetrating part of implant into MS and often covers its apex. The height of newly formed bone is 16-18% less than the height of substrate appreciated on first stage. Seeking answer to this question we started from the morpho-functional analysis of stomatognathic system. Posterior areas of maxilla have specific anatomical and physiological feature. Bone is subjected to two antagonistic forces in cases dental arches. First force is projected from inferior through teeth during mastication. The second one is projected superiorly from the MS in which the air pressure is increasing during exhalation. It is weaker than the first one but acts permanently. Nonequilibrium is created and bone modeling/remodeling occurs in physiological limits. Masticatory

sită un studiu randomizat, luând în considerație și alți factori de ordin local, precum și general.

Analiza formării osului intrasinusal periimplantar și a evoluției lui după punere în funcție

Studiul tabloului radiografic a demonstrat că opacitatea, apărută imediat după instalarea implantului prin metoda elaborată, ulterior, pe parcursul fazei de vindecare, se micșorează în volum și devine mai intensă, contopindu-se cu planșeul SM, adică are loc formarea noului os intrasinusal periimplantar. Noul os se află în contact cu segmentul penetrant în SM și, adeseori, acoperă și apexul implantului. Înălțimea noului os format este cu 16-18% mai mică în comparație cu cea a „substratului”, apreciată la prima etapă. În căutarea explicației la acest fenomen, am pornit de la analiza morfo-funcțională a aparatului stomatognat. Sectoarele posterioare ale maxilei au o particularitate anatomo-fiziologică deosebită. În cazul arcadelor dentare întregi, asupra osului apofizei alveolare acționează două forțe diametral opuse. Prima se transmite intermitent, din inferior, în timpul masticăției, prin intermediul dinților. A doua forță se transmite din superior, din SM, în care, în timpul expirației, presiunea aerului se mărește. Această forță este de o intensitate mult mai mică decât prima, însă acționează permanent. Între aceste două forțe, se instalează un echilibru și remodelarea se petrece în limită fiziologică. Cu pierderea dinților, forțele masticatorii nu se mai transmit asupra maxilarelor, remodelarea se atenuiază și, în scurt timp, demarează atrofia apofizei alveolare. Din superior continuă să acționeze presiunea sporită a aerului la expirație. În continuare, osul subantral se atrofiază atât din superior, cât și din inferior. Concomitent, sinusul maxilar se mărește în volum. Acest fenomen este numit „pneumatizarea sinusului” (Figura 7). Astfel, micșorarea înălțimii CO în perioada transformării lui în os, este influențată de presiunea ridicată a aerului în SM în timpul expirației asupra cheagului și a osului imatur nou-format.

Peste un an de la punerea în funcție a implantelor, instalate

forces are no longer transmitted to jaws with teeth loss, remodeling is diminished and shortly, alveolar bone loss occurs. Increased air pressure continues to act from superior during exhalation. Subantral bone loss is atrophied consequently from superior and inferior sides. At the same time, maxillary sinus increases its volume. This phenomenon is called “sinus pneumatization” (Figure 7). Thus, CO height reduction during its transformation into bone is influenced by the high air pressure from MS during exhalation acting on blot clot and newly immature bone.

It has been noticed that, after one year of function of implants placed by the proposed method, the bone height at this stage compared with the previous one (at the second stage) is less, mesially with 4.87%, distally with 6.26%. Hence, bone recession continued but it was 3 times less than at the previous stage. What factor/factors influenced the decrease of bone recession speed remain unclear.

After two years intrasinusal bone height became the same as at the second stage due to bone apposition. The results analysis after 3 of functioning has shown a controversial result, at some implants – resorption and in others – apposition.

Peri-implant crestal bone status

The peri-implant cortical bone evolution in implants installed through flapless CrSL and without lateral in two stages condensation of implant socket is still unstudied.

At the second stage surgery average bone resorption in anterior peri-implant side in 92 implants was 0.63 ± 0.09 mm (61 implants), in posterior side – 0.47 ± 0.05 mm (73 implants). In other cases there has been noted bone apposition from mesial and distal aspects of 0.46 ± 0.05 mm (31 implants) and 0.36 ± 0.07 mm (19 implants). This can be due to flapless implant placement. Bone loss was significant (1.3 mm; 1.6 mm and 1.8 mm) around three implants with spontaneous gingival dehiscence.

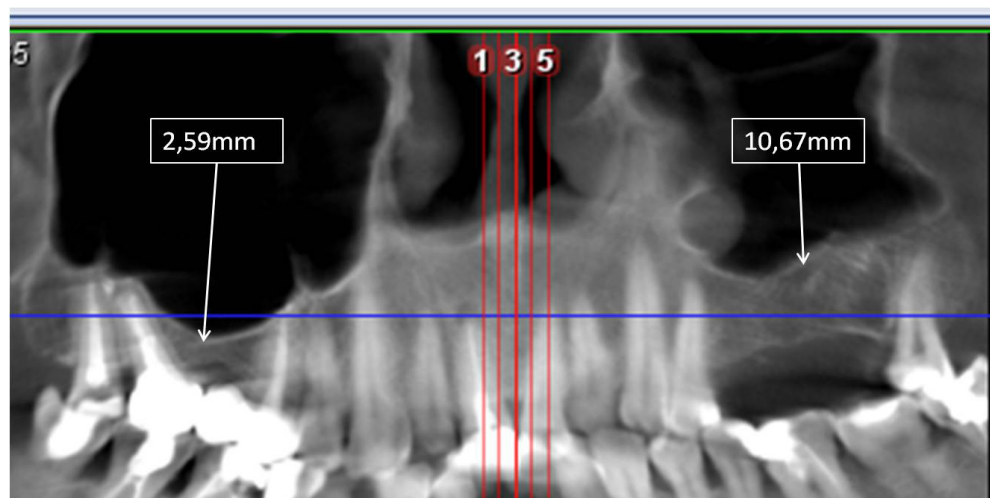


Fig. 7 B, 46 de ani. Fragment din CBCT. Dintele 16 extras 9 ani anterior, resorbție masivă a planșeului SM din superior și, mai puțin pronunțată, a apofizei alveolare; înălțimea ORS – 2,59 mm. Doi ani după extracția dinților 25, 26 – a demarat resorbția osului subantral.

Fig. 7 M, 46 years. CBCT fragment. Tooth 16 extracted 9 years ago, severe resorption of MS floor from superior and less from crestal margin, RBH height – 2.59 mm. Two years after tooth 25, 26 extractions – subantral bone resorption was noticed.

prin metoda elaborată, a fost constatat că înălțimea osului la această etapă, în comparație cu cea precedentă (de la a doua etapă), este mai mică, mezial cu 4,87%, iar distal – cu 6,26%. Deci, recesia osului a avut loc în continuare, însă ea a fost de trei ori mai mică decât la etapa precedentă. Sub influența căru/căror factori s-a micșorat viteza de recesie a osului, rămâne de stabilit.

Peste doi ani, înălțimea osului intrasinusal, în rezultatul apozității, s-a egalat cu valorile lui inițiale (de la a doua etapă). Analiza rezultatelor peste trei ani de funcționare a demonstrat un tablou controversat, la unele implantate – rezorbție, la altele – apozitie.

Starea osului crestal periimplantar

La momentul actual, este insuficient studiată evoluția osului cortical periimplantar la instalarea implantelor prin SLCr, fără decolarea lambourilor mucoperiostale și fără condensarea laterală a neoalveolei.

La a doua etapă chirurgicală, la cele 92 de implantate studiate în partea anterioară, media rezorbției osului cortical periimplantar la apofiza alveolară a fost de $0,63\pm 0,09$ mm (61 de implantate), în cea posterioară – de $0,47\pm 0,05$ mm (73 de implantate). În restul cazurilor, a fost atestată o apozitie osoasă din aspect mezial și distal de $0,46\pm 0,05$ mm (31 de implantate) și $0,36\pm 0,07$ mm (19 implantate), respectiv. Aceasta se poate datora poziționării subcorticale a implantelor. În jurul a trei implantate cu dehiscentă gingivală spontană, rezorbția osului cortical a fost semnificativă (1,3; 1,6 și 1,8 mm).

Pentru implantate evaluate la 1 an postprotetic, rezorbția osului cortical periimplantar, în perioada de vindecare, a constituit $0,60\pm 0,145$ mm, mezial și $0,59\pm 0,142$ mm, distal. Totodată, la 11 implantate din mezial și la 8 din distal, a avut loc o apozitie osoasă de $0,52\pm 0,09$ mm și, respectiv, de $0,44\pm 0,13$ mm. Peste un an după solicitarea funcțională, rezorbția osoasă a constituit: $0,79\pm 0,175$ mm și $0,38\pm 0,166$ mm. Și în acest caz, a avut loc apozitie osoasă la 10 implantate din aspect mezial ($0,63\pm 0,112$ mm) și la 19 implantate din aspect distal ($0,73\pm 0,124$ mm).

Pentru implantate evaluate la 2 ani postprotetic, rezorbția osului cortical periimplantar în perioada de vindecare a constituit $0,52\pm 0,141$ mm din mezial (pentru 15 implantate) și $0,54\pm 0,165$ mm din aspect distal (pentru 16 implantate). Celelalte implantate s-au manifestat prin apozitie osoasă de $0,37\pm 0,06$ mm, mezial și de $0,14\pm 0,053$ mm, distal. Peste 2 ani, rezorbția osului periimplantar a continuat pentru 17 implantate din aspect mezial ($0,46\pm 0,081$ mm) și 13 implantate – distal ($0,43\pm 0,137$ mm). Și pe parcursul a doi ani s-au înregistrat implantate în jurul cărora a avut loc apozitie osoasă: 10 – din aspect mezial ($0,46\pm 0,151$ mm) și 14 – din cel distal ($0,50\pm 0,077$ mm). Pentru implantate evaluate la 3 ani postprotetic, rezorbția osului cortical periimplantar în perioada de vindecare a constituit $0,48\pm 0,212$ mm, mezial (13 implantate) și $0,15\pm 0,066$ mm, distal (14 implantate). Celelalte implantate (6 mezial și 5 distal) s-au manifestat prin apozitie osoasă de $0,4\pm 0,115$ mm și, respectiv, $0,54\pm 0,193$ mm. Peste 3 ani, rezorbția osului periimplantar a constituit $0,97\pm 0,151$ mm, mezial (18 implantate) și

Peri-implant cortical bone resorption was 0.60 ± 0.145 mm mesially and 0.59 ± 0.142 mm distally from 30 implants evaluated 1 year after loading. There was noted bone apposition in 11 implants mesially and 8 implants distally 0.52 ± 0.09 mm and 0.44 ± 0.13 mm. After one year of function, the cumulative bone resorption was 0.79 ± 0.175 mm and 0.38 ± 0.166 mm. There was also bone apposition in 10 implants 0.63 ± 0.112 mm mesially and 0.73 ± 0.124 mm distally in 19 implants.

Peri-implant cortical bone resorption in implant evaluated after 2 years was 0.52 ± 0.141 mm mesially (15 implants) and 0.54 ± 0.165 mm distally (for 16 implants). Other implants had bone apposition of 0.37 ± 0.06 mm mesially and 0.14 ± 0.053 mm distally. Bone resorption continued after 2 years in 17 implants (0.46 ± 0.081 mm) mesially and in 13 implants distally (0.43 ± 0.137 mm). After two years there have also been implants with bone apposition: 10 implants mesially (0.46 ± 0.151 mm) and 14 distally (0.50 ± 0.077 mm).

For implants evaluated after 3 years of functioning, peri-implant cortical bone resorption during healing period was 0.48 ± 0.212 mm mesially (13 implants) and 0.15 ± 0.066 mm distally (14 implants). Other implants (6 mesially and 5 distally) had bone apposition of 0.4 ± 0.115 mm mesially and 0.54 ± 0.193 mm distally. The cumulative peri-implant bone resorption after 3 years was 0.97 ± 0.151 mm mesially (18 implants) and 0.53 ± 0.123 mm distally (17 implants). Bone apposition was also noted at this stage in one implant mesially and in 2 – distally.

Complications of implant placement according to the elaborated method

During implementation into practice of this method, the following specific complications were encountered in implant installation by crestal access.

Propulsion of implant into maxillary sinus. This complication occurred in two patients who were previously prosthesis wearers. In both cases the implants were installed at level of first left molars, residual bone density was IV degree.

In patient C., 52 y.o. with teeth 25, 26, 27 absent, a 3.75-10 mm implant was accidentally propelled into maxillary sinus at the level of tooth 26 (RBH – 3.8 mm). Surgery was interrupted and an x-ray performed. Opacity was noted around penetrating segments of implants 25 and 27 into MS. The implant was positioned horizontally seen on the background of this opacity. The implant surrounded by bone fragments and blood clot was noted after flap elevation and window making in the lateral maxillary sinus wall. A new implanted with a 4.2 mm diameter and the same length was inserted with 15 N/cm through the same implant socket. The postoperative period was uneventful. Osseointegration of all implants was noticed at the second stage surgery after 7 months.

The second case. Patient P., 56 y.o. Absence of premolars and molars from both sides, the patient was removable prosthesis wearer for 5 years. The 4.2-10 mm implant was propelled into MS during placement (RBH – 4.0 mm). Bone density was D4, as in the first case. An ordinary window was created in the

0,53±0,123 mm, distal (17 implante). Și la această perioadă, a fost înregistrată apozitie de os în jurul unui implant din mezial și la 2 implante, din distal.

Complicațiile la instalarea implantelor prin metoda elaborată

Pe parcursul implementării în practică a metodei, au fost întâlnite următoarele complicații specifice pentru instalarea implantelor prin acces crestal.

Propulsarea implantului în sinusul maxilar. Această complicație (accident) a fost întâlnită la doi pacienți, anterior purtători de proteze mobilizabile. În ambele cazuri, tentativele de instalare a implantelor au fost la nivelul primilor molari din stânga, osul rezidual cu densitatea gr. IV.

La pacienta C., 52 de ani, cu absența d. 25, 26, 27, în timpul înfiletării implantului cu diametrul 3,75 mm și lungimea 10 mm, la nivelul d. 26 (osul rezidual – 3,8 mm) el, accidental, a fost propulsat în SM. Intervenția chirurgicală a fost întreruptă și efectuată radiografia – OPG. Pe radiogramă a fost constatată o opacitate în jurul segmentelor implantelor de la 25 și 27 penetrante în SM. Pe fundalul acestei opacități, în poziție orizontală, se afla implantul propulsat în sinus. Intervenția chirurgicală a fost prelungită. După decolarea lamboului mucoperiostal și crearea ferestrei în peretele lateral al SM, a fost depistat implantul înconjurat de un cheag de sânge, cu fragmente mici de os, situate sub membrana integră a SM. În neoalveola creată anterior, prin care a fost propulsat implantul, a fost inserat cu o forță de 15 N/cm un implant de aceeași lungime, însă cu diametrul de 4,2 mm. Perioada postoperatorie a parcurs fără particularități. La a doua etapă chirurgicală, efectuată peste 7 luni, a fost constatată osteointegrarea tuturor celor trei implante.

Al doilea caz. *Pacienta P., 56 de ani. Absența premolarilor și molarilor din ambele părți, purtătoare de 5 ani a protezei parțial mobilizabile. Implantul, cu diametrul 4,2 mm și lungimea 10 mm, în timpul instalării la nivelul d. 16 (osului rezidual subantral – 4,0 mm), accidental a fost propulsat în sinusul maxilar. Ca și în primul caz, osul a fost cu densitatea D4. În mod tipic, a fost create o fereastră în peretele lateral al SM. Membrana decolată de la planșeu era cu o perforație de 2-3 mm lungime, a fost depistat implantul situat în poziție orizontală. Perforația membranei a fost „reparată” cu membrană rezorbabilă. În continuare, intervenția a fost finalizată după metoda SLL, cu instalarea simultană a implantelor.*

A contribuit la survenirea accidentului densitatea joasă (D4) și înălțimea mică a osului rezidual, unde a fost inserat implantul.

Perforația membranei și consecințele ei. Principalul neajuns al elevației planșeului SM prin abord crestal este că intervenția se efectuează „orb” și persistă riscul perforației membranei, cu eventuala dezvoltare a complicațiilor. Din motivul dat, această metodă nu este acceptată de către numeroși clinicieni. Frecvența acestei complicații variază între 0% și 21,4% [29]. Tetsch J. și colab. [30] au raportat după instalarea pe parcursul la 15 ani a 2190 de implante, că perforația membranei în SLCr a fost constatată în 1,42% din cazuri, pe când în SLL – în

later MS wall. Elevated membrane had a perforation of 2-3 mm length, and implant positioned horizontally. The membrane perforation was “repaired” with a resorbable membrane. The surgery further continued as a lateral sinus lift with simultaneous implant placement.

The low bone density (D4) and small RBH contributed to accident occurrence.

Membrane perforation and its consequences. The main disadvantage of transcrestal MS lift is that the elevation and grafting are performed blind and there is a risk of membrane perforation with complication occurrence. That is why this method is not accepted by many clinicians. The frequency of this complication varies between 0% and 21.4% [29]. Tetsch et al. [30] report that after the placement of 2190 implants in 15 years, the membrane perforation occurred in 1.42% of cases for CrSL and in 12.26% of cases for LSL. The risk of membrane perforation occurs during floor fracture with osteotome but it cannot be avoided during implant placement as well. The Valsalva test was considered positive if nasal bloody offs occurred in postoperative period in patients with negative initial Valsalva test. Positive intraoperative Valsalva test in our study was noted in 11 cases (5.14%) from 214 implants placed by the proposed method. When membrane perforation was noted in these cases, a shorter implant than planned was installed with the hope that under sinus pressure the margins of perforation will come in contact and spontaneous healing will take place. Patients were additionally prescribed nasal drops with vasoconstrictors. There have been notice no pathological signs on alveolar crest and inside the MS during healing period and thereafter, all implants being considered osseointegrated.

Discussion

Nowadays the minimal invasive procedures become more popular in surgery and in oral implantology as well. They are elaborated and implemented into practice for decreasing the patients' postoperative morbidity, costs, providing earlier patients' rehabilitation with similar or even better results than the classical methods. The efficacy of implementation of new methods (including the minimal-invasive ones) into practice can be appreciated on long-term results.

In the present study in order to achieve rehabilitation of 122 patients with severe atrophic edentulous maxilla, 214 two-stage dental implants were installed according to the elaborated minimally-invasive elaborated method (flapless “green-stick” fracture with osteotome, without bone condensation and grafting) [1] from which 4 (1.87%) were lost during healing period. The treatment results had been evaluated for 3 years. The survival rate of 210 implants (98.13%) after their loading was 100%. Similar results after 3 years of implant placement with CrSL without grafting materials with flap elevation and bone condensation with osteotome were reported by other authors [31, 32-34]. A recent study shows similar results after one year of flapless implant placement without grafting but with residual bone condensation [35]. It

12,26% din cazuri. Riscul de perforare a membranei persistă în momentul fracturării planșeului cu osteotomul, însă el nu poate fi exclus și în timpul înfiletării implantelor. La apariția în perioada postoperatorie la pacienții cu proba Valsalva negativă a eliminărilor sangvinolente din narina respectivă, proba a fost considerată drept pozitivă. În studiul nostru, la instalarea prin SLCr conform metodei elaborate la 214 implante, proba Valsalva pozitivă a fost atestată în 11 (5,14%) cazuri. Când perforația a fost constatată, au fost instalate implante cu o lungime mai mică decât cea preconizată, cu speranța, că sub influența presiunii sporite în sinus, se va produce colapsul membranei și marginile defectului vor veni în contact, fapt ce va facilita vindecarea spontană a plăgii. Pentru ameliorarea drenării SM, pacienților suplimentar le-au fost prescrise picături nazale, în componența cărora intrau substanțe vasoconstrictoare. Pe parcursul fazei de vindecare, precum și la examenul la distanță, semne patologice la apofiza alveolară și în sinusul maxilar n-au fost atestate, implantele fiind apreciate ca și osteointegrate.

Discuții

La momentul actual, în toate ramurile chirurgiei, inclusiv în implantologia orală, o răspândire tot mai largă o capătă procedeele miniinvasive. Ele sunt elaborate și implementate pentru diminuarea morbidității postoperatorii, reabilitarea timpurie a pacienților, micșorarea costului tratamentului și obținerea rezultatelor similare sau superioare, în comparație cu metodele clasice. Eficacitatea implementării noilor metode (inclusiv, celor miniinvasive) poate fi apreciată prin analiza rezultatelor tratamentului la distanță.

În studiul prezent, pentru reabilitarea implanto-protetică a 122 de pacienți cu atrofii în sectoarele posterioare edentate ale maxilei, conform metodei miniinvasive elaborate (fractura în „lemn verde” cu osteotomul a planșeului SM fără condensarea osului, fără decolarea lambourilor și fără grefare), au fost instalate 214 implante dentare endoosoase de stadiul doi [1], dintre care 4 (1,87%) au eșuat pe parcursul vindecării. Rezultatele tratamentului au fost evaluate pe parcursul a 3 ani. Rata supraviețuirii celor 210 (98,13%) implante integrate după punerea lor în funcție la sfârșitul perioadei de evidență, a fost de 100%. Rezultate similare, înregistrate peste 3 ani de la instalarea implantelor prin SLCr, fără utilizarea materialelor de augmentate, însă cu decolarea lambourilor mucoperiostale și condensarea laterală a osului cu osteotomul, au fost descrise de unii autori [31, 32–34]. În alt studiu recent, pe parcursul primului an de punere în funcție, a fost obținută o supraviețuire similară a implantelor instalate fără lambou și fără augmentare, însă cu condensare laterală a osului rezidual [35]. Analizând rezultatele studiilor expuse, s-a constatat că elementul comun a fost instalarea implantelor fără utilizarea materialelor de augmentare. În alt grup de studii, elevarea transcrestală a planșeului SM a fost efectuată conform metodei descrise de Summers [10] – decolarea lambourilor mucoperiostale, condensarea laterală a osului rezidual cu fracturarea planșeului SM, utilizarea materialelor de grefare. Rezultatele atestate au

has been noted that a common factor for all these studies was the implant placement with no grafting material. In another study the MS floor elevation was performed according to Summers' [10] technique with flap elevation, grafting placement and bone condensation. The obtained results were lower and varied between 87% and 99% [22, 23, 36-38]. Which of these factors or others lead to success rate decrease is still unknown.

Peri-implant bone formation has a key role in implant osseointegration. Bone healing and especially new bone formation is difficult or even impossible without an adequate vascularization [28, 39]. Carter D. and Giori N. [40] consider that one of the key factors which maintain the osteogenic differentiation of mesenchymal cells during healing period, important in implant osseointegration, is the tissue saturation with oxygen, a process linked with vascularization. The periodontal plexus and apical arterials obliterate after teeth loss and an abnormal circulation is installed (centripetal) – arterial blood stream is directed toward inside the bone from periosteal plexus [41]. The role of periosteal plexus in wound regeneration, especially of cortical bone from posterior edentulous areas, is obviously increased. It is known that 70%-100% of jaw vascularization comes from periosteum [42]. Hence, the vascularization of a sector becomes difficult after flap elevation influencing negatively on osteogenesis. It has been demonstrated that bone resorption degree in flapless placed implants is significantly less [20, 36, 43, 44]. The effect of minimally-invasive surgery has been demonstrated in this study as well. The bone resorption at the second stage in anterior side was 0.48 ± 0.21 mm and 0.15 ± 0.06 mm in posterior one, after 3 years of functioning the values were 0.97 ± 0.151 mm and 0.53 ± 0.123 mm. In a recent study with flapless CrSL and bone condensation without grafting, the resorption was 1.47 mm after 3 years [32]. According to some authors' opinion the increased resorption is due to lateral bone condensation with osteotomes. This process severely disturbs the vascularization and leads to adjacent bone loss [45].

During elaboration of his method Summers R. applied autologous bone through the implant site in order to facilitate new peri-implant bone formation [10]. Later on other materials than autologous bone were used with the same purpose [26, 28]. Similar situation occurs during LSL. The necessity of grafting material on LSL was doubted by Lundgren S. *et al.* They have shown that subantral bone formation is possible without any grafting materials i.e. based only on blood clot [46]. This idea was taken for transcrestal sinus lift [1, 47, 48].

Our results after implant placement by the proposed method has shown that bone formation takes place under two components – blood clot and bone fragments elevated from MS floor. What is the role of these components in intrasinus peri-implant bone formation, is still unknown for sure. This issue was studied to some extent on animals [49]. The space under Shneiderian membrane, elevated with lateral access, was filled with bone, autologous bone and deproteinised bovine bone (Bio-oss). It has been demonstrated histologically

fost inferioare și au variat între 99% și 87% [22, 23, 36-38]. Factorii, care au redus rata de succes, rămân, deocamdată, necunoscuți.

În osteointegrarea implantelor, rolul crucial îl are formarea osului periimplantar. Vindecarea plăgilor osoase și, îndeosebi, formarea noului os, fără o vascularizare adecvată a sectorului respectiv, este dificilă, iar uneori – imposibilă [28, 39]. Carter D. și Giori N. [40] consideră că, în perioada vindecării, unul dintre factorii principali în inițierea și menținerea diferențierii celulelor mezenchimale pe cale osteogenică, importante în osteointegrarea implantelor, este saturarea țesutului osos cu oxigen, proces dependent de vascularizarea lui. Cu pierderea dinților, plexul periodontal și arterele apicale dentare se obliterează și în sectorul respectiv se instalează o circulație sanguină anormală (centripetă) – fluxul sangvin arterial se îndreaptă din plexul periosteal în interiorul osului [41]. În această situație, rolul plexului vascular periosteal în regenerarea plăgilor osoase, îndeosebi la corticală, în sectoarele edentate, evident sporește. De menționat faptul că de la 70% până la 100% din vasele sangvine ale maxilei sunt originare din periost [42]. Deci, la decolarea lambourilor mucoperiostale, vascularizarea sectorului respectiv (pentru o anumită durată) devine dificilă, influențând negativ osteogeneza. A fost dovedit că la instalarea implantelor în diverse sectoare ale maxilarelor fără decolarea lambourilor, resorbția osului cortical periimplantar este semnificativ mai mică [20, 36, 43, 44]. Efectul miniinvaziv al chirurgiei fără lambou a fost demonstrat și în prezentul studiu. La a doua etapă chirurgicală, resorbția osului periimplantar la apofiza alveolară în partea anterioară a fost $0,48 \pm 0,21$ mm, în cea posterioară – $0,15 \pm 0,06$ mm, iar peste trei ani de la punere în funcție – respectiv, $0,97 \pm 0,151$ și $0,53 \pm 0,123$ mm. În studiul dat, la instalarea implantelor prin SLCr fără augmentare, însă cu decolarea lambourilor mucoperiostale și cu condensarea osului, la trei ani după punere în funcție, resorbția a fost de 1,47 mm [32]. Resorbția sporită a osului marginal periimplantar este considerată de către autori drept o consecință a condensării laterale cu osteotoamele. Acest procedeu traumatic dereglează sever vascularizarea și conduce la resorbția osului adiacent [45].

La elaborarea metodei de elevare a planșeului sinusului maxilar prin acces crestal, Sammers R., pentru facilitarea formării noului os periimplantar sub membrana Schneideriană elevată, prin „neoalveola” creată introducea os autogen [10]. Ulterior, cu acelaș scop, au fost folosite diverse materiale neautogene [26, 28]. Similară situație a fost și este la elevația planșeului SM prin acces lateral. Necesitatea utilizării materialelor de augmentare a fost pusă la îndoială în SLL de către Lundgren S. și colab. Ei au demonstrat că formarea osului în spațiul subantral e posibilă fără utilizarea materialelor de augmentare, adică numai în baza cheagului de sânge [46]. Acest deziderat a fost preluat la elevația planșeului prin acces crestal [1, 47, 48].

Rezultatele obținute de noi la instalarea implantelor prin metoda elaborată au demonstrat că formarea osului nou periimplantar are loc pe baza substratului format din două compo-

that the bone formed from blood clot or autologous graft becomes mature to the 5th week with a high density degree. The authors have noticed that by this term the bone clot and autologous graft volumes significantly decreased, becoming 17.3% and 57.6% from their initial volume, and after 6 months the values were 19.4% (blood clot) and 31.4% (autologous bone). Blood clot and bone fragments are present in peri-implant space between Schneiderian membrane and maxillary sinus floor in patients from our study, similar conditions to those from the experiment. Applying the data from animal studies to explain the intrasinus bone formation we found out that they had a 4 lesser bone recession for blood clot and 2.5 times for autologous bone. Hence, bone formation in patients is more active. Which factors contributes to osteogenesis in intrasinus peri-implant space? We started from the surgery method, seeking answer to this question. One or more bone fragments are detached after force application, sometimes excessive, with osteotome on a limited are. They are further displaced upper into MS with slow implant insertion motions. Bone fragments can preserve or lose the connection with periosteum (membrane) during these procedures (floor fracture, implant placement). In the first case (connection preserved) the fragments continue to be supplied with blood from internal vascularized area of Schneiderian membrane. Thus they don't lose the viability and keep their osteogenic properties, and directly contributes to intrasinus peri-implant bone formation. Situations that are missing in the above mentioned experiment on rabbits. In the second case, like in the experiment, bone fragments act as a autologous graft with osteoinductive and osteoconductive properties and is subjected to resorption. The tent phenomenon facilitates the intrasinus peri-implant bone formation in patients (Figure 3), which protects the blood clot and immature bone from increased air pressure from MS during exhale. This fact also is missing from the above discussed experiment. Further studies are required to appreciate the “destiny” and role of elevated bone fragments. What happens with the intrasinus peri-implant bone after implant loading? It is clear that forces are applied on adjacent and intrasinus newly formed bone via implant. The way of force distribution essentially differs, because implants do not have periodontal tissue which would decrease the aggressive forces. The forces are transmitted through all the implant length. First of all they act on crestal bone and decrease toward the implant apex. When the forces are not axially distributed, the crestal bone acts as a fulcrum. Thus the forces are excessively transmitted in this area as well in the opposed periapical region to fulcrum where the new peri-implant bone is. Increased air pressure acts from the maxillary sinus opposite to the masticatory on in the area of implant apex, in contrast to the crestal bone. Implant follow-up after one years has shown that intrasinus peri-implant bone already had the properties to withstand the masticatory forces by 3 fold decreasing in bone resorption. It has been demonstrated that the intrasinus peri-implant bone equaled with the initial height before loading as a result of bone apposition

nente autogene – cheagul sangvin și fragmentele de os elevate de la planșeul SM. Care este valoarea/parte a componentelor în formarea noului os intrasinusal periimplantar, deocamdată nu se cunoaște exact. Această întrebare, într-o oarecare măsură, a fost studiată în experiment pe animale [49]. La iepuri, prin procedeul de SLL, spațiul sub membrana Schneideriană elevată a fost augmentat cu sânge sau cu particule de os autogen, fie cu os bovin deproteinizat (Bio-Oss). Histologic a fost demonstrat că, osul nou-format în baza cheagului sangvin sau a osului autogen, deja la a 5-a săptămână devine matur, cu o densitate înaltă. Autorii concomitent au observat că, către acest termen, volumul cheagului sangvin și a osului autogen drastic s-a micșorat, ajungând, respectiv, la 17,3% și 57,6% din volumul lor inițial, iar peste 6 luni – respectiv, la 19,4% (cheagul sangvin) și la 31,4% (osul autogen). La pacienții din studiul actual, în spațiul periimplantar dintre membrana Schneideriană elevată și planșeul SM, se află cheagul sangvin și fragmente de os, situație similară celei din experiment. Aplicând aceste date, obținute pe animale la explicarea formării osului intrasinusal, la pacienții din studiu, am constatat că recesia la ei este mult mai mică, în comparație cu cheagul sangvin – de 4 ori, iar cu osul autogen – de 2,5 ori. Așadar, la pacienți formarea osului este mai activă. Care factori contribuie la osteogeneza în spațiul periimplantar intrasinusal? Căutând răspuns la această întrebare, am pornit de la metodologia operației. În urma aplicării forței cu osteotomia, uneori excesive, pe un sector limitat, de la planșeul SM sunt detașate unul sau mai multe fragmente de os. Ulterior, acestea, la inserarea lentă a implantelor, sunt deplasate spre superior în SM. În timpul manoperelor (fracturarea planșeului, inserarea implantelor), fragmentele își pot păstra legătura cu periostul (membrana) sau pierde legătura cu el. În primul caz, fragmentele continuă să fie „alimentate” din stratul intern, vascularizat, al membranei Schneideriene. Astfel, fragmentele nu-și pierd viabilitatea, păstrându-și proprietățile osteogenice și, în mod direct, contribuie la formarea noului os periimplantar intrasinusal. Fapt care lipsește în experimentul pe iepuri, expus mai sus. În al doilea caz, ca și în experiment, fragmentele de os se află în situația (micro) autotransplantelor osoase cu proprietăți osteoinductive și osteoconductive și în scurt timp sunt supuse resorbției, analogic experimentului. Facilitează formarea osului intrasinusal periimplantar la pacienți și fenomenul de „cort” (Figura 3), care protejează cheagul sangvin și osul imatur nou-format de presiunea mărită din SM în timpul expirației. Acest fapt, deasemenea, lipsește în experimentul pus în discuție. Pentru a aprecia „soarta” și rolul fragmentelor de os elevate de la planșeul SM, sunt necesare studii în continuare.

Ce se petrece în osul periimplantar intrasinusal după punerea implantului în funcție ocluzală? Este clar că prin intermediul implantului asupra osului adiacent, inclusiv, a celui intrasinusal nou-format, sunt aplicate forțe masticatorii. Modalitatea de transmitere a lor se deosebește esențial, deoarece implantele nu au periodonțiu, care ar atenua forțele masticatorii, îndeosebi pe cele agresive. Forțele asupra osului periimplantar se transmit pe toată lungimea implantului. În primul

after two years of functioning. After 3 years of loading bone resorption was noticed in some implants and apposition in others. Hence, bone modeling/remodeling permanently occurs in intrasinusal peri-implant bone as a result of received forces. This process is continuous and depends on the vector, intensity of forces, bone maturation and its vascularization. The peri-implant bone adapts to these forces by modeling/remodeling by increasing or decreasing its density or volume. Hence this process is individual and depends on many factors which requires a randomized separate study.

The RBH plays an important role in implant osseointegration. A 26.7% failure rate was noticed in RBH less than 4 mm [37]. However there are good results in RBH less than 4 mm [32, 33]. The RBH in our study was 7.79 ± 0.25 mm mesially and 6.93 ± 0.19 mm distally with values between 2.5 and 9.8 mm.

Initially, there was a tendency in LSL to elevate the membrane higher so it would be possible to place bigger amount of grafting material that would provide implant coverage of 10 mm [51]. The membrane elevation in CrSL is limited due to the risk of its perforation and frequently do not exceed 4 mm height. It is worth mentioning that the volume obtained during LSL is drastically decreasing during first 3 years of functioning. The resorption continues and reaches the implant apex or goes even below [51]. A peri-implant bone apposition was obtained in our study during MS floor elevation by the proposed method, which was placed near the implant apex after 3 years of functioning. Similar results are found in recent studies [32, 33].

Conclusions

1) The elaborated method of flapless implant placement, via “green stick” fracture, through crestal access without grafting material and bone condensation is minimally-invasive and easily tolerated by patients.

2) The newly formed intrasinusal peri-implant bone merges with the residual one, contributing to implant-prosthetic rehabilitation of patients with severe atrophic areas in posterior maxilla.

3) Further studies including experimental ones are required to understand some aspects of intrasinusal peri-implant bone modeling/remodeling.

Declaration of conflicts of interest

Authors declare no financial or non financial conflicts of interest.

Authors' contribution

The treatment method, concept and study design were elaborated by TV and FA. All authors participated in primary material gathering. Statistical analysis and manuscript writing were performed by TV and MA. The final version was red and approved by all authors.

rând, ele acționează asupra crestei alveolare, intensitatea lor micșorându-se spre osul intrasinusal periapical. Când presiunea masticatorie este non-axială, osul cortical de la creasta alveolara servește drept punct de sprijin. Forțele se transmit în exces în acest sector precum și în regiunea periapicală opusă punctului de sprijin (planșeul sinusului maxilar), unde este situat osul nou-format. Spre deosebire de situația de la creasta alveolară, asupra osului periimplantar intrasinusal acționează, în sens opus, și presiunea sporită a aerului din SM. La monitorizarea implantelor după primul an de la punerea lor în funcție, a fost stabilit că osul intrasinusal periimplantar deja are capacitatea de a răspunde forțelor care acționează asupra lui prin micșorarea resorbției de trei ori față de etapa precedentă. După doi ani de funcționare a fost demonstrat că, în rezultatul apozității, înălțimea osului intrasinusal periimplantar s-a egalat cu înălțimea care a avut-o înainte de punerea lui în funcție. Peste trei ani de evaluare, la o parte din implantate s-a observat apozitie de os, iar la cealaltă – resorbție. Deci, în osul intrasinusal periimplantar, ca răspuns la forțele care acționează asupra lui, au loc remanieri permanente – modelare/remodelare. Acest proces este continuu, fiind dependent de vectorul și intensitatea forțelor care acționează asupra osului, de maturitatea și vascularizarea lui. Prin modelare/remodelare, osul periimplantar se adaptează la aceste forțe schimbându-și densitatea, mărindu-se sau micșorându-se în volum. Deci, acest proces este individual și depinde de mai mulți factori care necesită un studiu randomizat aparte.

Un rol important în osteointegrarea impantelor îl are înălțimea ORS. La instalarea implantelor în osul cu înălțimea mai mică de 4 mm, a fost înregistrat un eșec de 26,7% [37]. În același timp, au fost obținute rezultate înalte și în cazurile cu ORS mai mic de 4 mm [32, 33]. În studiul nostru, înălțimea osului rezidual mezial a fost $7,79 \pm 0,25$ și $6,93 \pm 0,19$, distal, cu intervalul de valori cuprins între 2,5 și 9,8 mm.

Inițial, în SLL, a fost o tendință de a eleva membrana Schneideriană la o distanță mare pentru a augmenta un volum respectiv de biomateriale, cu speranța de a avea, în perspectivă, os care ar acoperi implantele la o înălțime de până la 10 mm [51]. În SLCr, elevația membranei este limitată din cauza riscului de perforație a membranei și, cel mai des, ea este elavată până la 4 mm. Este necesar de menționat faptul că volumul de os obținut la augmentarea SM prin SLL, pe parcursul primilor 3 ani se micșorează drastic. Resorbția continuă și în următorii ani, iar osul atinge apexul implantelor sau se coboară și mai inferior de el [51]. În studiul nostru, la elevația planșeului, conform metodei elaborate, a fost obținută apozitie de os intrasinusal periimplantar, care, după 3 ani de punere în funcție, era situat în vecinătatea apexului implantelor. Rezultate similare au fost descrise în studii recente [32, 33].

Concluzii

1) Metoda elaborată de instalare a implantelor prin acces crestal, cu fracturarea în „lemn verde” a planșeului SM, fără condensarea osului rezidual, fără decolarea lambourilor mu-

coperiostale și fără utilizarea materialelor de grefare, este miininvazivă și ușor suportată de către pacienți.

2) Osul intrasinusal periimplantar nou-format se contopește cu cel rezidual, contribuind la reabilitarea implantato-protetică cu succes a persoanelor edentate cu atrofii severe în sectoarele posterioare ale maxilei.

3) Pentru precizarea detaliilor în modelarea/remodelarea osului intrasinusal periimplantar sunt necesare studii suplimentare, inclusiv experimentale.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

Metoda de tratament, conceptul și designul studiului au fost elaborate de TV și FA. La colectarea materialelor primare au participat toți autorii. Analiza statistică și scrierea manuscrisului au fost efectuate de către TV și MA. Versiunea finală a articolului a fost citită și aprobată de toți autorii.

Referințe / references

1. Topalo V, Atamni F. Metodă de implantare dentară prin acces transalveolar cu elevarea planșeului sinusului maxilar. Brevet de invenție. MD91Z2009.10.31.
2. Cochran D., Buser D., Bruggenkate C., Weingart D., Taylor, T., Bernard J., Peters F, Simpson J. The use of reduced healing times on ITI implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: early results from clinical trials on ITI SLA implants. *Clin. Oral Imp. Research*, 2002; 13: 144-153.
3. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson A. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int. J. Oral Maxillofac. Implan.*, 1986; 1: 11-25.
4. Molly L. Bone density and primary stability in implant therapy. *Clin. Oral Imp. Res*, 2006; 17 (Suppl. 2): 124-135.
5. He J, Zhao B, Deng Ch. *et al.* Assessment of implant cumulative survival rates in sites with different bone density and related prognostic factors: an 8-year retrospective study of 2,684 implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2015; 30: 360-371.
6. Lekholm U., Zarb G. Patient selection and preparation (p. 195-205). In: *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Eds: Brånemark P, Zarb G., Albrektsson T. Chicago: Quintessence, 1985.
7. Bergh van den J., Bruggenkate C., Disch F, Tuinzing D. Anatomical aspects of sinus floor elevations. *Clin. Oral Implants Res.*, 2000; 11: 256-265.
8. Ulm C., Solar P, Gsellmann B, Matejka M., Watzek G. The edentulous maxillary alveolar process in the region of the maxillary sinus. A study of physical dimension. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1995; 24: 279-282.
9. Balshi T, Wolfingger G. Management of the posterior maxilla in the compromised patient: historical, current, and future perspective. *J. Periodontology*, 2003; 33: 67-81.

10. Summers R. A new concept in maxillary implant surgery. The osteotome technique. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, 1994; 15: 152-160.
11. Trombelli L., Franceschetti G., Rizzi A., Minenna P., Minenna L., Farina R. Minimally invasive transcresal sinus floor elevation with graft biomaterials. A randomized clinical trial. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2012; 23: 424-432.
12. Kfir E., Kfir V., Eliav E., Kaluski E. Minimally invasive antral membrane balloon elevation: report of 36 procedures. *J. Periodontol.*, 2007; 78: 2032-2035.
13. Crespi R., Cappare P., Gherlone E. Sinus floor elevation by osteotome: hand mallet vs electric mallet. A prospective clinical study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2012; 27: 1144-1150.
14. Deporter D., Todescan R., Caudry S. Simplifying management of the posterior maxilla using short porous-surfaced dental implants and simultaneous indirect sinus elevation. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 2000; 20: 476-85.
15. Rosen P., Summers R., Mellado J. *et al.* The bone-aded osteotome sinus floor elevation technique: multicenter retrospective report of consecutively treated patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 1999; 14: 853-858.
16. Zitzmann N., Schaerer P. Sinus elevation procedures in the resorbed posterior maxilla. Comparison of the crestal and lateral approaches. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endo.*, 1998; 85: 8-17.
17. Misch C. Contemporary implant dentistry. Third Edition. St. Louis: Mosby Year book, Inc. 2008; 1102 p.
18. Strietzel F., Nowak M., Kuchler In., Freidman A. Peri-implant alveolar bone loss with respect to bone quality after use of the osteotome technique. Results of a retrospective study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2002; 13: 508-513.
19. Buchter A., Kleinheinz J., Wiesmann H., Kersken J., Nienkemper M., von Weyhrother H., Joos U., Meyer U. Biological and biomechanical evaluation of bone remodeling and implant stability after using an osteotome technique. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2005; 16: 1-8.
20. Tsoukaki M., Kalpidis C., Sakellari D., Tsalikis L., Mikrogiorgis G., Konstantinidis A. Clinical, radiographic, microbiological and immunological outcomes of flapped vs flapless dental implants: a prospective randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2013; 24: 96-976.
21. Listl S., Faggion C. An economic evaluation of different sinus lift techniques. *Journal of Clinical Periodontology*, 2010; 37: 777-787.
22. Levine R., Ganeles J., Jaffin R., Clem D. *et al.* Multicenter retrospective analysis of wide-neck dental implants for single molar replacement. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2007; 5: 736-742.
23. Drouhet G., Missika P. Pose immédiate d'implant dans le maxillaire postérieur par élévation du plancher sous-sinusien par abord crestal. Étude rétrospective sur 8 ans. *Implant. Chirurgie-Prothèse*, 2008; 14: 17-34.
24. Anitua E., Alkhraist MH., Pinas L., Orive G. Association of transalveolar sinus floor elevation, platelet rich plasma, and short implants for the treatment of atrophied posterior maxilla. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2015; 26: 69-76.
25. Topalo V., Mostovei A., Chele N., Sîrbu D., Suharschi I., Atamni F., Mostovei M. Metodă de evaluare a remaniereilor osoase periimplantare. *Medicina Stomatologică*, 2015; 1: 43-47.
26. Bragger U, Gerber C, Joss A. *et al.* Patterns of tissue remodeling after placement of ITI dental implants using an osteotome technique: a longitudinal radiographic case cohort study. *Clin. Oral Implants Res.*, 2004; 15: 158-166.
27. Wolff J. The classic: on the inner architecture of bones and its importance for bone growth. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2010; 468 (4): 1056-1065.
28. Frost H. Structural adaptations to mechanical usage (SATMU). Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat. Rec.*, 1990; 226: 403-413.
29. Tan W, Lang N, Zwahlen M, Pjetursson B. A systematic review of the success of sinus floor elevation and survival of implants inserted in combination with sinus floor elevation. Part II: Transalveolar technique. *J. Clin. Periodontol.*, 2008; 35 (Suppl. 8): 241-254.
30. Tetsch J, Tetsch P, Lysek D. Long term results after lateral and osteotome technique sinus floor elevation: a retrospective analysis of 2190 implants over a time period of 15 years. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2010; 21: 497-503.
31. Hage M., Najm S., Bischof M., Nurdin N., Nedir R. Osteotome sinus floor elevation without grafting: a 10-year cone-beam CT evaluation. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2015; 26: 55.
32. Gu Y-X, Shi J-Y, Zhuang L-F, Qian S-J, Mo J-J, Lai H-C. Transalveolar sinus floor elevation using osteotomes without grafting in severely atrophic maxilla: a 5-year prospective study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2016; 27: 120-125.
33. Nedir R, Bischof M., Vazquez L., Nurdin N., Szmukler-Moncler S., Bernard J. Osteotome sinus floor elevation technique without grafting material: 3-year results of a prospective pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 2009; 20: 701-707.
34. He L., Chang X., Liu Y. Sinus floor elevation using osteotome technique without grafting materials: a 2-year retrospective study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2013; 24: 63-67.
35. Fornell J, Johansson L-A, Bolin A., Isaksson S., Sennerby L. Flapless, CBCT-guided osteotome sinus floor elevation with simultaneous implant installation. Radiographic examination and surgical technique. A prospective 1-year follow-up. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2012; 23: 28-34.
36. Emmerich D., Att W, Stappert C. Sinus floor elevation using osteotomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 2005; 76: 1237-1251.
37. Shalabi M., Manders P, Mulder J, Jansen J., Creugers N. A meta-analysis of clinical studies to estimate the 4.5-year survival rate of implants placed with the osteotome technique. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 2007; 22: 110-116.
38. Toffler M. Osteotome-mediated sinus floor elevation: a clinical report. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 2004; 19: 266-273.
39. Watzek G., Furst G., Gruber R. Biologic basis of sinus grafting (p. 13-26). In: The sinus bone graft. Editor: Ole T. Jensen. Quintessence Publishing Co, Inc., 2006.
40. Carter D, Giori N. Effect of mechanical stress on tissue differentiation in the bone implant bed. In: Davies J. (ed). The bone-biomaterial interface. Toronto: University of Toronto Press, 1991, 367-369.

41. Hellem S, Ostrup L. Normal and retrograde blood supply to the body of the mandible in the dog. The role played by periosteomedullary and symphyseal anastomoses. *Int. J. Oral Surg.*, 1981; 10: 31-42.
42. Chanavaz M. Anatomy and histophysiology of the periosteum: quantification of the periosteal blood supply to the adjacent bone with ⁸⁵Sr and gamma spectrometry. *J. Oral Implantol.*, 1995; 21: 214-219.
43. Crespi R, Gherlone En, Romanos G. *et al.* Immediate provisionalization of dental implants in fresh extraction sockets using a flapless technique. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 2012; 32: 29-37.
44. Topalo V, Dobrovolschi O. Rezorbția osului cortical periimplantar în perioada osteointegrării implantelor dentare endosoase. *Medicina Stomatologică*, 2009; 4 (13): 41-46.
45. Donati M., Botticelli D., La Scala V., Tomasi C., Berglundh T. Effect of immediate functional loading on osseointegration of implants used for single tooth replacement. A human histological study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2013; 24: 738-745.
46. Lundgren S., Andersson S., Giuliani F., Sennerby L. Bone formation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 2004; 6: 165-173.
47. Nedir R., Bischof M., Vazquez L., Szmukler-Moncler S., Bernard J. Osteotome sinus floor elevation without grafting material: a 1-year prospective pilot study with ITI implants. *Clinical Oral Implants Research*, 2006; 17: 679-686.
48. Schmidlin P, Muller J, Bindl A, Imfeld T. Sinus floor elevation using an osteotome technique without grafting materials or membranes. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 2008; 28: 401-409.
49. Lambert F, Leonard A, Drion P. *et al.* Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2011; 22: 538-545.
50. Nedir R., Nurdin N., Khoury P., Perneger T., El Hage M., Bernard J-P, Bischof M. Osteotome sinus floor elevation with and without grafting material in the severely atrophic maxilla. A 1-year prospective randomized controlled study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2013; 24: 1257-1264.
51. Hatano N., Shimizu Y., Ooya K. A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2: 1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. *Clinical Oral Implants Research*, 2004; 15: 339-345.

ARTICOL DE CERCETARE

Infecțiile respiratorii acute severe asociate cu gripa la copii în cadrul sistemului santinelă de supraveghere în Republica Moldova

Ala Donos^{1*}, Constantin Spînu^{†2}, Veronica Eder^{†2},
Petru Scoferța^{†2}, Igor Spînu^{†2}, Stela Gheorghita³,
Igor Gostev^{†2}, Oxana Pîrvu^{†2}

¹Departamentul de pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Centrul Național de Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova;

³Biroul Regional Moldova al OMS.

Autor corespondent:

Ala Donos, dr. șt. med., conf. univ.

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: ala.donos@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Variabilitatea genetică a virusurilor gripale are un rol important asupra evoluției procesului epidemic și a impactului lor asupra sănătății publice. Sistemul santinelă de supraveghere a virusurilor gripale la nivel local, regional și mondial permite argumentarea și organizarea măsurilor medico-maneriale și anti-epidemice anticipative.

Ipoteza de cercetare

Sistemul santinelă de supraveghere a tulpinilor de virusuri gripale permite anticiparea evoluției procesului epidemic și propune măsuri curativ-profilactice, care au un impact pozitiv asupra sistemului de sănătate.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Sunt expuse rezultatele analizei epidemiologice și virologice a SARI asociate cu gripa, în cadrul sistemului santinelă de supraveghere, cu evaluarea particularităților antigenice, genotipice și fenotipice ale tulpinilor de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, izolate și identificate din probele prelevate de la copii în sezoanele epidemice 2012-2015 în Republica Moldova.

Rezumat

Introducere. Patologia respiratorie acută are cea mai înaltă incidență la copii, cea mai vulnerabilă vârstă cea de până la 5 ani. Cazurile clinice de maximă dificultate sunt infecțiile

RESEARCH ARTICLE

Severe acute respiratory infections associated with influenza in children under the sentinel surveillance system in Republic of Moldova

Ala Donos^{1*}, Constantin Spînu^{†2}, Veronica Eder^{†2},
Petru Scoferța^{†2}, Igor Spînu^{†2}, Stela Gheorghita³,
Igor Gostev^{†2}, Oxana Pîrvu^{†2}

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Public Health National Center, Chisinau, Republic of Moldova;

³WHO Regional Center Moldova.

Corresponding author:

Ala Donos, PhD, associate professor

Department of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: ala.donos@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Genetic variability of influenza viruses has an important role on the evolution of the epidemic process and their impact on public health. The sentinel surveillance of influenza viruses at local, regional and global levels argues measures that allow to better management of the epidemic process.

Research hypothesis

Sentinel surveillance system of viruses strains allows seizing anticipation of epidemic progress and proposes curative and preventive measures, which should have a positive impact on the health system.

Article's added novelty on this scientific topic

Are presented the results of epidemiological and virological analysis of SARI associated with influenza in the sentinel surveillance system, assessment antigenic, genotypic and phenotypic particularities of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, isolated and identified from samples taken from children in epidemic seasons 2012-2015 in Republic of Moldova.

Abstract

Introduction. Acute respiratory pathology has the highest incidence in children, the most vulnerable are still those aged up to 5 years. Extremely difficult are the clinical cases with se-

respiratorii acute severe (SARI), manifestate prin pneumonii și bronhopneumonii, și care sunt asociate cu gripa.

Material și metode. Metoda esențială folosită – supravegherea santinelă epidemiologică; tehnici de biologie moleculară în timp real (rRT-PCR) în detectarea virusurilor în materialul biologic (exsudate nazo-faringiene) la copii; izolarea virusurilor gripale pe culturi de celule MDCK și MDCK-SIAT1 după metodologia OMS; identificarea, prin testul de hemaglutinoinhibare cu antiseruri de referință pentru virusurile gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, oferite de Centrul de Colaborare al OMS, Institutul National de Cercetări în Medicină (Londra, Marea Britanie).

Rezultate. SARI asociate cu gripa amenință sănătatea și viața copiilor; unui risc major sunt supuși copiii cu vârsta de 0-4 ani. Tulpinile de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B izolate de la copiii cu SARI, sunt similare cu tulpinile respective, incluse în formula vaccinului antigripal, recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru sezoanele analizate în acest studiu.

Concluzii. Identificarea și evaluarea proprietăților fenotipice, genotipice și antigenice ale virusurilor gripale au o importanță majoră în contextul corectitudinii politicii de utilizare a vaccinului antigripal în imunizarea sezonieră obligatorie a copiilor, optimizării managementului și profilaxiei gripei, inclusiv, în asocieri cu SARI, pronosticării procesului epidemic, precum și reducerii impactului negativ asupra sistemului de sănătate.

Cuvinte cheie: infecții respiratorii acute severe la copii, virusuri gripale, supraveghere, sezon epidemic.

Introducere

Afecțiunile acute respiratorii sunt cele mai răspândite patologii la copii. Gripa, infecțiile respiratorii acute sunt cauza de deces anual a 2,5 mln de copii (OMS, 2011, 2014). Afecțiunile respiratorii acute sunt cauzele principale de morbiditate și mortalitate la copii în primii ani de viață. Complicația cea mai frecventă și mai severă este pneumonia. Gripa și infecțiile respiratorii virale acute (IRVA) sunt cele mai răspândite maladii infecțioase pe glob, care, adesea, declanșează pneumonia. De asemenea, la nivel global, virusul gripal este al doilea patogen cel mai frecvent identificat la copiii cu infecții respiratorii severe acute (SARI) – pneumonii, bronhopneumonii [1]. Ponderea acestor infecții în structura bolilor infecțioase în unele țări constituie până la 95,0%. Anual, gripa și IRVA produc importante pierderi economice prin rata înaltă de îmbolnăviri, număr mare de spitalizări cu complicații severe și decese [2]. Procesul epidemic al gripei se manifestă prin epidemii anuale, în urma variațiilor antigenice minore și pandemii, la un interval de timp de 10-40 de ani, în urma variației antigenice majore și apariției unei noi variante de virusuri gripale, care anterior nu au circulat în populația umană. În timpul epidemiilor de gripă este afectată până la 5,0-15,0%, iar în timpul pandemiilor – până la 50,0% din populația unei țări [3].

Luând în considerație modificarea permanentă a aparatului genetic al virusului gripal, riscul apariției unor noi variante

vere acute respiratory infections (SARI), manifested by pneumonia and bronchopneumonia associated with influenza.

Material and methods. Essential method used is the sentinel epidemiological surveillance; molecular biology techniques in real time (rRT-PCR) to detect viruses in biological material (nasopharyngeal exudates); isolation of influenza viruses in cell cultures MDCK and MDCK-SIAT1 after WHO methodology; identification by the hemagglutination inhibition test with reference antisera for influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, provided by the WHO Collaborating Centre, National Institute of Health Researches (London, UK).

Results. SARI associated with influenza, threatens the health and lives of children, with a major risk are faced the children aged 0-4 years. Strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, isolates from children with SARI, are similar to the respectively strains included in the influenza vaccine formula recommended by the World Health Organization (WHO) for the seasons analyzed in this study.

Conclusions. The obtained results shows, that the identification and evaluation of phenotypic, genotypic and antigenic properties of the influenza viruses, have a major importance, in the context of fairness policy, for the use of influenza vaccine in compulsory seasonal immunization of the children, optimizing the management of treatment and prophylaxis of influenza, including in combination with SARI, foreseeing epidemic process and reducing the negatively impact on the health system.

Key words: severe acute respiratory infections in children, influenza virus, surveillance, epidemic season.

Introduction

Acute respiratory diseases are the most common diseases in children. Influenza, acute respiratory infections are the leading causes of death of 2.5 million children annually (WHO 2011, 2014). Acute respiratory diseases are the leading causes of morbidity and mortality in children in the early years. The most frequent and severe complication is pneumonia. Influenza and acute viral respiratory infections are the most widespread infectious diseases around the globe, which often triggers pneumonia. Also, globally, influenza is the second most common pathogen identified in children with SARI (pneumonia, bronchopneumonia) [1]. The share of these infections in the structure of infectious diseases in some countries is up to 95.0%. Annual, flu and SARI suggests significant economic losses by the high rate of illness, a big number of hospitalizations with severe complications and deaths [2]. The epidemic process of influenza is manifested by annual epidemics, which are explained by the minor antigenic variations and pandemics at 10-40 years, after major antigenic variation and the emergence of new variation of influenza viruses, which has not previously circulated in the human population. During influenza epidemics are affected up to 5.0 to 15.0%, and during pandemics – to 50.0% of a country's population [3].

Considering permanently change in the genetic apparatus of the flu virus, the risk of new variations of influenza virus

de virus gripal cu potențial pandemic, dezvoltarea rezistenței la antivirale, se cere o monitorizare permanentă a situației epidemiologice și a circulației virusurilor gripale, pentru a depista la timp apariția de noi variante de virus gripal, inclusiv cu structura antigenică și genotipică modificate, pentru a selecta corect tulpinile de virusuri gripale componente ale cocktailului vaccinului gripal pentru sezonul epidemic viitor, precum și a tratamentului cazurilor de gripă.

În contextul celor menționate, OMS a recomandat tuturor Centrelor Naționale de Gripă din lume să realizeze supravegherea gripei, infecțiilor respiratorii virale acute (IRVA) și SARI după următoarele standarde: răspândirea geografică, intensitatea și tendința procesului epidemic, pragul epidemic, tulpinile de virusuri gripale dominante/codominante, rezistența la antivirale, impactul asupra sistemului de sănătate, cu scop de pronosticare a situației epidemiologice și realizare a măsurilor de prevenție, în funcție de situația creată, prin elaborarea vaccinurilor sezoniere specifice [4, 5].

În această lucrare, sunt expuse rezultatele analizei epidemiologice și virusologice a SARI asociate cu gripa, în cadrul sistemului santinelă de supraveghere, cu evaluarea particularităților antigenice, genotipice și fenotipice ale tulpinilor de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, izolate și identificate din probele prelevate de la copii în sezoanele epidemice: 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 în Republica Moldova.

Material și metode

Supravegherea epidemiologică s-a realizat conform ordinului Ministerului Sănătății în 9 puncte santinelă ale Republicii Moldova, în perioada sezoanelor reci 2012-2013, 2013-2014 și 2014-2015 [6].

Detectarea virusurilor gripale în materialul biologic (exsudat nazo-faringian), prelevat de la copiii cu SARI din grupurile de vârstă 0-4 ani și 5-17 ani, s-a realizat prin tehnici de biologie moleculară (rRT-PCR), utilizând echipamentul *CFX96 Real Time System* (Bio-Rad) cu truse de amplificare, elaborate de CDC (Atlanta, SUA) și recomandate pentru laboratoarele de referință din lume [7].

Izolarea virusurilor gripale pe culturi celulare MDCK și MDCK-SIAT1 s-a efectuat conform metodologiei recomandate de OMS [8]; identificarea tulpinilor izolate s-a realizat prin testul de hemaglutinoinhibare (RIHA) cu antiseruri de referință față de virusurile gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, oferite de Centrul de Colaborare pentru gripă al OMS, Institutul Național de Cercetări în Medicină (Londra, Marea Britanie), cu realizarea ulterioară a analizei genetice prin utilizarea tehnicilor de secvențiere a genelor HA și NA ale virusurilor gripale respective [9].

Determinarea sensibilității tulpinilor izolate la remediile antigripale (Oseltamivir, Zanamivir) s-a efectuat prin testul de inhibare a neuraminidazei după metoda recomandată de OMS, în colaborare cu Institutul Național de Cercetări în Medicină din Londra, Marea Britanie [10].

Estimarea incidenței prin SARI asociate cu gripa la copii (raportat la 100.000 de populație), s-a efectuat după metoda descrisă în Manualul privind estimarea poverii gripei, OMS [11, 12].

with pandemic potential, development of resistance to antivirals, requires a constant monitoring of the epidemiological situation and the circulation of influenza viruses, to detect in time the emergence of new variations of flu virus, including modified antigenic and genetic structure, to select correctly the strains of influenza virus, the vaccine cocktail components for next epidemic season and to manage the treatment of flu cases.

To this end, the WHO recommended, to all National Centers of Influenza in the world, to oversee the surveillance of influenza, viral respiratory acute infections, following standards: geographical spread, intensity and tendency of epidemic process, epidemic threshold, strains of dominant/codominant influenza viruses, antiviral resistance, the impact on the health system for predicting the epidemiological situation and elaboration of the preventive measures depending on the arises situation by creating specific seasonal vaccines [4, 5].

In this article are presented the results of epidemiological and virological analysis of SARI associated with influenza in the sentinel surveillance system, assessment antigenic, genotypic and phenotypic particularities of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, isolated and identified from samples taken from children in epidemic seasons: 2012-2013, 2013-2014, 2014-2015 in Republic of Moldova.

Material and methods

Epidemiological surveillance was realized according to the order of Ministry of Health of the Republic of Moldova 9 points sentinel, during cold seasons 2012-2013, 2013-2014 and 2014-2015 [6].

Detection of influenza viruses in biological material (nasopharyngeal exudate), taken from children with SARI, from 0-4 and 5-17 years of age group, was achieved by molecular biology techniques (rRT-PCR) using equipment CFX96 Real time System (Bio-Rad) amplification kits, developed by CDC (Atlanta, USA) and recommended by the reference laboratories in the world [7].

Isolation of influenza viruses in MDCK and MDCK-SIAT1 cell cultures was performed according to the methodology recommended by WHO [8], identification of isolates strains was performed by hemagglutinin inhibition test (RIHA) with reference antisera, against influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B provided by Collaborating Centre for influenza of WHO, National Institute for Research in Medicine (London, UK) with further realization of genetic analysis used for sequencing genes HA and NA techniques of concerned influenza viruses [9].

Determining sensibility of isolates strains to flu remedies (Oseltamivir, Zanamivir) was conducted by neuraminidase inhibition test according to the method recommended by WHO, in collaboration with the National Institute for Medical Researches in London, UK [10].

Estimating the incidence of SARI associated with influenza in children per 100,000 population was performed by method described in the book about estimating the burden of influenza, WHO [11, 12].

Rezultate

Rezultatele analizei epidemiologice a SARI asociate cu gripa în sezoanele reci 2012-2013, 2013-2014 și 2014-2015 denotă faptul, că cei mai afectați au fost copiii din grupurile de vârstă 0-4 ani și 5-17 ani. Astfel, în sezonul epidemic 2012-2013, incidența prin SARI asociată cu gripa la copiii cu vârsta 0-4 ani, a constituit 330,0 la 100 mii de populație, pe când în grupul de vârstă 5-17 ani, incidența a fost 0 (zero) (Tabelul 1).

Tabelul 1. Estimarea incidenței prin SARI[†] asociate cu gripa la copii.

Indicatorii	Sezonul 2012-2013		Sezonul 2013-2014		Sezonul 2014-2015	
	0-4 ani	5-17 ani	0-4 ani	5-17 ani	0-4 ani	5-17 ani
Nr. de cazuri SARI, total	3190	56	3168	16	3645	72
Nr. de cazuri SARI, pozitive la prezența virusurilor gripale	7	1	7	0	7	3
Populația acoperită, estimativ	89584	151353	81583	150226	81595	138841
Incidența (SARI asociată cu gripa, la 100.000 populație)	330	0	459	0	344,0	7,0

Notă: [†] – infecții respiratorii acute severe.

O situație similară s-a observat și în sezonul 2013-2014, unde incidența prin SARI asociată cu gripa la copiii din grupul de vârstă 0-4 ani, a constituit 459,0 la 100.000 de populație, iar în grupul de vârstă 5-17 ani, de asemenea, a fost 0 (zero) (Tabelul 1). Acest fapt indică la o sporire de 1,4 ori a incidenței prin SARI asociate cu gripa la copiii de 0-4 ani, comparativ cu sezonul 2012-2013, ceea ce a permis de a aprecia severitatea evoluției sezonului epidemic 2013-2014 la contingentul dat de copii.

Incidența prin SARI asociate cu gripa la copiii din grupul de vârstă 0-4 ani în sezonul 2014-2015 a constituit 344,0 la 100.000 de populație, atestându-se o reducere de 0,7 ori. În ceea ce privește grupul de vârstă 5-17 ani, incidența a constituit 7,0 la 100.000 de populație (Tabelul 1), fapt care poate fi argumentat prin creșterea morbidității generale, în legătură cu creșterea incidenței factorilor de risc biologici și socio-economici [13, 14].

În cadrul sistemului santinelă de supraveghere la prezența virusurilor gripale în materialul biologic (exsudat nazo-faringian), prelevat de la copiii din grupul de vârstă 0-4 ani cu SARI (pneumonii, bronhopneumonii), au fost investigate 32 de specimene în sezonul 2012-2013, 66 de specimene – în 2013-2014 și 82 de specimene – în 2014-2015. Iar în grupul de vârstă 5-17 ani, au fost testate 5, 12 și 13 specimene, respectiv, sezoanelor nominalizate mai sus. Detecția virusurilor gripale prin metoda molecular-biologică în timp real (rRT-PCR) a permis efectuarea ulterioară a analizei antigenice, genotipice și fenotipice a tulpinilor de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, izolate pe culturi celulare din probele native.

Results

The results of epidemiological analysis of SARI associated with influenza during cold seasons 2012-2013, 2013-2014 and 2014-2015 reveals the fact that the most affected were children of 0-4 and 5-17 age groups. Thus, in 2012-2013 epidemic season incidence of SARI associated with influenza in children 0-4 years aged was 330.0 per 100,000 population, while in the 5-17 age group, incidence was 0 (zero) (Table 1).

Table 1. Estimating incidence of SARI associated with influenza in children.

Indicators	Season 2012-2013		Season 2013-2014		Season 2014-2015	
	0-4 years	5-17 years	0-4 years	5-17 years	0-4 years	5-17 years
Number of SARI cases, total	3190	56	3168	16	3645	72
Number of SARI cases positive to influenza viruses	7	1	7	0	7	3
Population coverage, estimated	89584	151353	81583	150226	81595	138841
Incidence (SARI associated with influenza at 100,000 people)	330	0	459	0	344,0	7,0

Note: [†] – severe acute respiratory infections.

A similar situation was observed in the 2013-2014 season, where the incidence of SARI associated with influenza in children of 0-4 age group was 459.0 per 100 000 population, and in the 5-17 age group, it was also 0 (zero) (Table 1). This indicates an increase of 1.4 times of the incidence of SARI associated with influenza in 0-4 years children, compared with the 2012-2013 season, which allowed to appreciate the severity of epidemic evolution of the 2013-2014 season, to the given contingent of children.

The incidence of SARI, associated with influenza in children in the age group 0-4 years, in 2014-2015 season, was 344.0 per 100,000 population, attesting a reduction of 0.7 times. Regarding the age group 5-17 years, the incidence was 7.0 per 100,000 population (Table 1), which can be argued by increasing overall morbidity, related to the increased incidence of biological and socio-economic risk factors [13, 14].

In the sentinel surveillance system to the presence of influenza viruses in biological material (nasopharyngeal exudate) taken from children in the age group 0-4 years with SARI (pneumonia, bronchopneumonia) were investigated 32 specimens in 2012-2013 season, 66 specimens – in 2013-2014 and 82 specimens – in 2014-2015 season. While in the 5-17 age group were tested 5, 12 and 13 specimens in mentioned above seasons. Detection of influenza viruses by the molecular-biological method in real time (rRT-PCR) allowed to conduct further analysis of antigenic, genotypic and phenotypic strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, isolates in cell cultures of native samples.

During winter 2012-2013, at the children, from named

În perioada sezonului rece 2012-2013, la copiii din grupurile nominalizate, au fost identificate virusurile gripale A(H1N1)pdm09 și A(H3N2). Evaluarea rezultatelor privind particularitățile antigenice ale virusurilor gripale circulante în Republica Moldova a fost efectuată cu utilizarea diferitor paneele de seruri standard, specifice fiecărui tip/subtip de virus gripal, produse de Centrul de Colaborare pentru Gripă al OMS, Institutul Național de Cercetări în Medicină, Londra, Marea Britanie.

Astfel, particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09, izolate din probele prelevate de la copii, au fost evaluate prin utilizarea panelului de seruri de referință A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Christchurch/16/2010, A/Hong Kong/3934/2011, A/Astrakhan/1/2011, A/St. Petersburg/27/2011, A/St. Petersburg/100/2011, A/Hong Kong/5659/2012. În linii generale, toate tulpinile de virus gripal testate au reacționat cu panelul prezentat. Însă, cu serul de referință A/Bayern/69/2009, o reactivitate puțin redusă a prezentat tulpina A/Moldova/258/2013. Acest fapt s-a datorat, probabil, apartenenței virusurilor testate la grupul genetic 6C, iar tulpina A/Bayern/69/2009 nu face parte din acest grup genetic, cu toate că,

groups, were identified influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2). Evaluation of the results, regarding the antigenic particularities of the influenza viruses, circulating in Republic of Moldova, was performed with use of various panels of sera standard specific to each type/subtype of influenza virus, produced by Collaborating Centre for Influenza of WHO, National Institute for Researches in Medicine, London UK.

So, antigenic particularities of influenza viruses A(H1N1)pdm09, isolated from samples, taken from children, were evaluated using the panel of reference sera A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Christchurch/16/2010, A/Hong Kong/3934/2011, A/Astrakhan/1/2011, A/St. Petersburg/27/2011, A/St. Petersburg/100/2011, A/Hong Kong/5659/2012. Generally, all influenza strains that was tested, reacted with presented panel. But, with the serum reference A/Bayern/69/2009, a reduced reactivity has the A/Moldova/258/2013 strain. This, probably, was due to belonging tested viruses to genetic group 6C, but the A/Bayern/69/2009 strain is not a part of this genetic group, although, is antigenic similar to the A/California/7/2009 vaccine strain (Table 2) [15-20].

Strains of influenza A(H3N2) have been characterized anti-

Tabelul 2. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 identificate la copii, sezonul epidemic 2012-2013.

Table 2. Antigenic particularities of influenza viruses A(H1N1)pdm09 identified in children, 2012-2013 epidemic season.

Virusuri / Viruses	Data colec- tării probei / Date of sample collection	Istoricul pasajelor / History of passages	Titru de inhibare a hemaglutinării (1:≤40) / The titre of hemagglutination inhibition (1:≤40)								
			Seruri de referință (seruri de dihore) / Reference sera (ferrets sera)								
			A/Cal 7/09 F30/11	A/Bayern 69/09 F11/11	A/Lviv N6/09 C4/09/34	A/Chch 16/2010 F30/10 Group 4	A/HK 3934/11 F21/11 Group 3	A/Astrak 1/11 F22/11 Group 5	A/St. P 27/11 F23/11 Group 6	A/St. P 100/11 F24/11 Group 7	A/HK 5659/12 F30/12 Group 6
<i>Virusuri de referință / Reference viruses</i>											
A/California/7/2009	2009-04-09	E1/E2	1280	1280	1280	640	1280	640	640	1280	640
A/Bayern/69/2009	2009-07-01	MDCK5/ MDCK1	160	320	160	80	40	80	80	80	40
A/Lviv/N6/2009	2009-10-27	MDCK4/S1/ MDCK3	640	1280	640	320	160	160	160	160	320
A/Christchurch/16/2010	2010-07-12	E2/E2	1280	1280	2560	5120	2560	2560	1280	5120	2560
A/Hong Kong/3934/2011	2011-03-29	MDCK2/ MDCK4	640	160	640	640	1280	640	640	1280	1280
A/Astrakhan/1/2011	2011-02-28	MDCK1/ MDCK5	1280	640	1280	1280	2560	1280	1280	2560	5120
A/St. Petersburg /27/2011	2011-02-14	E1/E3	2560	2560	2560	1280	2560	2560	5120	5120	5120
A/St. Petersburg /100/2011	2011-03-14	E1/E2	1280	640	1280	1280	2560	2560	2560	5120	2560
A/Hong Kong/5659/2012	2012-05-21	MDCK4/ MDCK1	1280	640	2560	1280	2560	1280	1280	5120	2560
<i>Virusuri testate (grup genetic) / Tested viruses (genetic group)</i>											
A/Moldova/317/2013 (6C)	2013-03-04	MDCK1/ MDCK1	640	1280	1280	640	1280	640	640	1280	1280
A/Moldova/258/2013 (6C)	2013-02-27	MDCK3	640	320	640	640	1280	1280	1280	2560	1280
A/Moldova/157/2013 (6C)	2013-02-12	MDCK3	1280	640	1280	1280	2560	1280	2560	2560	2560
A/Moldova/158/2013	2013-02-12	MDCK3	1280	640	1280	640	2560	1280	1280	2560	2560
A/Moldova/229/2013 (6C)	2013-02-18	MDCK3	1280	640	1280	640	2560	1280	2560	2560	2560
A/Moldova/433/2013 (6C)	2013-03-29	MDCK3	1280	640	1280	640	2560	1280	2560	5120	5120

este antigenic similară tulpinii vaccinale *A/California/7/2009* (Tabelul 2) [15-20].

Tulpinile de virus gripal A(H3N2) au fost caracterizate antigenic cu utilizarea panelului de seruri standard *A/Perth/16/2009*, *A/Victoria/208/2009*, *A/Alabama/5/2010*, *A/Stockholm/18/2011*, *A/Iowa/19/2010*, *A/Victoria/361/2011*, *A/Berlin/93/2011*, *A/Victoria/361/2011*, *A/Athens/112/2012*, *A/Texas/50/2012*, *A/Hawaii/22/2012* – prezentând o reactivitate ușor redusă. Totodată, s-a observat că o reactivitate moderată au avut tulpinile de virusuri testate față de tulpina vaccinală *A/Victoria/361/2011* și alte tulpini antigenic similare, care fac parte din același grup genetic – 3C (Tabelul 3).

Datorită faptului că în sezonul epidemic 2013-2014 în Republica Moldova s-au aflat în circulație predominant tul-

genic, using the panel of standart sera *A/Perth/16/2009*, *A/Victoria/208/2009*, *A/Alabama/5/2010*, *A/Stockholm/18/2011*, *A/Iowa/19/2010*, *A/Victoria/361/2011*, *A/Berlin/93/2011*, *A/Victoria/361/2011*, *A/Athens/112/2012*, *A/Texas/50/2012*, *A/Hawaii/22/2012* – showing a slightly reduced reactivity. At the same time, it has been noticed, that a moderate reactivity have the virus strains that were tested against the *A/Victoria/361/2011* vaccine strain and other similar antigenic strains belonging to the same genetic group 3C (Table 3).

Because the 2013-2014 epidemic season, in Moldova were circulating strains of influenza virus A(H3N2), including the children, they were characterized antigenically with the panel of reference sera *A/Perth/16/2009*, *A/Stockholm/18/2011*, *A/*

Tabelul 3. Caracteristica antigenică a virusurilor gripale A(H3N2) identificate la copii, sezonul epidemic 2012-2013.

Table 3. Antigen characteristic of influenza viruses A(H3N2) identified in children, 2012-2013 epidemic season.

Virusuri / Viruses	Data colectării probei / Date of sample col- lection	Istoricul pasajelor / History of passages	Titrul de inhibare a hemaglutinării (1:≤40) / The titre of hemagglutination inhibition (1:≤40)											
			Seruri de referință (seruri de dihoire) / Reference sera (ferrets sera)											
			A/Perth 16/09 F17/11	A/Vic 208/09 F7/10	A/Ala 5/10 F27/10 Group 5	A/Stock 18/11 F28/11 Group 3A	A/Iowa 19/10 F15/11 Group 6	A/Vic 361/11 Egg F/35/12 Group 3C	A/Berlin 93/11 T/C F11/12 Group 3C	A/Vic 361/11 T/C F14/12 Group 3C	A/Athens 112/12 F16/12 Group 3B	A/Texas 50/12 F36/12 Group 3C	A/Hawai 22/12 F37/12 Group 3C	
<i>Virusuri de referință / Reference viruses</i>														
<i>A/Perth/16/2009</i>	2009-07-04	E3/E2	640	40	160	160	80	160	320	320	320	320	320	80
<i>A/Victoria/208/2009</i>	2009-06-02	E3/E2	640	2560	640	1280	1280	1280	2560	1280	1280	1280	5120	2560
<i>A/Alabama/5/2010</i>	2010-07-13	MK1/C2/ SIAT2	<	<	40	80	80	80	160	160	160	160	160	40
<i>A/Stockholm/18/2011</i>	2011-03-28	SIAT5	40	80	40	320	80	80	320	160	320	320	320	160
<i>A/Iowa/19/2010</i>	2010-12-30	E3/E2	320	640	320	640	640	640	1280	1280	1280	2560	640	
<i>A/Victoria/361/2011</i>	2011-10-24	E3/E2	320	320	160	160	320	1280	640	320	160	1280	640	
<i>A/Berlin/93/2011</i>	2011-12-07	NVD3/ SIAT5	160	160	160	320	160	320	1280	640	640	1280	320	
<i>A/Victoria/361/2011</i>	2011-10-24	MDCK2/ SIAT2	40	80	80	160	80	80	640	320	320	640	160	
<i>A/Athens/112/2012</i>	2012-02-01	SIAT6	160	160	320	640	320	320	1280	1280	1280	1280	640	
<i>A/Texas/50/2012</i>	2012-04-15	E5/E1	320	640	320	640	640	640	1280	1280	1280	2560	1280	
<i>A/Hawaii/22/2012</i>	2012-07-09	E4/E1	320	640	320	640	640	640	1280	640	1280	2560	2560	
<i>Virusuri testate / Tested viruses</i>														
<i>A/Moldova/326/2013</i>	2013-03-07	MDCK2/ SIAT1	<	80	40	160	80	80	320	320	160	320	160	
<i>A/Moldova/242/2013</i>	2013-02-22	MDCK2/ SIAT1	40	80	40	320	80	80	320	320	320	320	160	
<i>A/Moldova/235/2013</i>	2013-02-21	MDCK2/ SIAT3	<	<	<	160	80	160	640	320	640	640	320	
<i>A/Moldova/440/2013</i>	2013-04-02	SIAT2	<	40	40	40	80	320	320	320	640	640	320	

pinile de virus gripal A(H3N2), inclusiv, la copii, ele au fost caracterizate antigenic cu panelul de seruri de referință *A/Perth/16/2009*, *A/Stockholm/18/2011*, *A/Iowa/19/2010*, *A/Victoria/361/2011*, *A/Athens/112/2012*, *A/Texas/50/2012*, *A/Samara/73/2013*, *A/Serbia/NS-210/2013*, *A/Hong Kong/146/2013*, *NIB-85 (A/Almaty/2958/2013)* (Tabelul 4).

Rezultatele analizei antigenice au atestat faptul că tulpinile de virus gripal A(H3N2) izolate și identificate la copiii cu SARI (grupele de vârstă de 0-4 ani și 5-17 ani), au prezentat o reactivitate moderată practic cu toate serurile de referință, cu excepția tulpinii *A/Perth/16/2009* – tulpină vaccinală în sezonul 2010-2011, ceea ce demonstrează că tulpinile de virusuri gripale evoluează în timp prin „antigenic drift” – variație antigenică minoră, caracteristică, practic, tuturor tipurilor de virusuri gripale, manifestându-se prin mutații punctiforme în genomul viral. Totodată, se poate observa similaritatea antigenică cu tulpina vaccinală *A/Texas/50/2012*, precum și cu alte tulpini din panelul de seruri standard prezentat, tulpina *A/Moldova/696/2013*, izolată și identificată în luna decembrie 2013, ca fiind cea mai reprezentativă. Acest fapt poate fi explicat prin apartenența tulpinilor de virus gripal A(H3N2) din acest studiu la grupul genetic 3C.3 (Tabelul 4) [21-24].

În sezonul 2014-2015, particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 izolate și identificate de la

Iowa/19/2010, *A/Victoria/361/2011*, *A/Athens/112/2012*, *A/Texas/50/2012*, *A/Samara/73/2013*, *A/Serbia/NS-210/2013*, *A/Hong Kong/146/2013*, *NIB-85 (A/Almaty/2958/2013)* (Table 4).

Antigenic analysis results have confirmed that strains of influenza A(H3N2), isolated and identified in children with SARI (0-4 and 5-17 age groups) showed a moderate reactivity with almost all reference sera, excluding the *A/Perth/16/2009* vaccine strain in the 2010-2011 season, which proves that the strains of flu viruses evolve over time by „antigenic drift” – minor antigenic variation, characteristic to almost all over the types of influenza viruses, this is due to point mutation in the viral genome. However, it may notice the antigen similarity with the *A/Texas/50/2012* strain vaccines and other strains of the panel of standard sera, the *A/Moldova/696/2013* strain, isolated and identified in December 2013 as the more representative. This can be explained by membership strains of influenza A(H3N2) in this study at 3C.3 genetic group (Table 4) [21-24].

In the 2014-2015 season, antigenic specificities of influenza viruses *A(H1N1)pdm09* isolated and identified in children, were evaluated using the panel of reference sera *A/California/7/2009*, *A/Bayern/69/2009*, *A/Lviv/N6/2009*, *A/Christchurch/16/2010*, *A/Astrakhan/1/2011*, *A/St. Peters-*

Tabelul 4. Caracteristica antigenică a virusurilor gripale A(H3N2), identificate la copii în sezonul epidemic 2013-2014.

Table 4. Antigen characteristic of influenza viruses A(H3N2) in children identified in the 2013-2014 epidemic season.

Virusuri / Viruses	Grupul ge- netic / Genetic group	Data colec- tării probei / Date of sample col- lection	Istoricul pasajelor / History of passages	Titrul de inhibare a hemaglutinării (1:≤40) / The titre of hemagglutination inhibition (1:≤40)									
				Seruri de referință (seruri de dihere) / Reference sera (ferrets sera)									
				A/ Perth 16/09 F35/11	A/Stock 18/11 F28/11 3A	A/Iowa 19/10 F15/11 6	A/Vic 361/11 T/C F11/13 3C.1	A/Ath- ens 112/12 F16/12 3B	A/Texas 50/12 Egg F42/13 3C.1	A/Sa- mara 73/13 F24/13 3C.3	A/Ser- bia NS- 210/13 F39/13 3C.3	A/HK 146/13 F40/13 3C.2	NIB-85 F45/13 3C.3
<i>Virusuri de referință / Reference viruses</i>													
<i>A/Perth/16/2009</i>		2009-07-04	E3/E3	640	160	160	160	320	160	160	80	160	160
<i>A/Stockholm/18/2011</i>	3A	2011-03-28	SIAT4	80	640	320	320	640	320	1280	320	320	320
<i>A/Iowa/19/2010</i>	6	2010-12-30	E3/E2	320	1280	1280	1280	2560	1280	1280	640	1280	640
<i>A/Victoria/361/2011</i>	3C.1	2011-10-24	MDCK2/ SIAT6	80	320	160	640	640	320	640	320	320	320
<i>A/Athens/112/2012</i>	3B	2012-02-01	SIAT4	80	320	160	640	640	320	640	320	320	320
<i>A/Texas/50/2012</i>	3C.1	2012-04-15	E5/E2	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
<i>A/Samara/73/2013</i>	3C.3	2013-03-12	C1/SIAT2	160	640	320	1280	1280	320	1280	640	1280	640
<i>A/Serbia/NS-210/2013</i>	3C.3	2013-01-18	E5/E1	320	1280	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
<i>A/Hong Kong/146/2013</i>	3C.2	2013-01-11	E5/E1	320	2560	1280	640	1280	640	1280	640	2560	640
<i>NIB-85 A/Almaty/2958/2013</i>	3C.3	2013-01-27	E5/E1	640	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280	1280
<i>Virusuri testate / Tested viruses</i>													
<i>A/Moldova/696/2013</i>	3C.3	2013-12-17	MDCK2/ SIAT1	40	160	160	320	640	160	640	320	320	320
<i>A/Moldova/7/2014</i>	3C.3	2014-01-15	SIAT2	<	80	80	160	320	80	320	80	80	80

copii, au fost evaluate prin utilizarea panelului de seruri de referință *A/California/7/2009*, *A/Bayern/69/2009*, *A/Lviv/N6/2009*, *A/Christchurch/16/2010*, *A/Astrakhan/1/2011*, *A/St. Petersburg/27/2011*, *A/St. Petersburg/100/2011*, *A/Hong Kong/5659/2012* și *A/South Africa/3626/13*. În linii generale, toate tulpinile de virus gripal testate au reacționat cu panelul dat, prezentând similaritate antigenică cu tulpina vaccinală *A/California/7/2009*. Totodată, s-a atestat și o similaritate antigenică cu tulpina *A/South Africa/3626/13*, fapt datorat apartenenței virusurilor testate la grupul genetic 6B, din care face parte și această tulpină de referință (Tabelul 5) [26].

De rând cu identificarea tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09, la copii s-a identificat și virusul gripal de tip B. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale de tip B, izolate și identificate în Republica Moldova în sezonul epide-

burg/27/2011, *A/St. Petersburg/100/2011*, *A/Hong Kong/5659/2012* and *A/South Africa/3626/13*. Generally, all influenza strains tested reacted with given panel, showing antigenic similarity with the vaccine strain *A/California/7/2009*. However, it has been proven an antigenic similarity with *A/South Africa/3626/13*, due to belonging tested viruses to the genetic group 6B, from which belongs this reference strain (Table 5) [26].

Along with the identification of influenza virus strains A(H1N1)pdm09 in children, was identified an influenza type B. Antigenic particularities of type B influenza viruses, isolated and identified in Republic of Moldova in 2014-2015 epidemic season, were studied at reaction RHA1 using the panel of reference sera *B/Florida/4/2006*, *B/Brisbane/3/2007*, *B/Wisconsin/1/2010*, *B/Stockholm/12/2011* *B/Estonia/55669/2011*, *B/*

Tabelul 5. Particularitățile antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 identificate la copii, sezonul epidemic 2014-2015.

Table 5. Antigenic particularities of influenza viruses A(H1N1)pdm09 identified in children, in 2014-2015 epidemic season.

Virusuri / Viruses	Data colectării probei / Date of sample collection	Istoricul pasajelor / History of passages	Titrul de inhibare a hemaglutinării (1:≤40) / The titre of hemagglutination inhibition (1:≤40)								
			Seruri de referință (seruri de dihoire)/Reference sera (ferrets sera)								
			A/Cal 7/09	A/Bayern 69/09	A/Lviv N6/09	A/Chch 16/10	A/Astrak 1/11	A/St. P 27/11	A/St. P 100/11	A/HK 5659/12	A/Sth Afr 3626/13
Grupul genetic / Genetic group			F29/11	F11/11	F14/13	F15/14 Group 4	F22/13 Group 5	F23/11 Group 6	F24/11 Group 7	F30/12 Group 6A	F3/14 Group 6B
<i>Virusuri de referință / Reference viruses</i>											
<i>A/California/7/2009</i>	2009-04-09	EP1/E3	1280	1280	2560	320	320	320	640	320	320
<i>A/Bayern/69/2009</i>	2009-07-01	MDCK5/ MDCK1	160	640	320	80	80	80	80	80	80
<i>A/Lviv/N6/2009</i>	2009-10-27	MDCK4/S1/ MDCK3	640	1280	2560	320	160	320	160	320	160
<i>A/Christchurch/16/2010 (4)</i>	2010-07-12	E1/E3	2560	2560	2560	5120	2560	2560	5120	5120	2560
<i>A/Astrakhan/1/2011 (5)</i>	2011-02-28	MDCK1/ MDCK5	1280	640	640	640	2560	2560	5120	2560	1280
<i>A/St. Petersburg/27/2011 (6)</i>	2011-02-14	E1/E3	1280	1280	640	640	1280	1280	2560	2560	1280
<i>A/St. Petersburg/100/2011 (7)</i>	2011-03-14	E1/E3	2560	1280	1280	640	2560	2560	5120	2560	1280
<i>A/Hong Kong/5659/2012 (6A)</i>	2012-05-21	MDCK4/ MDCK2	640	160	320	320	640	640	1280	1280	640
<i>A/South Africa/3626/2013 (6B)</i>	2013-06-06	E1/E2	1280	640	1280	640	1280	1280	2560	1280	1280
<i>Virusuri testate (grupul genetic) / Tested viruses (genetic group)</i>											
<i>A/Moldova/050.05/2015 (6B)</i>	2015-01-28	MDCK1/ MDCK1	2560	1280	1280	1280	2560	2560	5120	2560	2560
<i>A/Moldova/024.04/2015</i>	2015-01-19	MDCK1/ MDCK1	1280	1280	1280	1280	2560	1280	5120	2560	2560
<i>A/Moldova/085.07/2015</i>	2015-02-06	MDCK3/ MDCK2	2560	640	640	1280	2560	2560	5120	2560	2560
<i>A/Moldova/086.07/2015 (6B)</i>	2015-02-06	MDCK2/ MDCK1	1280	640	640	1280	2560	1280	2560	2560	1280
<i>A/Moldova/090.07/2015</i>	2015-02-06	MDCK2/ MDCK1	1280	1280	1280	1280	2560	2560	5120	2560	2560
<i>A/Moldova/158.08/2015 (6B)</i>	2015-02-19	MDCK1/ MDCK1	2560	640	1280	1280	2560	2560	5120	5120	2560
<i>A/Moldova/107.07/2015 (6B)</i>	2015-02-09	MDCK3/ MDCK1	1280	640	640	640	2560	1280	5120	2560	1280
<i>A/Moldova/125.07/2015</i>	2015-02-13	MDCK2/ MDCK1	2560	1280	1280	1280	2560	2560	5120	5120	2560

mic 2014-2015, au fost studiate în reacția RHA1 cu utilizarea panelului de seruri de referință *B/Florida/4/2006*, *B/Brisbane/3/2007*, *B/Wisconsin/1/2010*, *B/Stockholm/12/2011*, *B/Estonia/55669/2011*, *B/Massachusetts/02/2012*, *B/Phuket/3073/2013*, *B/Hong Kong/3417/2014*, prezentând o reactivitate relativ redusă față de tulpina de referință *B/Estonia/55669/2011*. În același timp, tulpinile de virus gripal testate, au prezentat o reactivitate moderată față de tulpina *B/Massachusetts/02/2012* – tulpină care a fost recomandată de OMS pentru a fi introdusă în componența vaccinului antigripal trivalent pentru sezonul respectiv, precum și cu tulpina de referință *B/Phuket/3073/2013* – componenta vaccinului trivalent, recomandat de OMS pentru Emisfera de Nord în sezonul 2015-2016 [26]. Rezultatele caracterizării antigenice au demonstrat că tulpinile de virus gripal testate au fost antigenic similare cu tulpinile de referință, aparținente liniei *B/Yamagata/16/1988* (*B/Yamagata*) și care fac parte din grupul genetic 3, frecvent întâlnit la virusurile gripale de tip B, linia *B/Yamagata*, circulante în sezonul 2014-2015 în alte țări ale Europei (Tabelul 6) [26].

Rezultatele analizei genetice au atestat că tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 izolate și identificate din probele relevate de la copii în sezonul 2012-2013, au făcut parte din grupul genetic 6C, totodată, fiind antigenic similare cu tulpina vaccinală *A/California/7/2009* și, respectiv, cu alte tulpini de referință, care fac parte din grupul genetic 6 (Tabelul 2). Interesant este faptul, că majoritatea tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09, circulante în diferite țări ale lumii în perioada nominalizată, s-au poziționat în grupurile genetice 6 și 7 [15-20]. Însă, tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09, izolate și identificate din probele prelevate de la copii în sezonul 2014-2015, analizate la nivel genetic în arborii filogenetici (genele HA și NA), confirmă similaritatea antigenică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 cu același virus vaccinal de referință *A/California/7/2009*, dar cu apartenența la grupul genetic 6B, fapt caracteristic și pentru tulpinile acestui virus gripal circulant în alte țări, la nivel global, în sezonul respectiv (Figura 1) [26].

Analiza de secvențiere a genelor HA și NA ale virusurilor gripale A(H3N2), izolate și identificate la copiii cu SARI în sezonul 2013-2014, a indicat la apartenența ambelor gene la grupul genetic 3C.3 – conține HA ce codifică substituția aminoacidului T128A (rezultă în pierderea situsului de glicozilare) și substituțiile A43S și M18K în gena HA1, iar în gena NA – substituțiile S335G și E381K (Figura 2) [24].

Rezultatele analizei filogenetice a tulpinilor de virus gripal de tip B, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014-2015, au scos în evidență faptul că tulpinile cercetate au făcut parte din grupul genetic 3, similar cu tulpinile de virus gripal B, circulant pe mapamond (Figura 3) [26].

Este necesar de menționat, că tulpinile izolate de virusuri gripale de la copiii cu SARI, în testul de inhibare a neuraminidazei, au fost sensibile la remediile antigripale Oseltamivir și Zanamivir și sunt similare cu tulpinile de virusuri gripale, incluse în formula vaccinului antigripal, recomandat de OMS pentru sezoanele nominalizate în lucrare [20, 24, 26]. Rezultatele obținute demonstrează că identificarea și evaluarea

Massachusetts/02/2012, *B/Phuket/3073/2013*, *B/Hong Kong/3417/2014*, showing a relatively low reactivity to reference strain *B/Estonia/55669/2011*. Meanwhile, tested influenza strains, showed a moderate reactivity to *B/Massachusetts/02/2012* strain, that was recommended by WHO to be introduced in the composition of influenza trivalent vaccine for the respectively season and the *B/Phuket/3073/2013* reference strain, WHO recommended trivalent vaccine composition for Northern Hemisphere in 2015-2016 season [26]. The results of antigenic characterization, demonstrated that tested influenza strains, were antigenically similar to reference strains belonging line *B/Yamagata/16/1988* (*B/Yamagata*) and taking part of the genetic group 3, frequent met in influenza viruses of type B line, *B/Yamagata*, assets in 2014-2015 season in other European countries (Table 6) [26].

The results of genetic analysis have confirmed that strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, isolated and identified from samples taken from children in 2012-2013 season, were a part of the genetic group 6C, while being antigenically similar to the vaccine strain *A/California/7/2009*, respectively, with other reference strains that are part of the genetic June (Table 2). Interestingly, the majority of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09 assets in different countries, during the reporting period, were positioned in genetic groups 6 and 7 [15-20]. However, strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, isolated and identified from samples taken from children in 2014-2015 season, analyzed at the genetic level in phylogenetic trees (HA and NA genes) confirms antigenic similarity of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09 with the same vaccine reference virus *A/California/7/2009*, but belonging to genetic group 6B, which is typical for circulating strains of this influenza virus in other countries, in the respectively season (Figure 1) [26].

Analysis of the genes sequence, HA and NA of influenza viruses A(H3N2), isolated and identified in children with SARI in 2013-2014 season, indicated the belonging of both genes at the genetic group 3C.3 – containing HA, that encode T128 amino acid substitution (this results in loss of the glycosylation site) and A43S and M18K substitutions in HA1 gene, and the gene NA – S335G and E381K substitutions (Figure 2) [24].

The results of phylogenetic analysis of strains of influenza B virus, isolated from children with SARI in 2014-2015 season, revealed that studied strains were a part of the genetic group 3, similar to the strains of influenza virus B, world-wide circulating (Figure 3) [26].

It is necessary to note, that isolates strains of influenza viruses in children with SARI, in the neuraminidase inhibition test, were susceptible to anti-flu remedies (Oseltamivir and Zanamivir) and are similar to strains of flu viruses, included in the formula of influenza vaccine, recommended by WHO for the seasons nominated in this article [20, 24, 26]. The obtained results, shows that the identification and evaluation of phenotypic, genotypic and antigenic properties of influenza viruses are of a major importance, in the context of fairness

proprietăților fenotipice, genotipice și antigenice ale virusurilor gripale au o importanță majoră în contextul corectitudinii politicii de utilizare a vaccinului antigripal în imunizarea sezonieră obligatorie a copiilor, optimizării managementului tratamentului și profilaxiei gripei, inclusiv, în asociere cu SARI, pronosticării procesului epidemic, precum și reducerii impactului negativ asupra sistemului de sănătate.

policy, for the use of influenza vaccine, in compulsory seasonal immunization of children, optimizing the management of treatment and prophylaxis of influenza, including in association with SARI, foreseeing epidemic and reducing the burden on the health system.

Table 6. Particularitățile antigenice ale tulpinilor de virus gripal B, linia B/Yamagata, izolate și identificate la copii în sezonul 2014-2015.

Table 6. Antigenic particularities of influenza B strains, line B/Yamagata, isolated and identified in children in 2014-2015 season.

Virusuri / Viruses	Grup gene- tic / Genetic group	Data / Date	Istoricul pasajelor / History of passages	Titrul de inhibare a hemaglutinării (1:≤40) / The titre of hemagglutination inhibition (1:≤40)											
				Seruri de referință (seruri de dihoire) / Reference sera (ferrets sera)											
				B/Fl ^{1,3} 4/06 SH479	B/Fl ¹ 4/06 F1/10	B/Bris ¹ 3/07 F38/14	B/Wis ² 1/10 F10/13	B/Stock ⁵ 12/11 F06/15	B/ Estonia ² 55669/11 F32/12	B/Mass ² 02/12 Egg F42/14	B/Mass ² 02/12 T/C F15/13	B/Phuket ² 3073/13 Egg F36/14	B/Phu- ket ² 3073/ 13 T/C F35/14	B/HK ⁴ 3417/14 Egg St Judes F715/14	
<i>Virusuri de referință (grup genetic) / Reference viruses (genetic group)</i>				1	1	2	3	3	2	2	2	3	3	3	
B/Florida /4/2006	1	2006-12-15	E7/E1	2560	640	640	320	320	80	1280	320	320	40	320	
B/Brisbane /3/2007	2	2007-09-03	E2/E3	1280	320	640	80	160	40	640	160	160	20	320	
B/Wisconsin /1/2010	3	2010-02-20	E3/E3	640	160	320	320	160	20	320	80	160	40	320	
B/Stockholm /12/2011	3	2011-03-28	E4/E1	1280	160	160	80	160	10	160	80	80	40	320	
B/Estonia /55669/2011	2	2011-03-14	MDCK2/ MDCK3	640	80	160	40	40	160	80	640	80	80	320	
B/Massachusetts /02/2012	2	2012-03-13	E3/E3	2560	320	640	160	160	80	640	320	160	20	320	
B/Massachusetts /02/2012	2	2012-03-13	MDCK1/C2/ MDCK3	2560	640	640	320	160	320	640	1280	320	160	640	
B/Phuket /3073/2013	3	2013-11-21	E4/E3	640	160	160	160	160	20	160	80	160	40	320	
B/Phuket /3073/2013	3	2013-11-21	M2/M2	1280	320	320	320	160	320	320	640	640	1280	640	
B/Hong Kong /3417/2014	3	2014-06-04	E4/E1	160	80	80	80	40	10	80	80	80	40	320	
<i>Virusuri testate / Tested viruses</i>															
B/Moldova /156.08/2015		2015-02-17	MDCK1/ MDCK1	320	80	80	80	80	40	80	160	160	160	320	
B/Moldova /105.07/2015	3	2015-02-11	MDCK2/ MDCK1	640	160	160	160	160	80	320	320	320	320	640	
B/Moldova /081.07/2015		2015-02-09	MDCK2/ MDCK1	640	80	160	160	80	80	160	160	160	320	320	
B/Moldova /087.07/2015		2015-02-09	MDCK2/ MDCK1	320	80	160	160	80	80	160	160	320	320	320	
B/Moldova /128.08/2015		2015-02-06	MDCK1/ MDCK1	320	80	80	80	40	40	80	80	80	160	320	
B/Moldova /075.06/2015		2015-02-05	MDCK1/ MDCK1	320	80	80	80	80	40	80	80	160	160	320	
B/Moldova /057.06/2015	3	2015-02-03	MDCK1/ MDCK1	640	160	160	160	80	80	160	320	320	160	640	
B/Moldova /059.06/2015		2015-02-03	MDCK1/ MDCK1	640	160	160	320	160	80	160	320	320	320	640	
B/Moldova /060.06/2015		2015-02-03	MDCK2/ MDCK1	320	80	160	160	80	40	80	160	160	160	320	



Fig. 1 Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09, gena HA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014-2015.

Fig. 1 Fragment of phylogenetic comparison of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09, HA gene, isolated from children with SARI in 2014-2015 season.

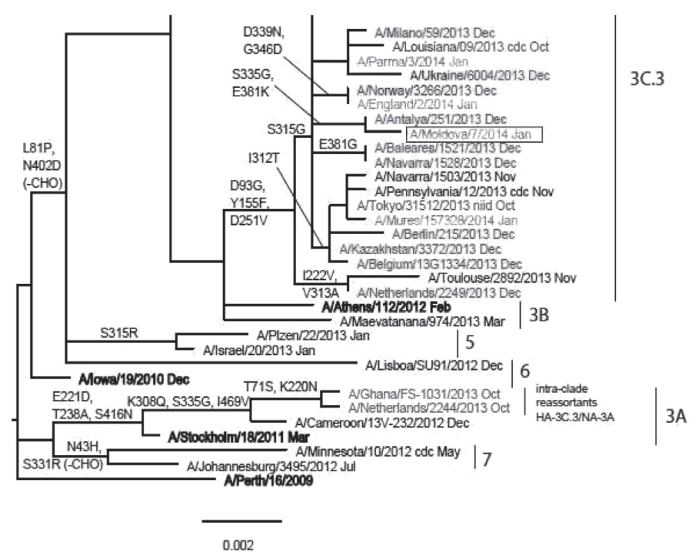


Fig. 2 Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2), gena NA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014-2015.

Fig. 2 Fragment of phylogenetic comparison of strains of influenza virus A(H3N2), NA gene, isolated from children with SARI in 2014-2015 season.

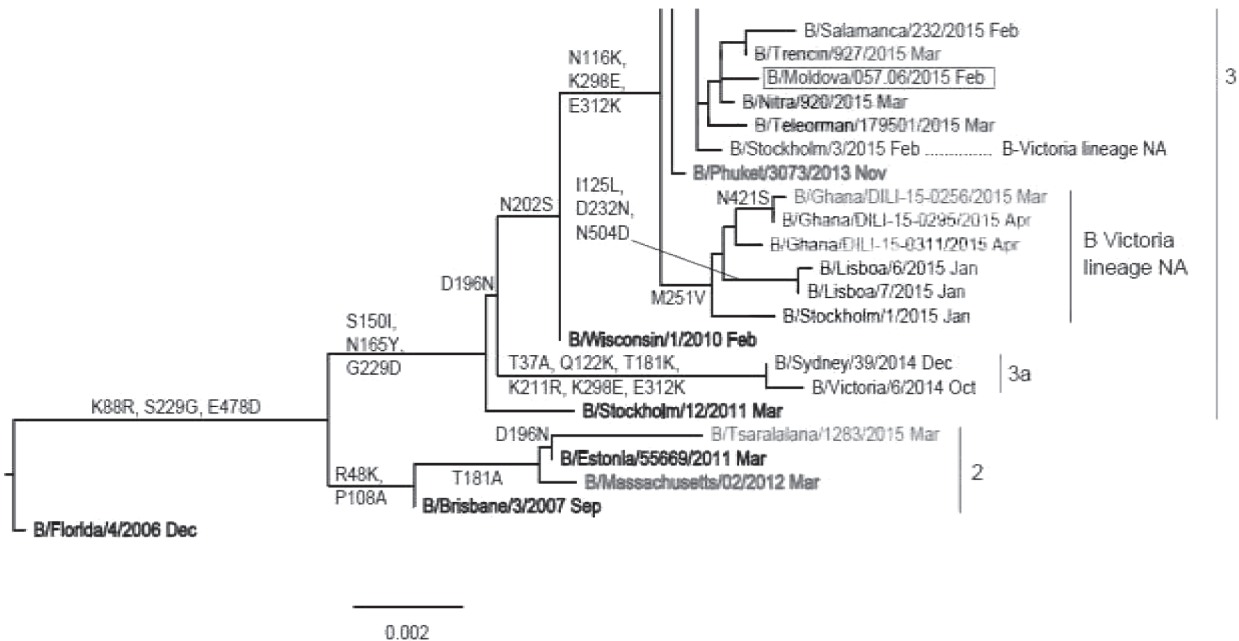


Fig. 3 Fragment din comparația filogenetică a tulpinilor de virus gripal de tip B (B/Yamagata), gena HA, izolate de la copiii cu SARI în sezonul 2014-2015.

Fig. 3 Fragment of phylogenetic comparison of strains of influenza virus B(B/Yamagata), HA gene, isolated from children with SARI in 2014-2015 season.

Discuții

Copiii sunt una dintre cele mai vulnerabile categorii de populație și cel mai expuși la diferite provocări – gripa fiind una din ele. SARI sunt parte a îmbolnăvirilor sezonului rece și, de regulă, acestea sunt asociate cu diferite forme de gripă. Cea mai înaltă morbiditate respiratorie cât și mortalitate

Discussion

Children are one of the most vulnerable categories of population and the most exposed to different challenges – influenza being one of them. SARI illnesses are part of cold season and usually it is associated with various forms of influenza. The highest respiratory morbidity as the mortality is encountered

tate o prezintă copilul mic, în asociere cu diferite comorbidi-tăți [27].

Studiul epidemiologic de supraveghere santinelă în sezoanele 2012-2013, 2013-2014 și 2014-2015 confirmă utilitatea și semnificația acestei supravegheri cu impact local, regional și global. Pe durata studiului, s-a atestat circulația a trei tipuri de virusuri – A (H1N1)pdm09, A(H3N2) și virusul gripal de tip B, izolate de la copiii cu SARI. În grupul de vârstă 0-4 ani, spre deosebire de contingentul de copii cu vârsta 5-17 ani, îmbolnăvirile sunt semnificative prin prezența SARI, precum și în asociere cu gripa. În toate sezoanele examinate, numărul total de SARI în rândul copiilor cu vârsta 0-4 ani era în creștere, de la 3190 de cazuri la 3645, comparativ cu grupul de vârstă 5-17 ani, unde cazurile SARI, per total, sunt mai puține (respectiv, de la 56 la 72 de cazuri). Incidența prin SARI asociată cu gripă la 100.000 populație la copii în grupul de vârstă 0-4 ani, este la cote înalte pe toată perioada de studiu (respectiv, 330, 459 și 344), pe când în grupul de vârstă 5-17 ani, este stabil – zero. Acest fapt se datorează, în mare parte, contactului tot mai larg în colectivități ale copiilor de vârstă mică. Paralel, este important de a lua în calcul și particularitățile morfofuncționale ale sistemului de apărare în creștere și maturizare, care își lasă amprenta asupra morbidității.

Concluzii

1) Incidența prin SARI asociată cu gripa la copii, a fost cea mai înaltă în sezonul 2013-2014, pe când în sezoanele 2012-2013 și 2014-2015 a fost mai joasă, în special, la copiii de 0-4 ani.

2) La copiii cu SARI, au fost identificate virusurile gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B, particularitățile antigenice și genetice ale cărora au scos în evidență similaritatea lor cu tulpinile de virusuri gripale vaccinale, recomandate de OMS pentru a fi incluse în componența vaccinului gripal pentru sezoanele respective, argument obiectiv în favoarea obligativității vaccinale a populației, în special, a copiilor, luând în considerație vulnerabilitatea lor sporită la vârste mici.

3) Tulpinile de virusuri gripale, izolate de la copiii cu SARI, au fost sensibile la remediile antigripale Oseltamivir și Zanamivir, fapt ce ne permite a le recomanda în tratamentul copiilor cu SARI, asociate cu gripa.

4) Datele obținute au stat la baza elaborării și realizării măsurilor de control și răspuns la infecțiile nominalizate întru reducerea riscului de infectare, răspândire, precum și la diminuarea morbidității prin SARI în Republica Moldova.

Lista abrevierilor

CDC – Centrul de Control și Prevenire a Maladiilor, Atlanta, SUA;
 ECDC – Centrul European de Control și Prevenire al Maladiilor;
 EISN – Sistemul European de Supraveghere a Gripei;
 HA – hemaglutinină;
 HAU – unități de hemaglutinare;
 IRVA – infecții respiratorii virale acute;
 MDCK – linie de celule Madin-Darby Canine Kidney;

in young children, in association with various comorbidities [27].

Sentinel epidemiological surveillance in 2012-2013, 2013-2014 and 2014-2015 seasons, confirms the usefulness and significance of this supervision at a local, regional and global levels. During the study period was certified circulation of three types of viruses – A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and influenza B virus, isolated from children with SARI. In the 0-4 age group, otherness, the contingent of children 5-17 aged, is a significant presence of SARI illness as well as in association with influenza. In all examined seasons, the total number of SARI among the children aged 0-4 years is up from 3190 to 3645 cases compared with the 5-17 age group, overall SARI cases are fewer (i.e. from 56-72 cases). The incidence of SARI associated with influenza to 100,000 children in the 0-4 age group is at high levels throughout the study (i.e. 330, 459 and 344), while in the 5-17 age group it is fixed – zero. This is largely due to wider contact in communities of all children, parallel is important to consider the morpho-functional particularities of maturation system that is in growth, and that leave their mark on morbidity.

Conclusions

1) The incidence of SARI associated with influenza in children, was the highest in 2013-2014 and 2012-2013 seasons, while in 2014-2015 was lower, especially in children of 0-4 years.

2) In children with SARI were identified influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B, which antigenic and genetic particularities, revealed their similarity to the influenza virus vaccine strains, recommended by WHO to be included in the composition of influenza vaccine for those seasons, objective argument in favor of the obligatory vaccination of the population, especially for children, and taking into consideration their vulnerability.

3) Strains of flu viruses, isolated from children with SARI, were susceptible to flu remedies (Oseltamivir and Zanamivir), which allows us to recommend it in the treatment of children with SARI associated with influenza.

4) The obtained data, formed the base of the development and implementation of control measures and response to nominees infections, in order to reduce the risk of infection and spread, and the morbidity by SARI in Republic of Moldova.

Abbreviations

CDC – Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA;
 ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control;
 EISN – European Influenza Surveillance System;
 HA – hemagglutinin;
 HAU – hemagglutination units;
 IRVA – acute viral respiratory infections;
 MDCK – Madin-Darby Canine Kidney cell line;
 MDCK-SIAT1 – Madin-Darby Canine Kidney cell line changed in position 5, 6 of the sialyl transferase;

MDCK-SIAT1 – linie de celule Madin-Darby Canine Kidney, modificate în poziția 5, 6 a sialil transferazei;
 NA – neuraminidază;
 OMS – Organizația Mondială a Sănătății;
 RIHA – reacția de inhibare a hemaglutinării;
 rRT-PCR – reacția de polimerizare în lanț, în timp real;
 SARI – infecții respiratorii acute severe (l. engl. *Severe Acute Respiratory Infections*).

Referințe/references

- Nair H., et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011; 378 (9807): 1917-30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078723> (vizitat 30.01.2016)
- Alecsandrescu V., Tecu C., Mihai M.-E. Infecții respiratorii virale non-gripale. București, 2009, p. 4.
- Spînu C. et al. Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie. Ghid practic nr. 1. MS RM, Chișinău, 2009, p. 99.
- WHO Regional Office for Europe guidance for sentinel influenza surveillance in humans. WHO, 2011. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/90443/E92738.pdf
- WHO Global Influenza Surveillance Network (web site), Geneva, World Health Organization <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/index.html> (vizitat 09.07.2014).
- Ordinul Ministerului Sănătății nr. 824 din 31.10.2011 „Cu privire la perfectarea sistemului de supraveghere la gripă și infecțiile acute ale căilor respiratorii în Republica Moldova”. <http://ms.gov.md/files/95430rd%2520824%2520din%252031.1011.doc>
- CDC Real-Time Protocol for detection and characterization of swine influenza (version 2009).
- Virus isolation in cell culture. Book for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network, 2011, p. 35-38.
- Identification of the haemagglutinating subtype of viral isolates by haemagglutination inhibition testing. Book for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network, 2011, p. 43-57.
- Use of neuraminidase inhibition assays to determine the susceptibility of influenza viruses to antiviral drug. Book for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Global Influenza Surveillance Network, 2011, p. 103-116.
- Book for Estimating Disease Burden Associated With Seasonal Influenza. WHO, 2015.
- Prisacari V. Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi. Biblioteca Meșterul Manole, Chișinău, 2012, p. 44.
- Spînu C., Eder V., Bahnarel I. et al. Evaluation of ILI, ARI and SARI surveillance system in the Republic of Moldova in the 2012-2013 season. *Romanian Archives of Microbiology and Immunology*, 2013; 72 (3): 183-185.
- Cojocaru R., Spînu C., Eder V. et al. Strengthening of the surveillance system for influenza, ARI and SARI in the Republic of Moldova. Options for the Control of Influenza, Cape Town, South Africa, 5-10 September 2013, Abstract LBA-P2-017, p. 643.
- Spînu C., Grama O., Eder V. et al. Studying and evaluating of influenza, ARI and SARI morbidity evolution with control and response measures achieving, 2012-2013 epidemic season, in the Republic of Moldova. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2013; 48 (suppl. 3): 487-491.
- Spînu C. et al. The results of the implementation epidemiological surveillance system and control and response measures to influenza, acute viral respiratory infections (ARI) and severe acute respiratory infection (SARI). Актуальные Вопросы Эпидемиологии. Материалы Научно-Практической Конференции с Международным Участием, Посвященной 90-летию Института НИИ Эпидемиологии, Вирусологии и Медицинской Паразитологии им. А.Б. Алексаняна, Ереван, 2013, стр. 237-239.
- Spînu C., Scoferța P., Eder V. et al. Evaluation of the influenza, acute respiratory infections and severe acute respiratory infections by the surveillance system in the Republic of Moldova. *Curierul Medical*, 2013; 56 (5): 133-137.
- WHO. Weekly epidemiological record. No. 10, 2012, 87, 81-96 <http://www.who.int/wer/2012/wer8710.pdf?ua=1> (vizitat 13.11.2014)
- Joint WHO Regional Office for Europe/ECDC meeting on Influenza Surveillance. Report. 29-31 May, 2013, Istanbul, Turkey. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/155509/e96072.pdf (vizitat 09.12.2013).
- WHO Influenza Center. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of the influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2014. September 2013. MRC National Institute for Medical Research. <http://www.nimr.mrc.ac.uk/documents/about/NIMR-report-Sep2013final.pdf> (vizitat 13.11.2014).
- Spînu C., Scoferța P., Eder V. et al. Gripa, infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2013-2014: măsuri de control și răspuns. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2014; 6 (57): 57-61.
- ECDC. Surveillance report. Influenza virus characterisation. Summary Europe, May 2014. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-characterisation-report-may-2014.pdf> (vizitat 24.11.2014).
- Spînu C., Eder V., Scoferța P. et al. Phenotypic and genotypic significance of influenza viruses identified in the Republic of Moldova. Poster. 4-th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 21-23 September, 2014, P98, p.145.
- Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2014/15. WHO Influenza Centre, London. <http://www.nimr.mrc.ac.uk/documents/about/NIMR-report-Feb2014-web.pdf>
- European Influenza Surveillance Network (EISN). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/Pages/home.asp> (vizitat 24.11.2014)
- WHO Worldwide Influenza Centre. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of the influenza vaccine for the Southern Hemisphere 2016. September 2015. The Francis Crick Institute, Mill Hill Laboratory, London, UK. https://www.crick.ac.uk/media/273950/crick_sep2015_vcm_report_to_post.pdf (vizitat 20.01.2016)
- Donos A. Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente. Chișinău, 2015, 288 p.

ARTICOL DE CERCETARE

Aspecte clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfoamelor non-Hodgkin foliculare: studiu prospectiv, descriptiv

Sanda Buruiană^{1*}

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

Autor corespondent:

Sanda Buruiană, asistent universitar
Catedra de oncologie, hematologie și radioterapie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025
e-mail: sandaburuiana69@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Diagnosticul limfoamelor non-Hodgkin (LNH), inclusiv, a celor foliculare, este bazat pe confirmarea histologică și imunohistochimică. Însă, manifestările clinice și hematologice ale LNH foliculare, în corelare cu modificările morfologice și imunohistochimice, conform Clasificării Maladiilor Sistemului Hematopoietic și Limfatic a OMS din 2008, sunt puțin studiate.

Ipoteza de cercetare

Morbiditatea LNH foliculare are o tendință de creștere globală, inclusiv, în Republica Moldova. Evidențierea particularităților clinico-hematologice în concordanță cu modificările morfologice și imunohistochimice ale LNH foliculare ar permite diagnosticul precoce și selectarea corectă, individualizată, a tratamentului.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Evidențierea particularităților clinico-hematologice, în concordanță cu modificările morfologice și imunohistochimice ale LNH foliculare a contribuit la extinderea cunoștințelor în aspect clinic, cu optimizarea conduitei de diagnostic, perfecționarea și individualizarea tratamentului.

Rezumat

Introducere. Una din cele mai frecvente variante ale limfoamelor non-Hodgkin (LNH) indolente este limfomul folicular. LNH foliculare sunt tumori maligne de origine B-celulară, care, deși au o evoluție relativ favorabilă se consideră incurabile la aplicarea programelor de tratament obișnuite. În ultimii ani, direcțiile principale în studierea LNH foliculare sunt orientate în plan morfologic, imunohistochimic, al biologiei moleculare. Însă, aspectele clinice sunt puțin studiate. De ace-

RESEARCH ARTICLE

Clinical, hematological and immunohistochemical aspects of follicular Non-Hodgkin lymphomas: descriptive and prospective study

Sanda Buruiana^{1*}

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

Corresponding author:

Sanda Buruiana, assistant professor
Chair of oncology, hematology and radiotherapy
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025
e-mail: sandaburuiana69@gmail.com

What is not known, yet, about the topic

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL), including follicular lymphomas, it is based on histological and immunohistochemical confirmation. But clinical and hematological manifestations of follicular non-Hodgkin's lymphomas, in correlation with morphological and immunohistochemical modifications according WHO Classification (2008), are poorly studied.

Research hypothesis

Follicular non-Hodgkin lymphomas morbidity has a tendency to global growth, including in Republic of Moldova. Evidence of the clinical and hematological manifestations in correlation with morphological and immunohistochemical modifications in non-Hodgkin follicular lymphomas would allow early diagnosis and selecting the correct individualized treatment.

Article's added novelty on this scientific topic

Evidence of the clinical and hematological manifestations in correlation with morphological and immunohistochemical modifications in non-Hodgkin follicular lymphomas contributed to broadening knowledge in the clinical aspect, optimizing conduct diagnostic improvement and individualizing therapy.

Abstract

Introduction. One of the most common variants of indolent non-Hodgkin's lymphomas (NHL) is follicular lymphoma. Follicular non-Hodgkin's lymphomas are malignant tumors B cell origin, though they have a relatively favorable evolution is considered incurable to application standard treatment. In recent years, the main directions in the study of NHL are oriented in morphological, immunohistochemical and molecular biology directions. But clinical manifestations are poorly stu-

ea, cercetarea particularităților clinice, în conformitate cu modificările morfologice și imunohistochimice, sunt actuale.

Material și metode. Datele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului non-Hodgkin folicular au fost studiate la 16 pacienți. Identificarea acestei variante de LNH s-a efectuat în conformitate cu Clasificarea Internațională Histologică și Citologică a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă de OMS în anul 2008. În acest scop, au fost utilizate metode histologice și imunohistochimice ale biopsatului ganglionilor limfatici și ale altor țesuturi afectate. Gradul de răspândire al procesului tumoral a fost determinat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională, elaborată în Ann-Arbor (SUA, 1971). În scopul stadializării procesului tumoral, au fost utilizate metode clinice și paraclinice.

Rezultate. LNH folicular s-a dezvoltat preponderent la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. La examenul imunohistochimic, CD19 și CD20 au fost pozitivi, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitare, CD10 – pozitiv, iar CD5 și CD23 – negativi. Focarul tumoral primar s-a dezvoltat mai des în ganglionii limfatici periferici și splină. Măduva oaselor a fost interesată în 72,7% din cazuri. Supraviețuirea bolnavilor peste 2 ani a constituit 94,0%, iar peste 5 ani – 57,2%.

Concluzii. A fost identificat segmentul de vârstă și sexul persoanelor mai frecvent afectate în LNH foliculare. Au fost determinate zonele de metastazare inițială și la distanță, frecvența și localizarea metastazelor extranodale. A fost elaborat un algoritm de folosire a anticorpilor monoclonali specifici LNH folicular.

Cuvinte cheie: limfom non-Hodgkin, imunohistochimie, aspecte clinice.

Introducere

Una din cele mai frecvente variante ale limfoamelor non-Hodgkin (LNH) indolente este limfomul folicular. Limfomul folicular în SUA constituie 35% din toate LNH, 22% în lume și 70% din grupul limfoamelor periferice [1]. LNH folicular se dezvoltă, preponderent, la persoanele cu vârstă avansată. Acest limfom rar este diagnosticat la copii și adolescenți în vârsta de până la 20 de ani. Majoritatea pacienților vârstnici sunt diagnosticați în stadii avansate. Numai la 30% dintre pacienți, procesul tumoral este diagnosticat în stadiile I și II ale bolii [2, 3]. LNH foliculare sunt tumori maligne de origine B-celulară, care, deși au o evoluție relativ favorabilă, se consideră incurabile la aplicarea programelor de tratament obișnuite.

În 25-35% din cazuri, limfomul folicular se transformă în LNH difuz B-macrocelular [4, 5].

În Clasificarea OMS (2001 și 2008), sunt specificate 3 tipuri de creștere a tumorii în ganglionii limfatici: nodular, nodular-difuz și difuz [6, 7].

Acest limfom prezintă o tumoare care se dezvoltă din celulele centrelor foliculare: centrocite – celule mici și medii, cu nucleu clivat și centroblaști – celule mari cu nucleu neclivat.

În funcție de proporția celulelor mari, sunt specificate 3 tipuri (grade) citologice ale limfoamelor foliculare, acceptate de OMS și care clinic sunt heterogene.

died. For this reason the studying of clinical aspects in correlation with morphological and immunohistochemical modifications are actuals.

Material and methods. The study included the analysis of clinical, hematological and immunohistochemical data in 16 patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. The identification of this NHL variant was conducted in accordance with the International histological and cytological Classification of the tumor pathologies of the hematopoietic and lymphatic tissue, proposed by the WHO in 2008. For this purpose, histological and immunohistochemical methods of the biopsates of lymph nodes and other tissues affected were used. The stage of the disease was determined in accordance with the International Clinical Classification, developed in Ann Arbor (USA, 1971).

Results. Follicular non-Hodgkin's lymphoma developed only in adults, mainly in people aged over 50 years. At immunohistochemistry, CD19 and CD20 were positive, confirming the relationship of the B-lymphocyte line with positive CD10 and negative CD23 and CD5. The primary tumor focus developed to the same extent in the peripheral lymph nodes (37.5%) and in the spleen (37.5%). During the process of tumor generalization, in 61.5% of cases bone marrow was affected. The survival of patients at 2 years was 94.0% and at over 5 years – 57.2%.

Conclusions. It was identified by age and sex of the segment most frequently affected in follicular NHL. They were determined areas of initial and distant metastasis, frequency and extra nodal metastasis location. An algorithm has been developed using specific monoclonal antibodies for follicular NHL.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, immunohistochemical, clinical picture.

Introduction

One of the most common variants of indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is follicular lymphoma. Among the indolent NHL, the prevailing one is also follicular lymphoma, which represents 35% of all NHL in USA, 22% in the world and 70% of the peripheral group lymphomas [1]. Most of the patients with follicular lymphomas are in advanced age and in generalized stages of the disease at addressing. This lymphoma is rarely diagnosed in children and adolescents aged up to 20 years. Most elderly patients are diagnosed in advanced stages. Only in 30% of patients, the tumor process is diagnosed in the stages I and II of the disease [2, 3]. Follicular lymphomas are B cells origin, though they have a favorable evolution, it is considered incurable.

In 25-35% of the cases of follicular lymphoma, the last one turns into B-macrocellular NHL [4, 5].

The WHO Classification (2001 and 2008) specified 3 types of tumor growth in the lymph nodes: nodular, nodular-diffuse and diffuse [6, 7].

This lymphoma represents a tumor that develops from the cells in the follicular centers: centrocytes – small cells with cleaved nucleus and centroblasts – large cells with uncleaved nucleus.

Depending on the proportion of the large cells, 3 cytologi-

Această clasificare a limfomului folicular are semnificație clinică. Creșterea conținutului de centroblaști se asociază cu un prognostic nefavorabil [8]. Peste 9-10 ani, acest limfom se poate transforma în limfom agresiv, care, în unele locuri, păstrează caracter folicular, în altele – nu se deosebește de B-limfomul difuz macrocelular [9, 10].

În ultimii ani, direcțiile principale în studierea LNH foliculare sunt orientate în plan morfologic, imunohistochimic, al biologiei moleculare. Însă, aspectele clinice sunt puțin studiate. De aceea, studierea particularităților clinice, în conformitate cu modificările morfologice și imunohistochimice, sunt actuale.

Material și metode

Este un studiu retrospectiv și descriptiv. Datele clinice, hematologice și imunohistochimice ale limfomului non-Hodgkin folicular au fost studiate la 16 pacienți, care erau la evidența medicului hematolog în cadrul Institutului Oncologic (Centrul Hematologic și Centrul Consultativ de Diagnostic al Institutului Oncologic). Datele au fost colectate din cartelele de ambulator și fișele din staționar. Identificarea acestei variante de LNH s-a efectuat în conformitate cu Clasificarea Internațională Histologică și Citologică a Patologiilor Tumorale ale Țesutului Hematopoietic și Limfatic, propusă de OMS în anul 2008 [7]. În acest scop, au fost utilizate metode histologice (colorație cu hematoxilina-eozină) și imunohistochimice, cu utilizarea anticorpilor monoclonali ale biopsatului ganglionilor limfatici și altor țesuturi afectate.

Gradul de răspândire al procesului tumoral a fost determinat în conformitate cu Clasificarea Clinică Internațională, elaborată în Ann-Arbor (SUA, 1971). În scopul stadializării procesului tumoral, au fost utilizate metode clinice și paraclinice.

Semnele clinice au cuprins anamneza, examenul fizic complet, semnele de intoxicație generală „B” (febră >38°C, scădere ponderală >10% în ultimele 6 luni, transpirații nocturne), simptomele de debut, factorii de prognostic (vârsta, stadiul bolii, prezența sau absența semnelor de intoxicație generală, metastaze extranodale, VSH), pe baza cărora s-a format IPI (Indexul Prognostic Internațional). Pentru determinarea gradului de răspândire al procesului tumoral, au fost folosite examenul ultrasonografic, radiografia pulmonară și tomografia mediastinului. Pentru depistarea afectării stomacului și intestinului, au fost efectuate examenul radiologic și endoscopic (fibrogastroduodenoscopia și fibrocolonoscopia), fibroepifaringoscopia, la prezența semnelor de afectare a nazofaringelui.

Examenul hematologic a inclus analiza generală a sângelui, mielograma (punctatul măduvei oaselor) și trepanobiopsia osului iliac.

Statistică descriptivă. Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative.

Rezultate

Astfel, această variantă a LNH a predominat la persoanele cu vârsta de 40-69 de ani (87,6%), preponderent 50-59 de ani (40%). Vârsta medie a bolnavilor a constituit 54,3 de ani (Tabelul 1). Examinarea imunohistochimică a depistat pozitivi clusterii de diferențiere (CD): CD19, CD20 și CD10, iar CD5 și CD23 au fost negativi, ceea ce este caracteristic pentru

cal types (grades) of follicular lymphomas, accepted by WHO, and are specified, which are clinically heterogeneous.

This classification of follicular lymphoma has a clinical significance. The increase of the number of centroblasts is associated with a poor prognosis [8]. After 9-10 years, this lymphoma can transform into an aggressive lymphoma that preserves its follicular nature in some places, and in other places is not different from other diffuse macrocellular B-lymphomas [9, 10].

In last years the histological, immunohistochemical and molecular biology methods were main directions of studying of follicular non-Hodgkin's lymphoma. That is why the study of clinical aspects in complex with histological, immunohistochemical and molecular biology methods it is very important.

Material and methods

It is a prospective and descriptive study. The clinical, hematological and immunohistochemical data of follicular non-Hodgkin's lymphoma were studied in 16 patients, who were the obvious hematologist in the Oncology Institute (Hematology Center and Advisory Diagnostic Center). The information was collected from the outpatient cards and from the chips in inpatient. The identification of this NHL variant was conducted in accordance with the International histological and cytological Classification of the tumor pathologies of the hematopoietic and lymphatic tissue, proposed by the WHO in 2008 [7]. For this purpose, histological (hematoxylin-eosin stain) and immunohistochemical methods of the biopsates of lymph nodes and other tissues affected were used.

The stage of the disease was determined in accordance with the International Clinical Classification, developed in Ann-Arbor (USA, 1971). The clinical signs included the medical history and complete physical examination, the “B” signs of overall intoxication (fever >38°C, weight loss >10% in the last 6 months, night sweats), the early symptoms, the prognostic factors which formed the basis of IPI (International Prognostic Index). In order to determine the extent degree of the tumor process, ultrasound examination and chest radiography with tomography of the mediastinum were used. For detecting the damage of the stomach and intestines, radiological and endoscopic examination (fibrogastroduodenoscopy and fibrocolonoscopy) were performed, fibroepipharyngoscopy was made in the presence of the signs of nasopharyngeal affection.

The hematological examination included the general blood count, the myelogram (puncture of the bone marrow) and the histological investigation of the bone marrow obtained by means of trepanobiopsy of the iliac bone.

Descriptive statistics. Data are presented as absolute and relative values.

Results

The disease developed in adults and prevailed in people aged from 40 to 69 years (87.6%), preponderant 50-59 years (40%) and prevailed in women (62.5%). The mean age recorded was 54.3 years (Table 1). The diagnosis was established histologically and immunohistochemically with positive CD19, CD20, CD10, and negative CD23 and CD5.

The evaluation of the primary tumor localization showed that primarily at the onset of NHL, the peripheral lymph nodes

Tabelul 1. Distribuția pacienților cu LNH folicular în funcție de vârstă și repartizare pe sexe.

Vârsta (ani)	n (%)	Repartizarea pe sexe	
		Bărbați, n (%)	Femei, n (%)
30 – 39	1 (6%)	1 (100)	-
40 – 49	4 (25%)	2 (50,0)	2 (50,0)
50 – 59	7 (40%)	1 (14,2)	6 (85,8)
60 – 69	3 (20%)	1 (33,3)	2 (66,7)
70 – 80	1 (6,3%)	1 (100)	-
Total:	16 (100%)	6 (37,5)	10 (62,5)

Tabelul 2. Distribuția pacienților cu LNH folicular, în funcție de localizarea focarului tumoral primar.

Localizarea focarului primar tumoral	n	%
Ganglionii limfatici periferici	6	38,0
Splina	6	38,0
Țesuturile moi	2	12,0
Glanda mamară	1	6,0
Colonul	1	6,0
Total	16	100

limfomul folicular. Focarul tumoral primar al LNH foliculare s-a dezvoltat, cel mai frecvent, în ganglionii limfatici periferici (6 bolnavi) și în splină (6 bolnavi). În celelalte 4 cazuri, au fost primar afectate țesuturile moi (2 bolnavi), glanda mamară și colonul (câte 1 pacient) (Tabelul 2). Este necesar de menționat că majoritatea pacienților cu LNH folicular (81,0%) au fost diagnosticați în stadiile generalizate (III-IV), preponderent în stadiul IV. Doar 3 bolnavi (18,0%) au fost diagnosticați în stadiile locale (I-II). Stadiul III a fost diagnosticat la 2 pacienți, stadiul IV – la 11 pacienți. Stadiul I a fost constatat numai la 2 bolnavi, iar stadiul II – la 1 pacient (Tabelul 3).

Tabelul 3. Distribuția pacienților cu LNH folicular, în funcție de stadiul clinic.

Stadiul clinic	n	%
I	1	6,0
I E*	1	6,0
II	-	-
II E	1	6,0
III	2	12,0
III E	-	-
IV	11	70,0
Total	16	100

Notă: *- extranodal.

Repartizarea pacienților în funcție de localizarea focarului primar și stadiul maladiei ne-a indicat că în stadiile locale (I-II) a fost diagnosticat doar câte un pacient cu debutul LNH în ganglionii limfatici periferici, și anume, cervicali, glanda mamară și țesuturile moi (Tabelul 4). La majoritatea bolnavilor cu afectarea primară a ganglionilor limfatici periferici (83,0%) și la toți bolnavii cu LNH lienale (100%), diagnosticul a fost stabilit

Table 1. Distribution of the patients with follicular NHL by age and gender.

Age (years)	n (%)	Gender	
		Men, n (%)	Women, n (%)
30 – 39	1 (6%)	-	1 (100)
40 – 49	4 (25%)	2 (50.0)	2 (50.0)
50 – 59	7 (40%)	1 (14.2)	6 (85.8)
60 – 69	3 (20%)	1 (33.3)	2 (66.7)
70 – 80	1 (6.3%)	1 (100)	-
Total	16 (100%)	6 (37.5)	10 (62.5)

Table 2. Distribution of the patients with follicular NHL according to the localization of the primary tumor focus.

Localization of the primary tumor focus	n	%
Peripheral lymph nodes	6	38.0
Spleen	6	38.0
Soft tissues	2	12.0
Mammary gland	1	6.0
Colon	1	6.0
Total	16	100

(6 patients) and spleen (6 patients) were equally affected. More rarely, the onset of follicular NHL occurred in the soft tissues (2 patients), colon and mammary gland (1 patient each, respectively) (Table 2).

Most patients (81.0%) were diagnosed in generalized stages (III and IV), predominantly stage IV. Only in 3 cases (18.0%), at the time of diagnosis establishment local stages (I and II) were determined. Stage III was diagnosed in 2 patients, stage IV – in 11 patients. Stage I has been found only in 2 patients, and stage II – in 1 patient (Table 3). The distribution of the patients according to the localization of the primary

Table 3. Distribution of the patients with follicular NHL according to the clinical stage.

Clinical stage	n	%
I	1	6.0
I E*	1	6.0
II	-	-
II E	1	6.0
III	2	12.0
III E	-	-
IV	11	70.0
Total	16	100

Note: *- extra nodal.

focus and stage of the disease has shown that in local stages (I-II) only one patient with the onset of NHL in the peripheral lymph nodes and namely the cervical ones, in the mammary gland and soft tissues was diagnosed in each group (Table 4).

Most patients with the primary affection of the peripheral lymph nodes (83.0%) and all patients with lienal NHL (100%) at diagnosis establishment were found with gener-

Table 4. Distribuirea pacienților cu LNH foliculare, în funcție de localizarea focarului primar tumoral și stadiul clinic.

Localizarea focarului primar tumoral	n	Stadiul clinic			
		I	II	III	IV
		abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)
Ganglionii limfatici periferici	6	1 (17,0)	-	2 (33,0)	3 (50,0)
Splina	6	-	-	-	6 (100)
Țesuturile moi	2	1 (50,0)	-	-	1 (50,0)
Glanda mamară	1	-	1 (100)	-	-
Colonul	1	-	-	-	1 (100)
Total	16	2 (13,0)	1 (6,0)	2 (13,0)	11 (68,0)

în stadiile generalizate (III-IV). LNH foliculare, independent de localizarea primară a focarului tumoral, au un debut lent, care, inițial, nu provoacă disconfort pacienților; însă, ulterior, are loc o generalizare rapidă, din cauza căreia pacienții se adresează la medic.

Deși majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadiile generalizate, simptomele de intoxicație generală au fost înregistrate doar la 3 (19,0%) pacienți. La toți 3 bolnavi cu simptome de intoxicație, focarul primar tumoral a fost localizat în ganglionii limfatici periferici.

La majoritatea pacienților (11 din 13 – 77,0%), urmăriți până la stadiul II, la etapa inițială procesul tumoral s-a răspândit în ganglionii limfatici din zonele vecine. Însă, este necesar de menționat, că metastazarea în ganglionii limfatici regionali este în funcție de localizarea focarului primar. În cazul afectării primare a splinei, răspândirea LNH în ganglionii limfatici regionali a fost depistată doar la jumătate din bolnavi (50%), iar, în cazul celorlalte localizări, la toți bolnavii (100%) au fost depistate metastaze în ganglionii limfatici din zonele vecine.

Răspândirea procesului tumoral, rar, s-a limitat doar la ganglionii limfatici din zonele vecine. Din numărul pacienților urmăriți mai mult de stadiul II (13 bolnavi), în scurt timp, la 6 (47,0%) dintre ei, au fost depistate metastaze în ganglionii limfatici la distanță, la 4 (31,0%) – în ganglionii limfatici regionali și, ulterior, extranodale. În 3 (23,0%) cazuri, cu afectarea primară a splinei, metastazele extranodale au fost diagnosticate fără afectarea ganglionilor limfatici regionali și la distanță (Tabelul 5).

După metastazarea în ganglionii limfatici regionali, procesul tumoral s-a răspândit în alte organe și țesuturi. În 50% din cazuri de LNH cu afectare primară a splinei, au fost determinate metastaze extranodale direct în măduva oaselor, chiar și fără afectarea ganglionilor limfatici regionali.

Apariția formațiunilor tumorale în afara ganglionilor limfatici a avut loc frecvent. La majoritatea bolnavilor (11 din 16), au fost înregistrate metastaze extranodale. Până la stadiul IV, au fost urmăriți 11 bolnavi. Celelalte 5 cazuri rămân sub supraveghere în stadiile I, II și III. Așa, un număr mare de pacienți, la care au avut loc metastaze extranodale, arată că pentru această variantă a LNH este caracteristică interesarea în procesul de generalizare a tumorii a diferitor organe și țesuturi. Una dintre cele mai frecvente zone de metastazare extrano-

Table 4. Distribution of the patients with follicular NHL according to the localization of the primary tumor focus and the clinical stage.

Localization of the primary tumor focus	n	Clinical stage			
		I	II	III	IV
		abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)	abs. (%)
Peripheral lymph nodes	6	1 (17.0)	-	2 (33.0)	3 (50.0)
Spleen	6	-	-	-	6 (100)
Soft tissues	2	1 (50.0)	-	-	1 (50.0)
Mammary gland	1	-	1 (100)	-	-
Colon	1	-	-	-	1 (100)
Total	16	2 (13.0)	1 (6.0)	2 (13.0)	11 (68.0)

alized stages (III-IV). These data allow us to assume that follicular NHLs, independently of the localization of the primary tumor focus, have a slow onset that initially does not cause discomfort to the patients, but later there is a rapid generalization which makes them seek medical attention.

Although most patients were diagnosed in generalized stages, the symptoms of general intoxication were registered only in 3 patients (19.0%). The symptoms of poisoning were manifested by weight loss in 2 patients and abundant sweating in one case. In all 3 patients with symptoms of poisoning, the primary tumor focus was located in the peripheral lymph nodes.

In the majority of patients (11 out of 13 – 77.0%), followed up to stage II, at the initial phase the tumor process has spread to the lymph nodes in the adjacent areas. But it is worth mentioning that metastasis in the regional lymph nodes depends on the localization of the primary focus. In patients with primary impairment of the spleen, the spread of NHL in the regional lymph nodes occurred in only half of the patients (50%), while in all the other localizations, metastases in the lymph nodes from the surrounding areas were observed in all the cases (100%).

The spreading of the tumor process was rarely limited only to the lymph nodes in the adjacent areas. Among the patients followed during stage II and more (13 patients), in 6 (47.0%) metastasis in the distant lymph nodes took place shortly, and in 4 (31.0%) of them, immediately after the regional lymph nodes extranodal metastases were found. In 3 (23.0%) cases with the primary affection of the spleen, extranodal metastases were diagnosed without the affection of the regional and distant lymph nodes (Table 5).

Thus, it can be concluded that in cases of primary impairment of the peripheral lymph nodes, there is a consecutive order in the spreading of the tumor process in the lymph nodes to the adjacent areas, and later to the distant ones. In patients with follicular NHLs with primary extranodal localization, the distant lymph nodes were not affected in any way. Immediately after the metastases in the regional lymph nodes, the tumor process has spread to other organs and tissues. And in cases of NHL with primary affection of the spleen, half (50%) of the patients had extranodal metastases directly in the bone marrow even without the affection of the regional lymph nodes.

The occurrence of the tumor masses outside the lymph nodes was frequent. In the majority of the patients, extranodal metastases were recorded: 11 of 16 patients. There were 11

Tabelul 5. Frecvența afectării ganglionilor limfatici la distanță și a zonelor extranodale după apariția metastazelor în ganglionii limfatici regionali, în funcție de localizarea focarului primar.

Zonele de metastazare (numărul de bolnavi)	Localizarea focarului primar	Localizarea focarului primar			
		Ganglionii limfatici periferici, abs. (%)	Splina, abs. (%)	Țesuturi moi, abs. (%)	Colonul, abs. (%)
Ganglionii limfatici la distanță după metastazele în ganglionii limfatici regionali (n=6)	46,0	5 (100)	1 (17,0)	-	-
Metastaze extranodale apărute după ganglionii limfatici regionali fără ganglionii limfatici la distanță (n=4)	31,0	-	2 (33,0)	1 (100)	1 (100)
Metastaze extranodale fără ganglionii limfatici regionali și la distanță (n=3)	23,0	-	3 (50,0)	-	-
În total (n=13)	100	5 (100)	6 (100)	1 (100)	1 (100)

dală a fost măduva oaselor (73,0%), după care a urmat ficatul (36,0%), mai rar splina, nazofaringele, intestinul și țesuturile moi, care au fost identificate cu aceeași frecvență (9,0%) (Tabelul 6). S-a observat că zonele de metastazare extranodală au fost în funcție de localizarea focarului primar. Măduva oaselor a fost interesată la toți pacienții cu afectarea primară a splinei (100%) și în 40% din cazuri, când focarul primar a fost localizat în ganglionii limfatici periferici. Metastaze în ficat, splină, de asemenea, au fost înregistrate în LNH foliculare ale splinei și ganglionilor limfatici periferici.

La pacienții cu debut al LNH în țesuturile moi și colon nu au fost constatate metastaze în măduva oaselor. Însă, în cazurile de afectare primară a țesuturilor moi, procesul tumoral s-a răspândit în oase, iar a colonului – în alte zone ale intestinului.

Tabelul 6. Frecvența metastazelor extranodale în funcție de localizarea focarului primar tumoral.

Localizarea metastazelor extranodale	n (%)	Localizarea focarului primar tumoral, n (%)			
		G/l periferici (n=3)	Splina (n=6)	Țes. moi (n=1)	Colonul (n=1)
Măduva oaselor	8 (73,0)	2 (67,0)	6 (100)	-	-
Ficatul	3 (36,0)	1 (33,0)	3 (50,0)	-	-
Splina	1 (9,0)	2 (67,0)	-	-	-
Țesuturile moi	1 (9,0)	1 (33,0)	-	1 (100)	-
Nazofaringele	1 (9,0)	2 (67,0)	-	-	-
Intestin	1 (9,0)	-	-	-	1 (100)

În cazurile de afectare a măduvei oaselor, modificările hematologice au fost diverse. La 5 (63,0%) pacienți a fost depistată anemia, la 4 dintre ei – de gradul I și într-un caz – de gradul II. La pacientul dat, splina a fost primar afectată; ea ocupa aproape toată cavitatea abdominală. Numărul mediu al eritrocitelor a fost de $4,0 \times 10^{12}/l$ (extreme: $3,1-4,5 \times 10^{12}/l$), iar valoarea medie a hemoglobinei a fost de 119 g/l (extreme: 90–140 g/l).

Table 5. Frequency of affection of the distant lymph nodes and extra nodal regions after the development of metastases in the regional lymph nodes according to the localization of the primary tumor focus.

Areas of metastasis (number of patients)	Localization of the primary focus	Localization of the primary focus			
		Peripheral lymph nodes, abs. (%)	Spleen, abs. (%)	Soft tissues, abs. (%)	Colon, abs. (%)
Distant lymph nodes after metastases in the regional lymph nodes (n=6)	46.0	5 (100)	1 (17.0)	-	-
Extra nodal metastases developed after the affection of the regional lymph nodes without the distant lymph nodes (n=4)	31.0	-	2 (33.0)	1 (100)	1 (100)
Extra nodal metastases without the affection of the regional and distant lymph nodes (n=3)	23.0	-	3 (50.0)	-	-
Total (n=13)	100	5 (100)	6 (100)	1 (100)	1 (100)

patients followed up to stage IV. The other 5 cases remained under supervision in stages I, II and III. Thus, the large number of patients who had extranodal metastases shows that for this NHL variant the involvement in the process of tumor generalization of different organs and tissues is characteristic. One of the most common areas of extranodal metastasis was the bone marrow (73.0%), followed by the liver (36.0%), more rarely the spleen, nasopharynx, intestine and the soft tissues that have been identified with the same frequency (9.0%) (Table 6).

Table 6. Frequency of extra nodal metastases according to the localization of the primary tumor focus.

Localization of extra nodal metastases	n (%)	Localization of the primary tumor focus, n (%)			
		Peripheral lymph nodes (n=3)	Spleen (n=6)	Soft tissues (n=1)	Colon (n=1)
Bone marrow	8 (73.0)	2 (67.0)	6 (100)	-	-
Liver	3 (36.0)	1 (33.0)	3 (50.0)	-	-
Spleen	1 (9.0)	2 (67.0)	-	-	-
Soft tissues	1 (9.0)	1 (33.0)	-	1 (100)	-
Nasopharynx	1 (9.0)	2 (67.0)	-	-	-
Intestine	1 (9.0)	-	-	-	1 (100)

It was observed that the areas of extranodal metastasis were based on the localization of the primary tumor focus. Bone marrow was involved in all the patients with primary spleen affection (100%) and in 40% of cases when the primary focus was localized in the peripheral lymph nodes. Metastases in the liver, spleen were also recorded in follicular NHLs of the spleen and peripheral lymph nodes.

In patients with NHL onset in the soft tissues and colon, metastases in the bone marrow never occurred. However, the tumor process has spread in the cases of primary affection of the soft tissues to the bones, and of the colon – to other parts of the intestine.

Numărul de leucocite a fost redus ($<4,0 \times 10^9/l$) la 1 pacient și a constituit $1,6 \times 10^9/l$. Numărul de leucocite a fost majorat ($>9,0 \times 10^9/l$) în 3 (37,5%) cazuri și a constituit $11,0 \times 10^9/l$, $13,6 \times 10^9/l$ și $31,9 \times 10^9/l$, din contul limfocitelor. Limfocitoza la acești bolnavi a constituit 71%, 79% și 66%, respectiv. La 3 (37,5%) pacienți numărul de leucocite a fost în limitele normei. Valoarea medie a leucocitelor a fost de $8,0 \times 10^9/l$ (extreme: $1,6-31,9 \times 10^9/l$), iar valoarea medie a limfocitelor din formula leucocitară a fost de 32,5% (extreme: 7,0-79,0%).

Trombocitopenie ($77,4 \times 10^9/l$) a fost numai la 1 (12,5%) pacient. Valoarea medie a trombocitelor a fost de $258,1 \times 10^9/l$ (extreme: $77,4-370,0 \times 10^9/l$).

În punctatul măduvei oaselor, limfocitoză în mielogramă a fost depistată numai la pacienții cu limfocitoză în sângele periferic. Limfocitoza în mielogramă a variat de la 56% până la 85%. La 5 (63,0%) pacienți, care n-au avut limfocitoză în sângele periferic și în punctatul sternal, afectarea măduvei oaselor a fost depistată doar prin trepanobiopsie. Celularitatea cantitativă a fost obișnuită. Pe acest fundal, erau diseminate celule limfoide mici și de dimensiuni medii, pe alocuri s-au observat grupuri de celule limfoide fără formarea unor structuri. Numai într-un caz, un grup de celule limfoide aminteau structura unui folicul.

Repartizarea pacienților conform Indexul Prognostic Internațional a arătat că, în majoritatea cazurilor, a fost constatat risc intermediar (44,0%) și risc înalt (44,0%). Un risc redus a fost determinat la doar 2 (12,0%) bolnavi.

Supraviețuirea generală a pacienților peste 2 și 5 ani a constituit 94,0% și 57,2%, respectiv.

Discuții

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) includ un grup de tumori maligne ale țesutului limfatic, neomogene după structura morfologică, proprietățile imunohistochemice, citogenetice, ale biologiei moleculare, clinico-morfologice, răspunsul la tratament și prognostic. Una dintre cele mai frecvente variante a LNH indolente este limfomul folicular. În structura LNH indolente, de asemenea, predomină limfomul folicular, care în SUA constituie 35% din toate LNH, 22% în lume și 70% din grupul limfoamelor periferice [11]. LNH foliculare prezintă o patologie cu tendința sporită de creștere a morbidității în toată lumea și, în același timp, în Republica Moldova. LNH foliculare s-au dezvoltat, preponderent, la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani, ceea ce corespunde datelor din literatura internațională [12]. Acest limfom rar este diagnosticat la copii și adolescenți în vârsta de până la 20 de ani, ceea ce a fost evidențiat și în studiul nostru.

Deoarece substratul morfologic al LNH indolente este foarte asemănător, stabilirea diagnosticului cu identificarea variantelor poate fi determinat prin utilizarea metodelor imunohistochemice. Pentru efectuarea diagnosticului diferențial este necesar de selectat o componentă rațională de markeri imunologici, care permit deosebirea unor sau altor variante ale LNH indolente histologic similare [13]. Pentru limfomul folicular sunt pozitive CD19, CD20, CD22 – antigene pan B-celulare și CD10, lipsesc CD5, CD23, CD38.

În acest scop, ar fi utile și particularitățile clinice ale ma-

In cases of impairment of the bone marrow, the hematological changes were different. In 5 (63.0%) patients anemia was diagnosed, 4 of them had anemia of the Ist grade and 1 patient had anemia of the IInd grade. In this patient, the spleen was primarily affected, it occupied almost the entire abdominal cavity. It might be possible that the hemoglobin content in this patient was reduced not only as a result of the bone marrow affectation, but also as a result of the RBC destruction in their passage through the enlarged spleen. The average value of RBC was $4.0 \times 10^{12}/l$ (extreme: $3.1-4.5 \times 10^{12}/l$), and the average hemoglobin value was 119 g/l (extreme: 90-140 g/l).

WBC count was low ($<4.0 \times 10^9/l$) in 1 patient and constituted $1.6 \times 10^9/l$. WBC count was increased ($>9.0 \times 10^9/l$) in 3 (37.5%) cases and amounted to $11.0 \times 10^9/l$, $13.6 \times 10^9/l$ and $31.9 \times 10^9/l$ on the account of lymphocytes. Lymphocytosis in these patients was 71%, 79% and 66%, respectively. In 3 (37.5%) patients, the white blood cell count was within the normal range. The average value of WBC was $8.0 \times 10^9/l$ (extreme: $1.6-31.9 \times 10^9/l$), and the average lymphocyte blood count was 32.5% (extreme: 7.0-79.0%).

Thrombocytopenia ($77.4 \times 10^9/l$) was detected in only 1 (12.5%) patient. The average value of platelets was $258.1 \times 10^9/l$ (extreme: $77.4-370.0 \times 10^9/l$).

In the bone marrow puncture, lymphocytosis was found in the myelogram only in patients with peripheral blood lymphocytosis. Lymphocytosis in the myelogram ranged from 56% to 85%. In 5 (63.0%) patients who did not have lymphocytosis in the peripheral blood and in the sternal puncture, bone marrow affectation was detected only by trepanobiopsy. These data show the importance of examining patients with malignant lymphomas, including follicular lymphomas. Quantitative cellularity was common. On this background, there were disseminated small and medium size lymphoid cells, locally groups of lymphoid cells without the formation of structures were determined. Only in one case, a group of lymphoid cells resembled the structure of a follicle.

The distribution of patients according to the International Prognostic Index showed that in most of the cases, intermediate risk (44.0%) and high risk (44.0%) was found. Low risk was determined in only 2 patients (12.0%).

The overall survival for more than 2 and 5 years was 94.0% and 57.2%, respectively.

Discussion

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are a group of malignant tumors of the lymphatic tissue, inhomogeneous after morphological structure, immunohistochemistry, cytogenetics, molecular biology, treatment response and prognosis. One of the most common variants of indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is follicular lymphoma. Among the indolent NHL, the prevailing one is also follicular lymphoma, which represents 35% of all NHL in USA, 22% in the world and 70% of the peripheral group lymphomas [11]. Follicular non-Hodgkin lymphoma is a pathology with increased trend of increasing morbidity worldwide including in Republic of Moldova. Follicular non-Hodgkin's lymphoma developed only in adults, mainly in people aged over 50 years, corresponding data from the international literature [12]. This lymphoma is rarely diagnosed in

lădiei (localizarea focarului primar tumoral, evoluția clinică, zonele de metastazare) și hematologice, în cazurile de afectare a măduvei oaselor (hemograma, medulograma, tabloul histologic al măduvei oaselor) ale variantelor LNH foliculare. Însă, în literatură, astfel de studii lipsesc. Aceste date ar reprezenta un criteriu, în baza căruia ar fi posibil de selectat mai rațional anticorpii monoclonali pentru confirmarea imunohistochemică a variantelor LNH indolente și ar simplifica, în anumite cazuri, complexul vast și costisitor de investigații. Majoritatea pacienților cu limfoame foliculare sunt de vârstă avansată și la adresare sunt în stadii generalizate ale bolii. Majoritatea pacienților vârstnici sunt diagnosticați în stadii avansate. Numai la 30% dintre pacienți, procesul tumoral este diagnosticat în stadiile I și II ale bolii [2, 3]. În perioada de generalizare a procesului tumoral, măduva oaselor a fost implicată frecvent (72,7%), fapt manifestat prin leucemizare. Supraviețuirea pacienților cu LNH foliculare peste 2 ani a constituit 94,0%, iar peste 5 ani – 57,2%, ceea ce corespunde cu datele literaturii internaționale [14].

Concluzii

- 1) Limfomul non-Hodgkin folicular s-a dezvoltat, preponderent, la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani.
- 2) La examenul imunohistochemic, au fost pozitive CD19 și CD20, care au confirmat apartenența liniei B-limfocitare cu CD10 pozitiv, iar CD5 și CD23 – negative.
- 3) Focarul primar tumoral s-a dezvoltat mai des în ganglionii limfatici periferici și splină.
- 4) În perioada de generalizare a procesului tumoral, măduva oaselor a fost implicată frecvent (72,7%), fapt manifestat prin leucemizare.
- 5) Supraviețuirea bolnavilor peste 2 ani a constituit 94,0%, iar peste 5 ani – 57,2%.

Referințe / references

1. Воробьев А., Кременецкая А. Атлас. Опухоли лимфатической системы. Издательство Ньюдиамед, Москва. 2007, С. 292.
2. Bastion Y, Sebban C, Berger F. *et al.* Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15 (4): 1587-94.
3. Ferry J., Harris N. Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma. In: Day L., editor. 1st ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1997; p. 273.
4. Anderson J., Armitage J., Weisenburger D. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann. Oncol.*, 1998; 9 (7): 717-20.
5. Junlen H., Peterson S., Kimby E., *et al.* Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*, 2015; 29 (3): 668-676.
6. Diebold J. The WHO classification of malignant lymphomas. *Exp. Oncol.*, 2001; 23: 101.
7. Campo E., Swerdlow S., Harris N., Pileri S., Stein H., Jaffe E. The 2008 WHO Classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concept and practical applications. *Blood*, 2011; 117: 5019-5032.
8. Martinez A., Lin L., Dumphy C. Grading of follicular lymphoma comparison of routine histology with immunohistochemistry. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2007; 131 (7): 1084-1088.
9. Lossos I., Gascone R. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*, 2011; 24 (2): 147-63.

children and adolescents aged up to 20 years, as it has been highlighted in our study.

The morphological substrate of indolent NHL is very similar, and in this case the establishment of types of NHL can be determined using immunohistochemical methods [1]. At immunohistochemistry, CD19 and CD20 were positive, confirming the relationship of the B-lymphocyte line with positive CD10 and negative CD23 and CD5.

Would be useful the clinical signs (localization of the primary tumor focus, clinical evolution, metastasis areas) and blood particularities, then it is affected the bone marrow (the general blood count, the myelogram and the histological investigation of the bone marrow obtained by means of trepan biopsy of the iliac bone) of follicular non-Hodgkin lymphomas. But in literature, such studies are lacking. These figures represent a criterion based on which it would be possible to select more rational monoclonal antibodies for confirmation types of non-Hodgkin lymphomas. Most patients are in advanced age and address are generalized stages of the disease. Only in 30% of patients, the tumor process is diagnosed in the stages I and II of the disease [2, 3]. One of the most common areas of extra nodal metastasis was the bone marrow (73.0%). The overall survival for more than 2 and 5 years was 94.0% and 57.2%, respectively, corresponding data from the international literature [13].

Conclusions

- 1) Follicular non-Hodgkin's lymphoma developed only in adults, mainly in people aged over 50 years.
 - 2) The tumor lymphoid cells from the germinal centers of the lymph node follicles form follicles, but there are rarely encountered cases of diffuse affectation. At immunohistochemistry, CD19 and CD20 were positive, confirming the relationship of the B-lymphocyte line with positive CD10 and negative CD23 and CD5.
 - 3) The primary tumor focus developed to the same extent in the peripheral lymph nodes and in the spleen.
 - 4) During the process of tumor generalization, in 72.7% of cases bone marrow was affected, which was manifested by leukemisation.
 - 5) The survival of patients at 2 years was 94.0% and at over 5 years – 57.2%.
10. Lerch K., Meyer A., Stroux A. *et al.* Impact of prior treatment on outcome of transformed follicular lymphoma and relapsed de novo diffuse large B cell lymphoma: a retrospective multicentre analysis. *Ann. Haematol.*, 2015; 94 (6): 981-8.
 11. Воробьев И., Худолева О., Ращупкина Т., Грецов Е. Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей. Часть I. Зрелоклеточные лимфомы и лимфосаркомы. *Гематология и трансфузиология*, 2005; 50 (1): 7-12.
 12. Frizzera G., Murphy S. Follicular (nodular) lymphoma in childhood. A rare clinicopathological entity. Report of eight cases from four cancer centres. *Cancer*, 1979; 44: 2218-2235.
 13. Воробьев А., Кременецкая А. Атлас. Опухоли лимфатической системы. Издательство Ньюдиамед, Москва, 2007; с. 292.
 14. Сидоренко Ю., Айрапетов К., Верховцева А. Исследование качества жизни больных с неходженскими лимфомами и его клиническое значение. I Национальный Конгресс по Онкологии, Кишинёв, 2000, с. 294.

ARTICOL DE CERCETARE

Factori de risc în decolarea prematură de placentă normal inserată: studiu retrospectiv, caz-control

Irina Sagaidac^{1†}, Valentin Friptu^{2†}, Zinaida Sârbu^{1†}

¹Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 1, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Irina Sagaidac, asistent universitar

Catedra de obstetrică și ginecologie nr. 2

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: irinasagaidac@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Risk factors in normally inserted placenta abruption: retrospective, case-control study

Irina Sagaidac^{1†}, Valentin Friptu^{2†}, Zinaida Sarbu^{1†}

¹Chair of obstetrics and gynecology no. 2, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of obstetrics and gynecology no. 1, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Irina Sagaidac, assistant professor

Chair of obstetrics and gynecology no. 2

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: irinasagaidac@yahoo.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Până în prezent, nu au fost calculate frecvența și ponderea factorilor de risc regionali pentru dezvoltarea unei urgențe obstetricale majore, cum este decolarea prematură de placentă normal inserată.

Ipoteza de cercetare

Gravidele care comportă factori de risc moderați și majori pentru decolarea prematură de placentă normal inserată necesită luarea unor măsuri profilactice specifice și asigurarea unei conduite corecte și a sarcinii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost determinate frecvența, aspectele clinico-evolutive și identificați factorii de risc regionali pentru decolarea prematură de placentă normal inserată.

What is not known yet, about the topic

To date, the incidence and prevalence of regional risk factors for normally inserted placenta abruption, one of the major obstetric emergencies, have not been calculated.

Research hypothesis

Pregnant women, in which moderate and major risk factors for normally inserted placenta abruption are identified, require specific preventive measures and a correct management of pregnancy.

Article's added novelty on this scientific topic

The incidence, peculiarities of clinical aspects and regional risk factors for normally inserted placenta abruption were determined.

Rezumat

Introducere. Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) este una din cauzele de hemoragii masive în trimestrele 2 și 3 de sarcină, cauzând o rată de morbiditate și mortalitate maternă și fetală înaltă. În prezent, sunt publicate tot mai multe date despre factorii obstetricali care participă la realizarea patogenică a DPPNI. Totodată, aceste date rămân controversate, iar factorii de risc pentru DPPNI diferă în funcție de regiune, statut socio-economic și nivel de asistență medicală.

Material și metode. A fost efectuat un studiu statistic retrospectiv a 355 de cazuri de DPPNI, care au avut loc în două maternități de nivel terțiar din Republica Moldova în perioa-

Abstract

Introduction. Abruption of normally inserted placenta (ANIP) is one of the causes of massive bleeding in 2nd and 3rd trimesters of pregnancy, causing a high morbidity and maternal and fetal mortality rates. Currently, more data have been published about obstetrical risk factors participating in the pathogenesis of placenta abruption. However, these data remain controversial and risk factors for placenta abruption vary because of region, socio-economic status and different level of care.

Material and methods. A retrospective statistical study of 355 cases of ANIP that occurred in two maternity units of tertiary level in Moldova between 2010 and 2014 was conducted.

da 2010-2014. Lotul de comparație a constituit 355 de cazuri obstetricale fără această patologie, care au fost selectate conform metodei perechilor potrivite (l. engl. *matched pair*) după vârstă și statut social. Pentru analiza statistică au fost aplicate testele t-Student, raportul șanselor (OR).

Rezultate. Studiul a cuprins 355 de gestante cu termenul de sarcină după 22 de săptămâni. Nașterea prematură a fost înregistrată în 49,9% vs. 7% cazuri ($p < 0,001$). Au fost identificați următorii factori de risc, care au contribuit la dezvoltarea DPPNI: hipertensiunea gestațională (OR=29,36), hipertensiunea esențială (OR=18,08), sindromul antifosfolipidic (OR=10,26), moartea antenatală a fătului (OR=10,26), iminența de întrerupere a sarcinii prezente (OR=6,84), obezitatea (OR=6,63), preeclampsia (OR=6,46), malformațiile uterine (OR=4,62), sângerările vaginale pe parcursul sarcinii prezente (OR=3,47), restricția de creștere intrauterină a fătului (OR=3,12), polihidramniosul (OR=2,66), avortul spontan în anamneză (OR=2,40) și anemia (OR=1,98).

Concluzie. Gestantele cu anamneză obstetricală prin avort spontan, naștere prematură, fie sunt diagnosticate cu malformații uterine, ale căror sarcină, pe parcurs, s-a complicat cu sângerări vaginale, iminență de întrerupere a sarcinii, hipertensiune gestațională, polihidramnios, moarte antenatală a fătului, restricție de dezvoltare a fătului și/sau anemie, necesită includerea în grupul de risc major pentru DPPNI, cu aplicarea măsurilor de profilaxie a dezvoltării acesteia prin conduită, rezolvarea corectă și oportună a sarcinii.

Cuvinte cheie: factori de risc, decolare prematură de placenta normal inserată, hipertensiune, moarte antenatală a fătului.

Introducere

Hemoragiile obstetricale condiționează un nivel înalt al morbidității și mortalității materne. Dintre ele, DPPNI ocupă locul doi după hemoragiile atonice și cele hipotonice ale uterului, constituind o pondere de 20-45% [1, 7]. Prin decolarea prematură a placentei normal inserată sau apoplexie utero-placentară se înțelege o dezlipire variabilă ca extindere a placentei normal inserate, după 22 săptămâni de sarcină sau în timpul travaliului, având ca urmare un hematom placentar și un tablou clinic, a cărui gravitate depinde de extinderea dezlipirii. Conform datelor mai multor cercetători, frecvența decolării premature de placenta normal inserată constituie 0,5-1%.

În literatura de specialitate, sunt recunoscuți și descriși numeroși factori de risc care, posibil, condiționează această urgență obstetricală, însă cauza dezlipirii de placenta rămâne, până în prezent, necunoscută. De asemenea, sunt descrise și câteva mecanisme probabile de dezvoltare a DPPNI. Ele se referă la tulburările hemodinamice în zona utero-placentară în perioadele de nidație, implantare și placentatie, combinate cu dereglările invaziei citotrofoblastului și, prin urmare, remodelarea incompletă a arterelor spiralate. Deseori se înregistrează o diminuare a mecanismelor anticoagulante, precum trombofiliile dobândite și cele congenitale. Dereglările invocate conduc la dezvoltarea tulburărilor circulatorii în spațiul

The control group represented 355 obstetrical cases without placental abruption, which were “matched – pair” according to age and social status. Statistical analysis was done with the help of Student’s t test, and odds ratios (OR).

Results. The study included 355 pregnant women, with more than 22 weeks of gestation. Premature birth was registered in 49.9% vs. 7% of cases ($p < 0.001$). The following risk factors which contributed to the development of placental abruption were identified: gestational hypertension (OR=29.36), essential hypertension (OR=18.08), antiphospholipid syndrome (OR=10.26) antenatal fetal death (OR=10.26), imminence of pregnancy interruption (OR=6.84), obesity (OR=6.63), preeclampsia (OR=6.46), uterine malformations (OR=4.62) vaginal bleeding present during pregnancy (OR=3.47), intrauterine growth restriction of the fetus (OR=3.12), polyhydramnios (OR=2.66), history of spontaneous abortion (OR=2.40) and anemia (OR=1.98).

Conclusions. Pregnant women with an aggravated obstetrical history, by the presence of a miscarriage, premature birth, or that are diagnosed with congenital uterine malformation, whose pregnancy was complicated with vaginal bleeding, imminence of abortion, gestational hypertension, polyhydramnios, antenatal fetal death, intrauterine growth restriction of the fetus and / or anemia should be included in a risk group for developing placenta abruption, prophylactic measures must be applied, accurate and timely conduct and resolution of pregnancy is required as well.

Key words: risk factors, normally inserted placenta abruption, hypertension, antenatal fetal death.

Introduction

Obstetric hemorrhage is one of the main causes of high level of morbidity and maternal mortality. Among them abruption of normally inserted placenta (ANIP) ranks second after hypotonic bleeding of the uterus, constituting 20-45% [1, 7]. Abruption of a normally inserted placenta or uterine-placental apoplexy represents a variable detachment of a normally inserted placenta, after 22 weeks of pregnancy or during labor, resulting in a placental hematoma and a clinical picture whose severity depends on the extent of the detachment. According to several researches, the frequency of ANIP is 0.5-1%.

Numerous risk factors have been described in the literature, which probably have their own share in the pathogenesis of AP, but the main cause, remains so far unknown. Also, probable mechanisms of the development of ANIP have been described by some authors. They relate to hemodynamic disorders, violation of the utero-placental blood flow – in the period of nidation, implantation and placentation, combined with disorders of the cytotrophoblast invasion and, therefore, incomplete remodeling of the spiral arteries. Often a fail of the anticoagulant mechanisms, such as congenital and acquired thrombophilia is diagnosed. Alleged disorders lead to the development of circulatory disorders in the intervillous space and cause placental detachment from the uterine wall

intervilozitar placentar și provoacă dezlipirea de placentă de la peretele uterin, care se manifestă clinic prin hemoragie și sindrom dolo la nivelul uterului.

În ultimii ani, un rol important în dezvoltarea stării patologice vizate revine disfuncțiilor endoteliale, care stau și la baza dezvoltării mai multor patologii obstetricale, ca hipertensiunea indusă de sarcină, restricția de dezvoltare a fătului ș. a. Astfel, se pare că DPPNI și aceste complicații obstetricale au aceeași origine, determinată de tulburările endotelial-vasculare la nivel de placentă – organ provizoriu, indispensabil sarcinii.

Indiscutabil, în unele cazuri, dezlipirea de placentă este un proces acut, astfel, un traumatism acut ar putea conduce la DPPNI; același mecanism ar putea explica și decolarea placentei în caz de o decompresie uterină, care rezultă din ruperea prematură a membranelor amniotice, la o sarcină complicată cu polihidramnios sau după nașterea primului dintre feți, în sarcina multiplă.

Majoritatea cercetărilor științifice, consacrate DPPNI, se axează pe studierea frecvenței, strategiilor de conduită a sarcinii și nașterii, complicațiilor majore, survenite în urma acestei urgențe obstetricale [2, 3, 5].

DPPNI, prin prezența hemoragiei, are un impact negativ asupra stării mamei și fătului și conduce frecvent la dezvoltarea șocului hemoragic, anemiei post-hemoragice, insuficienței renale și respiratorii, instalarea sindromului CID, victimizarea pacientei prin înlăturarea organului reproductiv [1, 4]. DPPNI condiționează și un nivel înalt al morbidității și mortalității perinatale. Astfel, dezlipirea prematură a placentei este de 3 ori mai frecvent însoțită de dezvoltarea șocului hemoragic, de 1,5 ori – de moartea intrauterină a fătului, de 1,6 ori – de asfizia neonatală [2].

Cu referință la obiectivele studiului actual, ne-am propus să identificăm factorii de risc pentru dezvoltarea DPPNI în sarcină și naștere. Cunoașterea lor ar permite includerea gravidelor într-un grup de risc separat pentru DPPNI pe parcursul supravegherii sarcinii, cu aplicarea oportună a măsurilor de prevenire și tratament a complicațiilor gestaționale.

Material și metode

Pentru determinarea incidenței, particularităților anamnestice, clinico-evolutive ale sarcinii și nașterii, structurii morbidității materne și fetale la femeile cu DPPNI, a fost efectuat un studiu retrospectiv, care a cuprins perioada anilor 2010-2014. Protocolul de cercetare a fost aprobat la Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 15 din 17.12.2014, președinte CEC – Mihail Gavriluc, dr. hab. șt. med., prof. univ.).

Astfel, pentru cercetarea retrospectivă de tip caz-control, au fost create 2 loturi: lotul de bază, care a cuprins 355 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-a complicat cu DPPNI și lotul de comparație, format din 355 de cazuri de nașteri fără DPPNI. Lotul de comparație a fost selectat în mod aleatoriu, după metoda loturilor pereche (l. engl. *matched-pair groups*) și a fost identic cu lotul de cercetare după vârstă și statutul social al pacientelor

care clinic este manifestată prin hemoragie uterină și sindrom dolo.

În recentii ani, disfuncția endotelială are un rol important în dezvoltarea ANIP care duce la alte patologii obstetricale ca hipertensiunea indusă de sarcină, restricția de dezvoltare a fătului etc. Astfel, se pare că ANIP și alte complicații obstetricale au aceeași origine, determinată de tulburările endoteliale la nivel de placentă, un organ indispensabil sarcinii.

Unquestionably, in some cases detachment of the placenta is an acute process, meaning an acute trauma could lead to AP; the same mechanism could explain placental abruption in case of uterine decompression uterine resulting from premature rupture of the amniotic membranes, in a pregnancy complicated with polyhydramnios or after the birth of the first of fetuses in a multiple pregnancy.

Most of the scientific research in this field, focus on studying AP incidence, evolution of pregnancy and childbirth and major complications arising from this emergency obstetric pathology [2, 3, 5].

Because hemorrhage, is one of the clinical signs of ANIP, it has a negative impact on the health status of mother and fetus and often leads to the development of hemorrhagic shock, post-hemorrhagic anemia, kidney and lung failure and DIC syndrome, disabling the patient by removing the reproductive organ [1, 4]. ANIP is the cause of a high level of perinatal morbidity and mortality. Thus, premature detachment of the placenta is 3 times more frequently associated with hemorrhagic shock, 1.5 times more frequently associated with intrauterine fetal death, and by 1.6 times – with neonatal asphyxia [2].

Referring to the objectives of the current study we aimed to identify risk factors for the development of ANIP in pregnancy and childbirth. Knowing them would allow the inclusion of pregnant women in a separate risk group for ANIP, during their pregnancy, applying timely prevention and treatment methods of gestational complications.

Material and methods

A retrospective study was conducted that had the aim to determine the incidence of ANIP, peculiarities of medical history, of the course of pregnancy and childbirth, and the structure of the maternal and fetal morbidity in women with ANIP. Medical charts from 2010 to 2014 were analyzed. The research protocol was approved by the Ethics Committee and Research of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy (verbal process no. 15 of 12.17.2014, CEC president – Mihail Gavriluc, MD, PhD, university professor).

Thus, for the retrospective case-control study, two groups were established: study group – which included 355 women with gestational age more than 22 weeks of pregnancy, whose delivery was complicated by ANIP, and a control group – consisting of 355 cases of births without ANIP. The control group was randomly selected, by matched-pair groups and was identical to the research group by age and social status of patients. This study was conducted in Mother and Child Institute and Municipal Clinical Hospital no. 1 (Chisinau), where about one third of all births in Moldova occur.

lor. Studiul dat a fost realizat în Institutul Mamei și Copilului și Spitalul Clinic Municipal nr. 1 (orașul Chișinău), unde au loc circa o treime din numărul total de nașteri din Republica Moldova.

Unul din obiectivele propuse al acestui studiu a fost determinarea incidenței DPPNI la 1,000 de nașteri în perioada de referință. În prezenta cercetare, au fost utilizate așa metode de analiză statistică ca testul Student (t) și raportul șanselor (odds ratio, OR). Un $p < 0,05$ a fost considerat semnificativ din punct de vedere statistic.

Factorul de risc, conform definiției OMS, reprezintă orice atribut, caracteristică sau expunere a unui individ, care crește probabilitatea de a dezvolta o boală sau leziune. Determinarea impactului factorilor și prognoșticarea nivelului lor de influență asupra indicelui de morbiditate în DPPNI s-a efectuat, utilizând riscul relativ.

În cercetarea dată, a fost calculat raportul șanselor pentru toți factorii de risc posibili. Factorii de risc identificați au fost grupați în factori de risc moderați (OR între 1,7 și 2,5), factori de risc mari (OR > 2,5) și factori de risc foarte mari (OR > 18), în funcție de valoarea OR obținută. De asemenea, au fost analizate și intervalele de confidență obținute, iar în cazul în care intervalul de confidență a inclus valoarea „1”, asocierea între posibilul factor de risc și DPPNI a fost considerată nesemnificativă.

Rezultate

Datele studiului realizat au demonstrat că în Spitalul Clinic Municipal nr. 1 și în Institutul Mamei și Copilului, incidența DPPNI în ultimii ani a crescut, în mediu, de la 0,51% în 2010, până la 0,83%, în 2014.

Posibilii factori de risc pentru DPPNI au fost selectați din chestionarele completate cu informația din fișele obstetricale ale gestantelor, la care s-a dezvoltat maladia dată. Chestionarele conțineau următoarele compartimente: anamneza ginecologică (1), anamneza obstetricală (2), patologia somatică prezentă (3), evoluția sarcinii și nașterii prezente (4), starea intrauterină a fătului (5). Pentru fiecare din aceste compartimente, a fost analizată semnificația statistică a datelor obținute și a fost calculată valoarea OR pentru toți factorii de risc posibili.

În Tabelul 1, este prezentată structura patologiei ginecologice atestate la pacientele cu DPPNI, comparativ cu lotul martor. Analiza anamnezei ginecologice a pacientelor incluse în studiu a pus în evidență faptul că, în lotul de bază s-au înregistrat 8 (2,25%, $p > 0,05$) cazuri de intervenții chirurgicale la organele bazinului mic sub formă de metroplastii, miomectomii conservatoare, 5 cazuri de miom uterin (1,4%, $p > 0,05$), malformații ale uterului – în 22 de cazuri (6,2%, $p < 0,05$) și 8 cazuri de afecțiuni ginecologice tubar-peritoneale (2,25%, $p > 0,05$). Astfel, în 22 (6,2%) de cazuri, gestantele au fost diagnosticate anterior cu malformații ale uterului (uter bicorn, uter rudimentar, uter septat), comparativ cu 5 (1,4%) cazuri – în lotul martor, datele fiind statistic semnificative ($p < 0,001$). În urma calculului raporturilor șanselor, s-a constatat că OR pentru malformațiile uterine este de 95% CI 1,635 – 14,097.

One of the objectives of this study was to determine the incidence of ANIP per 1,000 live births in the reference period. Student test (t) and odds ratio (odds ratio – OR) were used as methods of statistical analysis in this study. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

The risk factor, according to the WHO definition, is any attribute, characteristic or exposure of an individual, which increases the likelihood of developing a disease or injury. Determining the impact of the factors and prognostication of their level of influence on the index of morbidity in ANIP was performed using relative risk.

Odds ratio was calculated for all possible risk factors. Identified risk factors were grouped into moderate risk factors (OR from 1.7 to 2.5), and “high-risk” risk factors (OR > 2.5) and major risk factors (OR > 18), according to OR value obtained. The obtained confidence intervals have been analyzed and, if the confidence interval included “1” possible association between the risk factor and AP was considered insignificant.

Results

The obtained data showed that in the institutions where research was conducted: in the Municipal Clinical Hospital no. 1 and Mother and Child Institute, ANIP's incidence in recent years has increased on average from 0.51% in 2010 to 0.83% in 2014.

Possible risk factors for AP were selected from the questionnaires filled in with information from medical records of pregnant women, who developed ANIP. The questionnaires contained the following sections: gynecological anamnesis (1), obstetric anamnesis (2) somatic disorders (3), course of current pregnancy and delivery (4), intrauterine fetal condition (5). For each entry of above mentioned compartments, statistical significance was analyzed and OR value was calculated for all possible risk factors.

In Table 1, the pathological conditions of the reproductive organs in patients with ANIP are listed, compared with controls. The analysis of the gynecological anamnesis of patients included in the study revealed that in the study group, 8 (2.25%, $p > 0.05$) cases of surgery on pelvic organs were registered – conservative myomectomy, 5 cases of uterine myoma (1.4%, $p > 0.05$), malformations of the uterus in 22 cases (6.2%, $p < 0.05$) and 8 cases of gynecologic tubal-peritoneal pathology (2.25%, $p > 0.05$) were registered. Thus, in 22 (6.2%) cases pregnant women, were previously diagnosed with malformations of the uterus (horned womb, rudimentary uterus, uterine septum), compared to 5 (1.4%) cases in control group, data were statistically significant, $p < 0.001$. Odds ratios for uterine malformations was determined to be 95% CI 1.635 – 14.097.

Table 2 includes details related to the history of previous pregnancies of patients and the results of calculating the risk factors. The analysis of obstetrical anamnesis of patients with ANIP allowed to identify the following possible risk factors: medical abortion, miscarriage, caesarean section, preterm labor, previous ANIP etc.

Medical abortion, as a possible risk factor was not identified statistically significant between groups. However, miscarriages occurred in 83 cases in the study group, which repre-

Table 1. Patologia organelor genitale la pacientele incluse în studiu.

Afecțiuni	Lotul de bază, (n=355); n (%)	Lotul martor, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Malformații ale uterului	22 (6,2)	5 (1,4)	4,630 (1,635 – 14,097)	0,62	p<0,001
Miom uterin	5 (1,4)	4 (1,1)	1,254 (0,290 – 5,596)	0,33	p>0,05
Afecțiuni ginecologice tubal-peritoneale	8 (2,1)	6 (1,7)	1,341 (0,418 – 4,399)	0,52	p>0,05
Intervenții ginecologice pe uter	8 (2,25)	2 (0,56)	2,360 (0,547 – 11,60)	1,91	p>0,05

În Tabelul 2, au fost incluse date ce țin de anamneza obstetricală a pacientelor și rezultatele calculării factorilor de risc respectivi. Studiarea anamnezei obstetricale a pacientelor cu DPPNI a permis identificarea următorilor factori de risc posibili: avortul medical și spontan, sarcina oprită în evoluție, operația cezariană, nașterea prematură, prezența dezlipirii premature de placenta în anamneză etc.

Table 2. Anamneza obstetricală a gravidelor incluse în cercetare.

Evenimente	Lotul de bază, (n=355); n (%)	Lotul martor, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Avort medical	57 (16,1)	53 (14,9)	1,090 (0,711 – 1,670)	0,40	p>0,05
Avort spontan	83 (23,5)	40 (11,3)	2,403 (1,230 – 1,675)	4,34	p<0,001
Sarcină oprită în evoluție	12 (3,4)	8 (2,36)	1,517 (0,570 – 4,116)	0,88	p>0,05
Operație cezariană în anamneză	33 (9,3)	19 (5,4)	1,812 (0,975 – 3,388)	2,0	p<0,05
Naștere prematură	10 (2,8)	2 (0,6)	5,116 (1,047 – 34,045)	2,27	p<0,05
Decese perinatale în anamneză	9 (2,5)	2 (0,6)	4,591 (0,921 – 30,976)	1,78	p<0,05
DPPNI în anamneză	9 (2,5)	0 (0)	19,490 (1,130 – 336,22)	3,01	p<0,01

În ceea ce privește avorturile medicale, nu au fost identificate diferențe statistic semnificative între loturile cercetate. Totodată, avorturile spontane s-au înregistrat în 83 de cazuri în lotul de bază, ceea ce reprezintă 23,5% vs. 40 de cazuri, înregistrate în grupul de comparație – 11,3%. Avortul spontan a fost apreciat drept factor de risc moderat pentru DPPNI, OR=2,403 (95% CI 1,230 – 1,675).

Cicatricea pe uter după operația cezariană în anamneză a fost înregistrată în lotul de cercetare în 33 (9,3%) de cazuri, iar în lotul de comparație – în 19 (5,4%) cazuri, p<0,05. Cu toate că diferența între loturi este statistic semnificativă, uterul cicatricial după operația cezariană în anamneză nu reprezintă un factor de risc pentru DPPNI. Analiza frecvenței nașterilor premature în anamneza pacientelor cu DPPNI denotă că, în

Table 1. Pathological conditions of the reproductive organs of patients included in the study.

Pathologies	Study group, (n=355); n (%)	Control group, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Malformations of the uterus	22 (6.2)	5 (1.4)	4.630 (1.635 – 14.097)	0.62	p<0.001
Uterine myoma	5 (1.4)	4 (1.1)	1.254 (0.290 – 5.596)	0.33	p>0.05
Gynecological tubal-peritoneal diagnosis	8 (2.1)	6 (1.7)	1.341 (0.418 – 4.399)	0.52	p>0.05
Gynecological interventions on the uterus	8 (2.25)	2 (0.56)	2.360 (0.547 – 11.60)	1.91	p>0.05

sents 23.5% vs. 11.3% – 40 cases in the control group. Miscarriage was assessed as moderate risk factor for ANIP, OR=2.403 (95% CI 1.230 – 1.675).

Previous caesarean section was recorded in the research group in 33 (9.3%) cases, and in the control group only in 19 (5.4%) cases, p<0.05. Although the difference between groups is statistically significant, previous cesarean section was not determined as a risk factor for ANIP. The frequency of previous premature births among study patients was analyzed, premature birth occurred 5 times more frequently in the study group than in the control group – 2.8% vs. 0.6% (p<0.05). Previous preterm delivery was assessed as a major risk factor for ANIP [OR=5.116 (95% CI 1.047 – 34.045)].

Table 2. Relevant obstetrical history of pregnant patients enrolled in the study.

Events	Study group, (n=355); n (%)	Control group, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Medical abortion	57 (16.1)	53 (14.9)	1.090 (0.711 – 1.670)	0.40	p>0.05
Miscarriage (spontaneous abortion)	83 (23.5)	40 (11.3)	2.403 (1.230 – 1.675)	4.34	p<0.001
Miscarriage (death of the embryo in utero)	12 (3.4)	8 (2.36)	1.517 (0.570 – 4.116)	0.88	p>0.05
Previous caesarean section	33 (9.3)	19 (5.4)	1.812 (0.975 – 3.388)	2.0	p<0.05
Premature birth	10 (2.8)	2 (0.6)	5.116 (1.047 – 34.045)	2.27	p<0.05
Perinatal deaths in anamnesis	9 (2.5)	2 (0.6)	4.591 (0.921 – 30.976)	1.78	p<0.05
Previous ANIP	9 (2.5)	0 (0)	19.490 (1.130 – 336.22)	3.01	p<0.01

Data concerning antenatal, intranatal and early neonatal deaths were analyzed from the medical history of secundiparous and multiparous pregnant women. A statistically significant higher frequency of perinatal deaths in the anamnesis of subjects in the study group was registered – 9 (2.5%) cases,

lotul de cercetare, nașterea prematură a avut loc de 5 ori mai frecvent decât în lotul de comparație – 2,8% vs. 0,6% ($p < 0,05$). Nașterea prematură a fost determinată drept un factor de risc major pentru DPPNI [OR=5,116 (95% CI 1,047 – 34,045)].

Analiza cazurilor de deces ante- și intranatal al fătului și neonatal precoce al nou-născutului în anamneza gravidelor secundipare și multipare denotă o frecvență mai înaltă, statistic semnificativă, a deceselor perinatale în anamneză: în lotul de bază – 9 (2,5%) cazuri, comparativ cu 2 cazuri, în lotul martor – 0,8%, ($p < 0,05$). Totodată, conform calculului statistice efectuate, acestea nu reprezintă factori de risc pentru dezlipirea de placentă normal inserată.

Studierea incidenței DPPNI în sarcinile anterioare a evidențiat că în lotul de bază s-au înregistrat 9 (2,5%) cazuri, iar în lotul martor nu a fost niciun caz ($p < 0,05$). Astfel, DPPNI în sarcinile anterioare a fost calculat drept un factor de risc foarte mare pentru dezlipirea de placentă în sarcinile ulterioare, OR ajustat = 19,49 (95% CI 1,130 – 336,22).

Studierea compartimentului patologiei somatice a permis de a identifica următorii factori de risc pentru DPPNI: hipertensiunea esențială, cu o frecvență de 15,5 ori mai mare decât în lotul martor – 9,3% vs. 0,6% ($p < 0,001$); obezitatea de gr. I-III, care s-a înregistrat de circa 6,5 ori mai frecvent în lotul de cercetare – 5,4% vs. 0,8%, în lotul de comparație ($p < 0,01$), anemia 9,6% vs. 5,1%, ($p < 0,01$). Astfel, hipertensiunea arterială esențială a fost apreciată drept unul din factorii de risc foarte mari OR=18,08 (95% CI 4,193 – 109,906) pentru DPPNI, urmată de un factor de risc mare – obezitatea, cu OR=6,635 (95% CI 1,840 – 24,430). Anemia a fost identificată drept factor de risc moderat, având OR=1,983, (95% CI 1,060 – 3,737).

Tablelul 3. Evoluția sarcinii la gravidele cu decolare prematură de placentă normal inserată.

Evoluția sarcinii	Lotul de bază, (n=355); n (%)	Lotul martor, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Iminență de întrerupere a sarcinii prezente	95 (26,76)	18 (5,07)	4,407 (1,692 – 12,138)	8,27	$p < 0,001$
Sângerări vaginale pe parcursul sarcinii	20 (5,6)	6 (1,7)	6,841 (3,926 – 2,049)	2,79	$p < 0,001$
Polihidramnios	23 (6,5)	9 (2,5)	2,663 (1,154 – 6,304)	2,58	$p < 0,01$
Oligoamnios	6 (1,7)	5 (1,4)	1,203 (0,322 – 4,583)	0,29	$p > 0,05$
Hipertensiune gestațională	89 (25,1)	4 (1,1)	29,360 (10,224 – 95,15)	6,84	$p < 0,001$
Preeclampsie	30 (8,5)	5 (1,4)	6,462 (2,354 – 19,197)	4,42	$p < 0,001$
Eclampsie	3 (0,8)	0 (0)	NA	0,53	$p > 0,05$
Sindrom HELLP	1 (0,3)	0 (0)	NA	1,03	$p > 0,05$
Sindrom antifosfolipidic	10 (2,8)	1 (0,3)	10,261 (1,351 – 215,47)	2,71	$p < 0,01$
Colpită	9 (2,5)	4 (1,1)	2,283 (0,637 – 8,881)	1,32	$p > 0,05$

comparat cu 2 cazuri în grupul de control – 0,8% ($p < 0,05$). At the same time, perinatal deaths were not determined as risk factors statistically for ANIP.

Studying the incidence of ANIP in previous pregnancies showed that in the study group 9 (2.5%) cases were recorded, while not a single case was reported in the control group ($p < 0.05$). Thus, ANIP in previous pregnancies was calculated as major risk factor for ANIP in subsequent pregnancies, adjusted OR=19.49 (95% CI 1.130 – 336.22).

The analysis of the somatic compartment made us identify the following risk factors for ANIP: essential hypertension with a frequency of 15.5 times higher than in the control group – 9.3% vs. 0.6% ($p < 0.001$); obesity of 1st to 3rd degree was recorded 6.5 times more frequently in the research group – 5.4% vs. 0.8% in the control group ($p < 0.01$) and anemia 9.6% vs. 5.1% ($p < 0.01$). Thus, essential hypertension was regarded as one of the major risk factors OR=18.08 (95% CI 4.193 to 109.906) for ANIP followed by a high risk factor – obesity with OR=6.635 (95% CI 1.840 to 24.430). Anemia was identified as being a moderate risk factor for ANIP OR=1.983 (95% CI 1.060 to 3.737).

Particular attention was paid to the course of pregnancy and delivery of patients with ANIP. Identified risk factors and values of the OR with confidence intervals are presented in Table 3.

The following pathological conditions associated with pregnancy were identified: imminence of abortion, the presence of vaginal bleeding during pregnancy, polyhydramnios, oligoamnios, gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, antiphospholipid syndrome, vaginal

Table 3. Pregnancy evolution in patients with ANIP.

Pregnancy evolution	Study group, (n=355); n (%)	Control group, (n=355); n (%)	OR (95% CI)	t	p
Imminence of abortion	95 (26.76)	18 (5.07)	4.407 (1.692 – 12.138)	8.27	$p < 0.001$
Vaginal bleeding during pregnancy	20 (5.6)	6 (1.7)	6.841 (3.926 – 2.049)	2.79	$p < 0.001$
Polyhydramnios	23 (6.5)	9 (2.5)	2.663 (1.154 – 6.304)	2.58	$p < 0.01$
Oligoamnios	6 (1.7)	5 (1.4)	1.203 (0.322 – 4.583)	0.29	$p > 0.05$
Gestational hypertension	89 (25.1)	4 (1.1)	29.360 (10.224 – 95.15)	6.84	$p < 0.001$
Preeclampsia	30 (8.5)	5 (1.4)	6.462 (2.354 – 19.197)	4.42	$p < 0.001$
Eclampsia	3 (0.8)	0 (0)	NA	0.53	$p > 0.05$
HELLP syndrome	1 (0.3)	0 (0)	NA	1.03	$p > 0.05$
Antiphospholipid syndrome	10 (2.8)	1 (0.3)	10.261 (1.351 – 215.47)	2.71	$p < 0.01$
Colpitis	9 (2.5)	4 (1.1)	2.283 (0.637 – 8.881)	1.32	$p > 0.05$

O atenție deosebită a fost acordată evoluției sarcinii și nașterii la pacientele cu DPPNI. Factorii de risc identificați și valorile raporturilor șanselor cu intervalele de confidențe, sunt prezentate în Tabelul 3.

Au fost studiate următoarele stări patologice, asociate sarcinii: iminența de întrerupere a sarcinii prezente, prezența sângerărilor vaginale pe parcursul sarcinii, polihidramniosul, oligoamniosul, hipertensiunea gestațională, preeclampsia, eclampsia, sindromul HELLP, sindromul antifosfolipidic, colpita. Astfel, diferențele statistic semnificative între loturi au fost înregistrate privind următoarele patologii: iminența de întrerupere a sarcinii prezente – 26,76% vs. 5,07% ($p < 0,001$), prezența sângerărilor vaginale pe parcursul sarcinii – 5,7% vs. 1,07% ($p < 0,001$), polihidramniosul – 6,5% vs. 2,5% ($p < 0,01$), hipertensiunea gestațională – 25,1% vs. 1,1% ($p < 0,001$), preeclampsia – 8,5% vs. 1,4% ($p < 0,001$), sindromul antifosfolipidic – 2,8% vs. 0,3% ($p < 0,01$). Pentru complicațiile obstetricale descrise, a fost calculat raportul șanselor. Astfel, hipertensiunea gestațională a fost apreciată drept un factor de risc foarte mare, $OR = 29,360$ (95% CI 10,224 – 95,152), iar sindromul

infection. Thus, statistically significant differences between groups were recorded in the following cases only: imminence of abortion during pregnancy – 26.76% vs. 5.07% ($p < 0.001$), vaginal bleeding during pregnancy – 5.7% vs. 1.07% ($p < 0.001$), polyhydramnios – 6.5 vs. 2.5% ($p < 0.01$), gestational hypertension – 25.1% vs. 1.1% ($p < 0.001$), preeclampsia – 8.5% vs. 1.4% ($p < 0.001$), antiphospholipid syndrome – 2.8% vs. 0.3% ($p < 0.01$). For the mentioned above obstetric complications odds ratio was calculated. Thus, gestational hypertension was assessed as a major risk factor, $OR = 29.360$ (95% CI 10.224 to 95.152); antiphospholipid syndrome $OR = 10.261$ (95% CI 1.351 to 215.78), signs of imminent abortion $OR = 6.841$ (95% CI 3.926 to 12.049), preeclampsia $OR = 6.462$ (95% CI 2.354 to 19.197), vaginal bleeding during pregnancy $OR = 3.473$ (95% CI 1.300 to 9.783), polyhydramnios $OR = 2.663$ (95% CI 1.154 to 6.304) were calculated as factors with a very high risk for ANIP.

One of the objectives of the present study was to determine the correlation between intrauterine fetal wellbeing at the time of admission to hospital and ANIP development. Thus, intrauterine growth restriction of the fetus was recorded in

Tabelul 4. Sumarul tuturor factorilor de risc calculați pentru decolarea prematură de placentă normal inserată.

Factori de risc	Lotul de bază, (n=355); n	Lotul martor, (n=355); n	OR (95% CI)	Gradul de risc
Avort spontan în anamneză	83	40	2,403 (1,230 – 1,675)	Risc moderat
Anemie	34	18	1,983 (1,060 – 3,737)	Risc moderat
Hipertensiune gestațională	89	4	29,360 (10,224 – 95,152)	Risc înalt
DPPNI în anamneză	9	0	19,49 (1,130–336,22)	Risc înalt
HTA esențială	33	2	18,089 (4,193–109,906)	Risc înalt
Sindrom antifosfolipidic	10	1	10,261 (1,351 – 215,478)	Risc înalt
Moarte antenatală a fătului	10	1	10,261 (1,351 – 215,478)	Risc înalt
Iminență de întrerupere a sarcinii prezente	95	18	6,841 (3,926 – 12,049)	Risc înalt
Obezitate	19	3	6,635 (1,840 – 24,430)	Risc înalt
Preeclampsie	30	5	6,462 (2,354 – 19,197)	Risc înalt
Naștere prematură în anamneză	10	2	5,116 (1,047 – 34,045)	Risc înalt
Malformații uterine	22	5	4,625 (1,635 – 14,097)	Risc înalt
Sângerări vaginale pe parcursul sarcinii prezente	20	6	3,473 (1,300 – 9,783)	Risc înalt
Polihidramnion	23	9	2,663 (1,154 – 6,304)	Risc înalt
Restricție de dezvoltare intrauterină a fătului	21	7	3,126 (1,240 – 8,201)	Risc înalt

Table 4. Summary of all risk factors calculated for ANIP.

Risk Factors	Study group, (n=355); n	Control group, (n=355); n	OR (95% CI)	Risk grade
History of miscarriage	83	40	2.403 (1.230 – 1.675)	Moderate risk
Anemia	34	18	1.983 (1.060 – 3.737)	Moderate risk
Gestational hypertension	89	4	29.360 (10.224 – 95.152)	High risk
History of ANIP	9	0	19.49 (1.130–336.22)	High risk
Essential hypertension	33	2	18.089 (4.193–109.906)	High risk
Antiphospholipid syndrome	10	1	10.261 (1.351 – 215.478)	High risk
Antenatal fetal death	10	1	10.261 (1.351 – 215.478)	High risk
Imminence of abortion in current pregnancy	95	18	6.841 (3.926 – 12.049)	High risk
Obesity	19	3	6.635 (1.840 – 24.430)	High risk
Preeclampsia	30	5	6.462 (2.354 – 19.197)	High risk
History of premature birth	10	2	5.116 (1.047 – 34.045)	High risk
Uterine malformations	22	5	4.625 (1.635 – 14.097)	High risk
Vaginal bleeding during current pregnancy	20	6	3.473 (1.300 – 9.783)	High risk
Polyhydramnion	23	9	2.663 (1.154 – 6.304)	High risk
Intrauterine fetal growth restriction	21	7	3.126 (1.240 – 8.201)	High risk

antifosfolipidic OR=10,261 (95% CI 1,351 – 215,78), iminența de întrerupere a sarcinii prezente OR=6,841 (95% CI 3,926 – 12,049), preeclampsia – OR=6,462 (95% CI 2,354 – 19,197), sângerările vaginale pe parcursul sarcinii prezente – OR=3,473 (95% CI 1,300 – 9,783), polihidramniosul – OR=2,663 (95% CI 1,154 – 6,304), au fost calculați drept factori de risc mari pentru DPPNI.

Unul din obiectivele propuse, a fost determinarea corelației dintre starea intrauterină a fătului la momentul internării în staționar și dezvoltarea DPPNI. Astfel, restricția de creștere intrauterină a fătului a fost înregistrată în 5,9% vs. 2,0%, $p < 0,01$, fiind unul din factorii de risc mari pentru DPPNI. Insuficiența circulatorie a fătului de diferit grad a fost confirmată prin examenul ecografic în 3,1% vs. 0,3% cazuri, $p < 0,01$. Hipoxia intrauterină a fătului a fost diagnosticată în 11,8% vs. 2,0% cazuri, $p < 0,001$, fiind stabilită mai frecvent, în momentul apariției altor manifestări clinice ale DPPNI. Atrage atenția că atât insuficiența circulatorie cât și hipoxia intrauterină a fătului nu au fost apreciate ca factori de risc pentru DPPNI. În același timp, o importanță mare o are diagnosticul de moarte antenatală a fătului, care a fost stabilit în 2,8% vs. 0,3% ($p < 0,01$) cazuri, OR=10,261 (95% CI 1,351 – 215,78).

Astfel, în total, au fost calculați 15 factori de risc pentru DPPNI, care sunt divizați în factori de risc moderați, factori de risc mari și factori de risc foarte mari. Sumarul acestor factori, raportul șanselor pentru fiecare dintre ei și intervalele de confidență, sunt reprezentate în Tabelul 4.

Discuții

Datele prezentei cercetări sunt similare cu datele unui studiu observațional efectuat de Tikkanen M. *et al.*, care a estimat incidența DPPNI de 0,42%. În urma studiului, autorii au identificat factori de risc importanți care contribuie la dezvoltarea decolării de placentă: malformațiile uterine (OR=8,1; 95% CI 1,7 – 40,0), tabagismul (OR=1,7; 95% CI 1,1 – 2,7), operația cezariană în anamneză (OR=1,7; 95% CI 1,1 – 2,8), dezlipirea de placentă în anamneză (OR=4,5; 95% CI 1,1 – 18,0) [6]. Așa factori ca malformațiile uterine și dezlipirea de placentă în anamneză sunt similari cu cei calculați în studiul nostru. În același timp, tabagismul și operația cezariană în anamneză nu au fost identificați drept factori de risc regionali.

Ghaheh H. *et al.* (2013), efectuând un studiu pe 78 de cazuri de DPPNI la 7300 nașteri (incidența fiind de 1%), au identificat următorii factori de risc pentru DPPNI: avortul în anamneză (OR=2,71, 95% CI 1,57 – 6,83), dezlipirea de placentă în anamneză (OR=12,07, 95% CI 4,17 – 32,91), operația cezariană în anamneză (OR=2,65, 95% CI 1,91 – 3,41), multiparitatea (OR=1,35, 95% CI 1,1 – 1,6), termenul sarcinii sub 37 săptămâni (OR=3,2, 95% CI 1,6 – 5,6), mortalitatea antenatală a fătului (OR=2,67, 95% CI 3,92 – 9,97), restricția de creștere intrauterină a fătului (OR=3,62, 95% CI 1,73 – 8,97) [4]. Datele studiului nostru parțial coincid cu cele prezentate mai sus prin identificarea a 3 factori de risc comuni pentru DPPNI, cu valori apropiate ale raporturilor șanselor: avortul spontan în anamneză, restricția de creștere intrauterină a fătului și un factor de risc foarte înalt – dezlipirea de placentă în anamneză.

Prezenta cercetare a pus în evidență și un așa factor de risc major pentru DPPNI ca moartea antenatală a fătului

5.9% vs. 2.0%, $p < 0.01$, being one of the major risk factors for ANIP. Fetal circulatory insufficiency of various degrees was confirmed by ultrasound examination in 3.1% vs. 0.3% cases, $p < 0.01$. Intrauterine fetal hypoxia was diagnosed in 11.8% vs. 2.0% cases, $p < 0.001$, more frequently being determined at the time of further clinical manifestations of ANIP. It is important to mention, that both circulatory insufficiency and intrauterine fetal hypoxia were not calculated as risk factors for ANIP. At the same time, the diagnosis of antenatal fetal death, which was registered in 2.8% vs. 0.3% ($p < 0.01$) cases, has been determined a major risk factor OR=10.261 (95% CI 1.351 to 215.78).

Thus, totally 15 risk factors for AP were calculated, which are divided into moderate risk factors, high-risk factors and major risk factors. The summary of these factors, the odds ratio for each of them and confidence intervals are shown in Table 4.

Discussion

Data obtained in this research are similar to the findings of an observational study conducted by Tikkanen M. *et al.*, which estimated an incidence of 0.42% of ANIP. The study authors identified significant risk factors that contributed to the development of ANIP: uterine malformations (OR=8.1; 95% CI 1.7 – 40), smoking (OR=1.7; 95% CI 1.1 – 2.7), previous caesarean section (OR=1.7; 95% CI 1.1 – 2.8), previous ANIP (OR=4.5; 95% CI 1.1 – 18.0) [6]. Such risk factors as uterine malformations and previous ANIP are similar to those calculated and identified in our study. At the same time, smoking and previous caesarean section were not identified as regional risk factors for ANIP.

Ghaheh H. *et al.* (2013), conducting a study on 78 identified cases of ANIP, from a total of 7300 births (incidence 1%) identified the following risk factors for ANIP: abortion history (OR=2.71, 95% CI 1.57 – 6.83), previous ANIP (OR=12.07, 95% CI 4.17 to 32.91), history of caesarean section (OR=2.65, CI 1.91 to 3.41), multiparity (OR=1.35, CI 1.1 – 1.6), pregnancies under 37 weeks of gestation (OR=3.2, CI 1.6 – 5.6), antenatal fetal death (OR=2.67, CI 3.92 – 9.97), intrauterine growth restriction of the fetus (OR=3.62, CI 1.73 – 8.97) [4]. The data of our study partially match with the above mentioned calculated risk factors, having identified three common risk factors for ANIP with very similar values of the OR: previous miscarriage, intrauterine growth restriction of the fetus and a major risk factor – previous ANIP.

This research has highlighted a very high risk factor for ANIP – antenatal fetal death (OR=10.261). The obtained results coincide with those reported by Faiz A. *et al.* (2012) who calculated a risk almost 4 times higher in women diagnosed antenatal fetal death (OR=40.2, 95% CI 36.9 – 43.9) [3].

Simultaneously, the results of a systematic review showed that vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy is associated with an increased risk for AP (OR=1.6, 95% CI 1.1 – 2.6); and if there was identified an intrauterine hematoma at ultrasound performed in the first trimester, the risk of ANIP is even higher RR=5.6 (95% CI 2.8 – 11.1) [11]. These data

(OR=10,261). Rezultatele obținute coincid cu cele relatate de Faiz A. *et al.* (2012), care a calculat un risc aproape de 4 ori mai mare pentru DPPNI la gravidele diagnosticate cu decesul antenatal al fătului (OR=40,2; 95% CI, 36,9 – 43,9) [3].

Concomitent, rezultatele unei reviste sistematizate de literatură au pus în evidență că sângerările vaginale din primul trimestru al sarcinii sunt asociate cu un risc sporit pentru DPPNI (OR=1,6, 95% CI 1,1–2,6); iar în cazul în care a fost identificat un hematom intrauterin la ecografia efectuată în primul trimestru, riscul de DPPNI este și mai mare, constituind un RR de 5,6 (95% CI 2,8 – 11,1) [11]. Aceste date coincid cu cele relatate în studiul nostru și care confirmă că sângerările pe parcursul sarcinii sunt un factor de risc mare pentru DPPNI. Date similare au fost obținute de către cercetătorii Lykke J. *et al.*, care au evidențiat că sângerările vaginale și iminența de avort spontan din I trimestru sporesc riscul dezlipirii de placentă de la 1,0% la 1,4% (OR=1,48, 95% CI 1,30 – 1,68) [8].

Trombofiliiile materne sunt asociate frecvent cu DPPNI, iar prezentul studiu a demonstrat că sindromul antifosfolipidic este un factor de risc mare pentru dezlipirea de placentă. Faptul a fost confirmat într-o revistă sistematizată de literatură, realizat de Robertson *et al.*, care a analizat rezultatele a 7 studii efectuate cu scopul identificării corelației dintre trombofilii și DPPNI. Astfel, asociații semnificative ale DPPNI au fost determinate atât cu factorul heterozigot V Leiden (OR=4,70, 95% CI 1,13 – 19,59), cât și cu protrombina 20210A (OR=7,71, 95% CI 3,01 – 19,76) [10].

Rezultatele studiului efectuat denotă că hipertensiunea gestațională reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea DPPNI (OR=29,36, 95% CI 10,22 – 95,152). Datele obținute corelează cu rezultatele studiilor relatate în literatura internațională de specialitate, care atestă că acest factor de risc este caracteristic pentru toate regiunile geografice cu nivel și calitate diverse de asistență medicală [11].

Hipertensiunea esențială, de asemenea, este un factor de risc major pentru DPPNI (OR=18,08, 95% CI 4,19 – 109,90). Unii cercetători evidențiază, că stările hipertensive au origine comună cu disfuncțiile placentare, determinate de vasculopatii și prezintă un risc majorat (OR=2,38) pentru dezvoltarea DPPNI în sarcinile monofetale [1]. Conform datelor lui Kupfermink M. *et al.* (2011), tulburările vasculare placentare condiționează dezvoltarea preeclampsiei care, ulterior, poate conduce la dezlipirea placentei normal inserate [7]. Această ipoteză este confirmată prin rezultatele studiului nostru care demonstrează că șansele apariției DPPNI la gravidele cu preeclampsie sunt de 6 ori mai mari (OR=6,42).

În cercetarea realizată, obezitatea a fost identificată drept un factor de risc major (OR=6,63), datele fiind confirmate și de Veerbeek I. *et al.* (2013) care, în lucrarea lui a demonstrat o corelație directă dintre decolarea de placentă și indicele sporit al masei corpului, sugerând că obezitatea ar putea conduce la dezvoltarea patologiei cardiovasculare și la dezlipirile recurente de placentă în sarcinile ulterioare [12].

În literatura de specialitate, rămâne discutabil rolul polihidramniosului în dezlipirea prematură de placentă normal inserată. Astfel, studiul realizat de Hung T. (2007) demonstrează că acesta este un factor obstetrical important (OR=3,3, 95% CI 1,4 – 7,7) în dezvoltarea DPPNI [5]. Pe de altă parte, rezul-

coincide with those reported in our study and confirm that bleeding during pregnancy is a high risk factor for ANIP. Similar data were obtained by Lykke J. *et al.*, which showed that vaginal bleeding and imminent miscarriage in the first trimester increase the risk of placental abruption from 1.0% to 1.4% (OR=1.48, 95% CI 1.30 – 1.68) [8].

Maternal thrombophilia are often associated with ANIP and the present study showed that antiphospholipid syndrome is a high risk factor for ANIP. The obtained results concur with the results of a systematic review conducted by Robertson *et al.*, who analyzed the results of seven studies conducted in order to identify the correlation between thrombophilia and ANIP. Thus, significant associations of ANIP were determined with both, the heterozygous factor V Leiden (OR=4.70, 95% CI 1.13 – 19.59) and the prothrombin 20210A factor (OR=7.71, 95% CI 3.01 – 19.76) [10].

According to the results of the present study, gestational hypertension is one of the most important risk factors for developing ANIP (OR=29.36, 95% CI 10.22 – 95.152). The data obtained correlate with the results of studies reported in the international literature, proving that this risk factor is characteristic for all geographic regions with different level and quality healthcare [11].

In addition, essential hypertension is a major risk factor for ANIP (OR=18.08, 95% CI 4.19 – 109.90). Some researchers highlight that hypertensive conditions have a common origin with placental dysfunction caused by vasculopathy and have an increased risk (OR=2.38) for the development of ANIP in singleton pregnancies [1]. According to Kupfermink M. *et al.* (2011), placental vascular disorders lead to the development preeclampsia, which may subsequently lead to ANIP [7]. This hypothesis is confirmed by the results of our study, which proves that the chances of a pregnant women with preeclampsia to develop ANIP, are 6 times higher (OR=6.42). In the conducted research, obesity has been identified as a high risk factor (OR=6.63), data being confirmed by Veerbeek I. *et al.* (2013), which showed that there is a direct correlation between ANIP and increased body mass index, suggesting that obesity could lead to the development of cardiovascular pathology and, thus, to ANIP [12].

Literature research confirmed the fact that the role of polyhydramnios remains questionable in ANIP. Thus, the study by Hung T. (2007) demonstrates that this is an important obstetrical factor (OR=3.3, 95% CI 1.4 – 7.7) in developing of ANIP [5]. On the other hand, the results of a research conducted by Cheng W. *et al.* shows that polyhydramnios is not linked to ANIP [2]. As a result of our study, polyhydramnios was identified as a risk factor for ANIP (OR=2.66, 95% CI 1.15 – 6.30).

Thus, analyzing a considerable number of obstetric cases complicated with ANIP, during the present research, a number of regional risk factors for developing placental abruption was revealed. Their identification within antenatal surveillance will allow enforcing measures to prevent the development of AP, and respectively, improve maternal and fetal morbidity indicators.

tatele cercetărilor, efectuate de Cheng W. *et al.*, denotă că polihidramniosul nu condiționează DPPNI [2]. În urma studiului nostru, acestui factor i-a fost atribuit un risc majorat pentru inducerea decolării placentare (OR=2,66, 95% CI 1,15 – 6,30).

Astfel, prezentul studiu, în temeiul unui număr considerabil de cazuri obstetricale care s-au complicat cu dezlipirea prematură a placentei normal inserate, a evidențiat un șir de factori regionali de risc pentru dezvoltarea acestei stări patologice. Identificarea lor în cadrul supravegherii antenatale va permite aplicarea măsurilor de prevenire a dezvoltării DPPNI și, respectiv, ameliorarea indicatorilor de morbiditate maternă și fetală.

Concluzii

1) Rezultatele studiului actual demonstrează că DPPNI este o stare patologică obstetricală de urgență, frecvența căreia are o tendință de creștere, de la 0,51% în anul 2010, până la 0,83% în 2014 (procent atestat în instituțiile medicale de nivelul II și III de asistență medicală perinatală).

2) Prin calculul raporturilor șanselor (OR) și determinarea intervalelor de încredere, au fost identificați factorii de risc moderați și majori pentru dezvoltarea DPPNI. Evaluarea riscului potențial al gestantelor pentru DPPNI permite includerea lor în grupul de risc pentru această urgență obstetricală, cu acordarea asistenței antenatale adecvate și rezolvarea oportună a sarcinii.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

IS, VF, ZS au conceput studiul, au participat la realizarea design-ului, la colectarea și procesarea datelor, au efectuat analiza statistică, scrierea articolului și au contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către toți autorii.

Referințe / references

- Ananth C., Vintzileos A. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. *Reprod. Biol.*, 2011; 159 (1): 77-82.
- Cheng W., Lin S. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2008; 43 (8): 593-596.
- Faiz A., Demissie K., Rich D. *et al.* Trends and risk factors of stillbirth in New Jersey 1997-2005. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012; 25: 699.
- Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z. Risk factors of placental abruption. *J. Res. Med. Sci.*, 2013; 18: 422-6.
- Hung T., Hsieh C., Hsu J., Lo L. Risk factors for placental abruption in an Asian population. *Reprod. Sci.*, 2007; 14 (1): 59-65.
- Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2010; 90 (2011): 140-149.
- Kupfermanc M., Rimon E., Many A., Sharon M., Lessing J., Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2011; 24 (8): 1042-1045.
- Lykke J., Dideriksen K., Lidegaard O., Langhoff-Roos J. First trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2010; 115: 935-44.
- Pariante G., Wiznitzer A., Sergienko R., Mazor M., Holcberg G., Sheiner E. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2011; 24: 698-702.
- Robertson L., Wu O., Langhorne P. *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.*, 2006; 132 (2): 171-196.
- Van Oppenraaij R., Jauniaux E., Christiansen O., Horcajadas J., Farquharson R., Exalto N. ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP). Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum. Reprod. Update*, 2009; 15: 409-21.
- Veerbeek J., Smit J., Koster M., Post Uiterweer E., van Rijn B., Koenen S., Franx A. Maternal cardiovascular risk profile after placental abruption. *Hypertension*, 2013; 61 (6): 1297-301.

ARTICOL DE CERCETARE

Evaluarea calității vieții și a factorilor determinanți la pacienții cu amputații transtibiale unilaterale după tratamentul de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active: studiu prospectiv, descriptiv

Alisa Tăbîrță^{1,2†}, Oleg Pascal^{1†}, Raisa Russu-Deleu^{3†}

¹Catedra de reabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Centrul Republican Experimental de Protezare, Ortopedie și Reabilitare (CREPOR), Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de igienă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Alisa Tăbîrță, asistent universitar

Catedra de reabilitare medicală, medicină fizică și terapie manuală
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: alisa.tabirta@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nu a fost descrisă calitatea vieții prin aplicarea scorurilor specifice la pacienții cu amputații de membre inferioare, implicați în diverse programe de reabilitare medicală.

Ipoteza de cercetare

Programele de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active, aplicate pacienților după amputarea membrului inferior transtibial, contribuie la ameliorarea capacităților funcționale și a calității vieții.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Scala TAPES a demonstrat capacități predictive acceptabile pentru estimarea factorilor care influențează calitatea vieții pacienților cu amputații de membre inferioare după tratament de reabilitare cu tehnici kinetice active.

Rezumat

Introducere. Calitatea vieții pacienților după amputații de membre inferioare trebuie să fie abordată minuțios și multidimensional, cu accent pe sănătatea fizică, funcțională și mintală, cu nivel de implicare în viața socială, pentru a putea

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of quality of life and determinant factors in patients with unilateral transtibial amputations after medical rehabilitation treatment with active kinetic techniques: prospective, descriptive study

Alisa Tabirta^{1,2†}, Oleg Pascal^{1†}, Rasia Russu-Deleu^{3†}

¹Chair of medical rehabilitation, physical medicine and manual therapy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Republican Experimental Center of Prosthesis, Orthopedics and Rehabilitation (CREPOR), Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of hygiene, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Alisa Tabirta, assistant professor

Chair of medical rehabilitation, physical medicine and manual therapy
Nicolae Testemitanu State university of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: alisa.tabirta@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Evaluation of quality of life through application of specific scales in patients with amputations of lower extremities, implicated in different programs of medical rehabilitation, has not been approached.

Research hypothesis

Medical rehabilitation programs that include active kinetic techniques in patients that suffered lower limb amputations, contribute to improvement of functional capacities and of quality of life.

Article's added novelty on this scientific topic

The used scale of quality of life evaluation proved acceptable predictive capacities for estimation of factors that influence quality of life of patients that suffered from lower limb amputations, after rehabilitation treatment with active kinetic techniques.

Abstract

Introduction. The quality of life of patients after lower limb amputations must be approached thoroughly and in a multidimensional way, with an accent on physical, functional and mental health, with a certain level of implication in so-

intervenii optime, atunci când este nevoie. Utilitatea scalelor generice și specifice de evaluare a calității vieții pacienților cu amputații de membre inferioare a fost demonstrată doar prin prisma tratamentului chirurgical și cel al asistenței de protezare. Studiul efectuat și-a propus drept scop evaluarea factorilor determinanți ai calității vieții prin aplicarea *Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scale* (TAPES) la pacienții cu amputații transtibiale unilaterale, incluși în diferite programe de reabilitare.

Material și metode. Studiul a fost realizat pe un grup de 142 de pacienți cu diabet zaharat după amputarea membrului inferior, care au beneficiat de 2 programe diferite de reabilitare cu mijloace convenționale (70 de pacienți) și în combinație cu metode de kinetoterapie (72 de pacienți). Pacienții au completat chestionarul *Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scale* (TAPES) privind estimarea calității vieții. Rezultatele au fost analizate, folosind testele χ^2 și U Mann-Whitney.

Rezultate. Rezultatele obținute au fost analizate prin cele patru direcții principale, abordate în scala TAPES: impactul psihosocial, capacitatea funcțională, autoevaluarea stării de sănătate și gradul de satisfacție față de proteză. Acceptarea și adaptarea la proteze a fost favorabilă pentru 88,9% din cazuri din lotul cu reabilitare, față de 78,2% din cazuri, în lotul fără reabilitare. Comparativ, mai puțini pacienți pot vorbi cu ușurință despre segmentul/membrul amputat (76,0%), față de discuțiile despre proteză. În 81,4% din cazuri, în lotul fără reabilitare vs. 44,4%, în cel cu reabilitare, prezintă limitarea activităților cotidiene prin restricții de ambulație. Autoevaluarea stării de sănătate prin calificativul „bun”, după 6 luni în lotul cu reabilitare, a fost prezentată de 98,6% dintre persoane vs. 67,1%, în lotul fără reabilitare. Ambele loturi nu au prezentat diferențe statistice semnificative referitoare la comorbidități.

Concluzii. Programele de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active permit ameliorarea statutului funcțional și a calității vieții la pacienții cu amputații de membre inferioare, incluși în diferite programe de reabilitare medicală.

Cuvinte cheie: calitatea vieții, amputația membrului inferior, reabilitare medicală, tehnici kinetice active.

Introducere

Consecințele fizice și psihice ale amputării sunt dramatice, cu un impact profund asupra pacienților, afectându-le radical toate aspectele vieții [1]. Evaluarea calității vieții acestor persoane trebuie să fie multidimensională, focalizată pe sănătatea fizică, funcțională și mintală, cu nivel de implicare în viața socială. În acest context, menționăm că, în prezent, în Republica Moldova se efectuează doar evaluarea locală, la nivel de segment amputat.

Calitatea vieții persoanelor după amputații de membre inferioare este determinată de posibilitățile protezării, prezența comorbidităților, durerea fantomă și a complicațiilor locale, la nivelul bontului [1, 2]. Durata și nivelul amputației, prezența patologiilor concomitente și capacitățile mentale sunt factorii cu cel mai mare impact asupra capacităților funcționale ale

cial life in order to be able to interfere whenever it is necessary. The usefulness of generic and specific scales of quality of life assessment in patients with lower limb amputations was demonstrated only through the surgical treatment and prosthesis assistance point of view. The study performed had its aim to evaluate the determinant factors of quality of life by applying the Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scale (TAPES) in patients with unilateral transtibial amputations, included in different programs of rehabilitation.

Material and methods. The study was performed on a group of 142 patients with diabetes mellitus that suffered from lower limb amputation, and benefited from 2 different rehabilitation programs with conventional methods (70 patients) and in combination with kinesiotherapy methods (72 patients). Patients filled in the Trinity Amputation and Prosthesis Experience questionnaire in order to estimate quality of life. Results were analyzed by using the following tests: chi-square, and U Mann-Whitney.

Results. The obtained results were analyzed through four main parts of the TAPES scale: psychological and social impact, functional capacity, self-evaluation of health state and satisfaction degree regarding the prosthetic. Acceptance and adaptation to prosthetics was favorable in 88.9% of cases from the group with rehabilitation, compared to 78.2% of cases from the group without rehabilitation. Significantly less patients can speak easily about their amputated segment / limb (76.0%) compared to discussions about prosthetics. In 81.4% of cases from the rehabilitation group vs. 44.4% of cases show limitation of daily activities due to ambulation restrictions. After 6 months, 98.6% of patients from the group with rehabilitation self-evaluated their health state as “good”, vs. 67.1% from the group without rehabilitation. Both groups do not present statistical differences regarding presented comorbidities during the study period, because they are not influenced mainly by the functional performances of the patient.

Conclusions. Medical rehabilitation programs that include active kinetic techniques allow improvement of the functional status and of the quality of life in patients with lower limb amputations included in different medical rehabilitation programs.

Key words: quality of life, lower limb amputation, medical rehabilitation, active kinetic techniques.

Introduction

Physical and psychological consequences of amputation are dramatic, with a huge impact on the patient that affects in a radical way all aspects of their life [1]. Evaluation of quality of life (QOL) of these persons must be multi-dimensional and focused on physical, functional and mental health with a certain degree of implication in social life. In this context, we mention that nowadays in the Republic of Moldova only local evaluation of the amputated limb / segment is performed.

Quality of life of patients that have suffered amputations of lower limbs proved to be influenced by the possibility of prosthesis development, presence of comorbidities, phantom

persoanei [3]. Prezența comorbidităților și complicațiilor lor, gen insuficiență renală, cardiacă etc., crește nivelul mortalității și tergiversează procesul de reabilitare [4, 5].

În prezent, evaluarea calității vieții este unanim acceptată drept un indicator al eficienței tratamentului chirurgical (amputare) vs. salvarea membrului [6-8], al eficienței programelor de reabilitare prin prisma asistenței de protezare [9, 10], precum și a răspândirii amputațiilor de membre în diverse grupe de nozologii [3, 11, 12].

Pentru evaluarea calității vieții persoanelor care au suportat o amputare de membre, sunt recomandate utilizarea scalelor de evaluare atât generice cât și specifice. Scalele respective pot fi utilizate în condiții de staționar și la domiciliu, majoritatea dintre ele fiind aplicate în studii retrospective [3, 11, 12]. Este important ca evaluarea sănătății să includă nu doar estimarea stării de bine, relatată prin capacitățile fizice individuale, dar și prin determinarea gradului de integrare socială [12-14].

Cele mai frecvente scale generice, aplicate persoanelor cu amputarea membrelor, sunt: *Nottingham Health Profile* (NHP), *SF-36 Health Survey* (SF-36), *Sickness Impact Profile* (SIP) [15-18]. Dintre scalele specifice, *Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scale* (TAPES) s-a dovedit a fi cea mai complexă în evaluarea calității vieții pacienților după amputarea membrilor inferioare [15-18]. În studii longitudinale, Gallagher I. și MacLachlan M. (2008), au argumentat valoarea TAPES în supravegherea pacientului amputat după protezare și evaluarea gradului de adaptare psihosocială [19].

Scopul studiului actual a fost să determine, dacă programele de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active, aplicate pacienților după amputarea membrului inferior transtibial, contribuie la ameliorarea capacităților funcționale și a calității vieții.

Material și metode

În studiu au fost înrolați pacienții cu un membru inferior amputat transtibial, care au fost internați în secțiile Centrului Republican Experimental de Protezare, Ortopedie și Reabilitare (CREPOR) în perioada octombrie 2015 – septembrie 2016.

Argumentarea numerică a eșantionului de cercetare s-a efectuat prin aplicarea formulei de mai jos, pentru testarea ipotezei fiind necesare înrolarea a 138 de persoane (ambele loturi).

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.505 \times 0.495}{(0.36 - 0.63)^2} = 69$$

unde:

P_0 = proporția reușitei reabilitării pacienților cu amputații de membre inferioare constituie 36,0% ($P_0 = 0,36$).

P_1 = presupunem că reușita reabilitării pacienților cu amputații de membre prin metoda complexă va fi de 65,0% ($P_1 = 0,65$).

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,505$$

Z_{α} – valoare tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$

Z_{β} – valoare tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației bilaterale este de 10%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,28$

pain and local complications of the amputation stump [1, 2]. Duration and level of amputation, presence of comorbidities and mental capacities are factors with the greatest impact on functional capacities [3].

Presence of comorbidities and their complications, for example renal insufficiency, cardiac failure etc. increases mortality level and delays the process of rehabilitation [4, 5].

Today, QOL evaluation is universally accepted as an indicator of the efficiency of surgical treatment vs. saving the limb [6-8], of the efficiency or rehabilitation programs from the prosthetic point of view [9, 10], and also as an indicator of limb amputation frequency in different nosological groups [3, 11, 12].

In order to evaluate QOL in persons that have undergone limb amputations, it is recommended to use both generic and specific evaluation scales. These scales can be used in medical institutions as well as at home, most of them being used in retrospective studies [3, 11, 12]. It is important that health evaluation includes not only the state of well-being related to individual physical capacities, but the degree of social integration as well [12, 13, 14].

Most frequently generic scales used in patients with limb amputation are: Nottingham Health Profile (NHP), SF-36 Health Survey (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP) [15-18]. Out of specific scales, Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scale (TAPES) proved to be the most complex in evaluating QOL in patients with lower limb amputations [15-18]. In longitudinal studies, Gallagher I. and MacLachlan M. (2008) upheld the value of TAPES in observation of the patient after prosthesis application and evaluation of the psychological and social degree of adaptation [19].

Research hypothesis: medical rehabilitation programs that include active kinetic techniques applied to patients after transtibial amputation, contributes to improvement of functional capacities and of QOL.

Material and methods

Our object of study were patients that have undergone transtibial amputations that were admitted to departments from Republican Experimental Center of Prosthesis, Orthopedia and Rehabilitation (CREPOR) between October 2015 and September 2016.

Numerical estimation of the research group was calculated by the formula from below, being equal to 138 persons.

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.505 \times 0.495}{(0.36 - 0.63)^2} = 69$$

where:

P_0 = proportion of the successful rehabilitation of patients with lower limb amputations equals to 36.0% ($P_0 = 0.36$).

P_1 = we presume that successful rehabilitation of patients after the complex method will be 65.0% ($P_1 = 0.65$).

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0.505$$

Z_{α} – table value. When “ α ” – significance cut-off is 5%, then $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – table value. When “ β ” – statistical power of bilateral comparison reaches 10%, then $Z_{\beta} = 1.28$

$f =$ proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite $q=1/(1-f)$, $f=10\%$ (0,1).

În studiu, au fost înrolați pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 18 ani și 65 de ani, care au suportat amputare primară unilaterală, transtibială, de geneză diabetică. Drept criterii de excludere, au servit prezența următoarelor situații:

- nivelul amputației – altul decât gamba;
- adresare repetată pentru tratament de protezare și reabilitare;
- vârsta pacienților – sub 18 ani și mai mult de 65 de ani;
- vechimea amputării – mai puțin de 6 luni și mai mult de 12 luni;
- altă cauză a amputării, decât diabetul zaharat – traumatisme, tumori etc.;
- comorbidități somatice decompensate;
- pacienți cu probleme psihice severe;
- dereglări motorii de geneză neurologică.

În total, 163 de pacienți au întrunit toate criteriile de eligibilitate. Înrolarea în studiu a fost benevolă, după semnarea acordului informat. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 9 din 21.09.2015). Alocarea în loturi a fost aleatorie.

Pacienții din ambele loturi au primit tratament de reabilitare convențională:

- masaj manual, de tonizare, la mușchii bontului de amputație, timp de 10 zile;
- aplicații termice (48°C – 30 minute, timp de 10 zile) cu parafină și ozokerită, pe articulația genunchiului;
- ultrasonoterapia bontului de amputare (0,4 W/cm², metoda labilă, 10 minute, timp de 10 zile);
- reeducarea mersului protezat timp de 15-20 minute, în 3 ședințe pe zi.

Lotul de experimental a fost implicat în programe de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active (2 ședințe a câte 30 de minute pe zi).

Pacienții din ambele loturi au completat 2 părți din cele 3 ale chestionarului TAPES. Partea I se referă la evaluarea impactului protezei asupra statutului psihosocial (15 întrebări), capacității funcționale (8 întrebări) și gradului de satisfacție față de proteză (1 întrebare); partea II implică autoevaluarea stării de sănătate (6 întrebări) și gradul de satisfacție față de proteză (3 întrebări) [3]. Partea a treia a chestionarului – evaluarea calității protezei, a fost considerată irelevantă pentru condițiile Republicii Moldova, deoarece există posibilități de confecționare doar a unui singur tip de proteză); din acest motiv, ea nu a fost prezentată pacienților. Chestionarea pacienților s-a efectuat la sfârșitul tratamentului și la o distanță de 6 luni. Rezultatele au fost analizate, folosind testele χ^2 și U Mann-Whitney. Un $p<0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

Caracteristica generală a loturilor este prezentată în Tabelul 1.

$f =$ proportion of subjects that are expected to leave the study for different reasons $q=1/(1-f)$, $f=10\%$ (0.1).

The study included patients of both genders, with age ranged from 18 y.o. to 65 y.o. that have undergone primary unilateral transtibial amputation of diabetes mellitus. The following situations served as exclusion criteria:

- level of amputation other than calf;
- patients that came repeatedly for prosthesis treatment and rehabilitation;
- age under 18 y.o. or above 65 y.o.;
- time after amputation less than 6 months and longer than 12 months;
- trauma, tumors of other causes of amputation;
- decompensated organic diseases;
- patients with severe psychic problems;
- motor disorders of neurologic genesis.

A total number of 163 patients have met the eligibility criteria. Study enrollment was voluntary and informed (favorable notice of the Ethics Committee of Research, minutes no. 9 from 21.09.2015). Group division was random.

Patients from both groups have received conventional rehabilitation treatment:

- ten days of manual tonifying massage of the muscles from the amputation stump;
- ten days of paraffin and ozokerite application on knee joint, 48°C for 30 minutes;
- ten days of ultrasound therapy of the amputation stump, 0.4 W/cm², labile method, lasting for 10 minutes;
- re-teaching of walking with prosthetics for 15-20 minutes, 3 times a day.

The test group was involved in medical rehabilitation programs with active kinetic techniques that were performed twice a day, 30 minutes each.

Both groups filled in the TAPES questionnaire with questions oriented on 2 out of 3 parts: I – impact evaluation of the prosthesis on the psychological and social status (15 questions), functional capacities (8 questions) and satisfaction degree regarding the prosthesis (1 question); II – self-evaluation of the health state (6 questions) and degree of prosthesis satisfaction (3 questions) [3]. The third part of the questionnaire, regarding the quality of the prosthesis, (irrelevant for the Republic of Moldova, because only one type of prosthesis can be manufactured) was excluded. The questionnaire was filled in after the treatment and after 6 months. Results will be presented in comparison in both groups, in dynamics, being analyzed with the chi-square test and U Mann-Whitney test.

A $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results

General characteristic of study groups is presented in Table 1.

Tabelul 1. Caracteristica generală a loturilor studiate.

Parametrii		Lotul fără reabilitare (control)	Lotul cu reabilitare (test)	t _r (t _s)	p
Repartizare pe sexe, n (%)	bărbați	56 (80,0%)	57 (79,2%)	0,11	>0,05
	femei	14 (20,0%)	15 (20,8%)	0,06	>0,05
	total	70 (100,0%)	72 (100,0%)	NA [†]	NA
Vârsta medie, ani	bărbați	60,8±5,7	60,0±5,0	0,10	>0,05
	femei	63,4±7,3	57,5±7,5	0,55	>0,05
	total	61,3±6,0	59,4±5,7	0,22	>0,05
Grupele de vârstă	41-45 ani	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,24	>0,05
	45-50 ani	2 (2,9%)	0 (0,0%)	NA	NA
	51-55 ani	12 (17,1%)	16 (22,9%)	0,40	>0,05
	56-60 ani	17 (24,3%)	24 (34,3%)	0,73	>0,05
	61-65 ani	19 (27,1%)	18(25,7%)	0,10	>0,05
	66-70 ani	15 (21,4%)	12 (17,1%)	0,29	>0,05
	>70 ani	5 (7,1%)	0 (0,0%)	NA	NA
Mediul de reședință	rural	30 (42,9%)	39 (54,2%)	0,96	>0,05
	urban	40 (57,1%)	33 (45,8%)	0,98	>0,05
Durata după amputare, luni		9,5±2,0	9,2±2,3	0,09	>0,05
Vârsta diagnosticării cu DZ*, ani	bărbați	13,6±4,8	11,6±4,7	0,29	>0,05
	femei	15,1±6,7	14,5±6,3	0,09	>0,05
	total	13,9±5,2	12,2±5,2	0,23	>0,05
Comorbidități	HTA [#]	62 (88,6%)	0,19 (87,5%)	0,19	>0,05
	CPI [‡]	43 (61,4%)	1,27 (47,2%)	1,27	>0,05
	osteoar- ticular	36 (51,4%)	0,76 (59,7%)	0,76	>0,05
	obezitate	31 (44,3%)	1,16 (29,2%)	1,16	>0,05
	bont vicios	29 (41,4%)	1,08 (54,2%)	1,08	>0,05
	reabilitare în trecut	31 (44,3%)	0,54 (37,5%)	0,54	>0,05

Notă: [†]- neaplicabil; ^{*}- diabet zaharat; [#]- hipertensiune arterială; [‡]- cardiopatie ischemică. Datele de tip continuu sunt prezentate drept medie și deviere standard.

Adaptarea la purtarea protezei este raportată de 50,7% dintre pacienți după o lună și de 76,0% dintre pacienți după 6 luni, răspunsul cărora la enunțul „*m-am adaptat să port proteză*” este „*acord*” și „*acord total*”; doar 11,3% dintre pacienți au ales opțiunea „*dezacord total*” (Tabelul 2). Dinamica negativă a celor 17,6% dintre pacienți, care au ales opțiunea „*acord total*” după 1 lună și care a regresat până la 1,4%, după 6 luni, poate fi explicată prin neîmpăcarea cu dizabilitatea, care a fost, între timp, conștientizată.

Pentru pacienții din grupul cu reabilitare, acceptarea din ce în ce mai mult a protezei, odată cu trecerea timpului, a fost prezentă doar în 37,3% dintre cazuri după 1 lună. De cele mai multe ori (51,4%), acest fenomen a fost înregistrat la pacienții care au primit tratament convențional. După 6 luni de la terminarea tratamentului, 78,2% dintre pacienți au enunțat „*acord*”

Table 1. General characteristic of the groups.

Factors	Parameters	Control group (no rehab.)	Test group (with rehab.)	t _r (t _s)	p
Gender, n (%)	males	56 (80.0%)	57 (79.2%)	0.11	>0.05
	females	14 (20.0%)	15 (20.8%)	0.06	>0.05
	total	70 (100.0%)	72 (100.0%)	NA	NA
Mean age, years	males	60.8±5.7	60.0±5.0	0.10	>0.05
	females	63.4±7.3	57.5±7.5	0.55	>0.05
	total	61.3±6.0	59.4±5.7	0.22	>0.05
Age groups	41-45 years	0 (0%)	2 (2.9%)	0.24	>0.05
	45-50 years	2 (2.9%)	0 (0.0%)	NA	NA
	51-55 years	12 (17.1%)	16 (22.9%)	0.40	>0.05
	56-60 years	17 (24.3%)	24 (34.3%)	0.73	>0.05
	61-65 years	19 (27.1%)	18(25.7%)	0.10	>0.05
	66-70 years	15 (21.4%)	12 (17.1%)	0.29	>0.05
	>70 years	5 (7.1%)	0 (0.0%)	NA	NA
Residency	rural	30 (42.9%)	39 (54.2%)	0.96	>0.05
	urban	40 (57.1%)	33 (45.8%)	0.98	>0.05
Time after amputation, mo		9.5±2.0	9.2±2.3	0.09	>0.05
Age of diagno- sis establish- ment of DM*	males	13.6±4.8	11.6±4.7	0.29	>0.05
	females	15.1±6.7	14.5±6.3	0.09	>0.05
	total	13.9±5.2	12.2±5.2	0.23	>0.05
Comorbidities	hypertension	62 (88.6%)	0.19 (87.5%)	0.19	>0.05
	ischemic car- diomiopathy	43 (61.4%)	1.27 (47.2%)	1.27	>0.05
	bone and joint	36 (51.4%)	0.76 (59.7%)	0.76	>0.05
	obesity	31 (44.3%)	1.16 (29.2%)	1.16	>0.05
	vicious stump	29 (41.4%)	1.08 (54.2%)	1.08	>0.05
	rehabilitation in the past	31 (44.3%)	0.54 (37.5%)	0.54	>0.05

Note: [†]- nonapplicable; ^{*}- diabetes mellitus. Continuous data are presented as mean and standard deviation.

Adaptation to prosthesis wearing is present in 50.7% of patients after 1 month and in 76.0% after 6 months, their answer to the question “*I have adapted to prosthesis wearing*” being “*agree*” and “*totally agree*”. A percentage of 11.3% answered “*totally disagree*” (Table 2). The negative dynamics of 17.6% that have chosen “*totally agree*” after 1 month, to 1.4% after 6 months, can be explained by the fact that patients have realized the disability and disagreed with it.

For patients from the group with rehabilitation, the increasing acceptance of the prosthesis with time is seen only in 37.3% of cases after 1 month. In most of the cases (51.4%), this phenomena is recorded in patients that have received conventional treatment (p<0.05). After 6 months from the end of treatment, 78.2% of patients chose “*totally agree*” regarding the prosthesis acceptance, most of such answers

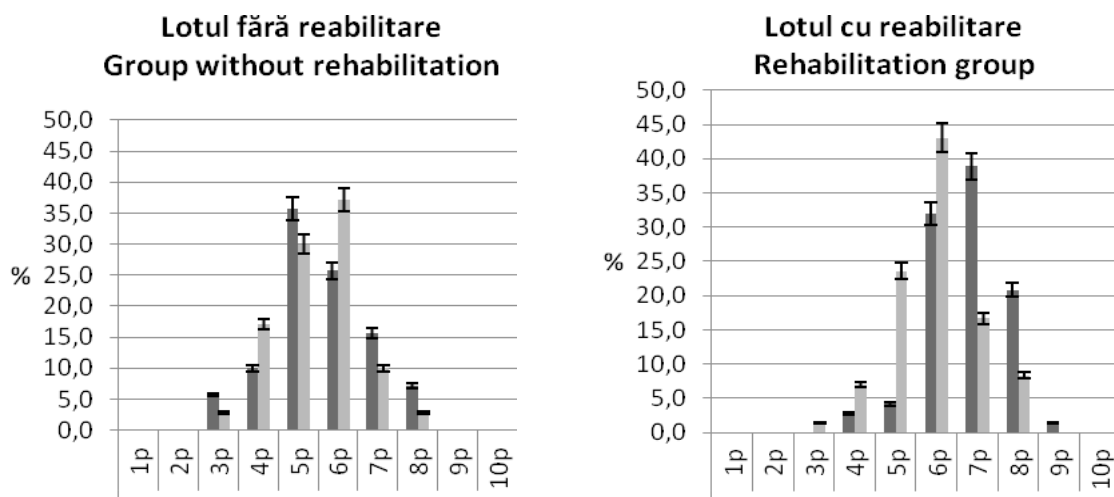


Fig. 1 Gradul de satisfacție față de proteză (puncte pe scorul ratei numerice).

Fig. 1 Satisfaction degree with the prosthesis (points on numerical rate scale).

total” cu referire la acceptarea protezei; în lotul cu reabilitare kinetoterapeutică – 88,9%.

Gradul de satisfacție față de proteză a oscilat în limitele de la 3 până la 9 puncte pe scala de 10 puncte, în ambele loturi (Figura 1). Gradul de satisfacție, atât după 1 lună, cât și după 6 luni, a fost mai mare în lotul cu reabilitare, cu toate că, majoritatea pacienților au prezentat o satisfacție moderată – 5-7 puncte convenționale de pe scală.

Statutul psihoemoțional, notat cu „dezacord total” și „dezacord” la afirmația „Simt că am făcut față acestei traume”, la o lună a prezentat un decalaj enorm între loturi: 7,7% vs. 66,2%. Această situație s-a schimbat după 6 luni, când 71,8% dintre pacienți au prezentat acord cu enunțul respectiv, cu precădere în lotul cu reabilitare vs. lotul fără reabilitare (86,1% și 57,1%, respectiv) (Tabelul 3).

„Trăiesc o viață deplină, deși port proteză” – situație admisă după 1 lună, de doar 10,6% dintre pacienții chestionați. În cele mai multe cazuri (84,3%), dezacordul a fost prezentat de pacienții din lotul fără reabilitare. Situația este diferită după 6 luni, atunci când 57,0% dintre pacienți au prezentat „acord” și „acord total”. Acest fenomen a fost mai exprimat în lotul cu reabilitare (77,8% vs. 35,7%, în lotul fără reabilitare) (Tabelul 3). Răspunsurile celor 64,3% dintre pacienți au exprimat în-grijorare, deoarece au fost profund afectați de trauma suportată.

S-au obișnuit să poarte proteza după 1 lună 28,9% dintre pacienți, cu o dinamică pozitivă înregistrată după 6 luni (81,0%) ($p < 0,01$). Această situație a fost mai frecvent prezentată de pacienții din lotul cu reabilitare (88,9% vs. 72,8%, în lotul fără reabilitare, $p < 0,05$), Tabelul 3.

În circa 50% din cazuri, purtarea protezei face pacienții mai dependenți de alte persoane într-o măsură mult mai mare decât aceștia și-ar dori, atât după 1 lună cât și după 6 luni de la tratament (Tabelul 4). După 6 luni, 23,2% dintre pacienți au declarat limitarea activităților cotidiene, în proporții practic egale în ambele loturi. Cu precădere, au fost limitate activități-

being recorded in the group with kinetic rehabilitation – 88.9% ($p < 0.01$).

The satisfaction degree against the prosthesis varies between 3 and 9 points out of 10 in both groups (Figure 1). After 1 month, as well as after 6 months, satisfaction degree is higher in the group that went through rehabilitation, even though patients show a moderate level of satisfaction – 5-7 conventional scale points.

Psychological and emotional state has been qualified as “totally disagree” and “disagree” regarding the “I feel that I have coped with this trauma” statement with a huge difference between groups after one month (7.7% and 66.2%). This situation changes after 6 months, when 71.8% of patients agree with the statement; the numbers being higher in the group with rehabilitation vs. without rehabilitation (86.1% and 57.1%, respectively) (Table 3).

“I live a full life, even if I wear a prosthesis” – situation admitted after 1 month only in 10.6% of the questioned patients. In most of the cases (84.3%), disagreement is present among patients from the group without rehabilitation. Situation is different after 6 months, when 57.0% of patients answer “agree” and “totally agree”. This phenomenon is more significant in the group with rehabilitation vs. the group without rehabilitation (77.8% and 35.7%, respectively) (Table 3). Answers of 64.3% of patients are alarming, because they feel deeply affected by the trauma. Calculated differences are significant statistically for a value of $p < 0.01$, fact that repeatedly underlines the answers of patients that did not go through rehabilitation.

After 1 month, 28.9% of patients got used to wearing the prosthesis, with positive dynamics registered after 6 months (81.0%) ($p < 0.01$). This situation is more frequently observed in patients from the rehabilitation group – 88.9% vs. 72.8% from the group without rehabilitation ($p < 0.05$) (Table 3).

In about 50% of cases, prosthesis wearing makes patients depend on other persons in a greater way that they would want, both after 1 month and after 6 months as well (Table 4).

Tabelul 2. Adaptarea la purtarea protezei.
Table 2. Adaptation to prosthesis wearing.

Grupul investigat <i>Investigated group</i>	După 1 lună / <i>After 1 month</i>				χ^2 $P_{(\chi^2)}$	După 6 luni / <i>After 6 months</i>				χ^2 $P_{(\chi^2)}$	$U_{(i)}$ $P_{(u)}$
	Dezacord total <i>Totally disagree</i>	Dezacord <i>Disagree</i>	Acord <i>Agree</i>	Acord total <i>Totally agree</i>		Dezacord total <i>Totally disagree</i>	Dezacord <i>Disagree</i>	Acord <i>Agree</i>	Acord total <i>Totally agree</i>		
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
Întrebarea / <i>Question</i>	M-am adaptat la proteză / <i>I adapted to the prosthesis</i>										
Grupul fără reabilitare (<i>n=70</i>) <i>Group without rehabilitation (n=70)</i>	0 (0.0%)	5 (7.1%)	40 (57.1%)	25 (35.7%)	92.9 p<0.05	0 (0.0%)	23 (32.9%)	46 (65.7%)	1 (1.4%)	94.3 p<0.05	106.2 p<0.01
Grupul cu reabilitare (<i>n=72</i>) <i>Group with rehabilitation (n=72)</i>	16 (22.2%)	49 (68.1%)	7 (9.7%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	11 (15.3%)	60 (83.3%)	1 (1.4%)		
Total (<i>n=142</i>)	16 (11.3%)	54 (38.0%)	47 (33.1%)	25 (17.6%)	92.8 p<0.05	0 (0.0%)	34 (23.9%)	106 (74.6%)	2 (1.4)		
Întrebarea / <i>Question</i>	Cu trecerea timpului accept proteza din ce în ce mai mult / <i>With time, I accept the prosthesis more and more</i>										
Grupul fără reabilitare (<i>n=70</i>) <i>Group without rehabilitation (n=70)</i>	7 (10.0%)	27 (38.6%)	36 (51.4%)	0 (0.0%)	92.9 p<0.05	2 (2.9%)	20 (28.6%)	47 (67.1%)	1 (1.4%)	101.6 p<0.05	105.3 p<0.01
Grupul cu reabilitare (<i>n=72</i>) <i>Group with rehabilitation (n=72)</i>	9 (12.5%)	46 (63.9%)	17 (23.6%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	7 (9.7%)	64 (88.9%)	1 (1.4%)		
Total (<i>n=142</i>)	16 (11.3%)	73 (61.4%)	53 (37.3%)	0 (0.0%)	102.9 p<0.01	2 (1.4%)	27 (19.0%)	111 (78.2%)	2 (1.4)		

Tabelul 3. Implicarea emoțională.
Table 3. Emotional involvement.

Grupul investigat / <i>Investigated group</i>	După 1 lună / <i>After 1 month</i>				χ^2 $P_{(\chi^2)}$	După 6 luni / <i>After 6 months</i>				χ^2 $P_{(\chi^2)}$	$U_{(i)}$ $P_{(u)}$
	Dezacord total <i>Totally disagree</i>	Dezacord <i>Disagree</i>	Acord <i>Agree</i>	Acord total <i>Totally agree</i>		Dezacord total <i>Totally disagree</i>	Dezacord <i>Disagree</i>	Acord <i>Agree</i>	Acord total <i>Totally agree</i>		
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>		
Întrebare / <i>Question</i>	Simt că am făcut față traumei / <i>I feel that I have coped with the trauma</i>										
Grupul fără reabilitare (<i>n=70</i>) <i>Group without rehabilitation (n=70)</i>	3 (4.3%)	43 (61.4%)	24 (34.3%)	0 (0.0%)	112.8 p<0.001	0 (0.0%)	23 (32.9%)	46 (65.7%)	1 (1.4%)	109.8 p<0.001	127.2 p<0.05
Grupul cu reabilitare (<i>n=72</i>) <i>Group with rehabilitation (n=72)</i>	8 (11.1%)	51 (70.8%)	12 (16.7%)	1 (1.4%)		0 (0.0%)	11 (15.3%)	60 (83.3%)	1 (1.4%)		
Total (<i>n=142</i>)	11 (7.7%)	94 (66.2%)	36 (25.4%)	1 (0.7%)		112.20 p<0.001	0 (0.0%)	34 (23.9%)	106 (74.6%)		
Întrebare / <i>Question</i>	Deși am proteză trăiesc o viață deplină / <i>Even if I wear a prosthesis, I live a full life</i>										
Grupul fără reabilitare (<i>n=70</i>) <i>Group without rehabilitation (n=70)</i>	1 (1.4%)	59 (84.3%)	10 (14.3%)	0 (0.0%)	102.4 p<0.01	0 (0.0%)	45 (64.3%)	25 (35.7%)	0 (0.0%)	113.9 p<0.01	105.2 p<0.01
Grupul cu reabilitare (<i>n=72</i>) <i>Group with rehabilitation (n=72)</i>	20 (27.8%)	47 (65.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)		16 (22.2%)	55 (76.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)		
Total (<i>n=142</i>)	21 (14.8%)	106 (74.6%)	11 (7.7%)	1 (0.7%)		112.20 p<0.01	16 (11.3%)	100 (70.4%)	26 (18.3%)		

Întrebare / Question	M-am deprins să port proteza / I got used to prosthesis wearing									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	4 (5.7%)	36 (51.4%)	30 (42.9%)	0 (0.0%)		2 (2.9%)	17 (24.3%)	51 (72.9%)	0 (0.0%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	11 (15.3%)	49 (68.1%)	11 (15.3%)	1 (1.4%)	103.1 p<0.01	0 (0.0%)	5 (6.9%) (8.9%)	64 (88.9%)	3 (4.2%)	93.4 p<0.05
Total (n=142)	15 (10.6%)	85 (59.9%)	41 (28.9%)	1 (0.7%)		2 (1.4%)	22 (15.5%)	115 (81.0%)	3 (2.1%)	128.4 p<0.05
Întrebare / Question	Nu sunt deranjat dacă cineva privește proteza mea / It does not bother me if somebody looks at the prosthesis									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	1 (1.4%)	29 (41.4%)	40 (57.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	22 (31.4%)	48 (68.6%)	0 (0.0%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	1 (1.4%)	36 (50.0%)	33 (45.8%)	2 (2.78%)	78.6 p>0.05	0 (0.0%)	3 (4.2%)	65 (90.3%)	4 (5.6%)	104.6 p<0.01
Total (n=142)	2 (1.4%)	65 (45.8%)	73 (51.4%)	2 (1.41%)		0 (0.0%)	25 (17.6%)	113 (79.6%)	4 (2.8%)	118.6 p>0.05
Întrebare / Question	Îmi este ușor să vorbesc despre proteză / I can easily speak about the prosthesis									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	1 (1.4%)	29 (41.4%)	39 (55.7%)	1 (1.43%)		0 (0.0%)	17 (24.3%)	53 (75.7%)	0 (0.0%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	1 (1.4%)	20 (27.8%)	48 (66.7%)	3 (4.17%)	87.8 p<0.1	0 (0.0%)	1 (1.4%)	65 (90.3%)	6 (8.3%)	106.8 p<0.001
Total (n=142)	2 (1.4%)	49 (34.5%)	87 (61.3%)	4 (2.82%)		0 (0.0%)	18 (12.7%)	118 (83.1%)	6 (4.2%)	127.6 p<0.05
Întrebare / Question	Îmi este ușor să vorbesc despre segmentul (membrul) amputat / I can easily speak about the amputated segment (limb)									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	1 (1.4%)	43 (61.4%)	26 (37.1%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	25 (35.7%)	45 (64.3%)	0 (0.0%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	5 (6.9%)	36 (50.0%)	30 (41.7%)	1 (1.4%)	89.3 p<0.1	0 (0.0%)	9 (12.5%)	49 (68.1%)	4 (5.6%)	90.2 p<0.1
Total (n=142)	6 (4.2%)	79 (55.6%)	56 (39.4%)	1 (0.7%)		0 (0.0%)	34 (23.9%)	94 (66.2%)	4 (2.8%)	128 p<0.05

Table 4. Limitarea activităților cotidiene și abilităților de muncă.**Table 4.** Limitation of daily activities and work abilities.

Grupul investigat / Investigated group	După 1 lună / After 1 month				χ^2 $p_{(\alpha^2)}$	După 6 luni / After 6 months				χ^2 $p_{(\alpha^2)}$	U P _(u)
	Dezacord total Totally disagree	Dezacord Disagree	Acord Agree	Acord total Totally agree		Dezacord total Totally disagree	Dezacord Disagree	Acord Agree	Acord total Totally agree		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Întrebare / Question	Proteza mă face să fiu mai dependent de alte persoane, mai mult decât mi-aș dori / The prosthetics makes me depend on other people more than I would want										
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	13 (18.6%)	45 (64.3%)	12 (17.1%)	0 (0.0%)		1 (1.43%)	26 (37.1%)	43 (61.4%)	0 (0.0%)		
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	0 (0.0%)	14 (19.4%)	54 (75.0%)	4 (5.6%)	79.6 p>0.05	0 (0.0%)	39 (54.2%)	32 (44.4%)	1 (1.4%)	108.9 p<0.001	
Total (n=142)	13 (9.2%)	59 (41.5%)	66 (46.5%)	4 (2.8%)		1 (0.7%)	65 (45.8%)	75 (52.8%)	1 (0.7%)	127.6 p<0.05	

Întrebare / Question	Proteza îmi limitează activitățile cotidiene / The prosthesis limits my daily activities									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	0 (0.0%)	70 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		2 (2.9%)	68 (97.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	1 (1.4%)	71 (98.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	81.8 p>0.05	5 (6.9%)	34 (47.2%)	33 (45.8%)	0 (0.0%)	102.9 p<0.01
Total (n=142)	1 (0.7%)	141 (99.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		7 (4.9%)	102 (71.8%)	33 (23.2%)	0 (0.0%)	127.2 p<0.05
Întrebare / Question	Proteza afectează abilitatea mea de a lucra / The prosthesis has an impact on my ability to work									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	0 (0.0%)	17 (24.3%)	53 (75.7%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	16 (22.9%)	53 (75.7%)	1 (1.4%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	0 (0.0%)	8 (11.1%)	57 (79.2%)	7 (9.7%)	112.8 p<0.001	0 (0.0%)	36 (50.0%)	35 (48.6%)	1 (1.4%)	106.8 p<0.001
Total (n=142)	0 (0.0%)	25 (17.6%)	110 (77.5%)	7 (4.93%)	112.20 p<0.001	0 (0.0%)	52 (36.6%)	88 (62.0%)	2 (1.4%)	105.30 p<0.01
Întrebare / Question	Fiind o persoană cu amputație nu pot efectua lucrul (activitatea) pe care mi-o doresc / Being a person that suffered an amputation, I can not do activities that I want									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	0 (0.0%)	11 (15.7%)	56 (80.0%)	3 (4.29%)		0 (0.0%)	11 (15.7%)	57 (81.4%)	2 (2.9%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	0 (0.0%)	7 (9.7%)	54 (75.0%)	11 (15.28%)	83.4 p>0.05	1 (1.4%)	35 (48.6%)	32 (44.4%)	4 (5.6%)	93.7 p<0.05
Total (n=142)	0 (0.0%)	18 (12.7%)	110 (77.5%)	14 (9.9%)		1 (0.7%)	46 (32.4%)	89 (62.7%)	6 (4.2%)	128.0 p<0.05
Întrebare / Question	Proteza limitează tipul de lucru pe care pot să-l efectuez / The prosthesis limits the type of work I can do									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	0 (0.0%)	12 (17.1%)	57 (81.4%)	1 (1.4%)		0 (0.0%)	12 (17.1%)	57 (81.4%)	1 (1.4%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	0 (0.0%)	10 (13.9%)	56 (77.8%)	6 (8.3%)	82.7 p>0.05	0 (0.0%)	32 (44.4%)	38 (52.8%)	2 (2.8%)	92.8 p<0.05
Total (n=142)	0 (0.0%)	22 (15.5%)	113 (79.6%)	7 (4.9%)		0 (0.0%)	44 (31.0%)	95 (66.9%)	3 (2.1%)	128.3 p<0.05
Întrebare / Question	Având proteză sunt limitat în cantitatea lucrului pe care-l pot efectua / Having a prosthesis I can perform limited amount of work									
Grupul fără reabilitare (n=70) Group without rehabilitation (n=70)	0 (0.0%)	9 (12.9%)	55 (78.6%)	6 (8.6%)		0 (0.0%)	11 (15.7%)	57 (81.4%)	2 (2.9%)	
Grupul cu reabilitare (n=72) Group with rehabilitation (n=72)	1 (1.4%)	6 (8.3%)	55 (76.4%)	10 (13.9%)	86.2 p>0.05	1 (1.4%)	29 (40.3%)	39 (54.2%)	3 (4.2%)	94.3 p<0.05
Total (n=142)	1 (0.7%)	15 (10.6%)	110 (77.5%)	16 (11.3%)		1 (0.7%)	40 (28.2%)	96 (67.6%)	5 (3.5%)	127.4 p<0.05

le viguroase – alergatul, sportul, urcatul scărilor la mai multe etaje, deplasarea la serviciu.

În cele mai multe cazuri (77,5%), pacienții au prezentat afectarea capacității de muncă și imposibilitatea efectuării activității dorite. Proporția persoanelor care nu pot practica activitatea dorită și după 6 luni a rămas înaltă – 66,9%, cu precădere, în lotul fără reabilitare (81,4%) vs. (44,4%), în lotul cu reabilitare (Tabelul 4).

Proteza limitează tipul și volumul de lucru pe care îl pot

After 6 months, 23.2% of patients declare a limitation in daily activities in equal proportions in both groups. Mostly, limitations are met in vigorous activities, running, sport, going up the stairs for several floors, running to reach the bus and getting to work.

In most of the cases (77.5%), patients show restrictions in the ability to work and impossibility to do activities that they would like to do. It is worth mentioning that the number of patients that can not do activities that they would like is still

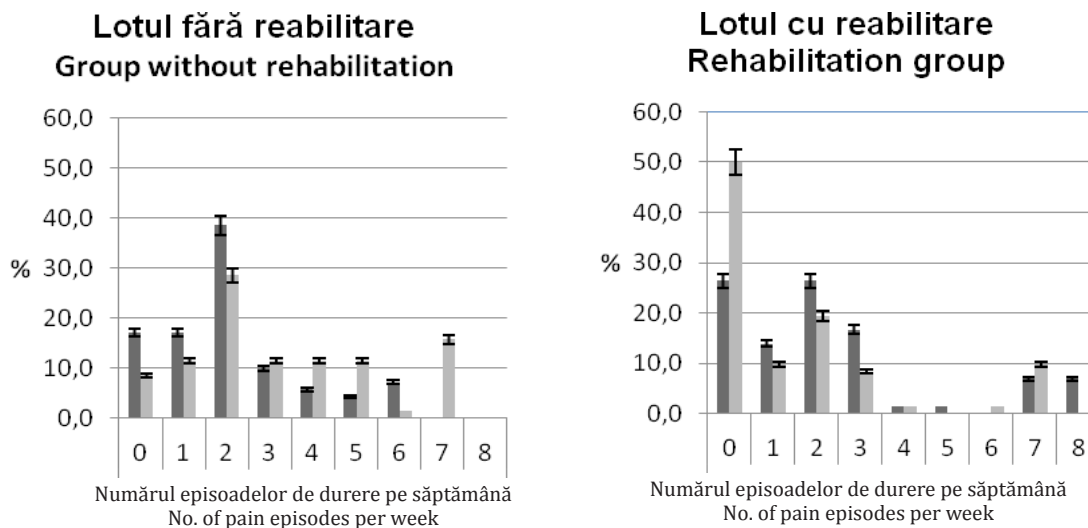


Fig. 2 Frecvența episoadelor de durere pe parcursul săptămânii.

Fig. 2 The frequency of pain episodes during the week.

efectua pacienții, practic, în proporții egale, înregistrându-se o tendință pozitivă după 6 luni, însă ameliorarea situației s-a înscris în limitele de 12,7-9,9%. Persoanele care au beneficiat de reabilitare cu tehnici kinetoterapeutice, au prezentat o limitare mult mai mică la îndeplinirea activităților de muncă: 52,8% vs. 81,4%, respectiv.

Majoritatea respondenților au prezentat o stare de sănătate satisfăcătoare (57,7%) după prima lună și o stare bună (50,0%) – după 6 luni. O stare bună a sănătății după 6 luni a fost raportată de 98,6% dintre beneficiarii de reabilitare activă vs. 67,1%, în lotul control (Tabelul 4).

Toți pacienții monitorizați au prezentat dureri în regiunea amputației și/sau dureri fantomă a membrului amputat, chiar și după 6 luni. În lotul cu reabilitare, însă, circa 60% au prezentat doar 1-2 episoade de durere săptămânal, ceea ce a fost cu 15% mai puțin, comparativ cu lotul fără reabilitare (Figura 2).

Un episod de durere-fantomă a durat de la 300 până la 420 de minute, în lotul fără reabilitare și de la 360 până la 480 de minute – în lotul cu reabilitare. Durata medie a durerii după 1 lună fiind de 90,3±72,8 minute în lotul fără reabilitare și de 73,4±59,6 minute – în lotul cu reabilitare; după 6 luni, rezultatele au fost de 171,6±40,5 vs. 62,5±58,3 minute, respectiv ($p<0,05$).

Discuții

Interpretarea rezultatelor s-a efectuat, pornind de la cele patru direcții principale abordate: impactul psihosocial, capacitatea funcțională, autoevaluarea stării de sănătate și gradul de satisfacție față de proteză. Factorii cu cel mai mare impact asupra capacităților funcționale, determinați într-un studiu prospectiv, de durată (la 2 săptămâni, 6 luni și 12 luni), s-au dovedit a fi: nivelul amputației, durata trăirii cu membrul amputat, prezența patologiilor concomitente și statutul psihonoțional [20]. Este de menționat faptul că, 94,3% și 93,0% dintre pacienții lotului fără reabilitare și cel cu reabilitare, respectiv, pe lângă manifestările diabetului zaharat, dureri

high after 6 months – 66.9% (81.4% in the group without rehabilitation vs. 44.4% in the group with rehabilitation), fact that underlines the absence of the possibility to equilibrate what they want to do and what they can do (Table 4).

Prosthesis limit the type and quantity of work patients can perform (Table 4), in almost equal proportions, with a positive tendency after 6 months, but situation improvement ranges from 12.7 to 9.9% ($p<0.05$). Persons that went through rehabilitation with kinetic therapeutic techniques show less limitations in work activities compared to persons that did not go through rehabilitation, 52.8% vs. 81.4% respectively.

The majority of subjects have a satisfactory health state (57.7%) after the first month and a good health state (50.0%) after 6 months. After 6 months, 98.6% of patients from the test group are in good health state, compared to 67.1% of patients from the control group (Table 4).

All patients under observation complain of pain in the region of amputation or/and phantom pain, even after 6 months. Around 60% of patients from the group with rehabilitation, experience 1-2 pain episodes per week, which is 15% less compared to the group without rehabilitation (Figure 2). Calculated differences are statistically significant ($p<0.01$).

One pain episode lasts from 300 to 420 minutes in patients from the group without rehabilitation and from 360 to 480 minutes in patients from the rehabilitation group. Mean duration after 1 month being 90.3±72.8 minutes in the group without rehabilitation and 73.4±59.6 minutes in the rehabilitation group, and after 6 months – 171.6±40.5 and 62.5±58.3 minutes respectively ($p<0.05$).

Discussion

Result interpretation was performed starting from 4 main directions approached: psychological and social impact, functional capacity, self-evaluation of health state and degree of prosthesis satisfaction.

Factors (determined by a prospective long study – 2 weeks,

reziduale și fantomă, au prezentat și alte probleme medicale. Pe primul loc, s-au înregistrat patologiile cardio-vasculare (cu o prevalență de 88,6% pentru hipertensiune arterială și de 61,4% – pentru cardiopatia ischemică), urmate de manifestările osteoarticulare (51,4%). Datele obținute de noi sunt similare cu cele raportate în literatură [20, 21].

Un studiu retrospectiv al unui grup de persoane cu amputații transtibiale de geneză vasculară, a constatat că doar 29% dintre ele poartă proteza în afara locuințelor, 25% – poartă proteza numai în încăperi și 46% dintre respondenți nu utilizează proteza [22]. Acceptarea protezei, cu adaptarea la ea, pentru lotul cu reabilitare kinetoterapică a crescut de la 9,7% (după o lună) până la 83,3% (la 6 luni), fapt ce reflectă o ameliorare semnificativă a capacităților funcționale. Nivelul de acceptare de 57,1%, înregistrat la o lună în grupul fără reabilitare, se explică prin faptul că pacienții au primit proteza într-un termen mai scurt față de persoanele care erau incluse în programele de kinetoterapie, pentru a fi pregătite de protezare.

Pacienții, înrolați în studiul de față, au purtat proteza 1-8 ore pe zi, după 1 lună și 3-14 ore, după 6 luni. Durata medie de purtare a protezei a fost fără diferențe semnificative: de $3,9 \pm 1,3$ ore și de $3,7 \pm 1,5$ ore, lotul de control vs. test, după 1 lună. După 6 luni, durata a fost de $6,1 \pm 1,9$ ore (lotul de control) și de $8,8 \pm 2,6$ ore (lotul experimental).

Gradul de satisfacție față de protezare este în strânsă corelare de prezența sindromului algic și de cel al statutului psihonoțional [23, 24]. Autoevaluarea stării de sănătate, menționată după 6 luni în lotul-test a fost de 98,6%, față de 67,1%, în lotul de control ($p < 0,05$) și a fost determinată de prezența sindromului algic și de patologiile concomitente. Durata episoadelor de durere, prezentate de pacienți la externare, au fost în proporții similare la ambele loturi, datorită prescrierii tratamentului medicamentos. După 6 luni, în lotul test, circa 60% prezintă doar 1-2 episoade săptămânal, ceea ce este cu circa 15% mai puțin, comparativ cu lotul de control. Menținerea dinamicii pozitive se explică prin continuarea programelor de kinetoterapie în condiții de domiciliu.

Pacienții, care au beneficiat de tratament de reabilitare, într-un studiu prospectiv, efectuat timp de 6 luni (chestionați cu SF-36), au demonstrat ameliorarea capacităților funcționale și psihologice în 67,4%, atunci când au fost incluși în programe active, controlate, față de 57,5%, în lotul pacienților externați la domiciliu, după protezare [25, 26]. Pacienții primului grup au prezentat, respectiv, o stare psihonoțională mai bună, care a influențat, indirect, viața comunitară [25, 26].

Rezultatele obținute de noi pun în evidență depășirea suprasolicității emoționale, produsă de amputare și de faptul purtării protezei. Astfel, este important de menționat lipsa deranjului atunci când cineva privește proteza (79,6% din cazuri, după 6 luni, vs. 51,4%, după 1 lună, $p > 0,05$), pentru pacienții din lotul cu reabilitare. Considerăm îngrijorător faptul că, doar 35,9% și, respectiv, 12,7% dintre pacienții chestionați după 1 lună și 6 luni, încă nu le este ușor să vorbească despre proteză, ceea ce este o dovadă de marcă profundă a statutului psihonoțional. În același timp, este de menționat faptul că, chiar și după 6 luni, mai puțini pacienți pot vorbi cu ușurință despre

6 months and 12 months) with the greatest impact on functional capacities proved to be: duration and level of amputation, presence of comorbidities and the psychological and emotional state [20]. It is worth mentioning that 94.3% (from the group without rehabilitation) and 93.0% (from the group with rehabilitation), besides diabetes mellitus manifestations, residual and phantom pain have other medical problems. Cardio-vascular pathologies rang on the first place (88.6% for arterial hypertension, 61.4% for ischemic heart disease, 51.4% for bone and joint manifestations). Data analyzed by us is similar to data from literature [20, 21].

A retrospective study performed on a group of persons that underwent transtibial amputations due to vascular causes estimated that only 29% wear the prosthesis outdoors, 25% – wear it only indoors and 46% do not use the prosthesis [22]. Acceptance with adaptation to the prosthesis in patients from the group with rehabilitation has risen from 9.7% after 1 month to 83.3% after 6 months; fact that represents significant improvement of functional capacities. A level of 57.1% registered after 1 month in patients that did not go through rehabilitation can be explained by the fact that patients received their prosthesis in a shorter period of time compared to patients that were included in kinetic therapy in order to be prepared for prosthesis.

Patients enrolled in the study wear the prosthesis from 1 to 8 h per day after 1 month, and from 3 to 14 h after 16 months. Mean duration of prosthesis wearing is 3.9 ± 1.3 h and 3.7 ± 1.5 h ($p > 0.05$) in control and test groups respectively after 1 month. After 6 months, it was observed that these values rise up to 6.1 ± 1.9 h in the control group and up to 8.8 ± 2.6 h in the test group, roughly 2.2 h and 5.1 h more respectively, fact considered positive dynamics.

Satisfaction degree regarding the prosthesis is in close correlation with pain syndrome and psychological and emotional state [23, 24]. Self-evaluation of the health state maintained after 6 months equals to 98.6% in the test group and 67.1% in the control group ($p < 0.05$), and is marked by the presence of pain and comorbidities. Pain episodes have similar duration in both groups at the time of hospital discharge due to medication prescribed. Around 60% of patients from the test group experience 1-2 pain episodes per week, which is 15% less compared to the control group. Positive dynamics is explained by the fact that kinetic therapy continues at home as well.

Patients that benefited from rehabilitation treatment in a 6 months prospective study (evaluated with SF-36) showed improvement of functional and psychological capacities in 67.4% of cases included in active controlled programs, compared to 57.5% of cases that were discharged after prosthesis application [25, 26]. Patients from the first group showed better mood and indirect influence on community life [25, 26].

Our results underline that some patients can cope with emotional overwhelming caused by the trauma and prosthesis wearing. Therefore it is important to mention lack of bothers when somebody looks at the prosthesis in 79.6% of cases after 6 months, vs. 51.4% of cases after 1 month ($p > 0.05$) for patients from the rehabilitation group. It is concerning us that 35.9% and 12.7% of patients questioned after 1 month and 6

segmentul/membrul amputat (76,0%), comparativ cu discuțiile despre proteză ($p < 0,05$).

Reeducarea capacităților funcționale la lotul-test influențează mult calitatea vieții pacienților cu amputații transtibiale; situația a fost acceptată, după 6 luni, de 86,1% dintre pacienții implicați în programe de reabilitare cu tehnici kinetice active, față de 57,1% – de cei din grupul de control. Statutul psiho-emoțional ameliorat a fost direct proporțional cu obișnuința purtării protezei: cu dinamică pozitivă, pentru lotul de control, de la 28,9% până la 81,0% ($p < 0,05$), după 6 luni. Această dinamică a fost mai frecvent resimțită de pacienții din lotul cu reabilitare (88,9%) vs. cei din lotul fără reabilitare (72,8%).

Activitățile viguroase (alergatul, sportul, urcatul pe scări) au fost deficitare în ambele loturi din cauza timpului prea scurt pentru o reeducare a capacităților funcționale complexe.

Proteza a limitat tipul și volumul de lucru pe care îl efectua pacienții, practic în proporții egale, înregistrându-se o tendință pozitivă după 6 luni, însă, ameliorarea situației s-a înscris în limitele de 12,7-9,9%. Persoanele, care au primit tratament kinetoterapeutic, au prezentat o limitare mult mai mică, comparativ cu cele din lotul fără reabilitare, la îndeplinirea activităților de muncă – 52,8% vs. 81,4%.

Durata și calitatea lucrului efectuat de către persoanele care au urmat un tratament kinetoterapeutic, a prezentat o limitare mult mai mică, comparativ cu cele, care nu au urmat acest tip de tratament: 52,8% vs. 81,4% ($p < 0,01$), respectiv. După o analiză a posibilităților de întoarcere la muncă, în SUA, doar 2,3% dintre pacienți au revenit la activitățile anterioare [27]. Pacienții din studiul nostru au fost evaluați doar prin prisma posibilităților de efectuare a activităților cotidiene, dar nu și a celor profesionale, deoarece niciunul dintre ei nu era angajat în câmpul muncii.

Concluzii

1) Programele de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active permit ameliorarea capacităților funcționale și psihoe-moționale ale pacienților cu amputații de membre inferioare transtibiale.

2) Calitatea vieții apreciată cu ajutorul scalei TAPES aplicată pacienților cu amputații de membre transtibiale permite aprecierea eficacității programelor de reabilitare medicală cu tehnici kinetice active.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau nonfinanciare.

Contribuția autorilor

Autori au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea articolului.

months respectively consider it hard to talk about the prosthesis, which denotes the deep impact on the psycho-emotional state. At the same time, it is worth mentioning that even after 6 months, less patients can easily speak about the amputated segment / limb (76.0%) compared to talks about the prosthesis ($p < 0.05$).

Re-teaching of functional capacities among patients from the test group influences a lot the QOL after transtibial amputations and leads to acceptance of the situation in 86.1% of cases after 6 months from the rehabilitation group, compared to 57.1% of cases from the control group. The improved psycho-emotional state is directly proportional to getting used to prosthesis wearing: with positive dynamics for the control group from 28.9% to 81.0% ($p < 0.05$) after 6 months. This situation is more frequent in patients from the rehabilitation group (88.9%) compared to the control group (72.8%).

Vigorous activities (such as running, sports, taking the stairs) are difficult for patients from both groups due to the short period of adaptation to complex functional capacities.

The prosthesis limits the time and quantity of work that patients can perform, almost in equal proportions with positive tendency after 6 months, but improvement ranges from 12.7% to 9.9% ($p < 0.05$). Patients that have received kinetic treatment show less limitations in work activities compared to patients that did not go through rehabilitation, 52.8% vs. 81.4% respectively.

Time and quality of work done by patients that benefited from kinetic therapy show less limitations compared to patients that did not benefit from rehabilitation, 52.8% vs. 81.4% respectively ($p < 0.01$).

After analysis of the possibility to return to work, in USA, only 2.3% of patients could return to previous activities [27]. Patients from our study were analyzed only regarding daily routine activities and not professional activities, nobody of them being enrolled for jobs.

Conclusions

1) Medical rehabilitation programs that include active kinetic techniques allow improvement of functional and psycho-emotional capacities in patients with transtibial amputations.

2) QOF evaluated with the TAPES scale in patients with transtibial amputations allows to appreciate the efficiency of medical rehabilitation programs that include active kinetic techniques.

Conflict of interests

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

Authors' contribution

Authors have contributed equally in elaboration and writing of the article.

Referințe / references

1. Sinha R., van den Heuvel W., Arokiasamy P. Factors affecting quality of life in lower limb amputees. *Prosth. Orthot. Int.*, 2011; 35 (1): 90-6.
2. Kohler F. *et al.* Developing core sets for persons following amputation based on the International Classification of Functioning, Disability and Health as a way to specify functioning. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2009; 33 (2): 117-29.
3. Gallagher I., Desmond D., MacLachlan M. *et al.* An evaluation of outcome measurement tools (p. 67-82). In: Quality of life in people with lower-limb amputation psychoprosthetics. Editor: Gallagher I. *Springer-Verlag London Limited*, 2008.
4. Üstün T., Chatterji S., Bickenbach J., Kostanjsek N., Schneider M. The International Classification of Functioning, Disability and Health: a new tool for understanding disability and health. *Disabil. Rehabil.*, 2003; 25 (11): 565-71.
5. Geertzen J. Moving beyond disability. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2008; 32 (3): 276-81.
6. Carolin E., Horne R. Quality of life in patients with prosthetic legs: a comparison Study. *Journal of Prosthesis and Orthotists*, 2009; 21 (3): 154-159.
7. Gallagher P., O'Donovan M., Doyle A., Desmond D. Environmental barriers, activity limitations and participation restrictions experienced by people with major limb amputation. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2011; 35 (3): 278-84.
8. Matsen S., Malchow D., Matsen F. Correlations with patients' perspectives of the result of lower-extremity amputation. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2000; 82A: 1089-1095.
9. Harness N., Pinzur M. Health related quality of life in patients with dysvascular transtibial amputation. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2001: 204-207.
10. Murray C. Post amputation chronic pain profile and management (p. 129-137). In: Amputation, prosthesis use, and phantom limb pain. An interdisciplinary perspective. Editor: Murray C. New York, 2010.
11. Gallagher P., MacLachlan M. The Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scales and quality of life in people with lower-limb amputation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004; 85: 730-6.
12. Streppel K., de Vries J., van Harten W. Functional status and prosthesis use in amputees, measured with the Prosthetic Profile of the Amputee (PPA) and the short version of the Sickness Impact Profile (SIP68). *Int. J. Rehabil. Res.*, 2001; 24 (3): 251-6.
13. Ackerley S., Gordon H., Elston A., Crawford L., McPherson K. Assessment of quality of life and participation within an outpatient rehabilitation setting. *Disabil. Rehabil.* 2009; 31 (11): 906-13.
14. Eiser C., Darlington A., Stride C., Grimer R. Quality of life implications as a consequence of surgery: limb salvage, primary and secondary amputation. *Sarcoma. Br. J. Cancer*, 2001; 5 (4): 189-95.
15. Tekin L., Safaz Y., Goktepe A., Yazzyodlu K. Comparison of quality of life and functionality in patients with traumatic unilateral below knee amputation and salvage surgery. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2009; 33 (1): 17-24.
16. Zahlten-Hinguranage A., Bernd L., Ewerbeck V., Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br. J. Cancer*, 2004; 91 (6): 1012-4.
17. McCutcheon T., Knepp T., Richards N., Sparks M. Comparison of quality of life of persons who have experienced amputations and persons who have had bowel resections. *Gastroenterol. Nurs.*, 2005; 28 (3): 221-6.
18. Schoppen T., Boonstra A., Groothoff J., de Vries J., Goeken N., Eisma W. Epidemiologic characteristics and quality of life of lower limb amputee patients in adulthood in the Netherlands: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/239868706>. (Accessat pe: 08.09.2016).
19. Asano M., Rushton P., Miller W., Deathe B. Predictors of quality of life among individuals who have a lower limb amputation. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2008; 32 (2): 231-43.
20. Schoppen T., Boonstra A., Johan W., Groothoff J., de Vries J. *et al.* Mental and social predictors of functional outcome in unilateral lower-limb amputees. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2003; 84 (6): 803-11.
21. Sinha R. Factors affecting quality of life in lower limb amputees. *British Journal of Occupational Therapy*, 2011; 35 (1): 90-96.
22. Zidarov D., Swaine B., Gauthier-Gagnon C. Quality of life of persons with lower-limb amputation during rehabilitation and at 3-month follow-up. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2009; 90 (4): 634-645.
23. Vanicek N., Strike S., McNaughton L., Polman R. Lower limb kinematic and kinetic differences between transtibial amputee fallers and non-fallers. *Prosthet. Orthot. Int.*, 2010; 34 (4): 399-410.
24. Gallagher P., MacLachlan M. The Trinity Amputation and Prosthesis Experience Scales and quality of life in people with lower limb amputation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2004; 85 (5): 730-736.
25. Dillingham T., Pezzin L. Rehabilitation setting and associated mortality and medical stability among persons with amputations. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 2008; 89: 1038-1045.
26. Stineman M., Kwong P., Xie D. *et al.* Prognostic differences for functional recovery after major lower limb amputation: Effects of the timing and type of inpatient rehabilitation services in the Veterans Health Administration. *PMR*, 2010; 2: 232-243.
27. Kishbaugh D., Dillingham T., Howard R., Sinnott M., Belandres P. Amputee soldiers and their return to active duty. *Mil. Med.*, 1995; 160: 82-84.

ARTICOL DE CERCETARE

Inhalarea de metoxifluran reduce anxietatea, dar nu și durerea pacienților tratați de afecțiuni carioase și pulpare: studiu prospectiv randomizat

Dumitru Zabolotnii^{1*}, Valeriu Burlacu¹

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

Autor corespondent:

Dumitru Zabolotnii, doctorand

Catedra de stomatologie terapeutică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: dental_dz@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

La ora actuală, nu există o alternativă de anestezie mai eficientă în tratamentul cariilor dentare și a pulpatei, decât cea loco-regională. Cu excepția protoxidului de azot, metoxifluranul este anestezic disponibil pentru a fi utilizat în medicina stomatologică, însă un algoritm bine determinat în aplicarea acestuia pentru tratamentul patologiilor dentare nu există.

Ipoteza de cercetare

Analgizia inhalatorie cu metoxifluran reduce anxietatea și durerea pacienților cu afecțiuni carioase și pulpare mai eficient decât anestezia locală.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că administrarea de metoxifluran în tratamentul afecțiunilor carioase și pulpare are o acțiune anxiolitică mai puternică, dar o putere analgezică mai redusă decât în cazul utilizării aneseziei locale, în aceste scopuri.

Rezumat

Introducere. Caria dentară și complicațiile ei reprezintă o problemă socială și economică mondială, de aceea măsurile de prevenire și tratament au devenit principala preocupare a stomatologiei. Frica față de durerea din timpul intervențiilor stomatologice și neîncrederea în metodele de analgezic fac ca pacientul să evite consultul la medicul stomatolog și să se adreseze doar la apariția complicațiilor. De aceea, îndemânarea medicului stomatolog de a asigura o analgezic eficientă în

RESEARCH ARTICLE

Methoxyflurane inhalation reduces anxiety, but not pain in patients undertaking caries and pulp disease treatment: a prospective randomized study

Dumitru Zabolotnii^{1*}, Valeriu Burlacu¹

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

Corresponding author:

Dumitru Zabolotnii, PhD fellow

Chair of therapeutic dentistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: dental_dz@yahoo.com

What is not known yet, about the topic

Currently, there is no alternative to local anesthesia that is more effective in the treatment of dental caries and pulpitis. With the exception of nitrous oxide, the only other anesthetic available for use in dental medicine is methoxyflurane, but there is a lack of a well-defined algorithm for its application in the treatment of dental pathologies.

Research hypothesis

Methoxyflurane inhaled analgesia reduces anxiety and pain of patients with caries and pulpal diseases more efficiently than local anesthesia.

Article's added novelty on this scientific topic

It was found that administration of methoxyflurane during the treatment for carious and pulpal diseases has a stronger anxiolytic effect, but its analgesic impact is less than when using regular local anesthetics for these purposes.

Abstract

Introduction. Dental caries and its complications represent a social and economic issue worldwide, thus its prevention and treatment have become one of the main concerns of dentistry. Fear of pain during dental procedures and the distrust towards classic analgesic solution lead to a tendency of avoiding dental visits and the patients seek the doctors consult only when complications arise. Therefore, the skill of the dentist in providing an effective analgesia during the dental

timpul intervenției este o condiție indispensabilă unui tratament calitativ. O terapie solitară antidoloră nu este suficientă 100% în practica dentară, ci doar combinarea mai multor factori are un efect cumulativ pozitiv: pregătirea psihică, sedarea farmacoterapeutică și anestezia loco-regională. În acest context, utilizarea analgezicului inhalator (AI) metoxifluran, ar putea fi o soluție optimă pentru asigurarea confortului în practica medicinei dentare.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 101 pacienți, vârsta medie 29,2 de ani, cu diagnoza de carie dentară, pulpită și defect cuneiform. Pacienții au fost divizați în două grupuri: grupul „metoxifluran” (60 de pacienți), cărora le-a fost administrat AI respectiv și grupul de referință (41 de pacienți), care a primit AL. S-a evaluat comparativ anxietatea și durerea pacientului înainte, în timpul și după tratament cu ajutorul scalei ratei numerice (SRN).

Rezultate. O anxietate de ≥ 5 SRN a fost constatată la 22 (37%) de pacienți din lotul „metoxifluran” și la 16 (39%) – în lotul de referință, ca la sfârșitul tratamentului să fie absentă la 100% dintre pacienții lotului „metoxifluran” și la 95 % dintre cei din lotul de referință. La sondarea intrapulpară, au acuzat durere toți pacienții din grupul „metoxifluran”, fapt care a necesitat trecerea la protocolul alternativ de analgezie, pentru a putea efectua pulpectomia. La pacienții din grupul cu anestezie locală, durerea la sondarea intrapulpară lipsea completamente și a fost posibilă pulpectomia fără a recurge la analgezie de alternativă în toate cazurile. S-a constatat o corelație ușoară dintre anxietate și durere înaintea tratamentului stomatologic ($r_1^2=0,18$ și, respectiv, $r_2^2=0,22$), fapt ce nu s-a mai constatat la sfârșitul tratamentului.

Concluzii. Metoxifluranul a demonstrat o acțiune anxiolitică superioară anesteziei locale în tratamentul stomatologic al afecțiunilor carioase și pulpare. Analgezia cu metoxifluran nu a asigurat desinestător un nivel de analgezie suficient pentru asigurarea confortului pacientului în timpul tratamentului stomatologic al afecțiunilor carioase și pulpare, deseori fiind necesară recurgerea la analgezia de alternativă. S-a constatat o corelare ușoară dintre gradul de anxietate și intensitatea durerii până la începerea procedurilor curative stomatologice.

Cuvinte cheie: durere, anxietate, sedare, analgezie prin inhalare.

Introducere

Deoarece majoritatea procedurilor terapeutice stomatologice sunt însoțite de durere de diferită intensitate, mulți pacienți amână profilaxia și tratamentul maximal posibil. În acest caz, complicațiile patologiilor dentare deseori devin cauza adresării la medicul stomatolog. Problema majoră cu care se confruntă medicul stomatolog, este satisfacerea așteptărilor pacientului referitor la utilizarea tehnicilor de tratament indolor. Pot fi utilizate diferite metode și mijloace fizice (electroanalgezia, electroforeza), chimice cu acțiune locală, anestezie generală, audioanalgezia, videoanalgezia, acupunctura. La ora actuală, însă, cea mai eficientă este considerată anestezia in-

procedures is a prerequisite for quality treatment. A single pain therapy will not suffice in dental practice, but only by combining several factors, there will be achieved a cumulative positive effect: mental preparedness, pharmacotherapeutic sedation and loco-regional anesthesia. In this context, the use of the analgesic inhaler (AI) – methoxyflurane may be an optimal solution for ensuring comfort in the practice of dentistry.

Material and methods. The study was conducted on a sample of 101 patients, with a mean age of 29.2 years, with a diagnosis of dental caries, pulp diseases and wedge-shaped defect. Patients were divided into two groups: “methoxyflurane” group (60 patients) and the reference group (41 patients) who received local anesthesia. There was made a comparative analysis between the the levels of pain and anxiety before, during and after treatment with the help of the numeric rating scale (NRS).

Results. An anxiety level of ≥ 5 NRS was observed in 22 (37%) patients in the “methoxyflurane” group and in 16 patients (39%) from the reference group, afterwards (at the end of treatment) being absent in 100% of patients in the “methoxyflurane” group and in 95% of those from the reference group. At intrapulpal probing, all the patients from the “methoxyflurane” group have complained of pain, which required using alternative analgesic protocols, in order to be able to execute pulpectomy. For patients from the “local anesthesia” group, there was no pain at intrapulpal probing and thus pulpectomy has been possible without resorting to alternative analgesia in all the clinical cases. We found a weak correlation between anxiety and pain levels before dental treatment ($r_1^2=0,18$ and respectively $r_2^2=0,22$), which has not been observed at the end of treatment.

Conclusions. Methoxyflurane has shown an anxiolytic effect that is superior to its potential effect of local anesthesia in the dental treatment of caries and diseases of pulp. Methoxyflurane-induced analgesia did not provide a sufficient analgesic effect by itself in order to be able of ensuring the patient's comfort during dental treatment of caries and pulpal diseases, often requiring the use of an alternative analgesia solution. There was observed a weak correlation between the degree of anxiety and pain intensity before the start of dental therapeutic procedures.

Key words: pain, anxiety, sedation, inhalation analgesia.

Introduction

Since most dental therapy procedures are followed by various degrees of pain intensity, patients tend to postpone as much as possible the measures of prevention or treatment of dental diseases. In this case, arising complications often become the main complaint during dental visits. The main problem for the dentist is meeting the patient expectations regarding the use of painless treatment techniques. There can be used different methods and physical agents (electroanalgesia, electrophoresis), chemical agents with a local effect, general anesthesia, audio-analgesia, video-analgesia and acupuncture. Currently, the most efficient methods are being con-

filtrativă sau intraligamentară [1, 2]. Pragul de sensibilitate la durere a pulpei dentare este mai mic decât cel al țesuturilor înconjurătoare, iar în caz de inflamație, el se diminuează și mai mult [2]. În cazul pulpitelor, anestezia locală se instalează mai greu, deoarece pH-ul din zona inflamată influențează soluția anestezică, iar din cauza dilatării vaselor, se intensifică circulația sangvină, urmată de absorbția crescută a anestezicului. Sindromul algic de durată în pulpite inițiază o reacție de stres a întregului organism. În acest caz, crește riscul apariției complicațiilor somatice, induse de adrenalina endogenă sau de cea introdusă împreună cu soluția anestezică la pacienții cu comorbidități severe [2].

Gănuță N. și coaut. (2010) menționează că în timpul administrării anestezicului, pot apărea incidente locale, ca: durere la introducerea acului sau la injectare, distensia bruscă și dilacerarea țesuturilor moi sau decolarea forțată a acestora, înțeparea sau ruperea țesuturilor, fractura acului.

Soluțiile anestezice pot fi iritante din punct de vedere fizic sau al compoziției chimice, provocând leziuni vasculare, pareză facială tranzitorie. Pe lângă accidente, mai pot fi produse și complicații locale: ulcerări ale mucoasei, favorizate de ischemia produsă de substanțele aplicate sau toxicitatea lor; necroze ale mucoasei, după anestezie plexală sau cea executată local, submucozal sau subperiostal [3].

Pacienții agitați pot deveni mult mai relaxați, dacă se utilizează tehnici adecvate, de exemplu, analgezia cu amestec de protoxid de azot și oxigen, conform metodei propuse de Langa (1976). De asemenea, mai pot fi utilizate tehnici de analgoză intravenoasă (premedicație), urmate de injectarea unui anestezic local [3]. Sedarea medicamentoasă relaxează pacienții anxioși, iar anestezia permite un tratament fără durere. Avantajele utilizării anesteziei generale pentru tratamentul cariilor sau pulpitelor aparțin exclusiv pacientului. Frica de durere și de tratamentele stomatologice este factorul principal, pe care pacientul trebuie să-l depășească. Sunt pacienți care solicită cu insistență o anestezie generală pentru orice tratament sau îngrijire stomatologică, după cum există și pacienți care tolerează intervenții stomatologice extrem de laborioase și traumatizante, efectuate doar sub anestezie loco-regională [3].

Apariția pe piața din Republica Moldova a unui nou analgezic inhalator – metoxifluranul – a generat interesul de a evalua utilitatea lui în calmarea durerii și controlul anxietății la pacienții care beneficiază de tratamente stomatologice ale cariei dentare și pulpitei, comparativ cu anestezia locală.

Material și metode

Studiul realizat a fost unul de tip prospectiv, randomizat, efectuat în cadrul Catedrei de stomatologie terapeutică a USMF „Nicolae Testemițanu”, centrelor stomatologice „Compodent”, „Dicri-Med” și „Estetic Dent” (mun. Chișinău). Eșantionul a inclus 101 pacienți, cu vârsta medie de 29,2 de ani, cu diagnoza de carie dentară, pulpită și defect cuneiform.

Criteriile de includere în studiu au fost: persoană adultă (≥ 18 ani), care a dat acordul informat de participare la studiu. Criteriile de excludere au fost bazate pe prezența unei contraindicații la administrarea metoxifluranului, cum ar fi:

considered to be the infiltrative or intraligamentary anesthesia [1, 2]. The pain sensitivity threshold of the pulp is lower than that of the surrounding tissues, and in case of inflammation, it is at an even a lower level [2]. In case of pulpitis, local anesthesia is harder to achieve because the pH in the inflamed area influences the anesthetic solution, causing vessel dilation, blood circulation intensification, followed by an increased anesthetic intake. A lasting painful syndrome in case of pulpitis initiates a stress reaction from the whole organism. In this case, there is an increase of the risk of somatic complications induced by the endogenous adrenaline or caused by the adrenaline from the anesthetic solution in patients with severe comorbidities [2].

Gănuță N. *et al.* (2010) notes that during the administration of anesthetics, local incidents may occur such as pain from needle insertion or injection, sudden distension and soft tissue dilacerations, stinging or tearing of tissues, needle fracture.

Anesthetic solutions can be irritating due to a physical effect or because of their chemical composition, which may cause vascular injury, transient facial paresis. Besides accidents, local complications may happen: ulceration of the mucosa, favored by the ischemia that may be induced by the anesthetic solution or due to its toxicity, mucosal necrosis after either plexal or local anesthesia, either submucosal or subperiostal [3].

Restless patients may become more relaxed if proper techniques are used, for example, analgesia with the aid of a mixture of nitrous oxide and oxygen, according to the method proposed by Langa (1976). In addition, there may be employed techniques for intravenous analgo-sedation (premedication), followed by injection of a local anesthetic [3]. Sedation relaxes anxious patients and anesthesia allows conducting a painless treatment. The advantages of using general anesthesia for treatment of caries or pulpitis is exclusively beneficial to the patient. Fear of pain and dental care is the main factor that has to be overcome by the patient. There are patients who strongly demand general anesthesia for any dental treatment or care; as well as there are patients who tolerate extremely well, extensive and traumatic dental procedures, that are performed only under the effect of loco-regional anesthesia [3].

The arrival on the Moldovan market of a new analgesic inhaler – methoxyflurane – has generated a strong interest for the evaluation of its usefulness in pain relief and controlling anxiety in patients undergoing dental treatment of caries and pulpitis in comparison to local anesthesia.

Material and methods

The study is a prospective, randomized one, conducted at the Chair of Therapeutic Dentistry at the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy, and at the following dental offices – “*Compodent*”, “*Dicri-Med*” and “*Estetic Dent*” (Chisinau). The studied sample has included 101 patients with a mean age of 29.2 years, diagnosed with dental caries, pulpal diseases and wedge-shaped defects.

The inclusion criteria were the following: adults (≥ 18 years) who gave informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were based on the presence of contraindica-

afecțiune renală sau hepatică, diabet zaharat, sarcină sau refuzul pacientului de a participa la studiu.

În studiu, a fost evaluată eficiența analgeziei cu metoxifluran, în comparație cu anestezia locală tradițională. Au fost înregistrați parametri generali (vârsta, masa corporală, înălțimea) și cei specifici scopului propus. Intensitatea durerii și gradul de anxietate a persoanei au fost apreciate cu ajutorul scorului ratei numerice (SRN) înainte de începerea tratamentului, în timpul și după acesta. Metoxifluranul a fost autoadministrat de către pacient prin inhalare cu ajutorul unui inhalator, după o scurtă instruire, efectuată în prealabil.

În tratamentul pulpitelor, la pacienții din grupul „metoxifluran”, etapele de analgezie au fost identice cu cele efectuate în cazul cariei profunde. Cunoscând faptul că durerea cea mai intensă apare la etapa trepanării tavanului camerei pulpare, pacientul a efectuat înainte de aceasta 10 inhalări profunde, cu astuparea supapei inhalatorului cu metoxifluran. Dacă sondarea intrapulpară inducea durere, se trecea la protocolul alternativ de analgezie și, anume, injectarea intrapulpară a unei cantități de 0,1 ml de soluție anestezică sau aplicarea pastei devitalizante, în cazul refuzului pacientului pentru injectare.

Pentru determinarea numărului necesar de unități de observație, a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{2 \times \alpha(Z\alpha + Z\beta)^2 \times P \times (1 - P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (1)$$

unde:

P_0 – proporția pacienților cu carie dentară din populația generală. Conform datelor statistice oficiale, frecvența acestui fenomen este de 95,0%.

P_1 – valoarea estimată a proporției din grupul cazurilor, care va fi mai mică, decât în populația generală (0,80).

Astfel:

$$P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,875$$

$Z\alpha$ – valoare tabelară

$Z\beta$ – valoare tabelară

Când α – pragul de semnificație – este de 0,025 atunci $Z\alpha = 1,96$

Când β – puterea statistică a comparației – este de 0,025, atunci $Z\beta = 1,28$

Introducând datele în formula (1) am obținut:

$$n = \frac{2 \times (1,96 + 1,28)^2 \times 0,875 \times 0,125}{(0,80 - 0,95)^2} = 101 \quad (2)$$

Așadar, pentru studiu, numărul de pacienți înrolați a fost de 101. Dintre care, la 60 de pacienți (lotul „metoxifluran”) s-a administrat analgezie inhalatorie.

Lotul de control (lotul „anestezie locală”), a inclus 41 de pacienți.

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative (%). Teste statistice aplicate: pentru datele de tip continuu – t-Student, pentru datele neparametrice – testul exact Fisher, pentru tendințe – χ^2 , gradul de corelare a fost estimat prin prisma testului Pearson. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

tions to the administration of methoxyflurane, such as kidney or liver problems, diabetes, pregnancy or patient refusal to participate in the study.

In the study, there was assessed the efficiency of methoxyflurane analgesia in comparison to traditional local anesthesia. There were recorded several general parameters (age, body weight, height), as well as other parameters that were specific to the aim of the study. Pain intensity and the anxiety level were assessed using numerical rating scale (NRS) before, during and after treatment. Methoxyflurane was self-administered by the patient by means of inhalation using an inhaler after a short previously performed training.

In the treatment of pulpal diseases, for patients from the “methoxyflurane” group, the analgesia steps were identical to those in the case of deep caries. Knowing that the worst pain occurs during drilling of the pulp chamber ceiling, the patient made before this step 10 deep inhalations, while sealing time the valve of the methoxyflurane inhaler. If intrapulpar probing was inducing pain, then an alternative analgesia protocol was used, namely, the intrapulpar administration of 0.1 mL of anesthetic solution or application of the devitalizing paste in patients that refused local anesthesia.

In order to determine the required number of units to be observed, the following formula was used:

$$n = \frac{2 \times \alpha(Z\alpha + Z\beta)^2 \times P \times (1 - P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (1)$$

where:

P_0 – ratio of patients with dental caries in the general population (according to official statistics, the frequency of caries is 95.0%)

P_1 – estimated ratio value for cases group, lower than in the general population (0.80).

$$\text{Thus: } P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,875$$

$Z\alpha$ – value table; $Z\beta$ – value table

For α (statistical threshold) = 0,025; $Z\alpha = 1,96$

For β (statistical power) = 0.025; $Z\beta = 1,28$

By entering data in the first formula (1), we have obtained the following:

$$n = \frac{2 \times (1,96 + 1,28)^2 \times 0,875 \times 0,125}{(0,80 - 0,95)^2} = 101 \quad (2)$$

Therefore, in the study there have been enrolled 101 patients, from which 60 patients (“methoxyflurane” group) have received inhalation analgesia.

The control group (“local anesthesia” group), included 41 patients.

Data is presented as absolute and relative values (%). The statistical tests that were applied are the following: for continuous-type data – t-Student; for non-parametric data – Fisher’s exact test; for trend analysis – χ^2 ; the degree of correlation was computed via the *Pearson test*. A p value smaller than 0.05 was considered to be statistically significant.

Rezultate

Prezentarea generală, pe loturi, este redată în Tabelul 1. Astfel, majoritatea pacienților care s-au adresat la stomatolog, au fost de sex feminin, cu predominare în ambele loturi (grup „metoxifluran”, – 66,7%, grup „anestezie locală” – 70,7%). Vizitele secundare au predominat nesemnificativ în lotul metoxifluran, la 19 pacienți (31,7%), față de lotul AL, unde au fost 10 pacienți (24,4%).

Tabelul 1. Caracteristica comparativă a loturilor de studiu.

Parametrii	Lot metoxifluran, n (60)	Lot AL, n (41)	p
Vârsta medie, ani	29,2	29,4	0,23
Sex, n (%):			
M	20 (33,3)	12 (29,3)	<0,001
F	40 (66,7)	29 (70,7)	
Masa corporală medie, kg	65,0	65,0	0,32
Vizita la stomatolog:			
• primară	41 (68,3)	31 (75,6)	0,13
• secundară	19 (31,7)	10 (24,4)	
Studii:			
• primare	2 (3,3)	2 (4,9)	<0,001
• medii	10 (16,7)	5 (12,2)	
• superioare	48 (80,0)	34 (82,9)	

Notă: teste statistice aplicate t-Student (date continui), Fisher exact (date neparametrice), χ^2 (pentru tendințe).

Intensitatea autoevaluată a anxietății și durerii în funcție de loturile de studiu, până la tratament, este prezentată în Tabelul 2.

Tabelul 2. Intensitatea autoevaluată a anxietății și durerii, în funcție de loturile de studiu, până la tratament.

SRN, puncte	Lot metoxifluran, n (%) (n=60)		Lot AL, n (%) (n=41)		p
	Anxietate	Durere	Anxietate	Durere	
0	5 (8,3%)	1 (1,6%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	$\chi_1^2=3,98$ $p_1=0,91$
1	2 (3,3%)	0 (0,0%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)	
2	13 (21,7%)	4 (6,7%)	8 (19,6%)	11 (26,8%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
3	12 (20,0%)	22 (36,7%)	8 (19,6%)	9 (21,9%)	
4	6 (10,0%)	7 (11,7%)	6 (14,6%)	5 (12,2%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
5	12 (20,0%)	12 (20,0%)	9 (21,9%)	8 (19,5%)	
6	3 (5,0%)	4 (6,7%)	3 (7,3%)	2 (4,9%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
7	3 (5,0%)	2 (3,3%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	
8	3 (5,0%)	2 (3,3%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
9	1 (1,7%)	4 (6,7%)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	
10	0 (0,0%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Notă: χ_1^2 și $p_1=0,91$ – compararea seriilor de date „anxietatea”; χ_2^2 și p_2 – compararea seriilor de date „durerea”. Test statistic aplicat: Pearson test.

După evaluarea anxietății pacienților din ambele loturi, s-a constatat un nivel ridicat al acesteia la începutul tratamentului, fiind ≥ 5 puncte pe SRN la 22 (36,7%) de pacienți din lotul

Results

A general overview of the studied groups is shown in Table 1. The majority of patients who came to the dental office were females, with a higher proportion in both groups (“methoxyflurane” group – 66.7%, “local anesthesia” group – 70.7%). Secondary visits at the dental office have prevailed insignificantly in the “methoxyflurane” group – 19 patients (31.7%) versus the “AL” group – 10 patients (24.4%).

Table 1. Comparative analysis of the studied groups.

Parameters	Methoxyflurane group, n (60)	LA group, n (41)	p
Mean age, years	29.2	29.4	0.23
Gender, n (%):			
M	20 (33.3)	12 (29.3)	<0.001
F	40 (66.7)	29 (70.7)	
Average body mass, kg	65.0	65.0	0.32
Visit at the dental office:			
• primary	41 (68.3)	31 (75.6)	0.13
• secondary	19 (31.7)	10 (24.4)	
Education:			
• primary level	2 (3.3)	2 (4.9)	<0.001
• secondary level	10 (16.7)	5 (12.2)	
• university graduate	48 (80.0)	34 (82.9)	

Note: used statistical tests: t-Student (continuous data), Fisher’s exact test (non-parametric data), χ^2 (trend analysis).

Self-assessed anxiety and pain intensity scores, depending on the studied groups before the treatment are shown in Table 2.

Table 2. Self-assessed intensity of anxiety and pain, depending on the studied group, before the starting treatment.

NRS, points	Methoxyflurane group, n (%) (n=60)		LA group, n (%) (n=41)		p
	Anxiety	Pain	Anxiety	Pain	
0	5 (8.3%)	1 (1.6%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	$\chi_1^2=3,98$ $p_1=0,91$
1	2 (3.3%)	0 (0.0%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	
2	13 (21.7%)	4 (6.7%)	8 (19.6%)	11 (26.8%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
3	12 (20.0%)	22 (36.7%)	8 (19.6%)	9 (21.9%)	
4	6 (10.0%)	7 (11.7%)	6 (14.6%)	5 (12.2%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
5	12 (20.0%)	12 (20.0%)	9 (21.9%)	8 (19.5%)	
6	3 (5.0%)	4 (6.7%)	3 (7.3%)	2 (4.9%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
7	3 (5.0%)	2 (3.3%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	
8	3 (5.0%)	2 (3.3%)	1 (2.4%)	2 (4.9%)	$\chi_2^2=10,80$ $p_2=0,28$
9	1 (1.7%)	4 (6.7%)	2 (4.9%)	3 (7.3%)	
10	0 (0.0%)	2 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Note: χ_1^2 and $p_1=0,91$ – comparison of data series – “anxiety”; χ_2^2 and p_2 – comparison of data series – “pain”. Used statistical test: Pearson test.

After evaluating anxiety levels in patients from both groups, we have observed a high anxiety level early in the treatment, with a value ≥ 5 points on the NRS scale for 22 (36.7%) patients

„metoxifluran” și la 16 (38,9%) – în lotul „anestezie locală”. La fel, o durere de intensitate medie au acuzat 47 (78,3%) de pacienți din lotul „metoxifluran”, față de 33 (80,5%) – în lotul „AL”.

Tablelul 3. Intensitatea autoevaluată a anxietății și durerii în funcție de loturile de studiu, în timpul tratamentului.

SRN, puncte	Lot metoxifluran n (%) (n=60)		Lot AL, n (%) (n=41)		p
	Anxietate	Durere	Anxietate	Durere	
0	22 (36,6%)	15 (25,0%)	14 (34,1%)	40 (97,6%)	
1	27 (45,0%)	24 (40,0%)	12 (29,3%)	1 (2,4%)	
2	8 (13,3%)	14 (23,3%)	10 (24,4%)	0 (0,0%)	$\chi_1^2=7,66$ $p_1=0,17$
3	3 (5,0%)	4 (6,7%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)	$\chi_2^2=51,78$ $p_2<0,001$
4	0 (0,0%)	2 (3,3%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)	
5	0 (0,0%)	1 (1,7%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)	

Notă: χ_1^2 și p_1 – compararea seriilor de date „anxietatea”; χ_2^2 și p_2 – compararea seriilor de date „durerea”. Test statistic aplicat: Pearson test.

În diapazonul 6 – 10, valorile pentru toate seriile de date sunt egale cu „zero”.

În timpul tratamentului, nivelul anxietății a scăzut, fiind 0 sau 1 (pe SRN) la mai mult de jumătate dintre pacienții din lotul „metoxifluran”, adică, la 49 (81,6%) de pacienți, iar în lotul de referință – la 26 (63,4%) de pacienți. În schimb, nivelul durerii a scăzut semnificativ la pacienții din grupul „AL”, fiind nulă la 40 (97,6%) dintre ei. În grupul „metoxifluran”, doar 15 (25%) pacienți nu au acuzat durere, ceilalți 45 (75%), au estimat-o la un nivel ≥ 5 , fiind necesară trecerea la analgezia de alternativă.

Tablelul 4. Intensitatea autoevaluată a anxietății și durerii în funcție de loturile de studiu, după tratament.

SRN, puncte	Lot metoxifluran, n (%) (n=60)		Lot AL, n (%) (n=41)		p
	Anxietate	Durere	Anxietate	Durere	
0	48 (80,0%)	56 (93,3%)	24 (58,5%)	41 (100,0%)	$\chi_1^2=7,00$ $p_1=0,03$ $\chi_2^2=2,84$ $p_2=0,24$
1	12 (20,0%)	3 (5,0%)	15 (36,6%)	0 (0,0%)	
2	0 (0,0%)	1 (1,7%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)	

Notă: χ_1^2 și p_1 – compararea seriilor de date „anxietatea”; χ_2^2 și p_2 – compararea seriilor de date „durerea”. Test statistic aplicat: Pearson test.

În diapazonul 3 – 10, valorile pentru toate seriile de date sunt egale cu „zero”.

După tratament, în grupul „metoxifluran”, s-a observat o diminuare a anxietății destul de semnificativă ($p<0,05$), majoritatea pacienților – 48 (80,0%) – nu au fost anxioși, în schimb, o senzație dureroasă au avut 4 (6,7%). În grupul de referință (AL), raportul a fost invers, durere nu a prezentat niciun pacient, în schimb, au manifestat anxietate 17 (41,5%) pacienți.

in the “methoxyflurane” group and for 16 patients (38.9%) in the “local anesthesia” group. Similarly, the average pain intensity has been observed in 47 patients (78.3%) from the “methoxyflurane” group, in comparison to 33 patients (80.5%) in the “LA” group.

Table 3. Self-assessed intensity of anxiety and pain, depending on the studied group, during the treatment.

NRS, points	Methoxyflurane group, n (%) (n=60)		LA group, n (%) (n=41)		p
	Anxiety	Pain	Anxiety	Pain	
0	22 (36.6%)	15 (25.0%)	14 (34.1%)	40 (97.6%)	
1	27 (45.0%)	24 (40.0%)	12 (29.3%)	1 (2.4%)	
2	8 (13.3%)	14 (23.3%)	10 (24.4%)	0 (0.0%)	$\chi_1^2=7.66$ $p_1=0.17$
3	3 (5.0%)	4 (6.7%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	$\chi_2^2=51.78$ $p_2<0.001$
4	0 (0.0%)	2 (3.3%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	
5	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	

Note: χ_1^2 and p_1 – comparison of data series – “anxiety”; χ_2^2 and p_2 – comparison of data series – “pain”. Used statistical test: Pearson test.

In the 6 – 10 range, the values for all data series is “zero”.

During treatment, anxiety has decreased to a level of either 0 or 1 (on the NRS scale) in more than half of the patients from the “methoxyflurane” group – 49 (81.6%) patients and in 26 (63.4%) patients from the reference group. However, the pain has decreased significantly in patients from the “LA” group, being “null” in 40 (97.6%) of them. In the “methoxyflurane” group, only 15 (25%) patients did not complain of pain, while the rest of them, 45 patients (75%) – have estimated it at a level ≥ 5 , thus requiring a transition to alternative analgesia.

Table 4. Self-assessed intensity of anxiety and pain, depending on the studied group, after finishing treatment.

NRS, points	Methoxyflurane group, n (%) (n=60)		LA group, n (%) (n=41)		p
	Anxiety	Pain	Anxiety	Pain	
0	48 (80.0%)	56 (93.3%)	24 (58.5%)	41 (100.0%)	$\chi_1^2=7,00$ $p_1=0,03$ $\chi_2^2=2,84$ $p_2=0,24$
1	12 (20.0%)	3 (5.0%)	15 (36.6%)	0 (0.0%)	
2	0 (0.0%)	1 (1.7%)	2 (4.9%)	0 (0.0%)	

Note: χ_1^2 and p_1 – comparison of data series – “anxiety”; χ_2^2 and p_2 – comparison of data series – “pain”. Used statistical test: Pearson test.

In the 3 – 10 range, the values for all data series is “zero”.

After treatment, in the „methoxyflurane” group, has been observed a rather significant decrease in anxiety levels ($p<0.05$), most patients – 48 (80.0%) were not anxious, instead, a painful sensation was signaled by four of them (6.7%). In the reference group (LA), the ratio was reversed: painful sensations were not signaled by any of the patients, however, anxiety was expressed in 17 patients (41.5%).

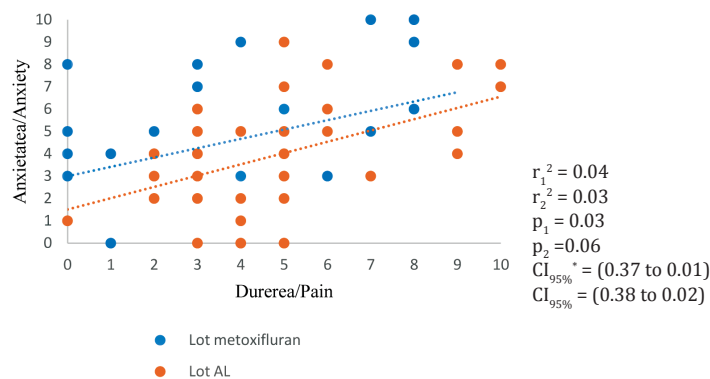


Fig. 1 Corelația dintre anxietate și durere în funcție de loturi, înainte de tratament.

Notă: r_1^2 , p_1 și $CI_{95\%}^*$ – corelația lot „metoxifluran”; r_2^2 , p_2 și $CI_{95\%}$ – corelația lot „AL”.

Fig. 1 Correlations between anxiety and pain levels depending on the studied group, before starting treatment.

Note: r_1^2 , p_1 and $CI_{95\%}^*$ – correlations in the “methoxyflurane” group; r_2^2 , p_2 and $CI_{95\%}$ – correlations in the „AL” group.

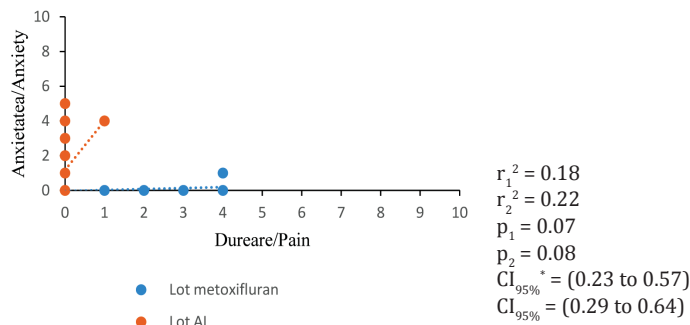


Fig. 2 Corelația dintre anxietate și durere în funcție de loturi, în timpul tratamentului.

Notă: r_1^2 , p_1 și $CI_{95\%}^*$ – corelația lot „metoxifluran”; r_2^2 , p_2 și $CI_{95\%}$ – corelația lot „AL”.

Fig. 2 Correlations between anxiety and pain levels depending on the studied group, during treatment.

Note: r_1^2 , p_1 and $CI_{95\%}^*$ – correlations in the “methoxyflurane” group; r_2^2 , p_2 and $CI_{95\%}$ – correlation in the „AL” group.

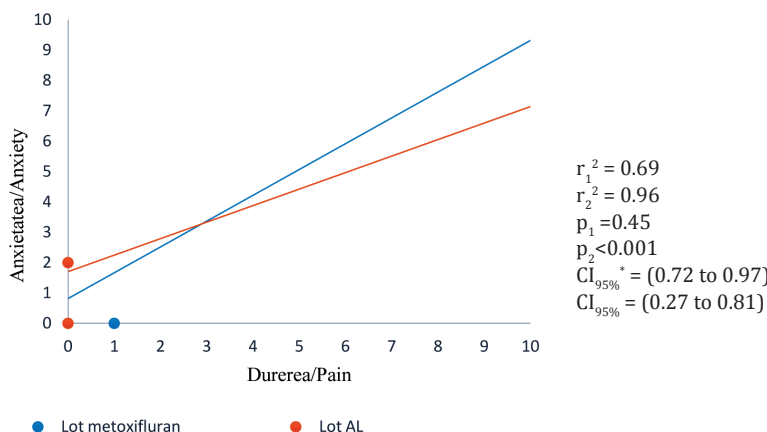


Fig. 3 Corelația dintre anxietate și durere în funcție de loturi, după tratament.

Notă: r_1^2 , p_1 și $CI_{95\%}^*$ – corelația lot „metoxifluran”; r_2^2 , p_2 și $CI_{95\%}$ – corelația lot „AL”.

Fig. 3 Correlations between anxiety and pain levels depending on the studied group, after finishing treatment.

Note: r_1^2 , p_1 and $CI_{95\%}^*$ – correlations in the “methoxyflurane” group; r_2^2 , p_2 and $CI_{95\%}$ – correlations in the „AL” group.

În Figurile 1-3, este prezentată corelația dintre anxietate și durere înainte tratamentului, în timpul acestuia și după tratament. S-a observat o corelație slab pozitivă înainte tratamentului în ambele loturi ($r_1^2=0,18$ și, respectiv, $r_2^2=0,22$). După tratament, anxietatea pacienților a devenit minimă în lotul „metoxifluran”, chiar dacă durerea mai persista la unii pacienți. În schimb, la pacienții din lotul AL, anxietatea a mai persistat chiar dacă durere nu era în 100%, ($r_1^2=0,69$ și $r_2^2=0,96$), ($p_2<0,001$), Figura 3.

In Figures 1–3, there are shown the correlations between anxiety and pain levels before starting treatment, during treatment and after finishing treatment. A weak positive correlation was observed before treatment in both groups ($r_1^2=0.18$, respectively $r_2^2=0.22$). After treatment, patients’ anxiety levels have reached a minimal value in the “methoxyflurane” group, even if the pain persisted in some patients. In contrast to this, for patients in the “local anesthesia” group, anxiety has persisted even though the pain was not present in 100% cases ($r_1^2=0.69$ și $r_2^2=0.96$), ($p_2<0.001$) (Figure 3).

Discuții

Studiul prezent a avut drept scop evaluarea eficienței analgeziei inhalatorii cu utilizarea metoxifluranului în tratamentul cariei dentare și a pulpitei. În rezultat, s-a constatat că în cazul analgeziei inhalatorii, anxioliza este mai puternică decât la injectarea soluției de anestezic local. În schimb, în cazul calității analgeziei, situația este inversă. Necesitatea de a recurge la tehnica de analgezie alternativă, la tratamentul pulpitelor prin metoda extirpării vitale, se explică prin particularitățile anatomice specifice ale zonei de intervenție și, anume, prezența unui număr mare de nociceptori pe suprafața pulpară.

Analiza studiilor internaționale a remarcat faptul că *metoxifluranul*, un compus volatil, non opioid, asigură o analgezie rapidă, de scurtă durată, cu păstrarea conștiinței. Cu excepția protoxidului de azot, metoxifluranul este singurul analgezic, care poate fi administrat inhalator, disponibil în afara sălii de operații, atât în condiții spitalicești, cât și extraspitalicești [4, 5]. Încercări de utilizare a remediei dat în stomatologie au fost foarte puține. Pentru prima dată, în stomatologie, metoxifluranul a fost utilizat ca anestezic inhalator volatil de către Joseph F. Artusio în 1960 [6, 7]. Însă, acest preparat este folosit cu succes în practica medicală pentru controlul inițial al durerii în trauma acută, în timpul procedurilor dureroase și de scurtă durată, inclusiv, în pediatrie. Este preparatul de bază în combaterea durerii, folosit în ambulanțele din Australia [8].

Metoxifluranul face parte din familia analgezicelor inhalatorii, calmează durerea, fără ca să provoace o stare de anestezie la concentrațiile emise de vaporizator. Administrarea preparatului se face cu ajutorul unui inhalator de unică folosință. Supravegherea medicului sau a asistentei, în acest caz, nu este neapărat necesară. Poate fi administrat și copiilor de la o vârstă de 5 ani, pacienților stabili hemodinamic și fără comorbidități hepatice sau renale severe. Alinarea durerii începe după 6-8 inspirații și continuă câteva minute după încetarea inhalării. Utilizarea în continuu a unei doze de metoxifluran asigură analgezia timp de 25-30 de minute [9].

În general, există relativ puține publicații contemporane, care descriu eficiența analgezică a metoxifluranului. Babl F. și coaut. (2006), într-un studiu, efectuat pe un lot de 105 de pacienți pediatrici, au comunicat despre o reducere cu 34% a intensității durerii acute, tratate în condiții de prespital [10]. Buntine P. și coaut. (2007), au relatat la pacientul adult o reducere cu 24-32% a intensității durerii acute, în aceleași condiții [8]. Într-un studiu autohton, efectuat de Groppa S. și coaut. (2010), pe un lot de 20 de pacienți cu traumatisme ușoare, a fost constatată o reducere a intensității durerii cu 68% (95CI 52-84%), a anxietății – cu 73% (95CI 63-83%) și un grad de satisfacție bun și foarte bun la 70% dintre pacienți [5]. Un nivel de satisfacție de 70% a fost comunicat și de meta-analiza lui Grindlay J., iar Babl F. (2009) a raportat că 94% dintre pacienți și 74% dintre asistentele medicale au fost satisfăcute de efectul clinic al metoxifluranului [11].

Concluzii

1) Metoxifluranul a demonstrat o acțiune anxiolitică superioară anesteziei locale în tratamentul stomatologic al afecțiunilor carioase și pulpare.

Discussion

The present study is aimed at assessing the efficiency of inhaled methoxyflurane analgesia used in the treatment of dental caries and diseases of the pulp. As a result, it has been found that during inhalation analgesia, anxiolysis is stronger than in the case of local anesthetics injecting. Conversely, concerning the quality of analgesia, the results are reversed. The need to resort to alternative analgesic techniques in the treatment of pulpal diseases by means of the vital extirpation method is explained by the anatomical peculiarities that are specific to the area of intervention, namely, the presence of a large number of nociceptors on the pulp's surface.

After analyzing various international studies, it can be noted that methoxyflurane, a non-opioid volatile compound, provides a quick short period analgesia, while preserving consciousness. With the exception of nitrous oxide, methoxyflurane is the only analgesic that can be inhaled, that is available outside the operating room both inside and outside of a hospital setting [4, 5]. There have been very few attempts of using the drug in dentistry. For the first time, it was used by Joseph F. Artusio, as an inhalational volatile anesthetic in dentistry in 1960 [6, 7]. However, this drug has been successfully used in the general medical practice for initial pain control in acute trauma during painful or brief procedures, as well as in pediatric care. It is a basic solution for pain control in the emergency medical service of Australia [8].

Methoxyflurane is part of the inhaling analgesic agents group, being able to reduce pain intensity, without causing a state of anesthesia at the concentration levels that are set in inhalers. The drug can be administered by means of a disposable inhaler. Medical supervision or nurse assistance in such cases is not necessarily required. It can be administered to children older than 5 years of age, as well to hemodynamically stable patients without severe hepatic or renal comorbidities. Pain alleviation starts after 6-8 breaths with the aid of the inhaler and continues for a few minutes after inhalation. The continuous use of a single methoxyflurane dose provides analgesia for up to 25-30 minutes [9].

There is a relative small number of contemporary publications describing the analgesic efficacy of methoxyflurane. Babl F. *et al.* (2006), in a study conducted on a sample of 105 pediatric patients, observed a 34% decrease in acute pain intensity, treated in a non-hospital setting [10]. Buntine P. *et al.* (2007) noted a 24-32% reduction in acute pain intensity for adult patients, under the same conditions [8]. In a study, conducted by Groppa S. *et al.* (2010) on a group of 20 patients with mild trauma, there was found a 68% reduction in pain intensity (95CI 52-84%), a 73% reduction of the anxiety level (95CI 63-83%) and a *good* and *very good* satisfaction degree in 70% of the patients [5]. In a meta-analysis, conducted by Grindlay J., there was observed a 70% level of satisfaction and in another study, Babl. F. (2009) reported that 94% of patients and 74% of nurses were satisfied by the clinical effect of methoxyflurane [11].

Conclusions

1) Methoxyflurane has shown an anxiolytic effect that is superior to its local anesthetic potential in the dental treatment of caries and diseases of pulp.

2) Analgezia cu metoxifluran nu a asigurat desinestător un nivel de analgezie suficient pentru asigurarea confortului pacientului în timpul tratamentului stomatologic al afecțiunilor carioase și pulpare, deseori fiind necesară recurgerea la analgezia de alternativă.

3) S-a constatat o corelare ușoară dintre gradul de anxietate și intensitatea durerii până la începerea procedurilor curative stomatologice.

Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

2) Methoxyflurane-induced analgesia did not provide an analgesic effect by itself enough to ensure the patient's comfort during dental treatment of caries and pulpal diseases, often requiring the use of alternative analgesic solutions.

3) There was observed a weak correlation between the degree of anxiety and pain intensity before the start of dental therapeutic procedures.

Declaration of conflicting interests

Author declares no financial or non-financial conflict of interests.

Referințe / references

- Ghidirim Gh., Ghereg A., Belev N., Bour A., Danilov R. Utilizarea analgezicului inhalator Pentrox pentru anxioză și calmarea durerii în colonoscopia (Ghid practic). Chișinău, 2010.
- Meehan J. How to overcome failed local anaesthesia. *British Dental Journal*, 1999; 186 (1): 15-20.
- Gănuță N., Canavea I. Anestezia în stomatologie și chirurgia maxilo-facială. București: Ed. Național, 2010, p. 19-33, 229-249.
- Ghidirim Gh., Gudumac V., Groppa St. Utilizarea analgezicului inhalator Methoxifluran (Pentrox) pentru calmarea durerii acute (recomandare metodică). Chișinău, 2010.
- Groppa S., Glavan I., Belii A., Marina I., Postolache R., Plotnicu S. Evaluarea eficienței metoxifluranului (Pentrox) în calmarea durerii lombare acute de origine discogenă. Studiu-pilot. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2011; 1 (29): 68-71.
- Firn S. Methoxyflurane analgesia for burns, dressings and other painful ward procedures in children. *Br. J. Anaesth.*, 1972; 44 (5): 517-522.
- Josephson C., Schwartz W. The Cardiff Inhaler and Penthrane. A method of sedation analgesia in routine dentistry. *J. Dent. Assoc. S. Afr.*, 1974; 29 (2): 77-80.
- Buntine P., Thom O., Babl F., Bailey M., Bernard S. Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emergency Medicine Australasia*, 2007; 19 (6): 509-514.
- Medical Developments International Ltd. Pentrox (methoxyflurane). Official consumer medicine information, 2006.
- Babl F., Barnett P., Palmer G. *et al.* A pilot study of inhaled methoxyflurane for procedural analgesia in children. *Paediatr. Anaesth.*, 2007; 17 (2): 148-153.
- Grindlay J., Babl F. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg. Med. Australas.*, 2009; 21 (1): 4-11.
- Dragon A., Goldstein I. Methoxyflurane: preliminary report on analgesic and mood modifying properties in dentistry. *Journal of the American Dental Association*, 1967; 75 (5): 1176-1181.

ARTICOL DE CERCETARE

Importanța stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă

Cristina Rizov^{1*}

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

Autor corespondent:

Cristina Rizov, asistent universitar

Catedra de endocrinologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: christina_med@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

The importance of oxidative stress in cardiac autonomic neuropathy

Cristina Rizov¹

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

Corresponding author:

Cristina Rizov, assistant professor

Chair of endocrinology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: christina_med@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

În ultimii ani, pe lângă importanța hiperglicemiei ca un mecanism potențial în dezvoltarea și progresarea complicațiilor diabetice microvasculare, tot mai mult se acordă atenție stresului oxidativ.

Ipoteza de cercetare

Evaluarea importanței stresului oxidativ în neuropatia autonomă cardiacă la pacienții cu diabet zaharat tip 1.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost apreciată importanța stresului oxidativ, apariția și progresarea neuropatiei autonome cardiace. De asemenea, s-a evidențiat implicarea stresului oxidativ în complicațiile cronice microvasculare ale diabetului zaharat tip 1.

What is not known yet, about the topic

In recent years, besides the importance of hyperglycemia as a potential mechanism in the development and progression of diabetic microvascular complications, there is much more interest rising regarding oxidative stress.

Research hypothesis

Significant evaluation of oxidative stress in cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus.

Article's added novelty on this scientific topic

It was appreciated the importance of oxidative stress in occurrence and progression of cardiac autonomic neuropathy. It has been also revealed the involvement of oxidative stress in chronic microvascular complications of type 1 diabetes.

Rezumat

Introducere. În acest studiu de cohortă, au fost incluse 2 loturi, la care s-au apreciat particularitățile clinice, paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace (NAC) și implicarea stresului oxidativ în patogenia acesteia.

Material și metode. Pentru realizarea scopului studiului au fost selectați 60 de pacienți (39 de femei și 21 de bărbați cu vârsta medie (\pm SD) de 28,7 \pm 9,1 ani și durata DZ de 11,8 \pm 9,3 ani, cu diagnosticul confirmat de diabet zaharat tip 1. În baza rezultatelor testelor funcției vegetative cardiace, eșantionul de studiu a fost divizat în două loturi: I lot, de control (NAC absentă) și al II-lea lot, NAC prezentă. Studiul s-a desfășurat în Clinica de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican (mun. Chișinău) în perioada anilor 2014-2015. Criterii de includere în studiu: pacienți cu DZ tip 1 confirmat, cu durată >1 an; vârstă >18 ani. Criterii de excludere din studiu: anemie severă; in-

Abstract

Introduction. In this descriptive study they were included 2 groups that were assessed clinically, laboratory features of cardiac autonomic neuropathy (CAN) and involvement of oxidative stress in its pathogenesis.

Materials and methods. To achieve the aim of the study there were selected 60 patients (39 women and 21 men with an average age (\pm SD) 28.7 \pm 9.1 years old and the average duration of diabetes mellitus (DM) 11.8 \pm 9.3 years, with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Based on cardiac autonomic function tests, the study group was divided into two groups: the first group of control (CAN absent) and second group (CAN present). The study was held in the Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova (Department of Endocrinology) during the period of 2014-2015. Inclusion criteria in the study: patients with T1DM

suficiență poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boală Addison); patologie cardiacă congenitală; sarcină; lactație; dezacordul pacienților. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform: metodelor clinice: anchetarea; antropometria; TA, FCC și testelor de laborator: glicemia *a jeun* (GAJ), glicemia postprandială (GPP), HbA1c, colesterol, HDL, LDL, trigliceride, microalbuminuria, *15-Isoprostan* F_{2t} (kit ELISA Oxford Biomedical Research).

Rezultate. Au fost determinate nivelele de *15-Isoprostan* F_{2t} , un marker al stresului oxidativ, la pacienții cu diabet zaharat tip 1, cu și fără NAC. S-au constatat nivele sporite de izoprostan în lotul cu NAC vs. fără NAC și o corelare pozitivă cu severitatea afectării nervoase autonome. A fost apreciată valoarea diagnostică a *15-Isoprostan* F_{2t} prin prisma curbei ROC.

Concluzii. (1) S-a apreciat un nivel crescut de *15-Isoprostan* F_{2t} în lotul cu neuropatie autonomă cardiacă, comparativ cu lotul de control. (2) S-a evidențiat creșterea nivelului de *15-Isoprostan* F_{2t} , odată cu progresarea severității neuropatiei autonome cardiace la pacienții cu diabet zaharat tip 1. (3) Valori crescute de *15-Isoprostan* F_{2t} au fost apreciate la pacienții cu complicații cronice microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) ale diabetului zaharat tip 1, *15-Isoprostan* F_{2t} .

Cuvinte cheie: stres oxidativ, neuropatia autonomă cardiacă, diabet zaharat tip 1.

Introducere

În prezent, rolul stresului oxidativ în patologia DZ nu este precizat, dar este cunoscut faptul că DZ este însoțit de stres oxidativ [1]. Studiile precedente au demonstrat o corelație dintre stresul oxidativ și hiperglicemie [2]. De asemenea, este cunoscut faptul că stresul oxidativ contribuie la accelerarea aterosclerozei, formarea cataractei, apariția leziunilor renale, retinopatiei și neuropatiei diabetice [2]. F2-izoprostanii, utilizați în calitate de markeri ai stresului oxidativ (markeri ai peroxidării lipidice) la pacienții diabetici, constau dintr-o serie de compuși tip prostaglandină F2, formați în timpul peroxidării acidului arahidonic printr-un mecanism independent de calea ciclooxigenazei [2]. Mai mult, a fost dovedit faptul, că producția cãii isoprostanelor exercită acțiune biologică și pot fi mediatori patofiziologici ai unor patologii. Studiile precedente au arătat valori plasmatice crescute de *8-epi-PGF* $_{2\alpha}$ (*15-Isoprostan* F_{2t}) la pacienții cu DZ tip 1 și tip 2 vs. persoane sănătoase și valori crescute urinare de *8-epi-PGF* $_{2\alpha}$ statistic semnificative, la pacienții cu cetoacidoză diabetică [2, 3]. Am optat pentru F2-isoprostani deoarece sunt chimic stabili, formați *in vivo*, pot fi apreciați atât în ser cât și în urină și nu sunt afectați de nivelul lipidelor.

Material și metode

Pentru realizarea scopului studiului, au fost selectați 60 de pacienți (39 de femei și 21 de bărbați cu vârsta medie (\pm SD)

confirmat and duration >1 year; patient's age >18 years old. Exclusion criteria were: severe anemia; severe organ failure (liver, kidney, heart); other endocrine pathologies (pheochromocytoma, hypopituitarism, Addison's disease); congenital cardiac pathology; pregnancy, lactation; patient disagreement. Patients included in the study were evaluated according to: clinical methods: investigation; anthropometry; BP, HR and laboratory tests: fasting plasma glucose (FPG), post meal glucose (PG), HbA1c, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, microalbuminuria, *15-isoprostane* F_{2t} (Oxford Biomedical Research ELISA kit).

Results. During the study there was assessed increased level of *15-isoprostane* F_{2t} , an oxidative stress marker, in patients with T1DM, with and without CAN. It has been noticed increased *15-isoprostane* F_{2t} levels in CAN positive group vs. CAN negative group, and positive correlation with the progression of cardiac autonomic neuropathy severity. Diagnostic value of *15-isoprostane* F_{2t} was appreciated through the ROC curve.

Conclusions. (1) During the study there was assessed increased level of *15-isoprostane* F_{2t} in the group with cardiac autonomic neuropathy compared to the control group. (2) It has been noticed the increased *15-isoprostane* F_{2t} once the progression of cardiac autonomic neuropathy severity in patients with type 1 diabetes. (3) Elevated *15-isoprostane* F_{2t} levels were observed in patients with chronic microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) of type 1 diabetes mellitus, *15-isoprostane* F_{2t} .

Key words: oxidative stress, cardiac autonomic neuropathy, type 1 diabetes mellitus.

Introduction

Currently, the role of oxidative stress in diabetic pathology is not clear, but it is known that diabetes is accompanied by oxidative stress [1]. Previous studies have shown a correlation between hyperglycemia and oxidative stress [2]. It is also known that oxidative stress contributes to the acceleration of atherosclerosis, cataracts, kidney lesions, diabetic retinopathy and neuropathy [2]. F2-isoprostanes are used as markers of oxidative stress (a marker of lipid peroxidation) in diabetic patients, consist of a range of compounds of type prostaglandin F2 formed during the peroxidation of arachidonic acid through independent mechanism from the cyclooxygenase pathway [2]. Moreover, it was proven that products of isoprostane pathway exerts biological activity and may be pathophysiological mediators of certain pathologies. Previous studies have shown raising plasma levels of *8-epi-PGF* $_{2\alpha}$ (*15-isoprostane* F_{2t}) in patients with type 1 and type 2 diabetes versus healthy individuals and elevated urinary *8-epi-PGF* $_{2\alpha}$ statistically significant in patients with diabetic ketoacidosis [2, 3]. We opted for F2-isoprostanes because they are chemically stable, formed *in vivo*, can be appreciated in both serum and urine and are not affected by lipid levels.

Material and methods

In order to achieve the aim of the study, there were selected 60 patients (39 women and 21 men with the average

de 28,7±9,1 ani și durată medie a DZ de 11,8±9,3 ani), cu diagnosticul confirmat de diabet zaharat tip 1. În baza rezultatelor testelor funcției vegetative cardiace, eșantionul de studiu a fost divizat în două loturi: I lot, de control (NAC absentă) și al II-lea lot, NAC prezentă. Studiul s-a desfășurat în Clinica de endocrinologie a Spitalului Clinic Republican (mun. Chișinău) în perioada anilor 2014-2015.

Criteriile de includere în studiu au fost: pacienții cu DZ tip 1 confirmat, cu durată >1 an; vârsta >18 ani. Drept criterii de excludere din studiu, au servit: anemia severă; insuficiența poliorganică (hepatică, renală, cardiacă) severă; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boală Addison); patologia cardiacă congenitală; sarcina; lactația; dezacordul pacienților.

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform metodelor clinice – anchetarea; antropometria; TA, FCC și testelor de laborator – glicemia *a jeun* (GAJ), glicemia postprandială (GPP), HbA1c, colesterol, HDL, LDL, trigliceride, microalbuminuria, 15-Isoprostan F_{2t} (kit ELISA Oxford Biomedical Research).

Diagnosticul neuropatiei autonome cardiace a fost stabilit în baza rezultatelor testării funcției vegetative cardiace, bateria lui Ewing [4]: (1) Variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva; (2) Variația frecvenței cardiace la hiperpnee; (3) Răspunsul frecvenței cardiace la trecerea în ortostatism; (4) Răspunsul tensiunii arteriale la ortostatism; (5) Răspunsul tensiunii arteriale la contracția izometrică a mâinii.

Scorul total de severitate al neuropatiei autonome cardiace (Scor Ewing) reprezintă suma scorurilor individuale, obținute la testele reflexe cardiovasculare (Ewing, 1994) [4]. Pentru testele Ewing, a fost utilizat următorul scor: anormal (2 puncte), limită [borderline] (1 punct), normal (0 puncte). După scorul total de severitate al neuropatiei autonome cardiace, pacienții au fost divizați în 3 grupuri, corespunzător: I grup (2-3 puncte) – corespunde neuropatiei autonome cardiace ușoare; II grup (4-6) puncte – corespunde neuropatiei autonome cardiace moderate; III grup (7-10 puncte), – corespunde neuropatiei autonome cardiace severe.

Prezența retinopatiei diabetice (RD) a fost apreciată cu ajutorul oftalmoscopiei. Diagnosticul nefropatiei diabetice (ND) a fost stabilit în baza valorii TA, ratei filtrației glomerulare și microalbuminuriei. Scorul Toronto a permis diagnosticarea neuropatiei diabetice periferice (NDP).

Datele sunt prezentate sub formă de valori absolute și relative (%) sau medie și deviere standard. Seriile de date de tip continuu au fost analizate cu ajutorul testului t-Student. Sensibilitatea și specificitatea valorii diagnostice a 15-Isoprostan F_{2t} a fost exprimată prin intermediul curbei ROC. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

Rezultate

În I lot (de control), vârsta medie a constituit 24,0±1,4 ani, iar durată DZ – 3,7±1,7 ani. În al II-lea lot (NAC prezentă), vârsta medie a fost 31,7±2,4 ani ($p < 0,001$) și durată DZ – de 15,2±2,2 ani ($p < 0,001$).

age (\pm SD) 28.7±9.1 years and the average duration of DM 11.8±9.3 years) with a diagnosis of T1DM. Based on cardiac autonomic function tests the study group was divided into two groups: the first group of control (CAN absent) and second group (CAN present). The study was conducted in the Department of Endocrinology of the Republican Clinical Hospital (Chisinau), during the period of 2014-2015.

Inclusion criteria in the study: patients with T1DM confirmed and duration >1 year; patient's age >18 years. Exclusion criteria were: severe anemia; severe organ failure (liver, kidney, heart); other endocrine pathologies (pheochromocytoma, hypopituitarism, Addison's disease); congenital cardiac pathology; pregnancy, lactation; patient disagreement.

Patients included in the study were evaluated according to: clinical methods: investigation; anthropometry; BP, HR and laboratory tests: fasting plasma glucose (FPG), post meal glucose (PG), HbA1c, cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, microalbuminuria, 15-isoprostane F_{2t} (Oxford Biomedical Research ELISA kit).

Cardiac autonomic neuropathy diagnosis was established based on results of cardiovascular autonomic function test, Ewing's battery [4]: (1) HR variation on Valsalva maneuver; (2) Heart rate response to hyperventilation; (3) Heart rate response to standing up; 4) Blood pressure response to standing up; 5) BP response to a sustained hand-grip.

Total score of severity of cardiac autonomic neuropathy (Ewing Score) is the sum of the individual scores obtained on cardiovascular reflex tests (Ewing, 1994) [4]. For Ewing tests the following scores were used: abnormal (2 points), borderline (1 point) and normal (0 points). After the total score of severity of cardiac autonomic neuropathy, patients were divided into 3 groups accordingly: I group, 2-3 points – corresponds to mild cardiac autonomic neuropathy; group II, 4-6 points – corresponds to moderate cardiac autonomic neuropathy; group III, 7-10 points – corresponds to severe cardiac autonomic neuropathy.

The presence of diabetic retinopathy (DR) was estimated using ophthalmoscope. The diagnosis of diabetic nephropathy (DN) was established under the BP value, glomerular filtration rate and microalbuminuria. Toronto score allowed diagnosis of diabetic peripheral neuropathy (DPN).

Data is presented in absolute and relative values (%) or mean and standard deviations. Continuous series data were analyzed by t-Student test. Sensibility and specificity of the diagnostic value of 15-isoprostane F_{2t} was shown by means of ROC curve. A $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

In the first group (control group) mean age was 24.0±1.4 years and the duration of DM 3.7±1.7 years. In second group (CAN present) mean age was 31.7±2.4 years ($p < 0.001$) and duration of diabetes – 15.2±2.2 years ($p < 0.001$).

Tabelul 1. Parametrii de comparație, în funcție de loturi.

Parametrul	Lot I (NAC [-]) (n=30)	Lot II (NAC [+]) (n=30)	p
TAs, mmHg	115±2,6	125,5±3,6	<0,001
Tad, mmHg	73,7±2,4	78,5±1,7	<0,05
FCC, bpm	81,5±6,3	92,4±3,4	<0,001
HbA1c, %	9,8±0,8	10,7±0,5	<0,0001
GAJ, mmol/l	9,6±1,1	11,1±1,2	<0,05
GPP, mmol/l	8,8±1,1	12,2±1,5	<0,001
Colesterol, mmol/l	4,7±0,4	5,4±0,5	<0,001
HDL-c, mmol/l	1,4±0,1	1,4±0,1	>0,05
LDL-c, mmol/l	3,2±0,4	3,4±0,2	>0,05
Trigliceride, mmol/l	1,2±0,3	1,4±0,2	>0,05
Microalbuminurie, mg/24 ore	19,5±14,5	254,3±68,5	<0,0001

Astfel, în lotul de control, s-au apreciat valori medii ale TAs de 115,0±2,6 mmHg și ale TAd de 73,7±2,4 mmHg vs. 125,5±3,6 mmHg și 78,5±1,7 mmHg, respectiv, în lotul cu NAC, având semnificație statistică atât pentru TAs ($p<0,001$), cât și pentru TAd ($p<0,05$).

S-au apreciat diferite valori ale HbA1c în ambele loturi ($p<0,0001$). Atât în lotul cu NAC (10,7±0,5%), cât și fără (9,8±0,8%); valorile medii ale HbA1c au fost mult crescute peste cele normale, fiind caracteristice unui DZ tip 1 decompensat. Referitor la mediile GAJ și GPP, s-au evidențiat nivele mai mari în lotul cu NAC. Astfel, în lotul de control, GAJ a constituit 9,6±1,1 mmol/l, iar GPP – 8,8±1,1 mmol/l vs. 11,1±1,2 mmol/l ($p<0,05$) și 12,2±1,5 ($p<0,001$) mmol/l, respectiv, în lotul II.

La persoanele fără NAC, nivelul plasmatic al colesterolului s-a dovedit a fi mai redus (4,7±0,4 mmol/l), comparativ cu cel al pacienților cu NAC (5,4±0,5 mmol/l) ($p<0,001$). Nu s-au obținut diferențe statistice între nivelul HDL-c, LDL-c și cel al trigliceridelor între cele două loturi.

S-a determinat un nivel crescut al microalbuminuriei în lotul II – 254,3±68,5 mg/24 ore vs. 19,5±14,5 mg/24 ore din lotul de control, diferență statistic semnificativă ($p<0,0001$).

Ulterior, au fost analizate valorile plasmatiche de 15-Isoprostan F_{2t} . Nivelul valorilor medii de 15-Isoprostan F_{2t} au fost crescute, cu semnificație statistică ($p<0,001$), în lotul II – 1,2±2,1 ng/ml versus lotul I – 0,4±0,9 ng/ml. 15-Isoprostan F_{2t} a atins valori maxime de 8,02 ng/ml și minime, de 0,005 mg/ml, în lotul de cercetare vs. 2,4 ng/ml și 0,0005 ng/ml, în lotul de control. În funcție de severitatea NAC, valorile medii de 15-Isoprostan F_{2t} s-au repartizat în felul următor: în NAC ușoară – 0,07±0,05 ng/ml, în NAC moderată – 0,5±0,3 ng/ml și în NAC severă – 2,3±1,2 ng/ml.

Reieșind din datele Figurii 1, valoarea ariei de sub curba ROC (AUC) a constituit 0,706 (95% CI 0,504 – 0,861, $p<0,05$), iar pragul de diagnostic $>0,005$, pentru care sensibilitatea a fost de 55,6% și specificitatea – de 80%, cu valoare predictivă pozitivă de 2,8 și o valoare predictivă negativă de 0,6.

Cu toate că valorile medii ale 15-Isoprostan F_{2t} diferă în cele

Table 1. Comparison parameters according to groups.

Parameter	Group I (CAN [-]) (n=30)	Group II (CAN [+]) (n=30)	p
SysBP, mmHg	115±2.6	125.5±3.6	<0.001
DiaBP, mmHg	73.7±2.4	78.5±1.7	<0.05
HR, bpm	81.5±6.3	92.4±3.4	<0.001
HbA1c, %	9.8±0.8	10.7±0.5	<0.0001
FPG, mmol/l	9.6±1.1	11.1±1.2	<0.05
PG, mmol/l	8.8±1.1	12.2±1.5	<0.001
Cholesterol, mmol/l	4.7±0.4	5.4±0.5	<0.001
HDL-c, mmol/l	1.4±0.1	1.4±0.1	>0.05
LDL-c, mmol/l	3.2±0.4	3.4±0.2	>0.05
Triglycerides, mmol/l	1.2±0.3	1.4±0.2	>0.05
Microalbuminuria, mg/24 h	19.5±14.5	254.3±68.5	<0.0001

Thus, in the control group, average values of systolic BP were 115±2.6 mmHg and diastolic BP 73.7±2.4 mmHg vs. 125.5±3.6 mmHg and 78.5±1.7 mmHg, respectively in CAN group, with statistical significance for both systolic BP ($p<0.001$) as well as diastolic BP ($p<0.05$).

There were appreciated different values of HbA1c in both groups ($p<0.0001$). Both in the CAN group (10.7±0.5%) and CAN absent group (9.8±0.8%) the average HbA1c were more elevated than normal, being characteristic for decompensated T1DM. Regarding FPG and PG higher levels were found in the group with CAN. Thus, in the control group FPG was 9.6±1.1 mmol/l and PG 8.8±1.1 mmol/l vs. 11.1±1.2 mmol/l ($p<0.05$) and 12.2±1.5 ($p<0.001$) mmol/l respectively in the second group.

In patients without CAN, plasma level of cholesterol has been shown to be reduced (4.7±0.4 mmol/l) compared to patients with CAN (5.4±0.5 mmol/l) ($p<0.001$). No statistical differences were obtained between the HDL, LDL and triglycerides levels between the two groups.

High levels of microalbuminuria were found in the second group – 254.3±68.5 mg/24h vs. 19.5±14.5 mg/24h in the control group, statistically significant difference ($p<0.0001$).

Subsequently, plasma levels of 15-isoprostane F_{2t} were analyzed. The mean values of 15-isoprostane F_{2t} were increased, with statistical significance ($p<0.001$), in group II – 1.2±2.1 ng/ml vs. group I – 0.4±0.9 ng/ml. Maximum levels of 15-isoprostane F_{2t} of 8.02 ng/ml and minimum levels of 0.005 mg/ml were reached in the research group vs. 2.4 ng/ml and 0.0005 ng/ml in the control group. Depending on the CAN severity, average values of 15-isoprostane F_{2t} were distributed as follows: 0.07±0.05 ng/ml in mild CAN, in moderate CAN – 0.5±0.3 ng/ml and severe CAN – 2.3±1.2 ng/ml.

Based on the data of the Figure 1, the area under the ROC curve (AUC) was 0.706 (95% CI 0.504 to 0.861, $p<0.05$) and the diagnostic threshold >0.005 for which the sensitivity was 55.6% and specificity of 80%, positive predictive value of 2.8 and negative predictive value of 0.6.

Although, average values of 15-isoprostane F_{2t} were different in the two studied groups, after a thorough analysis it was

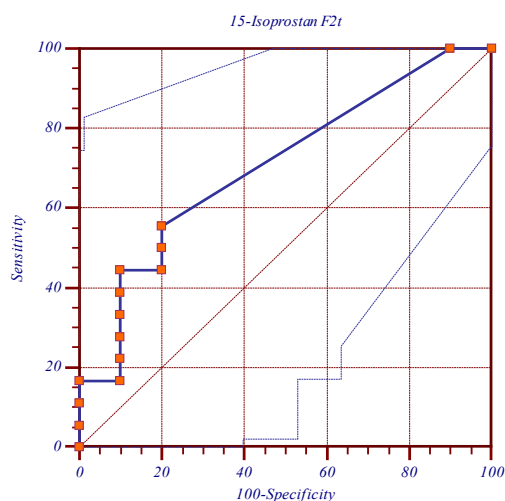


Fig. 1 Curba ROC pentru 15-Isoprostan F_{2t} .

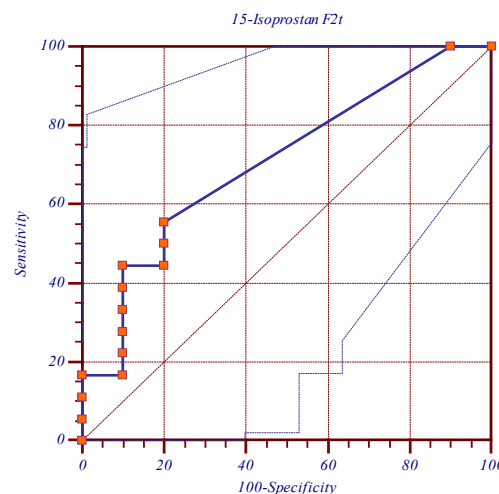


Fig. 1 ROC curve for 15-isoprostane F_{2t} .

două loturi studiate, s-a constatat că nivele crescute s-au înregistrat la pacienții cu RD și ND, însă nu și NAC. Astfel, luând în considerație importanța stresului oxidativ în accelerarea apariției complicațiilor microvasculare ale DZ, a fost apreciat nivelul de 15-Isoprostan F_{2t} în RD, ND și NDP (Figura 2).

Din Figura 2 prezentată, poate fi observat un nivel mai mare al 15-Isoprostan F_{2t} în cazul persoanelor cu DZ tip 1 și RD, ND și NDP. Astfel, media 15-Isoprostan F_{2t} în DZ tip 1 și RD a constituit $1,2 \pm 0,5$ ng/ml (i.v. - 0,005-8,015 ng/ml) vs. $0,01 \pm 0,008$ ng/ml (i.v. - 0,0005-0,05 ng/ml) în DZ tip 1 fără RD ($p < 0,001$). În ceea ce privește ND, mediile s-au repartizat astfel: $0,97 \pm 0,32$ ng/ml (i.v. - 0,005-4,03 ng/ml) în absența ND vs. $1,01 \pm 1,0$ ng/ml (i.v. - 0,0005-8,017 ng/ml), în prezența ND, fără semnificație statistică ($p > 0,05$). Un nivel mai mare de 15-Isoprostan F_{2t} s-a apreciat și în prezența NDP: $1,18 \pm 0,4$ ng/ml (i.v. - 0,005-8,017 ng/ml) vs. $0,01 \pm 0,01$ ng/ml (i.v. - 0,0005-0,05 ng/ml) în absența NDP, cu semnificație statistică ($p < 0,001$).

În DZ tip 1 cu complicații microvasculare, nivelul de 15-Isoprostan F_{2t} este mai mare, probabil, datorită efectului vasoconstrictor, ceea ce încă o dată dovedește importanța stresului oxidativ în apariția și progresarea complicațiilor diabetice.

found that there were elevated in patients with DR and DN but without CAN. Thus, taking into consideration the importance of oxidative stress in accelerating the occurrence of microvascular complications of diabetes, 15-isoprostane F_{2t} level was assessed in DR, DN and DPN (Figure 2).

Figure 2 shows higher levels of 15-isoprostane F_{2t} in people with T1DM and DR, DN and DPN. Thus, the mean value of 15-isoprostane F_{2t} in T1DM and DR was 1.2 ± 0.5 ng/ml (i.v. 0.005 to 8.015 ng/ml) vs. 0.01 ± 0.008 ng/ml (i.v. from 0.0005 to 0.05 ng/ml) in T1DM without DR ($p < 0.001$). Regarding DN averages were distributed as follows: 0.97 ± 0.32 ng/ml (i.v. 0.005 to 4.03 ng/ml) in the absence of DN vs. 1.01 ± 1.0 ng/ml (i.v. 0.0005 to 8.017 ng/ml) in the presence of DN without statistical significance ($p > 0.05$). A higher level of 15-isoprostane F_{2t} were appreciated in the presence of DPN 1.18 ± 0.4 ng/ml (i.v. 0.005 to 8.017 ng/ml) vs. 0.01 ± 0.01 ng/ml (i.v. 0.0005 to 0.05 ng/ml) in the absence of DPN, statistically significant ($p < 0.001$).

In type 1 diabetes with microvascular complications 15-isoprostane F_{2t} reaches higher levels, probably due to its vasoconstrictive effect, which once again, shows the importance of oxidative stress in the development and progression of diabetic complications.

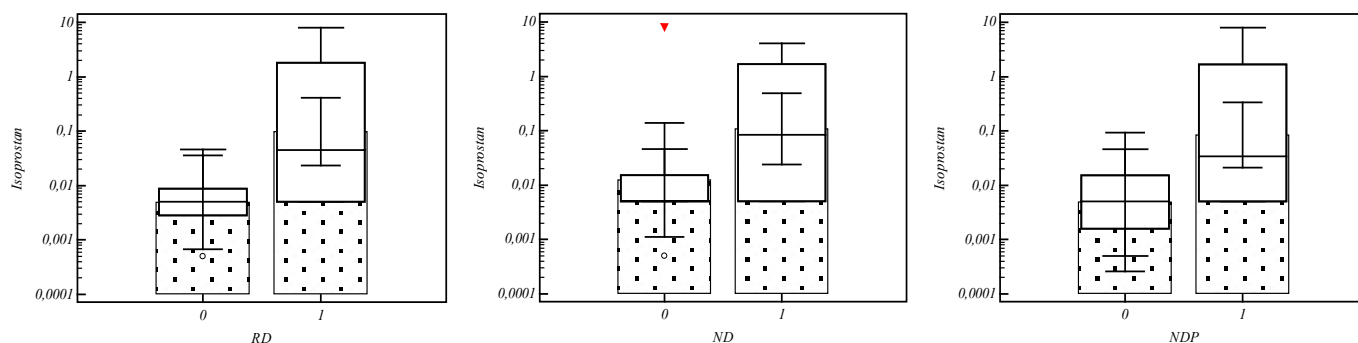


Fig. 2 Nivelul de 15-Isoprostan F_{2t} în complicațiile microvasculare ale DZ tip 1.

Fig. 2 Levels of 15-isoprostane F_{2t} in microvascular complications of type 1 DM.

Discuții

Neuropatia autonomă cardiacă (NAC) este o complicație a DZ, care are un impact major asupra patologiei cardiovasculare, morbidității și mortalității pacienților cu DZ [5, 6]. Patogenia exactă a NAC rămâne neclară datorită complexității și mării variabilități a mecanismelor patogenice implicate. Majoritatea mecanismelor patogenice propuse se bazează pe modelul somatic și nu pe cel al neuropatiei autonome [7]. NAC este rezultatul unei interacțiuni complexe dintre gradul controlului glicemic, durata diabetului, afectarea neuronală, presiunea sistolică și diastolică [8, 9]. Studiul dat a analizat durata DZ, gradul de compensare glicemică, starea metabolismului lipidic, valorile TAs și TAd, dar și implicarea stresului oxidativ în NAC la pacienții cu DZ tip 1. La baza complicațiilor microvasculare ale DZ, stă hiperglicemia, care duce la alterarea funcției vasculare și, în rezultat – la un dezechilibru dintre biodisponibilitatea oxidului nitric și acumularea radicalilor liberi, ceea ce duce la disfuncție endotelială [10]. Principalii factori de risc pentru patologia cardiacă sunt: hipercolesterolemia, diabetul zaharat, fumatul, obezitatea [11]. S-a constatat că la persoanele cu factorii de risc enumerați, nivelul isoprostanului este crescut [11, 12]. Milne G. și colab. [12] au analizat nivelurile plasmatice de *8-epi-PGF_{2α} (15-Isoprostan F_{2t})* la pacienții cu DZ tip 2 și le-au comparat cu persoanele sănătoase. Astfel, la cei cu DZ, s-a apreciat un nivel mai mare (0,49-2,16 nM) decât în grupul de control (0,02-0,63 nM). Davi și colab., au apreciat nivelul urinar al *8-epi-PGF_{2α}* la pacienții cu DZ tip 1 [13]. La acești pacienți, nivelurile urinare ale *8-izo-PGF_{2α}* au fost, de asemenea, mai mari ($n=23$, 400 ± 146 pg/mg creatinină), comparativ cu cele ale lotului de control (197 ± 69 pg/mg creatinină, $p=00001$). Keaney și colab., au descoperit o corelație puternică, pozitivă, dintre DZ și nivelul urinar *8-epi-PGF_{2α}* [14]. Davi și colab., sugerează că în DZ tip 1 la copii și adolescenți, se atestă un nivel crescut al isoprostanului la debutul bolii, care scade pe măsură ce diabetul progresează [15]. Datele studiului actual corespund cu cele din literatură. Nivelul majorat de *15-Isoprostan F_{2t}* în lotul de control este, probabil, cauzat de gradul slab de compensare glicemică (media valorii HbA_{1c} a fost crescută în ambele loturi). Studiile anterioare efectuate și care au vizat *15-Isoprostan F_{2t}*, au apreciat importanța stresului oxidativ în DZ [11, 12, 13]. Studiul prezentat a evaluat implicarea stresului oxidativ în complicațiile diabetice cronice microvasculare. Pentru identificarea căilor patogenice ale NAC, sunt necesare studii suplimentare.

Concluzii

- 1) Un nivel mai mare de *15-Isoprostan F_{2t}* a fost determinat în lotul cu neuropatie autonomă cardiacă, comparativ cu lotul de control.
- 2) La pacienții cu diabet zaharat tip 1, s-a evidențiat creșterea nivelului de *15-Isoprostan F_{2t}* odată cu progresarea severității neuropatiei autonome cardiace.
- 3) Valori crescute de *15-Isoprostan F_{2t}* au fost detectate la pacienți cu complicații cronice microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) ale diabetului zaharat tip 1.

Discussion

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a complication of diabetes, which has a major impact on the cardiovascular pathology, morbidity and mortality in patients with DM [5, 6]. The exact pathogenesis of CAN remains unclear due to the complexity and high variability of the involved pathogenic mechanism. Most pathogenic mechanisms proposed are based on the somatic and not on the autonomic neuropathy [7]. CAN is the result of complex interactions between the degree of glycemic control, diabetes duration, neuronal damage, systolic and diastolic blood pressure [8, 9]. This study analyzed the duration of diabetes, glycemic level of compensation, lipid metabolism status, systolic and diastolic BP values and the involvement of oxidative stress in patients with CAN and type 1 diabetes. On the basis of microvascular diabetes complications is hyperglycemia, which leads to impaired vascular function and resulting imbalance between nitric oxide bioavailability and accumulation of free radicals, leading to endothelial dysfunction [10]. The main risk factors for cardiac pathology are: high cholesterol, diabetes, smoking, obesity [11]. It has been found that in individuals with this risk factors, the isoprostane level is increased [11, 12]. Milne G. *et al.* [12] analyzed plasma levels of *8-epi-PGF_{2α} (15-isoprostane F_{2t})* in patients with type 2 diabetes and compared them to healthy individuals. Thus, patients with diabetes had higher level (0.49-2.16 nM) than in the control group (0.02-0.63 nM). Davi *et al.* assessed the level of urinary *8-epi-PGF_{2α}* in patients with type 1 diabetes [13]. Regarding these patients, urinary levels of *8-iso-PGF_{2α}* excretion were also higher ($n=23$, 400 ± 146 pg/mg creatinine) compared to those of control group (197 ± 69 pg/mg creatinine, $p=0.0001$). Keaney *et al.* found a strong positive correlation of DM and *8-epi-PGF_{2α}* urinary level [14]. Davi *et al.* suggest that in children and adolescents with type 1 DM, increased levels of isoprostane are found on the onset of disease and these levels decreases as the diabetes progresses [15]. The survey data correspond to the literature. Increased levels of *15-isoprostane F_{2t}* in control group is probably caused by poor glycemic compensation (mean HbA_{1c} level is increased in both groups). Previous studies performed on *15-isoprostane F_{2t}* appreciated the importance of oxidative stress in diabetes [11, 12, 13]. The present study evaluated the involvement of oxidative stress in chronic diabetic microvascular complications. In order to identify pathogenic pathways of CAN, further studies are needed.

Conclusions

- 1) During the study, there was assessed increased levels of *15-isoprostane F_{2t}* in the group with cardiac autonomic neuropathy compared to the control group.
- 2) It has been noticed increasing *15-isoprostane F_{2t}* with the progression of cardiac autonomic neuropathy severity in patients with type 1 diabetes.
- 3) Elevated *15-isoprostane F_{2t}* levels were observed in patients with chronic microvascular complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) of type 1 diabetes.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Pop-Busui R., Stevens M., Raffel D. *et al.* Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia*, 2013; 56: 1835-1844.
2. Vîrgolici B, Rădoi V. Implicațiile inflamației și stresului oxidativ în diabetul zaharat. *Medicina modernă*, 2010, 17: 38-42.
3. Czarska M, Mikołajewska K, Zieliński M. *et al.* Today's oxidative stress markers. *Medycyna Pracy*, 2015; 66 (3): 393-405.
4. Casaccia M., Pimazoni-Netto A., Pires A. *et al.* Diabetes and cardiovascular disease: from evidence to clinical practice – position statement 2014 of Brazilian Diabetes Society. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2014; 6: 58.
5. Secrest A., Costacou T., Gutelius B. *et al.* Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication (EDC) Study. *Annals of Epidemiology*, 2011; 21: 374-381.
6. Riguetto C., Takano C., Ribeiro M. *et al.* Clinical predictors of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2015; 7: 6.
7. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*, 2010; 33: 434-441.
8. Witte D., Tesfaye S., Chaturvedi N. *et al.* EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2005; 48: 164-171.
9. Peter S., Demetrius E., Raelene E. *et al.* Cardiac autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2011; 27: 639-653.
10. Paneni F., Beckman J., Creager M. *et al.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*, 2013; 34: 1-12.
11. Czarska M., Zieliński M., Gromadzińska J. Isoprostanes – a novel major group of oxidative stress markers. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*, 2016; 29 (2): 179-190.
12. Milne G., Musiek E., Morrow J. F2 -isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*, 2005; 10: S10-23
13. Davì G., Ciabattini G., Consoli A. *et al.* In vivo formation of 8-isoprostaglandin F2 α and platelet activation in diabetes mellitus: effect of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*, 1999; 99: 224-229.
14. Keaney J., Larson Jr., Vasan R. *et al.* Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003; 23: 434-439.
15. Davì G., Chiarelli F., Santilli F. *et al.* Enhanced lipid peroxidation and platelet activation in the early phase of type 1 diabetes mellitus: role of interleukin-6 and disease duration. *Circulation*, 2003; 107: 3199-203.

ESEU

Bioetică socială versus valori creștine: perspective de interconexiune

Ion Banari^{1*}

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

Autor corespondent:

Ion Banari, doctorand, lector univ.

Catedra de filosofie și bioetică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194^B, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: ion.banari@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Mecanismele de analiză a nivelului de bioetizare a comunităților creștine și gradul de adaptare a bioeticii la convingerile creștine.

Ipoteza de cercetare

Studierea particularităților actului religios creștin pentru a stabili componentele sale, care pot fi implicate în dezbaterile bioeticii sociale și cu aplicabilitate în practica medicală.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-au identificat aspectele doctrinar, moral și normativ ce interpretează actul religios creștin și formele lor de participare în procesul de bioetizare a comunităților creștine și gradul de adaptare a bioeticii la constituentul creștin.

Rezumat

Introducere. Una din premisele apariției bioeticii reprezintă prodigioasa dezvoltare a tehnologiilor biomedicale, care avea și are ca obiectiv central crearea de noi posibilități de menținere a biosului uman. Treptat această tendință a cuprins întreaga existență a omului ce a provocat gradual o diversitate de poziții și orientări morale. Din aceste considerente, s-a realizat un nou mod de abordare a atitudinilor bioetice, dintr-o nouă perspectivă în contextul bioeticii sociale, unde pluralismul moral să fie segmentat după anumite criterii metodologice.

Material și metode. Cercetarea pluralismului moral contemporan implică două faze investigaționale: (1) modalitatea redirectionării bioeticii, începând cu multitudinea de teorii influente în practica socială și culminând cu metodologia

ESSAY

Social bioethics versus Christian values: perspectives of interconnection

Ion Banari^{1*}

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

Corresponding author:

Ion Banari, PhD-student, lecturer

Chair of philosophy and bioethics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

194^B, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: ion.banari@usmf.md

What is not known yet, about the topic

The mechanisms for analyzing the bioethization level of the Christian communities and the adaptability of bioethics at Christian beliefs.

Research hypothesis

Studying the particularities of the religious Christian act to determine its components that may be involved in social bioethical debates and with application in medical practice.

Article's added novelty on the scientific topic

Doctrinal, moral and normative issues, that interpret the religious Christian act and their forms of participation in the bioethization process of Christian communities and the adaptability degree of bioethics to the Christian constituent, were identified.

Abstract

Introduction. One of the appearance premises of bioethics is the prodigious development of biomedical technologies, which also had and has as a central aim the creation of new opportunities for maintaining human bios. Gradually this trend has gripped the whole man's existence which progressively provoked a variety of positions and moral guidance. On these grounds, it has been developed a new approach to bioethical attitudes, from a new perspective in the context of social bioethics, where moral pluralism has to be segmented by specific methodological criteria.

Material and methods. The research of contemporary moral pluralism involves two investigational phases: (1) how to redirect bioethics, starting with the multitude of influential theories in social practice and culminating with their research

cercetării lor; (2) implicațiile domeniilor ce se intercalează cu bioetica, ce presupune sistematizarea teoretico-practică a cunoștințelor care necesită adaptate sau bioetizate în rândul maselor (în cazul nostru domeniul ce intercalează cu bioetica este teologia creștină). Aceste niveluri de abordare permite studiului a interpreta problema prin câmpul conceptual și metodologic al bioeticii sociale.

Rezultate. Relațiile de temelie în actul religios creștin (om-divinitate și invers, om-societate; om-natură) de obicei sunt interpretate doctrinar, moral și normativ. Apariția unor noi cerințe morale în societate (atitudinea față de avort, inseminarea artificială, eutanasiu, homosexualitate etc.), care potențial pot determina și chiar provoacă în unele regiuni tensiuni sociale, contribuind la respingerea lor. Înainte de a implementa o atitudine novatorie în sfera socială se cere a observa punctele tradiționale creștine care manifestă rezistență, apoi de ce natură sunt ele. Reieșind din natura lor (valorile creștine) putem stabili granițele dintre gradul de bioetizare a societății și nivelul adaptării bioeticii la ea.

Concluzii. Bioetica socială prin instrumentariile sale metodologice reprezintă o punte practică în clarificarea pluralismului moral și reactualizarea componentelor sociale ce opun rezistență noilor cerințe etice. Respectivul reper teoretic vin să faciliteze actul medical contemporan.

Cuvinte cheie: bioetica socială, practica medicală, teologie, valoare creștină.

Introducere

Este incontestabil faptul că unele din premisele apariției bioeticii reprezintă prodigioasa dezvoltare a tehnologiilor biomedicale, care avea și are ca obiectiv central crearea de noi posibilități de menținere a biosului uman. Treptat această tendință cuprinde întreaga existență a omului, inițial cuprindea posibilitățile și dilemele legate de începutul vieții, a mijloacelor de prelungire, menținere a ei, culminând cu dificultățile survenite în ultima perioadă a vieții umane. Acest câmp practic al bioeticii a fost și este unul destul de polemitat, unde s-a ajuns progresiv la o cantitate enormă de informație cu multiple poziții și orientări, iar omul contemporan nu mai știe care ar fi soluția. Dacă nu demult problema fundamentală a bioeticii încerca să răspundă la întrebarea, cum pot fi reglementate subiectele ei sau ce context moral poate fi utilizat? Astăzi accentual cade de fapt pe interogația, care din reglementările existente clarifică dilemele? Ce criteriu metodologic poate fi utilizat la redimensionarea implicațiilor spiritual-morale în spațiul biomedical? Cu siguranță, aici se cere un nou mod de abordare, o restructurare a intereselor și atitudinilor bioetice, dintr-o nouă perspectivă, unde pluralismul moral să fie segmentat după anumite criterii metodologice.

Material și metode

Cercetarea abordează raportul dintre etica viului și valorile creștine prin conținutul conceptual și metodologic al bio-

methodology; (2) the implications of areas that are interjected with bioethics, which involves systematizing theoretical and practical knowledge which need to be adapted among the masses (in our case the domain which interjects with bioethics is the Christian theology). These levels of approach allows the study to interpret the issue through the conceptual and methodological field of social bioethics.

Results. The relationships foundation in Christian religious act (human-divinity and vice versa, man-society, man-nature) are usually interpreted doctrinal, moral and normative. The emergence of new moral requirements in society (attitude towards abortion, artificial insemination, euthanasia, homosexuality etc.), which potentially can cause, and are even causing, social tensions in some regions, contributing to their rejection. Before implementing an innovating attitude in the social sphere it is required to observe the traditional Christian points of view which exhibit resistance, then to observe what kind are they. Given the nature (the Christian values) we can determine the boundaries between the society's degree of bioethization and the adaptation level of bioethics to the society.

Conclusions. Social bioethics, through its methodological instrumentation, is a practical bridge in clarifying moral pluralism and updating social components that resist new ethical requirements. These theoretical guidelines come to facilitate the medical contemporary act.

Key words: social bioethics, medical practice, theology, Christian value.

Introduction

It is undeniable that some of the preconditions for the emergence of bioethics is the prodigious development of biomedical technologies, which had and has as a central aim creating new opportunities for maintaining human bios. Gradually this trend encompasses the entire human existence, initially it included possibilities and dilemmas related to the beginning of life, to the means of extending, maintaining it, culminating with the difficulties that occurred in the last period of human life. This practical field of bioethics was and is quite debated, it has progressively reached an enormous amount of information with multiple positions and orientations, and the contemporary man does not know which would be the solution. If not so long ago the fundamental issue of bioethics tried to answer the question, how can the topics covered or what moral context can be used? Today the emphasis is in fact on the question, which of the existing regulations clarifies the dilemmas? What methodological criteria can be used to resize the spiritual - moral implications in biomedical space? Certainly here is required a new approach, a restructuring of the interests and attitudes of bioethics from a new perspective, where moral pluralism is segmented according to certain methodological criteria.

Material and methods

The research addresses the relation between the ethics of life and Christian values by conceptual and methodological

eticii sociale. Fondatorul acestei noi direcții metodologice de abordare a problemelor eticii viului este bioeticianul autohton Teodor N. Țirdea. Astfel, elemente – cheie al respectivului fenomen, în studiile sale, reprezintă *societatea și bioetica*. Aceste noțiuni sunt redată ca fiind „sisteme deschise, aliniare, dezechilibrate și autoorganizate și cu o structură complicată, permanent interacționează între ele și se interinfluențează: dintr-o parte, societatea bioetizându-se, permanent, tot mai mult și mai mult se socializează, pe de altă parte, etica cu prefixul „bio” venind în relație cu sociumul și contactând cu membrii acestuia, sub presiunea tradițiilor și obiceiurilor socioculturale, dogmelor religioase și particularităților naționale tot mai frecvent se adaptează la fragmentele sociosferei, adică se acomodează la valorile stabilite în comunitatea concretă la normele etice și chiar la cele juridice ale unui sau altui stat, ale unei sau altei regiuni ale lumii” [1, p. 96]. Cu alte cuvinte, sociobioetica este un fenomen care studiază procesele bioetizării societății și acomodării eticii biologice la sociumul concret într-o interacțiune și interconexiune strâns legată a acestora. Astfel, bioetica socială are ca scop aprecierea gradului de bioetizare a sociumului și a nivelului de adaptare a eticii biologice la spațiul uman. Fără o evaluare corectă a acestor două procese e foarte dificil, poate chiar imposibil, a estima activitatea sociumului în instruirea morală a populației vizavi de mediul ambiant, de toată vietatea, de o elaborare adecvată a strategiei de supraviețuire a omenirii [2, p. 7].

Rezultate și discuții

Această nouă orientare implică premise de cercetare cu referire, pe de o parte la modalitatea redirectionării bioeticii, începând cu multitudinea de opinii influente în practică și culminând cu metodologia interogării și cercetării respectivelor subiecte. Pe de altă parte, survin implicațiile domeniilor ce intercalează cu bioetica, ce presupune sistematizarea teoretico-practică a cunoștințelor, care necesită adaptate sau bioetizate în rândul maselor. Respectiv, în spațiu de intercalare a studiului survin convingerile creștine, iar obiectivul presupune structurarea premiselor axiologico-creștine în noua orientare a eticii viului – bioetica socială. Ultima constatare demarează cerința de a ordona anumite configurații valorice și religioase ce ar permite realizarea obiectivului propus. Prin urmare, interpretarea actului religios creștin este posibil prin trei aspecte: doctrinar, moral și normativ. Aspectul doctrinar redă cunoștințele categorice de inspirație divină și au un caracter neschimbător. Studiului dat îi sunt specifice pozițiile dogmatice cu referire la originea omului și condițiile sale divine. Dumnezeu l-a creat pe om după chipul Său și nu a fost creat oarecum, ci ia oferit capacitate să devină asemenea Lui. Respectiv, așa probleme ca reproducerea artificială, avortul, clonarea etc., necesită o abordare specială deoarece se referă la reproducerea umană, care este după chipul lui Dumnezeu. Chipul divin în om îl face pe el creator, momentul cheie ce survine aici reprezintă imperativul ca crearea umană să fie în asemănarea cu voința lui Dumnezeu. Dacă creația omului nu întrunește criteriile și legile după care a fost creat nu se poate împlini pe sine ca creatură a unei Ființe Supreme.

content of social bioethics. The founder of this new methodological direction of approaching the problem of the ethics of life is living local bioethicist Theodore N. Tirdea. Thus, the key elements of that phenomenon, in his studies, represent the *society and bioethics*. These concepts are shown as “open systems, nonlinear, unbalanced and self-organized and structurally complicated, constantly interacting and influencing one another: from one side, the society being more and more bioethical is socializing, on the other hand, ethic with the prefix “bio”, coming in relation with the *socium* and contacting with its members, under the pressure of socio-cultural costumes and traditions, religious dogmas and national particularities more frequently is adapting to the socio-sphere fragments, meaning it is adjusting to the values set in the concrete community to ethic norms and even judicial norms to one or another state of one or another region of the world” [1, p. 96]. In other words, socio-bioethics is a phenomenon that studies the processes of bioethization of society and the accommodation of biological ethics to the concrete *socium* in an interaction and interconnection closely linked to them. Thus, social bioethics aims assessing the degree of bioethization of the *socium* and the level of adaptation of biological ethics in human space. Without an accurate assessment of these two processes it is very difficult, perhaps even impossible, to estimate the activity of the *socium* in the moral instruction of the population concerning the environment, the whole creature, the appropriate developing of the strategy for survival of mankind [2, p. 7].

Results and discussion

This new approach involves premises research with reference, on the one hand on how bioethics is redirected, starting with the plurality of influential opinions in practice and culminating with the interrogation and researching methodology of the respective subjects. On the other hand, implications of the areas that interleaves with bioethics occur, which involves the theoretical and practical systematizing of knowledge, which need to be adapted or to become bioethical among the masses. Respectively, in the area interleaving study Christian beliefs occur and the objective requires structuring the axiological Christian assumptions in the new orientation of the living ethics – social bioethics. The last observation launches the requirement to order specific religious configurations and of value that would allow the achievement of the given objective. Therefore, the interpretation of the Christian religious act is possible through three aspects: doctrinal, moral and normative. Doctrinaire aspect renders the categorical knowledge of divinely inspiration and has an unchanging character. To this given study are specific the dogmatic positions with reference to the origin of man and his divine conditions. God has created man in His own image and was not created somehow, but He offered capacity to become like Him. Accordingly, such issues as artificial reproduction, abortion, cloning, etc., require special treatment as it relates to human reproduction, which is the image of God. The divine image in man makes Him creator, the key moment that occurs here is the imperative that the human creation will be in the likeness of God’s will. If the creation of

În această ordine de idei, apare întrebarea: se poate bioetiza comunitatea creștină or/și adapta bioetica la convingerile tradiționale religioase ale sociumului, când survine elemente dogmatice (în cazul unei eventuale confruntări în cadrul acesteia), și dacă da – cum, iar dacă nu – de ce? Răspunsul la această întrebare este unul dificil, deoarece convingerile doctrinare creștine reprezintă preponderent latura tradițională a societății contemporane, iar inovațiile științifice și tehnologice medicale de multe ori sunt considerate drept „malefice” din cauza necunoașterii rolului valorilor creștine în procesul implicării acestora în redresarea stării de sănătate și chiar viața omului în ansamblul. Însă cunoștințele bioetice constituie un rezultat al progresului și astfel apare clasică problema referitor la tradiție și progres. Printre acestea, lucrurile ar lua altă întorsătură logică, dacă analizăm această problemă după criteriul ierarhizării valorilor (după T. Vianu și Petre Andrei), unde valorile religioase după calitățile sale reprezintă valori personale, spirituale, scopuri etc. [3, p. 72-74; 4, p. 99], în acest sens se află în fruntea ierarhiei valorilor sociale. Acest fapt conduce la constatarea că pentru societatea creștină în deciziile sale cu referire la dilemele de bioetică medicală va prevala aceste adevăruri teologice. Prin urmare, bioetizarea comunității creștine atunci când sunt astfel de valori religioase cum ar fi: creație divină, chipul și asemănarea, eternitatea, nu poate avea loc, deoarece sunt valori personale, spirituale, scopuri etc. Manifestarea lor în societate este destul de subtilă, iar dacă sunt lezate, provoacă controverse în comunitatea umană. În acest sens, răspunsul este logic, cunoștințele bioetice necesită adaptare la societatea creștină, când sunt implicate valori doctrinare.

Aspectul moral, spre deosebire de cel doctrinar, este unul dinamic și aceasta nu că ar exclude pe cel din urmă, ci încearcă să abordeze Adevărul divin (redat prin dogme) în forme specifice fiecărei epoci istorice pe care le trece creștinătatea. Printre acestea, dezvoltarea tehnologiilor biomedicale au depășit interpretările spiritual-morale clasice ceea ce provoacă pentru comunitatea creștină o profundă îngrijorare. În încercarea de a prezenta o atitudine față de problemele de bioetică, atât de larg dezbătute în lumea contemporană, comunitățile eclesiastice pornesc abordarea situației de la anumite imperative: Revelația divină care este un dar prețios al lui Dumnezeu, libertatea inalienabilă și demnitatea asemănării cu Dumnezeu a persoanei (Filipeni 3, 14), atingerea desăvârșirii eterne (Matei 5, 48) și îndumnezeirea (II Petru 1, 4), adaugă sau/și revizuieste unele atitudini față de problemele etice.

Raportarea valorilor creștine la contextul social duce la apariția unui proces dinamic în cadrul său, de conștientizare a faptului că omnia se găsesc în continuu prefacere, de înnoire, dezvoltare și progres. Imperativul impus comunității creștine este de a nu fi pasivă în mijlocul unei asemenea tendințe. Deși dogmele religioase determină morală creștină, ultima abordează tendințele umane pe măsura mentalității lor, a tiparelor lor, a exigențelor lor și a idealurilor lor moderne. Societatea creștină și comunitatea umană în general sau generat evolutiv reciproc, au crescut social paralel. Așadar se observă elemente legate de procesul de adaptare a cadrului

man doesn't meet the criteria and the laws by which he was created he cannot fulfill himself as a creature of a Supreme Being.

In this respect, the question arises: can the Christian community become bioethical or/and adapt bioethics to traditional religious beliefs of the *socium*, when dogmatic elements arrive (for a possible confrontation within it), and if so – how, and if not – why? The answer to this question is difficult because the Christian doctrinal beliefs mostly represent the traditional side of the contemporary society, and the scientific, technological and medical innovations are often regarded as “evil” because of the ignorance of the role that Christian values have in their involvement in the recovery of human health or even life as a whole. But bioethical knowledge is a result of progress and this is where the classical problem regarding tradition and progress appears.

Among them, things would take another logical turn, if we analyze this issue based on the hierarchy of values criterion (after T. Vianu and Petre Andrei), where religious values after his qualities are personal qualities, spiritual qualities, goals etc. [3, pp. 72-74; 4, p. 99] in this regard they top the hierarchy of social values.

This leads to the conclusion that for the Christian society in its decisions with regard to medical bioethical dilemmas these theological truths prevail. Therefore, the bioethization of Christian community when there exist such religious values such as divine creation, image and likeness, eternity, can not take place because the values are personal, spiritual, goals etc. Their manifestation in society is quite subtle, and if they are damaged they cause controversies in the human community. In this sense, the answer is logical, bioethical knowledge needs to be adapted to Christian society when doctrinal values are involved.

The moral aspect, unlike the doctrinal one, is dynamic and not because it excludes the latter, but tries to address the Divine Truth (rendered by dogma) in forms specific to every historical era that Christianity passes. Among these, the development of biomedical technologies has overcome classic spiritual and moral interpretations, which causes deep concern for the Christian community. In an attempt to present an attitude to the problems of bioethics so widely debated in the contemporary world, ecclesiastical communities start addressing the situation from certain imperatives: Divine Revelation which is a precious gift of God, inalienable freedom and the dignity of likeness to God of the person (Philippians 3, 14), reaching eternal perfection (Matthew 5, 48) and deification (II Peter 1: 4), add or/and revises some attitudes towards ethical issues.

Reporting the Christian values to the social context results in a dynamic process within it, a process of awareness that humanity is in continuous transformation, renewal, development and progress. The imperative imposed to the Christian community is not to be passive in the midst of such trends. Although Christian religious dogma causes Christian moral, the latter address human trends after their mentality, their patterns, their demands and ideals of their modern ideals.

existențial creștin la aspirațiile progresive ale omenirii [5, p. 360]. Prin urmare, acest aspect face posibil acomodarea valorilor creștine la unele cerințe de bioetică.

Aici relatăm reorientarea gândirii creștine spre principiul biosferocentrist și coevoluționist. În unele documente sinodale [6] deja sunt expuse teoretic și practic cerințe ce ar depăși criza ecologică planetară. Poluarea mediului cu deșeuri industriale, o tehnologie agricolă neadecvată, distrugerea pădurilor și solurilor de la suprafață toate au drept rezultat înăbușirea activității biologice și diminuarea constantă a diversității genetice a vieții. Resursele minerale neregenerabile sunt epuizate, rezervele de apă potabilă s-au redus. A apărut o mulțime de substanțe vătămătoare, multe din ele nemaiintrând în circuitul naturii și acumulându-se în biosferă. Echilibrul ecologic a fost încălcat; omul se confruntă cu apariția unor procese naturale devastatoare, inclusiv subminarea puterii sale de reproducere naturală. Criza ecologică ne constrânge să ne revizuim relațiile cu lumea înconjurătoare. Astăzi concepția dominației omului asupra naturii și principiul consumist în relația cu ea sunt tot mai mult criticate. Conștiința faptului că societatea contemporană plătește un preț mult prea scump pentru binefacerile civilizației provoacă o opoziție față de egoismul economic [6, p. 185-266].

Astfel, se identifică formele de activitate care afectează mediul natural. În același timp, se dezvoltă un sistem de protecție a acestuia; se revizuiesc metodele economice; se depun eforturi de a crea noi tehnologii care să economisească energia și de producție fără deșeuri care să poată intra în circuitul naturii. Conștiința publică influențată de etica invaeromentală se pronunță împotriva modului de viață consumist, cere asumarea responsabilității morale și juridice pentru daunele aduse naturii, propune introducerea doctrinei și educației ecologice și cheamă la unirea eforturilor în vederea protejării mediului înconjurător pe baza unei largi cooperări internaționale. Lumea vegetală, animală și cea umană sunt într-o strânsă legătură. Punctul de vedere creștin prezintă astăzi ideea că natura nu este un depozit de resurse menite să servească unui consum egoist și irresponsabil, o casă în care omul nu este stăpân, ci doar administrator. Problemele ecologice au, în esență, un caracter antropologic pentru că sunt generate de om iar nu de natură. De aceea, răspunsul la numeroasele chestiuni ridicate de criza mediului înconjurător se cuprinde nu în sfera economiei, biologiei, tehnologiei sau politicii, ci în sufletul omului. Relațiile dintre antropologie și ecologie se revelează cu maximă claritate în zilele noastre, când lumea trece în același timp prin două crize: spirituală și ecologică. Depășirea crizei ecologice în condițiile unei crize spirituale este imposibilă [6, p. 185-266], deoarece n-are loc adaptarea societății la noua paradigmă biosferocentristă.

Același lucru se manifestă și în aspectul normativ. Dorința teologilor de a fi mai aproape de vulnerabilitatea societății au revizuit normele clasice cu privire la probleme de bioetică medicală și au stabilit puncte noi în sprijinul unor situații dificile.

Aici observăm, comparativ, dacă să luăm problema avortului poziția ecleziastică a fost redată în mai multe rânduri și feluri. Astfel, în literatura patristică sesizăm două modalități

Christian society and the human community, in general, were evolutionary generated one another, they socially increased parallel. So there are observed items related to the process of adapting the Christian existential framework to the progressive aspirations of mankind [5, p. 360]. Therefore, this aspect makes it possible to accommodate Christian values to some requirements of bioethics.

In some synodical documents [6] there are already been exposed, theoretical and practical, requirements that would exceed the planetary ecological crisis. Environmental pollution by industrial waste, inadequate agricultural technology, destruction of forests and soils from the surface all resulting in a suppressed biological activity and a continued decline in the genetic diversity of life. Non-renewable mineral resources are exhausted, drinking water supplies are low. There appeared a lot of harmful substances, many of which have never entered the circuit nature and have accumulated in the biosphere. The ecological balance has been violated; man faces the emergence of devastating natural processes, including the subversion of its natural spawning. The ecological crisis forces us to review our relations with the surrounding world. Today conception of human domination over nature and the principle of consumerism in relation to it are increasingly criticized. Awareness that contemporary society pays a price too expensive for the benefits of civilization provokes an opposition against economic egoism [6, p. 185-266].

Thus, forms of activity affecting the natural environment are identified. At the same time, a system to protect it is developed; economic methods are reviewed; efforts to create new technologies that save energy production without wastes that can enter into the nature are made. Public awareness influenced by environmental ethics opposes consumerist lifestyle, requires moral and legal responsibility for the damages caused to the nature, proposes to introduce the doctrine and ecological education and calls for joint efforts to protect the environment based on an extensive international cooperation. The vegetable, animal and human world are closely related.

Environmental problems are essentially anthropological in nature because they are generated by man and not by nature. Therefore, the answer to the many issues raised by the environmental crisis is contained not in the sphere of economy, biology, technology or politics, but in the human soul. Relations between anthropology and ecology are revealed with utmost clarity nowadays, when the world simultaneously passes through two crises: spiritual and ecological. Overcoming the ecological crisis in terms of a spiritual crisis is impossible [6, p. 185-266], because the adaptation of the society to the new biospherocentric paradigm isn't taking place.

The same thing is also reflected in the normative aspect. Theologians desire to be closer to the society's vulnerability revised classic rules on medical bioethics matters and set new points in support of difficult situations.

Here we see comparatively taking the issue of abortion, the ecclesiastical position was given several times and ways. Thus, in the patristic literature we grasp two ways of condemning abortion: one through personal canons and the other by the

de condamnare a avortului: unul prin canoane personale și al-
tul prin canoane sinodale. Vasile cel Mare menționa: „Cele ce
dau medicamente pentru perierea pruncilor sunt ucigașe ca și
cele ce primesc otrăvire ucigătoare de prunci”. Ioan Pustnicul
susține: „Femeile care omoară copiii în pântece cu meșteșu-
giri diferite, ca să lepede copiii, nu trebuie să se Împărtășească
zece ani”. Teologul Ioan Floca a sistematizat canoanele care
condamnă avortul. Sinodul de la Elvira (305-306) a decis ex-
comunicarea femeii care și-a avortat copilul, ea având posibili-
tatea să se împărtășească abia pe patul de moarte (Canoanele
63, 68). Mai indulgentă a fost pedeapsa fixată de canonul 21
al Sinodului de la Ancira (314). Totuși, formula canonică defi-
nitivă de condamnare a avortului s-a dat prin Sinodul Trulan
(Quinisext, 692), care a ținut cont de Sinodul din Ancira și de
scrisorile canonice 2 și 8 ale lui Vasile cel Mare. Canonul 91 al
Sinodului Trulan specifică: „Pe cele care dau doctorii provoca-
toare de avort și pe cele care primesc otrăvuri pierzătoare de
prunci, le supunem pedepsei ucigașului”, adică cel puțin zece
ani de excomunicare [5, p. 155]. În legislația canonică a Bisericii,
avortul premeditat este, prin urmare, considerat un act de
ucidere care aduce vină atât asupra femeii care a avortat, cât și
asupra persoanei care i-a furnizat acesteia mijloacele necesare
pentru lepădarea sarcinii.

Însă, în documentele sinodale curente se observă o ușoară
acomodare la unele situații destul de dificile din viața omului.
Totuși ele pornesc de la reglementările istorice dar în unele
cazuri admit: (a) Dacă viața mamei este pusă realmente în pe-
ricol prin sarcină sau naștere, ar trebui să fie acordată priori-
tate vieții femeii, nu pentru că viața ei are o valoare mai mare
în sine, ci datorită relațiilor și responsabilităților față de alte
persoane, care depind de ea; (b) În cazul în care investigația
genetică descoperă un copil nenăscut anormal, recomandarea
este de a naște copilul, respectându-i dreptul la viață, dar deci-
zia o va avea familia, după ce acesteia i s-au adus la cunoștință
de către medic și de către duhovnic toate implicațiile morale și
de întreținere. Toate acestea trebuie rezolvate din perspectiva
semnificației mântuitoare a prezenței unei ființe handicapate
în viața fiecărei persoane și în viața comunității; (c) Riscul
avortului datorat violului sau incestului trebuie evitat, mai în-
tâi, la nivelul educării cu privire la necomiterea acestor păca-
te. În cazul în care starea de graviditate s-a produs, copilul va
trebui să fie născut și, după caz, înfiat; (d) Avortul nu poate fi
niciodată justificat, moral, de starea economică a familiei, de
neînțelegerile dintre parteneri, de afectarea carierei viitoarei
mame sau a aspectului fizic.

Pentru prevenirea acestor grave păcate se consideră că este
nevoie de un intens proces de mediatizare a gravității păcatu-
lui avortului (luându-se în calcul toate aspectele lui medicale,
psihologice, sociale, religioase). Societatea trebuie să ofere
soluții concrete. Biserica trebuie să întreprindă un întreg efort
de educare a omului de azi cu privire la scopul sexualității
umane. Activitatea pastorală a preotului trebuie diversifica-
tă. Biserica va trebui să sensibilizeze toți factorii care au ca
obiect educarea populației sau se îngrijesc de sănătate; omul
trebuie educat cu privire la ce înseamnă adevărata tandrețe și
dragoste, trebuie educat să-și pună ordine în propria-i viață, în

synodical canons. St. Basil the Great mention: “The ones who
give medicines for killing infants are homicidal as those who
receive lethal poisoning of babies”. John the Hermit claims:
“Women who kill children in the womb by different means,
to forsake children should not receive communion ten years.”
Theologian John Floca systematized canons condemning
abortion. The Synod of Elvira (305-306) decided to excom-
municate the woman who aborted her child, she could receive
communion only on her deathbed (Canons 63, 68).

More lenient was the punishment fixed by canon 21 of the
Synod of Ancyra (314). However, the definitive formula for the
canonical condemnation of abortion was given by the Council
in Trullo (Quinisext, 692), which took into account the Council
of Ancira and the canonical letters 2 and 8 of Basil the Great.
Canon 91 of the Synod of Trullo specifies: “Those who give me-
dicines that induce abortion and those who receive poisons lo-
sing the babies, receive the killer penalty”, that means at least
ten years of excommunication [5, p. 155]. In the Church’s ca-
nonical law, premeditated abortion is therefore considered an
act of murder that brings the blame against the women who
aborted and the person who has provided the means denying
its pregnancy.

But in the current synodal documents there is a slight
adjustment to some rather difficult situations of human life.
However, they are based on historical regulations but in some
cases allow: (a) If the mother’s life is being really endangered
by pregnancy or birth should be given priority woman’s life,
not because her life has greater value in itself, but because of
the relationships and responsibilities to other people who de-
pend on her; (b) In the case in which the genetic investigation
discovers an abnormal unborn baby, the recommendation is
to give birth to the child, respecting his right to life, but it is
the family’s decision, after it’s been made aware by the doctor
and the confessor all the moral and care implications. All this
should be resolved in the light of the saving significance that
the presence of an handicapped being has in the life of every
person and in the life of the community; (c) The risk of aborti-
on due to rape or incest should be avoided at first at the level
of education regarding the absence of such sins. If the preg-
nancy has occurred, the child will be born and, where appro-
priate, adopted; (d) Abortion can never be justified, moral, by
the economic status of the family, the disagreements between
partners, by the career damage of the future mother or her
physical.

To prevent these severe sins is considered to be needed an
intense process of publicizing the gravity of the abortion sin
(taking into account all its medical, psychological, social, re-
ligious aspects). The society must provide concrete solutions.
The Church must undertake an effort to educate the today’s
man about the purpose of human sexuality. The pastoral acti-
vity of the priest must be diversified. The Church will have to
sensitize all the factors that concern the public education or
health care; man must be educated on what real tenderness
and love is, must be educated to put his own life in order in
the present social conditions. Political and administrative de-
cision makers must be sensitized to encourage the creation of

condițiile sociale actuale. Factorii de decizie politic și administrativ trebuie sensibilizați să favorizeze crearea condițiilor ca femeia să nu mai fie umilită, nici ca ea însăși să se complacă în umilire (considerând-o normală) în propria ei specificitate [7].

Concluzii

Componentele metodologice ale bioeticii sociale (procesul de măsurare a nivelului de bioetizare a societății și gradul de adaptare a bioeticii la sferile sociale) reprezintă instrumente teoretice cu implicații practice în acțiunile de clarificare a pluralismului moral, cu tendință de răspândire în activitatea medicală și reactualizarea formelor sociale ce opun rezistență noilor exigențe etice. Prin urmare, strategia de bioetizare a comunităților creștine debutează prin elementele morale și normative, deoarece constituie, în sine, o natură dinamică. Totodată convingerile doctrinare implicate în dezbaterile prezentate sunt nuanțate drept absolute și categorice, respectiv bioetica se acomodează la cerințele lor, în caz contrar, pot surveni controverse publice.

Declarația de conflict de interes

Nimic de declarat.

conditions in which the woman is no longer humiliated, nor to indulge herself in humiliation (assuming a normal) in its own specificity [7].

Conclusions

Methodological components of social bioethics (the measurement process of the bioethization level of the society and the bioethics degree of adaptability to the social spheres) are theoretical instruments with practical implications in the actions of clarification of the moral pluralism with a spreading trend in medical work and updating social forms that resist to the new ethical requirements. Therefore, the bioethization strategy of Christian communities begins with moral and normative elements, because it constitutes in itself a dynamic nature. Moreover doctrinal beliefs involved in the presented debates are nuanced as absolute and categorical, respectively bioethics accommodates to their requirements, not doing so may cause public controversy.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Цырдя Т. Н. Социальная биоэтика: теоретико-методологические аспекты. Экологический Вестник. Научно-практический журнал. Минск, 2011, №2, с. 95-100.
2. Цырдя Т. Н. Статус, предмет и проблемное поле социальной биоэтики: методологический анализ. Биоэтика. Федеральный научно-практический журнал. Волгоград, 2012, №1, с. 5-11.
3. Roșca I. Introducere în axiologie. O abordare istorică și sistemică. București: Fundației Române de mâine, 2002, 176 p.
4. Vianu T. Introducere în teoria valorilor. București: Ed. Albatros, 1997, 134 p.
5. Floca I. Drept canonic ortodox, legislație și administrație bisericească. Vol. II, București: Institutul Biblic și de Misiune al Bisericii Ortodoxe Române, 1990, 476 p.
6. Ica Ioan jr, Marani Germano. Gândirea socială a Bisericii. Fundamente, documente, analize, perspective. Sibiu: Deisis, 2002, 616 p.
7. Documentul sinodal referitor avort. Disponibil la adresa: <http://patriarhia.ro/avortul-208/>. Accesat pe: 04.10.2016.

PREZENTARE DE CAZ

Tratamentul endovascular al malformațiilor arteriovenoase: prezentare de caz

Sorin Barat^{1,2*}, Vladimir Gura¹, Ion Balica²,
Eduard Bernaz², Ruslan Cemîrtan¹, Ilona Cucu¹,
Aurel Țurcan²

¹Laboratorul de chirurgie endovasculară, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Sorin Barat, asistent universitar
Catedra de chirurgie nr. 4

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: sorin.barat@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Varietatea mare a localizării, mărimii și structurii malformațiilor arteriovenoase, cât și rata înaltă de recidivare impune combinarea mai multor metode de tratament pentru a obține un rezultat satisfăcător.

Ipoteza de cercetare

Aționarea coordonată în cadrul unei echipe multidisciplinare de intervenție permite ameliorarea rezultatelor tratamentului endovascular și vascular al malformațiilor arteriovenoase.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost prezentat un caz rar de malformație arteriovenoasă, tratat prin embolizare endovasculară cu microsferă. Această tehnologie este inovativă pentru Republica Moldova.

Rezumat

Introducere. Malformația arteriovenoasă este o anomalie vasculară activă hemodinamic, de tip „fast flow”, caracterizată printr-un „nidus” ce constă din afluenți arteriali și vene dilatate de drenaj, interconectate în mod direct prin micro și macro fistule. Malformațiile arteriovenoase (MAV) nu involuează niciodată. În 70% din cazuri, se localizează în regiunea capului și gâtului. Conform unui studiu ce descrie 200 de cazuri consecutive, în 34% MAV erau detectate la naștere, în 21% – malformațiile au devenit vizibile în copilărie, în 8,5% din cazuri – în timpul pubertății și numai în 21,5% din cazuri

CASE REPORT

Endovascular management of arteriovenous malformations: a case report

Sorin Barat^{1,2*}, Vladimir Gura¹, Ion Balica²,
Eduard Bernaz², Ruslan Cemirtan¹, Ilona Cucu¹,
Aurel Turcan²

¹Laboratory of endovascular surgery, Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

²Chair of surgery no. 4, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Barat Sorin, MD, assistant professor
Chair of surgery no. 4

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfiant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: sorin.barat@usmf.md

What is not known yet, about the topic

It is frequently difficult to choose an optimal treatment method for arteriovenous malformations due to their localization variability, size, structure and high rate of relapse. Thus, sometimes it is necessary to combine several treatment methods to achieve a satisfactory result.

Research hypothesis

Coordinated interdisciplinary teamwork offers the possibility to improve the outcomes of vascular and endovascular treatment of arteriovenous malformations.

Article's added novelty on this scientific topic

A rare case of arteriovenous malformation was presented, treated by means of endovascular embolization with microspheres. This technology is innovative for the Republic of Moldova.

Abstract

Introduction. Arteriovenous malformations are fast flow vascular anomalies, characterized by a so called “nidus”, which represents arterial feeders and dilated outflow veins that are interconnected through micro and macro fistulas. Arteriovenous malformations (AVM) never regress. In 70% of cases it affects the head and neck region. According to a study which analyzed 200 consecutive cases, 34% of all AVM were discovered at birth, 21% of cases became visible during childhood, in 8.5% of cases – during puberty, and in 21.5% cases these anomalies were discovered in adults. Puberty and trauma are

aceste anomalii au fost depistate la vârsta adultă. Un factor declanșator al creșterii malformației este pubertatea și traumatismul. Metodele de bază de diagnostic sunt scanarea Duplex, RMN-angio și arteriografia. Metodele de tratament sunt embolizarea, rezecția chirurgicală sau combinarea acestora. Recidiva este foarte frecventă, ajungând peste 90%, fapt ce impune reintervenții episodice.

Material și metode. Pacientul S., bărbat de 30 de ani, acuză prezența unei formațiuni tumorale a regiunii nazo-labiale, senzație de pulsație permanentă, periodic – dureri și sângerări frecvente la periaj dentar. Diagnosticul de malformație arteriovenoasă a regiunii nazolabiale, stadiul III după Schobinger, a fost stabilit clinic, prin duplex arterial, angio-RMN și arteriografie. S-a efectuat embolizarea supraseductivă a malformației prin bazinul arterelor maxilare, bilateral, folosind microsferă, sub anestezie locală, din acces prin artera femurală comună dreaptă.

Rezultate. Evoluția postoperatorie a decurs fără complicații. Formațiunea de volum a cedat în dimensiuni după embolizare, a dispărut senzația de pulsație și disconfort local. S-au diminuat hemoragiile gingivale. Pacientul a fost externat a doua zi după intervenție în stare satisfăcătoare.

Concluzii. Tehnica endovasculară rămâne metoda de elecție în tratamentul malformațiilor arteriovenoase, fie ca metodă unică, sau în asociere cu o rezecție radicală, ulterioară, a malformației. Metoda endovasculară este sigură, minim-invazivă și cu traumatism intervențional foarte scăzut. Luând în considerație gradul înalt de recidivă, această metodă poate fi repetată de mai multe ori. Dintre avantaje, menționăm și durata scurtă de spitalizare.

Cuvinte cheie: malformație arteriovenoasă, anomalie vasculară, tratament endovascular, embolizare, tratament hibrid.

Descrierea cazului

Prezentare generală

Pacientul S., bărbat de 30 de ani, acuză prezența unei formațiuni tumorale a regiunii nazo-labiale, senzație de pulsație permanentă, periodic dureri și sângerări frecvente la periaj dentar. Formațiunea s-a dezvoltat treptat, în cursul a mai multor ani, cu o creștere mai accelerată în perioada pubertară. În 2015, a suportat o embolizare selectivă de malformație prin artera maxilară dreaptă. Peste o lună după intervenție, aceasta, progresiv, a recidivat.

Diagnosticul de malformație arteriovenoasă a regiunii nazolabiale, stadiu III după Schobinger, a fost stabilit:

- clinic (asimetrie facială, determinată de o formațiune de volum în regiunea nazolabială cu colorație zmeurie a tegumentelor supraiacente, hipertrofie gingivală. Palpat, se determina pulsație, iar auscultativ – un tril specific);
- prin duplex arterial, care a demonstrat comunicarea arteriovenoasă cu flux arterial de rezistență joasă și viteză înaltă, și flux venos pulsatil, cu vase tortuoase;
- angio-RMN – prezența formațiunii cu semnal hiperintens în regiunea nazolabială (Figura 1);

considered to be triggering factors that determine the malformation to grow. Basic diagnostic tools are: Duplex scanning, MRA and angiography. Treatment modalities include endovascular embolization, surgical excision or the combination of these two. Relapse rate is higher than 90%, thus multiple re-interventions are frequently necessary.

Material and methods. Patient S., male, 30 years old, on admission complains of presence of a pulsatile tumor in the nazo-labial region, periodical pain and bleeding at teeth brushing. The diagnosis of arteriovenous malformation of the nazo-labial region, Schobinger stage III, was set by clinical examination, arterial duplex scanning, MRA and angiography. Supra-selective embolization of the anomaly with microspheres was achieved through the maxillary arteries, bilaterally, under local anesthesia. The access site was the right common femoral artery.

Results. Postoperative outcome was eventless. The tumor decreased in size after the intervention. The pulsatile sensation disappeared. There were no gingival bleedings at tooth brushing. The patient was discharged the second day after the intervention in a satisfactory state.

Conclusions. The endovascular approach remains the method of choice in the treatment of arteriovenous malformations, in combination or not with surgical excision of the malformation. The endovascular method is safe, minimally invasive, and with minimal interventional trauma. Due to the high rate of relapse, this method can be applied repeatedly. Another advantage is the short term of hospital stay.

Key words: arteriovenous malformation, vascular anomaly, endovascular treatment, embolization, hybrid treatment.

Case report

General presentation

Patient S., male, 30 y.o., on admission he complains of the presence of a pulsatile tumor in the nazo-labial region, periodical pain and bleeding at tooth brushing. The tumor has developed gradually during several years, with a more accelerated growth during puberty. The patient had attended a selective embolization in year 2015 through the right maxillary artery. The malformation progressively relapsed in one month after the intervention.

The diagnosis of arteriovenous malformation of the nazo-labial region, Schobinger stage III was set:

- at physical examination (facial asymmetry determined by a pink pulsatile tumor in the nazo-labial region, gingival hypertrophy, at auscultation – a specific murmur was audible);
- arterial duplex, showed the arteriovenous communication with low resistance and high velocity arterial flow, and pulsatile venous flow with tortuous veins;
- MRA – demonstrated the presence of the anomaly with hyper-intense signal in the nazo-labial region (Figure 1);

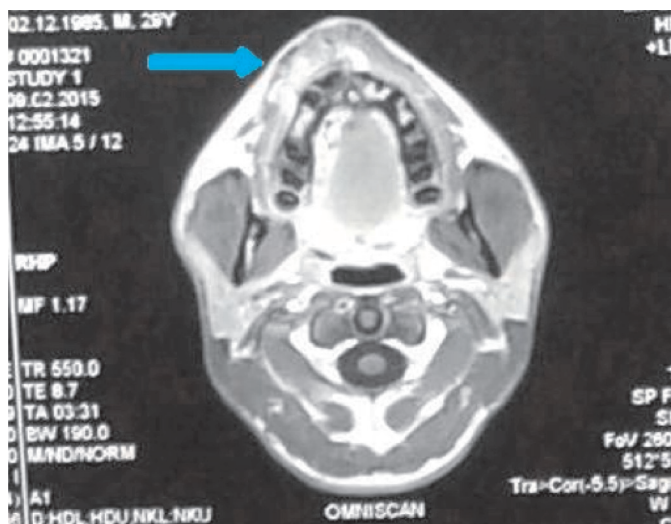


Fig. 1 CT-angiografie. Săgeata indică localizarea malformației arteriovenoase.

Fig. 1 CT Angiography. Arrow shows the localization of the arteriovenous malformation.

- teste de laborator, generale și biochimice – fără particularități;
- coagulograma: fără date de coagulopatie de consum;
- ECG, Eco-CG – fără date de insuficiență cardiacă și hipertrofie miocardică.

Managementul endovascular

Prezența diagnosticului de malformație arteriovenoasă a regiunii nazolabiale, stadiu III după Schobinger, recidivantă, a servit drept indicație absolută pentru angiografie, cu o eventuală embolizare selectivă. Riscul anesteziologic a fost stabilit ASA II.

Asistența anestezică a constat în asigurarea unei linii venoase periferice de perfuzie, sedare medicamentoasă monitorizată conform standardelor de bază ASA. Locul puncției a fost anesteziat cu sol. lidocaină 1% – 5ml.

S-a efectuat angiografie cu substracție digitală selectivă a bazinului arterelor carotide externe, bilateral (Figurile 2 și 3), unde, la injectarea substanței de contrast, s-au identificat artere „feeder” din arterele maxilare, bilateral, cu evidențierea unui „nidus” bine contrastat și o umplere rapidă a fazei venoase. A fost luată decizia de embolizare endovasculară a malformației.

Cu un sistem endovascular, format dintr-o teacă selectivă, cu intubarea arterei carotide externe și a unui cateter de suport hidrofil, angulat pe ghid hidrofil (0,018”), s-a manipulat, selectiv, în artera maxilară dreaptă, folosind tehnica „roadmap”. S-a efectuat embolizarea cât mai distală a arterelor feeder și a „nidusului”, folosind microsferă cu dimensiuni de 900-1200 μm, în amestec cu substanță de contrast până la staza arterială, cu efectuarea angiografiei de control, postembolizare (Figura 4). Aceeași procedură s-a efectuat și în bazinul arterei carotide externe stângi (Figura 5).

Evoluția postintervențională

- volumul malformației s-a redus considerabil în următoarea zi după intervenție;

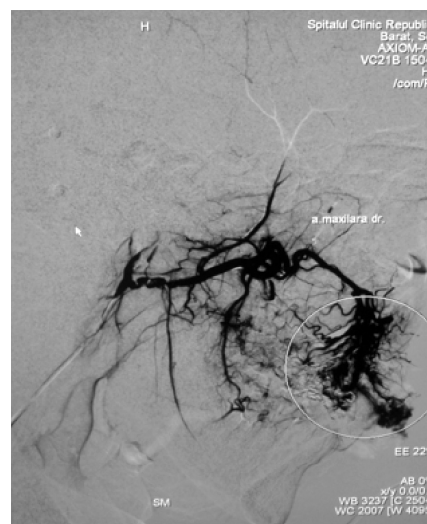


Fig. 2 Desen angiografic al malformației (pre-embolizare). Bazinul a. maxilare drepte.

Fig. 2 Angiographic picture of the malformation (before embolization). Basin of the right maxillary artery.

- general and biochemical analyses were normal;
- coagulation was normal;
- ECG, Eco-CG – without signs of cardiac failure or myocardial hypertrophy.

Endovascular management

The presence of the diagnosis of relapsing arteriovenous malformation of the nazo-labial region, Schobinger stage III, was an absolute indication for angiography with subsequent supra-selective embolization. Anesthesiologic risk was ASA II.

Pain management and anesthesiologic support consisted of: a perfusion line was set though the entire procedure for medical sedation, hemodynamic support and vital parameters monitoring, according to basic ASA standards. Local anesthesia with 1% – 5 ml lidocaine was used at the puncture site.

Bilateral selective digital subtraction angiography of the external carotid arteries was performed (Figure 2 and Figure 3). Feeding arteries and the nidus were identified deriving from the maxillary arteries bilaterally (well contrasted and fast filling of the venous phase). The decision of endovascular embolization of the malformation has been taken.

The feeding arteries were catheterized using an endovascular system consisting of a selective sheath, a support catheter on a 0.018” hydrophilic guide wire, under selective roadmap control through right maxillary artery. Distal embolization of the nidus and feeding arteries was performed using microspheres (900-1200 μm) together with contrast, until arterial stasis was reached. Control angiography was performed (Figure 4). The same procedure was repeated on the left side (Figure 5).

Post-interventional evolution:

- the malformation volume has reduced considerably by the next day after the intervention;



Fig. 3 Desen angiografic al malformației pre-embolizare. Bazinul a. maxilare stângi.

Fig. 3 Angiographic picture of the malformation (before embolization). Basin of the left maxillary artery.



Fig. 4 Desen angiografic postembolizare. Stază arterială pe dreapta.

Fig. 4 Angiographic picture after embolization. Arterial stasis on the right side.

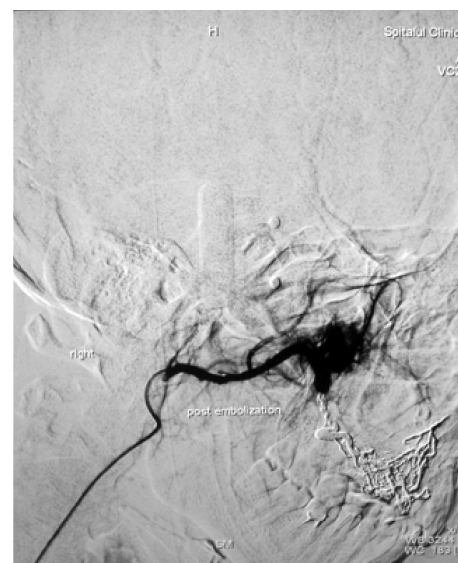


Fig. 5 Desen angiografic postembolizare. Stază arterială pe stânga.

Fig. 5 Angiographic picture after embolization. Arterial stasis on the left side.

- a dispărut senzația de pulsație permanentă în regiunea nazolabială;
- durerile moderate locale după embolizare au fost cupate cu analgetice;
- cavitatea bucală a fost prelucrată cu antiseptice orale;
- antibioticoterapie profilactică cu tab. Ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi timp de 5 zile;
- complicații din partea regiunii de acces (femoral pe dreapta) nu au fost;
- pacientul a fost externat a doua zi după intervenție în stare satisfacătoare.

Discuții

Malformația arteriovenoasă este o anomalie vasculară activă hemodinamic, de tip *“fast flow”*, caracterizată printr-un „nidus” ce constă din afluenți arteriali și vene dilatate de drenaj, interconectate direct prin micro și macro fistule. Malformațiile arteriovenoase nu involuează niciodată [1]. În 70% din cazuri se localizează în regiunea capului și gâtului [2]. Conform studiului lui Enjolras O. (2007), efectuat pe 200 de cazuri consecutive, s-a constatat că în 34% MAV erau detectate la naștere, în 21% – malformațiile au devenit vizibile în copilărie, în 8,5% din cazuri – în timpul pubertății și în 21,5% anomaliile au fost depistate la vârsta adultă [1].

Pentru evaluarea exhaustivă a unei malformații arteriovenoase, trebuie de luat în considerație următoarele aspecte:

- localizarea și extinderea leziunii;
- prezența și tipul comunicării arteriovenoase;
- gradul de afectare a organelor adiacente (organe vitale, muschi, schelet);
- prezența altor malformații;
- capacitatea echipei de a prezice progresia leziunii pentru managementul ei profilactic [4].

- the feeling of permanent pulsation in the nazo-labial region has disappeared;
- analgesics were used for the treatment of pain after the procedure;
- the oral cavity was treated with antiseptics;
- prophylactic antibiotics with tab. Ciprofloxacin 500 mg two times a day for five days has been administered;
- the access point (right femoral artery) had no complications;
- the patient was discharged from hospital on the second day after the procedure in a satisfactory state.

Discussion

Arteriovenous malformations are fast flow vascular anomalies, characterized by a so called “nidus”, which consists of arterial feeders and dilated outflow veins that are interconnected through micro and macro fistulas. Arteriovenous malformations never regress [1]. In 70% of cases it affects the head and neck region [2]. According to a study which analyzed 200 consecutive cases, 34% of all were discovered at birth, 21% of cases became visible during childhood, in 8.5% of cases – during puberty, and in 21.5% cases these anomalies were discovered in adults [1].

The following aspects should be considered for an efficient evaluation of a vascular malformation:

- localization and severity of the lesion;
- presence and type of arteriovenous communications;
- level of adjacent organ involvement (vital organs, muscle, bone);
- presence of other malformations;
- the team capacity of predicting lesion progression to advocate prophylactic measures [4].

Gradarea severității leziunii se face conform scorului Scho-binger: stadiul I este unul inactiv, când malformația arteriovenoasă mimează o malformație capilară sau un hemangiom în faza involutivă; stadiul II este caracterizat de expansiunea leziunii: ea devine mai caldă, mai mare, cu murmur specific; stadiul III este caracterizat de distrucție, cu toate simptomele descrise, plus ulceratii, hemoragii, osteoliză; stadiul IV, rar întâlnit, este caracterizat de simptomele menționate, plus insuficiență cardiacă [6, 7].

Cheia succesului în tratamentul malformației arteriovenoase este înțelegerea anatomiei nidusului și tipul conexiunilor arteriovenoase [3]. Houdart E. (1993), descrie trei tipuri de arhitectonică a malformației arteriovenoase. Primul tip este arteriovenos, în care nu mai mult de trei artere comunică cu o componentă venoasă inițială; al doilea tip este arteriolovenos, în care mai multe artere comunică cu o singură venă; al treilea tip este arteriolovenulos, în care multiple arteriole drenează în multiple venule [5]. Anume malformațiile de tipul trei sunt cele mai rezistente la tratament, cu cea mai înaltă rată de recidivă [3].

Diagnosticul malformațiilor arteriovenoase se stabilește:

- clinic (la inspecție – înclinarea pelvisului, scolioză, discrepanță în lungime a extremităților, asimetrii, modificări tegumentare, tumefacții; auscultativ se determină un murmur specific; palpativ, se apreciază trillul caracteristic, pulsația, consistența) [4];
- prin duplex arterial, se demonstrează comunicarea arteriovenoasă (se determină un flux arterial de rezistență joasă și viteză înaltă, cu flux venos pulsatil, cu vase tortuoase) [1];
- angio-RMN detaliază structura, extinderea leziunii și relația dintre aceasta și țesuturile adiacente;
- CT cu reconstrucții 3D redau anatomia spațială a malformației;
- testele de laborator pot constata trombocitopenie (hiperutilizare la nivelul malformației), anemie (în caz de hemoragii), hematurie (localizare renală a malformației) etc.;
- coagulograma poate fi sugestivă pentru o coagulopatie de consum, cu creșterea D-dimerilor și scăderea fibrinogenului;
- evaluarea cardio-pulmonară prin ECG, Eco-CG, radiografie toracică;
- arteriografia – se face după stabilirea diagnosticului prin metodele menționate, cu scopul de a determina bazinul arterial pentru acces la „nidus”.

Diagnosticul diferențial se va face, în primul rând, cu tumorile vasculare. Adesea, malformațiile vasculare sunt, neargumentat, numite „hemangioame”. În stadiul inactiv, malformația arteriovenoasă poate fi confundată cu malformația capilară. De asemenea, în stadiul III al malformației, este necesar de a o diferenția de alte maladii care induc ischemia extremităților (ocluzii embolice, aterosclerotice etc.) [8].

Conform unui studiu internațional, efectuat pe 2000 de pacienți, grupul ISSVA a formulat șase principii de tratament al malformațiilor vasculare [4]:

- abordarea individuală a fiecărui pacient;

Grading the severity of the lesion is made using the Scho-binger severity score according to which: stage I is the quiescent stage when the AVM mimics a capillary malformation or an involuting hemangioma; stage II is expansion: the lesion becomes warmer, bigger, throbbing, with a thrill and a bruit; stage III is destruction, with all the symptoms above plus ulcers, hemorrhages, and bony lytic lesions; stage IV is rare and is comprised of all of above plus cardiac failure [6, 7].

The key for success in the treatment of arteriovenous malformations is understanding the anatomy of the nidus and the type of arteriovenous interconnections [3]. Houdart E. (1993) describes three types of arteriovenous interconnections: first type is arteriovenous, in which no more than three arteries drain into an initial venous component; the second type is arteriolovenous, in which more than three arteries drain into a vein; the third type is arteriolovenulous, in which multiple arterioles drain into multiple venules [5]. Namely the third type of arteriovenous malformations is most resistant to treatment, having the highest relapse rate [3].

The diagnosis of arteriovenous malformations is made:

- clinically (tilting of the pelvis, scoliosis, extremity length discrepancy, asymmetry, skin changes, tumefaction at inspection; characteristic thrill at auscultation; bruit, pulsation, consistency at palpation) [4];
- arterial duplex shows the arteriovenous communications (low-resistance high-velocity arterial flow, above the baseline, with high diastolic flux, and pulsatile venous flow below the baseline, vessels are tortuous) [1];
- MRA – demonstrates structure, extension and relation of the lesion and adjacent tissues;
- CT with 3D reconstructions show three dimensional spatial anatomy of the malformation;
- general blood analyses may show thrombocytopenia (platelet trapping), anemia (in case of bleeding), hematuria (renal localization) etc.;
- coagulation tests can be suggestive of an utilization coagulation disorder, with elevated D-dimers and low fibrinogen;
- cardio-pulmonary evaluation is performed by ECG, Eco-CG, thoracic radiography;
- arteriography – is performed after the diagnosis is made through the mentioned methods. Its goal is to determine the feeding arteries for the access to the nidus.

Differential diagnosis is made with vascular tumors in the first place. Frequently vascular malformations are mistakenly diagnosed as hemangiomas. In the quiescent stage arteriovenous malformations can be confounded with a capillary malformation. In stage III of an arteriovenous malformation it is important to differentiate it from other diseases that can cause extremity ischemia (embolic occlusions, atherosclerosis etc.) [8].

According to an international study that included 2000 patients, the ISSVA group has formulated six principles of vascular malformation treatment [4]:

- individual approach to each patient;

- tratarea precoce a pacienților cu vârste între 3 și 7 ani, înainte de a începe școala;
- înlăturarea disfuncției hemodinamice;
- extirparea radicală doar în cazul evitării prejudiciului funcțional;
- intervenția chirurgicală trebuie să fie programată și etapizată;
- tratamentul trebuie să fie interdisciplinar și combinat.

Alți autori (grupul de la Mayo) consideră că intervenția trebuie să fie într-o singură ședință [4].

Modernizarea tehnicilor endovasculare prin disponibilizarea cateterelor flexibile, cu un calibru mic, permite canularea supraseductivă cât mai distală a segmentului arterial al malformației, chiar ajungând în „nidus” (partea centrală a malformației), cu demarcarea angiografică a structurii malformației. Scopul principal este de a oblitera nidusul malformației. Este contraindicată folosirea coil-urilor, plugurilor sau balonașelor detașabile, gelfoam-ului sau altor particule mari pentru a nu oblitera arterele în segmentele proximale, astfel blocând accesul endovascular spre „nidus”. Atât coil-urile, cât și substanțele sclerozante (alcool absolut) pot fi folosite pentru obliterarea segmentului venos, după lichidarea „nidusului”. Embolizarea „nidusului” se va face cu materiale ce asigură obliterarea permanentă a acestuia la nivel microscopic. Dintre agenții ce se bucură de un succes mai mare, menționăm particulele de spumă din polyvinil alcool (Ivalon) [8], alcoolul absolut [9], adezivele din cyanoacrilat cu polimerizare rapidă (NBCA), copolimerul de alcool/tantal (Onyx, ev3, Irvine, California) [3]. Adezivul cu cyanoacrilat trebuie diluat înainte de injectare prin cateter pentru a evita reacția de polimerizare în cateter, soldată cu obliterarea lui.

Un studiu retrospectiv, efectuat pe 272 de pacienți, sugerează că tratamentul chirurgical de unul singur sau „hibrid”, adică, combinat cu embolizarea endovasculară, are rezultate mai bune în cazul malformațiilor arteriovenoase localizate și într-un stadiu mai precoce de evoluție [10].

În cazul malformațiilor arteriovenoase, aflate într-un stadiu avansat de evoluție, este puțin probabil ca embolizarea endovasculară să fie suficientă pentru controlul optim al leziunii, impunând abordarea terapeutică „hibridă” [11].

Printre complicațiile posibile după embolizarea malformațiilor arteriovenoase, menționăm:

- „overspill-ul”, ce constă în revărsarea materialului embolic în alte bazine, cu provocarea fenomenelor ischemice;
- în cazul folosirii alcoolului absolut, se induce un sindrom algic pronunțat, necroze, leziuni ale nervilor, uneori chiar și deces din cauza hipertensiunii arteriale pulmonare, urmată de insuficiență respiratorie acută și colaps cardiovascular;
- complicații la locul puncției (hematom pulsatil, tromboză arterială, disecție, fistulă arteriovenoasă).

Este de menționat că aproximativ 57% dintre pacienții tratați prin metoda endovasculară și chirurgicală, vor avea recurența malformației în primul an după tratament. În 98% din cazuri, malformațiile pot recidiva în decursul următorilor 5 ani după tratament. Astfel, dacă după 5 ani după intervenție nu are loc o reexpansiune a malformației, faptul dat indică la

- early treatment of patients aged 3 to 7 years, before school starts;
- management of the hemodynamic dysfunction;
- radical resection only if no functional prejudice will occur;
- surgery must be planned and staged;
- treatment should be interdisciplinary and combined.

Other authors (Mayo group), suggest that surgery should be radical and not staged [4].

As endovascular technologies evolve, more flexible and small caliber endovascular catheters are becoming available. This improves the accessibility of the nidus of the malformation, the main goal being its obliteration. It is contraindicated to use coils, plugs, detachable balloons or gel foam, for feeding artery occlusion, thus blocking the endovascular access to the nidus. Coils and sclerosing agents (absolute alcohol) can be used for obliteration of the draining vein after negotiation of the nidus. The embolization of the nidus should be performed with agents that would permanently obliterate it at a microscopically level. Particles that are used with better results are polyvinyl alcohol foam (Ivalon) [8], absolute alcohol [9], rapid polymerization cyanoacrylate glue (NBCA), alcohol copolymer/tantalum (Onyx, ev3, Irvine, California) [3]. Cyanoacrylate glue must be diluted before administered through the catheter, to avoid its obliteration.

A retrospective study of 272 patients suggests that surgical treatment alone, or the hybrid approach (in combination with endovascular embolization) shows better results in localized malformations that are not in advanced stages [10].

Arteriovenous malformations which are in an advanced stage, frequently cannot be managed only by means of an endovascular embolization, and a hybrid approach is needed [11].

Possible complications after endovascular embolizations include:

- “overspill” of the embolic material into adjacent arterial pools with subsequent ischemic phenomena;
- use of absolute ethanol can cause severe pain, necrosis, nerve damage, sometimes death due to acute pulmonary hypertension, respiratory insufficiency and cardiovascular collapse;
- puncture site complications (pulsatile hematoma, arterial thrombosis, dissection, arteriovenous fistulas).

Approximately 57% of patients treated endovascular or/and surgically will have a relapse in the first year after the intervention. In 98% cases, relapse of malformations is observed during 5 years after treatment. Thus, a durable result is considered if there is no enlargement of the malformation after 5 years. It is to be concluded that patients after treatment of arteriovenous malformations should be monitored at least for 5 years [12].

Conclusions

Endovascular management is the method of choice in the modern treatment of arteriovenous malformations, followed

o evoluție favorabilă, de durată. Deci, pacienții care au beneficiat de intervenții endovasculare și/sau chirurgicale, trebuie monitorizați, cel puțin, 5 ani [12].

Concluzii

Managementul endovascular reprezintă metoda de elecție în tratamentul modern al malformațiilor arteriovenoase, urmată sau nu de extirparea chirurgicală, în funcție de delimitarea anatomică și particularitățile malformației. În cazurile mai complexe, sunt necesare embolizări endovasculare repetate, deseori fiind suficiente pentru ameliorarea sau abolirea simptomelor. Uneori, se cere o abordare multidisciplinară. Din materialele folosite pentru embolizare, cele mai eficiente, în prezent, sunt considerate adezele cyanoacrilate sau copolimer de alcool/tantal (Onyx), administrate supraseductiv în nidusul malformației arteriovenoase, cu sau fără sclerozarea sau/și coilul segmentului venos, pentru un rezultat durabil. Monitorizarea pacienților după tratamentul endovascular și/sau chirurgical al malformațiilor arteriovenoase trebuie să fie de, cel puțin, 5 ani.

Contribuția autorilor

BS și GV au efectuat intervenția, BS, BE, CR, CI au participat la luarea deciziilor asupra managementului perioperator, BS a conceput și a scris manuscrisul, BI și BE au revizuit și au completat manuscrisul. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

Declarația de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictului de interes.

or not by surgical excision, depending on the anatomical delineation of the malformation and its particularities. In complex cases, staged embolizations are practiced. These are many times sufficient for symptom relief. In other cases a multidisciplinary approach is needed. The most effective materials used for embolization are cyanoacrylate glue, alcohol copolymer/tantalum (Onyx) or absolute alcohol delivered supra selectively into the nidus followed or not by coiling and/or sclerosing the venous outflow segment, for durable results. Patients after treatment of arteriovenous malformations should be monitored at least for 5 years.

Authors' contribution

BS and GV performed the intervention, BS, BE, CR, CI participated at decision making upon perioperative management, BS realized the design and conceived the article, BI and BE reviewed and completed the article. All authors have read and have approved the final version of the article.

Declaration of conflicting interests

Nothing to disclose.

Referințe / references

- Enjolras O., Wassef M., Chapot R. Arterial malformations in color atlas of vascular tumors and vascular malformations. Ed. Cambridge University Press, New York, USA, 2007, p. 255-256.
- Puttgen B., Redett R., Mitchell S. Vascular anomalies. Hemangiomas and vascular malformations. Medical and surgical management. In: Abram's angiography, Interventional radiology, third edition. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2014, p. 320.
- Rowlands P., Healey A. Vascular malformations. In: Endovascular Intervention for Vascular Disease, Principles and Practice. Ed. Informa Healthcare, New York, USA, 2008, p. 451-452.
- Dimakakos P., Kotsis T. Arteriovenous malformations in vascular surgery. Ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2007, p. 580-583.
- Houdart E., Gobin Y., Casasco A., Aymard A., Herbreteau D., Merland J. A proposed classification of intracranial arteriovenous fistulae and malformations. *Interv. Neuroradiol.*, 1993; 35: 381-5.
- Enjolras O., Logeart I., Gelbert F., Lemarchand-Venencie F., Reizine D., Guichard J. *et al.* Arteriovenous malformations: a study of 200 cases. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2000, 127: 17-22.
- Kohout M., Hansen M., Pribaz J., Mulliken J. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1998; 102: 643-54.
- Riles T., Jacobowitz G. Transcatheter embolization in arteriovenous malformation in endovascular technology. Modern trends in vascular surgery. Ed. People's Medical Publishing House. Shelton, Connecticut, USA, 2011, p. 597-603.
- Lee B., Kim D., Huh S. *et al.* New experiences with absolute ethanol sclerotherapy in the management of a complex form of congenital venous malformation. *J. Vasc. Surg.*, 2001, 33: 764-772.
- Liu A., Mulliken J., Zurakowski D. *et al.* Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2010; 125 (4): 1185-1194.
- Wu J., Bisdorff A., Gelbert F. *et al.* Auricular arteriovenous malformation: evaluation, management and outcome. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2005; 115 (4): 985-995.
- Steven L., Weiss C., Sally E., Mitchell S. Vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. Interventional techniques. In: Abram's angiography, Interventional radiology, third edition. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2014, p. 332.



centrul stomatologic

vivodent

TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1

www.vivodent.md

e-mail: receptie@vivodent.md

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

Centrul Stomatologic Vivodent

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Cauză rară de hipertensiune pulmonară severă

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sircu^{1*}, Victoria Jocot¹

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Dr. Victoria Sircu

Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Pacientă de 57 de ani, pensionară, nefumătoare, s-a adresat pentru dispnee la efort fizic minim, fatigabilitate cronică marcată, somnolență diurnă, insomnii, somn intrerupt asociat cu sforăit și perioade de apnee, nicturie (2-3 ori/noapte), cefalee matinală și xerostomie, dureri periodice în zona periumbilicală. Din anamnezic: obezitate din tinerețe (100 kg), hipertensivă de 7 ani, de peste 10 ani prezintă dereglări de somn și sforăit zgomotos. Examenul obiectiv evidențiază tegumente uscate, pastozitatea gambelor, acrocianoză ușoară (buze, gambe), obezitate cu IMC=47 kg/m² (m=118 kg, h=154 cm), circumferința gâtului de 43 cm, circumferința abdomenului – 140 cm, hernie ombilicală 3×4 cm, respirație nazală liberă, murmur vezicular diminuat, hemodinamică stabilă (FCC=68/min; TA=130/80 mmHg), scor Mallampati III [1] și 17 puncte pe scala somnolenței diurne Epworth [2].

Radiografia toracelui normală, ECG cu semne de supraîncărcare a ventriculului drept. EcoCG a arătat dilatarea ușoară a ambilor atri (până la 56 mm), cu ventriculul stâng de dimensiuni normale și fracția de ejeție păstrată (50%), ventriculul drept (VD) dilatat mult (46 mm) și hipertensiune pulmonară severă (presiunea sistolică în artera pulmonară – 80 mmHg). SpO₂ în repaus 95%. Spirometric VEMS – 81%; CVF – 80%; VEMS/CVF – 109%, iar gazimetric, pH – 7,43; PaO₂ – 96 mmHg; PaCO₂ – 44 mmHg.

Întrebări:

1. Considerând datele anamnestice și examenul clinic, care sunt cauzele probabile ale hipertensiunii pulmonare?
2. Ce investigații sugerați pentru confirmare?
3. Care tratament este cel mai indicat?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

The rare cause of severe pulmonary hypertension

Victor Botnaru¹, Alexandru Corlăteanu¹,
Victoria Sircu^{1*}, Victoria Jocot¹

¹Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Dr. Victoria Sircu

Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: sircu.victoria@yahoo.com

Female patient, aged 57, retired, non-smoking, presents dyspnea on exertion, at minimal effort, chronic severe fatigue, daytime sleepiness, insomnia, broken sleep associated with snoring and apneas, nocturia (2-3 times/night), morning headaches and xerostomia, periodic pain in the periumbilical region. From history: juvenile obesity (100 kg), hypertensive since the age of 50, presents sleep disturbances and noisy snoring for over 10 years. The physical examination reveals dry skin, mild inferior limbs edema, acrocyanosis (lips, legs), obesity with the BMI=47 kg/m² (m=118 kg, h=154 cm), neck girth – 43 cm, abdominal circumference – 140 cm, umbilical hernia 3×4 cm, free nasal breathing, diminished vesicular sounds, stable hemodynamics (HR=68 bpm; BP=130/80 mmHg), Mallampati III score [1] and 17 points on the Epworth Sleepiness Scale [2].

Chest X-ray was normal, ECG revealed signs of right ventricular strain. The EcoCG revealed slight dilation of both atria (up to 56 mm) with the left ventricle of normal dimensions and preserved ejection fraction (50%), severe right ventricle (RV) dilatation (46 mm) and severe pulmonary hypertension (pulmonary artery systolic pressure 80 mmHg). SpO₂ at rest is 95%. Spirometric and blood gases values are as follows FEV1 – 81%; FVC – 80%; FEV1/FVC – 109%, pH – 7,43; PaO₂ – 96 mmHg; PaCO₂ – 44 mmHg.

Questions:

1. Considering the anamnesic data and the physical examination, which are the probable causes of pulmonary hypertension?
2. What tests do you suggest for confirmation?
3. Which treatment is the most suitable?



Fig. 1 Dispozitiv pentru tratamentul cu presiune pozitivă continuă (CPAP).

Aparatul în mod automat menține presiunea pozitivă continuă în căile aeriene. Acest fapt previne obstrucția căilor aeriene superioare în timpul somnului, funcționând ca o atelă pneumatică respiratorie, având, ca și mecanism, aplicarea, la acest nivel, de aer cu presiune pozitivă. AutoCPAP este un CPAP care are un algoritm propriu, inclus în memoria aparatului și care, pe baza unor informații asupra variațiilor fluxului de aer sau presiunii de la nivelul circuitului format de mască și tubulatură, identifică limitările de flux aerian (hipopneile sau apneile) și crește, progresiv, presiunea până la dispariția acestora, urmând a o scade, progresiv (dar nu la valori mai mici de 4 cm H₂O), în caz că acestea nu mai apar. La autoCPAP, se fixează o presiune de start, minimă (nu mai mica de 4 cm H₂O) și una maximă (sub 20 cm H₂O), între care aparatul menține presiunea utilă, conform algoritmului propriu. Presiunea pozitivă utilă variază de la o noapte la alta sau în cursul aceleiași nopți, în funcție de stadiul somnului. Aparatul autoCPAP are un card propriu de memorie, care înregistrează numărul de apnee, hipopneei reziduale. După descărcarea și citirea datelor cardului, medicul alege presiunea utilă, la care IAH este sub 10 pe oră.

Fig. 1 Device used for the continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

The machine automatically maintains the continuous positive pressure in the airways, which prevents the obstruction of upper airways during the sleep, functioning like a pneumatic respiratory splint, applying, at this level, air with positive pressure. AutoCPAP is a CPAP that has an own algorithm embedded in the memory of the machine and that, based on data about the variations of the airflow or of the pressure at the level of the circuit formed by a mask and tubes, decelerates the limits of airflow, hypopneas or apneas and progressively increases the pressure until they disappear, then progressively decreasing the pressure (not lower than 4 cm H₂O) if they do not appear. A minimal starting pressure is assigned to autoCPAP (not lower than 4 cm H₂O and not higher than 20 cm H₂O) for the device to maintain the optimal pressure according to its own algorithm. The positive pressure varies from one night to another or throughout the same night, depending on the stage of the sleep. AutoCPAP has its own memory card, which records the number of residual apneas and hypopneas. After downloading and analyzing the data from the card, the doctor chooses the pressure at which the AHI <10/hour.

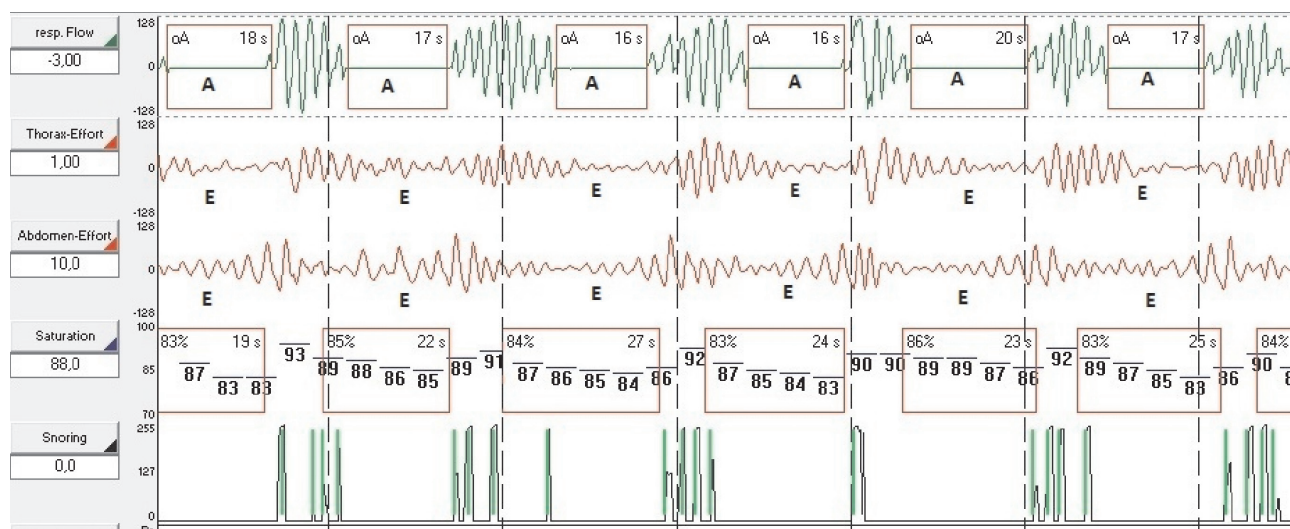


Fig. 2 (a) Înregistrare poligrafică. Consemnate mai multe episoade de sistare a fluxului oro-nazal cu durată peste 10 secunde – apnee (marcate cu A), însoțite de efort respirator prezent (marcate E pe traseul efortului abdominal și al efortului toracic), continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative (SpO₂ sub 84-85%).

Fig. 2 (a) Polygraphic recording. Multiple episodes of oro-nasal airflow cessation are recorded, lasting over 10 seconds – apneas (marked with A), accompanied by respiratory effort (marked with E on the trail of abdominal and thoracic efforts), persisting during the entire period of cessation of the airflow and associated with significant desaturations (SpO₂ below 84-85%).

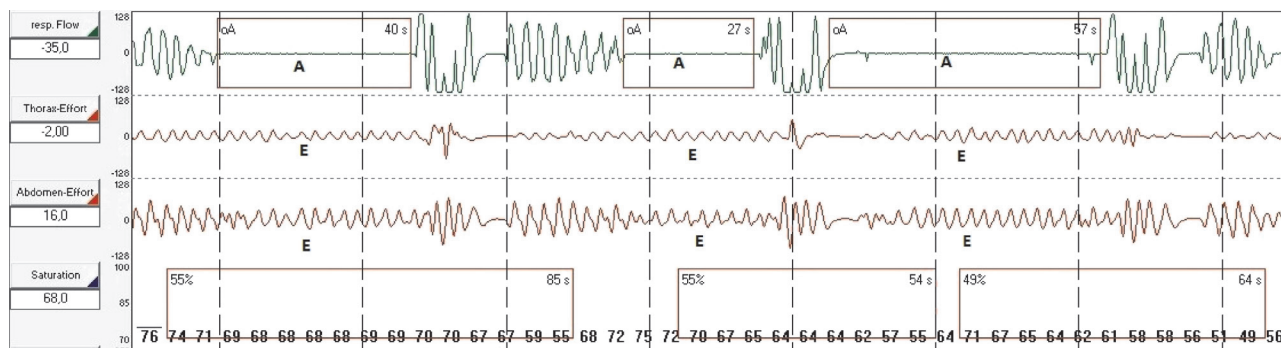


Fig. 2 (b) Înregistrare poligrafică din perioada somnului cu apnei (A) de durată mai mare (27-40-57 secunde), însoțite de efort respirator (E) și asociate cu desaturări foarte semnificative (până la 49%).

Fig. 2 (b) Polygraphic recording during the sleep with longer-lasting (27-40-57 seconds) apneas (A), accompanied by respiratory effort (E), and associated with highly significant desaturations (till 49%).

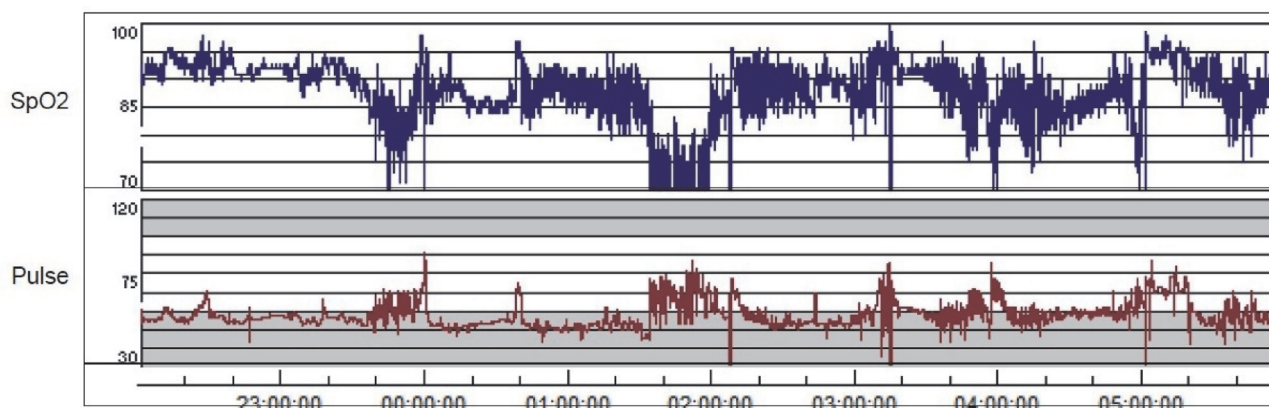


Fig. 3 (a) Traseul puls-oximetrie și frecvență cardiacă din timpul poligrafiei. De notat desaturările intermitente semnificative până la 70%, asociate cu tahicardie 90-100 bătăi pe minut.

Fig. 3 (a) Pulse oximetry and heart rate chart during the polygraphy. Significant intermittent desaturations up to 70%, associated with tachycardia 90-100 bpm, should be noted.

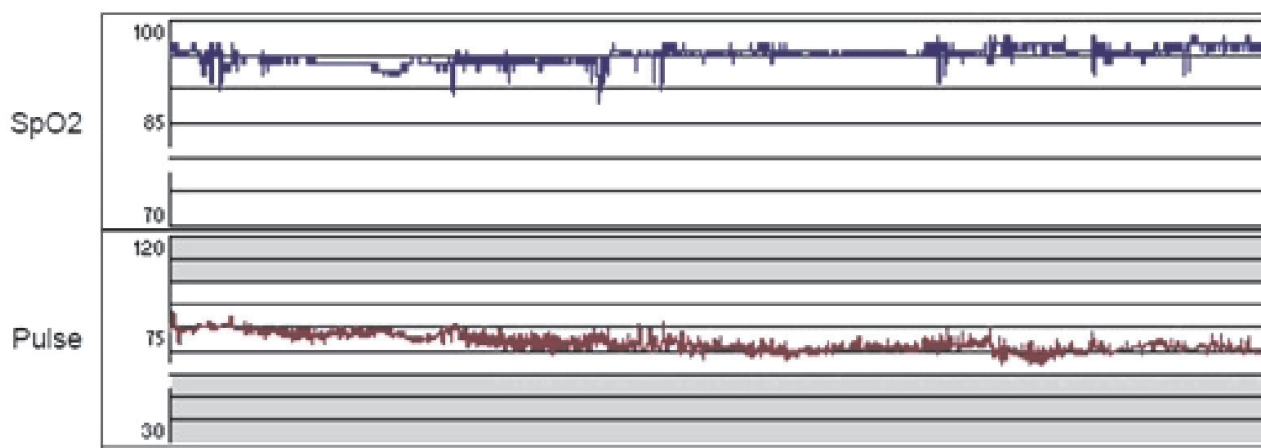


Fig. 3 (b) Traseul puls-oximetrie și frecvență cardiacă în timpul tratamentului cu presiune continuă în căile aeriene (CPAP). De notat saturația normală pe toată durata somnului.

Fig. 3 (b) Pulse oximetry and heart rate chart during the CPAP therapy. The normal saturation throughout the sleep should be noted.

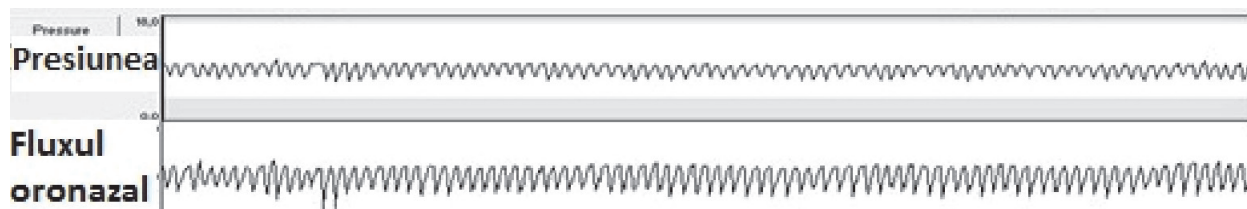


Fig. 4 Traseu din timpul titrării auto-CPAP (de notat normalizarea fluxului oro-nazal). La pacienta prezentată, prin poligrafie respiratorie repetată, a fost titrată o presiune medie de 7,5 cm H₂O (relativ joasă), capabilă să prevină evenimentele obstructive cu o toleranță bună a CPAP terapiei.

Fig. 4 Chart from the auto-CPAP titration (note the normalization of the oro-nasal airflow). At the repeated respiratory polygraphy, an average pressure of 7.5 cm H₂O was titrated (relatively low), capable to prevent obstructive events with a good tolerance of the CPAP therapy.

Răspunsuri:

1. Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică

Prin examenul ecocardiografic s-au exclus șunturile intracardiace congenitale și HTP secundară afecțiunilor inimii stângi, iar testele funcționale respiratorii și radiografia toraceului infirmă afecțiunile pulmonare în calitate de factor etiologic. HTAP idiopatică este o afecțiune foarte rară și, de regulă, debutează la o vârstă mai tânără. Ar mai exista posibilitatea HTAP din hepatopatie oligosimptomatică, boli ale țesutului conjunctiv oculte, infecție HIV, dar cea mai probabilă este hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică (HTPCT), care reprezintă o patologie caracterizată prin remodelare vasculară pulmonară, ca și consecință a trombembolismului arterelor pulmonare mari. Incidența cumulată a HTPCT în primii doi ani după un episod tromboembolic simptomatic a fost raportată a fi cuprinsă în intervalul 0,1-9,0% [3]. Unii pacienți, în mod particular cei cu obstrucție vasculară unilaterală completă, pot avea, în repaus, o hemodinamică pulmonară normală, contrastând cu simptomatologia bolii; se consideră, totuși, că și acești pacienți au HTPCT, iar managementul lor este similar [3].

Sindromul de apnee obstructivă în somn

Pacienta prezintă manifestări evidente ale sindromului de apnee obstructivă în somn (SASO). Pacienții cu SASO frecvent dezvoltă în timpul somnului episoade de creștere a presiunii pulmonare. La pacienții cu SASO, instalarea hipertensiunii pulmonare semnaleză un prognostic nefavorabil, influențând atât mortalitatea, cât și calitatea vieții. Mecanismul patogenetic cel mai probabil al HTP în relație cu SASO este hipoxemia, care induce, reflex, o creștere a presiunii în circulația pulmonară.

De regulă, SASO determină creșteri ușoare/moderate ale presiunii în artera pulmonară, în special, la persoanele fără afecțiuni pulmonare. Modificările sunt mai pronunțate la pacienții cu hipoxemie diurnă (din sindromul obezitate-hipoventilație sau din asocierea cu BPOC).

2. Investigații suplimentare recomandate:

- d-dimerii;
- dopplerografia vaselor membrelor inferioare;
- poligrafia cardio-respiratorie;
- testele pentru excluderea sindromului antifosfolipidic (anticorpi anticardiolipinici IgG și anticoagulantul lupic);
- testele de coagulare (proteina S, proteina C, antitrombina III).

Answers:

1. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

The EcoCG examination excluded congenital cardiac shunts and PHT secondary to left heart diseases, while the pulmonary function tests and the chest X-ray refute pulmonary diseases as an etiologic factor. Idiopathic PAH is a very rare disease and, usually, starts at a younger age. There could also be the chance of PAH due to oligosymptomatic liver disease, occult connective tissue diseases, the HIV infection, but the most probable is the chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), which is a disorder characterized by pulmonary vascular remodeling as a consequence of the thromboembolism of large pulmonary arteries. The cumulative incidence of CTEPH during the first two years following an episode of symptomatic thromboembolism was reported to be within the range 0.1-9.0% [3]. Some patients, particularly those with unilateral complete vascular occlusion, can have normal pulmonary hemodynamics at rest, contrasting with the symptoms of the disease; yet these patients are also considered to have CTEPH, and their management is similar [3].

The syndrome of obstructive sleep apnea

There are obvious manifestations of the obstructive sleep apnea syndrome (OSA) in this case. Patients with OSA present frequent episodes of increase of the pulmonary pressure during their sleep. The development of hypertension in patients with OSA means unfavorable prognosis, influencing both the mortality and the quality of life. The most presumptive pathogenetic mechanism of PHT associated with OSA is hypoxemia, which induces an increase of the pressure in the pulmonary circulation.

Usually, OSA determines slight/mild increases of pulmonary artery pressure, especially in people without pulmonary diseases. The changes are more obvious in patients with daily hypoxemia (from the obesity-hypoventilation syndrome or from associated COPD).

2. Suggested tests for confirmation:

- the d-dimers;
- lower limb vessels Doppler ultrasound;
- cardiorespiratory polygraphy;
- tests for antiphospholipid syndrome (anti-cardiolipin IgG antibodies and lupus anticoagulant);
- coagulation tests (protein S, protein C, antithrombin III).

3. Odată ce un pacient a fost diagnosticat cu SASO, cu un IAH ce depășește 15 evenimente pe oră sau mai mare de 5, dar cu somnolență excesivă diurnă și/sau comorbidități cardiovasculare, are indicația pentru tratamentul cu presiune pozitivă continuă. Terapia constă în utilizarea unui aparat numit CPAP (l. engl. *continuous positive airway pressure*), care furnizează aer cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene printr-un ansamblu de tubulatură și mască (Figura 1).

Comentarii

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică a fost exclusă în baza d-dimerilor negativi, testelor pentru sindromul antifosfolipidic, dopplerografiei normale a vaselor membrului inferior.

La pacienta prezentată, pe traseul poligrafiei respiratorii (Figurile 1a și 1b), au fost înregistrate mai multe episoade de sistare a fluxului oro-nazal, cu durata peste 10 secunde (apnee), însoțite de efort respirator prezent, continuu pe întreaga perioadă de absență a fluxului aerian și asociate cu desaturări semnificative. A fost stabilit diagnosticul de Sindrom de apnee/hipopnee obstructivă în somn, forma severă, cu Index de Apnee Hipopnee (IAH) de 69 pe oră de înregistrare, cu hipoxemie nocturnă severă intermitentă, în strânsă corelație cu evenimentele respiratorii, având un Index de Desaturare (ID) de 61 pe ora de înregistrare. SpO₂ medie nocturnă: 87%; SpO₂ minimă: 49%; SpO₂<90% timp de 4 ore 20 minute.

A fost efectuată titrarea cu aparatul autoCPAP (reglarea presiunii la care sunt suprimate apneile/hipopneile în toate stadiile somnului). S-a obținut o titrare optimă, cu un indice IAH restant de 2,9/oră (Figurile 3 și 4), la o presiune medie de 7,5 cm H₂O. SpO₂ medie nocturnă 94%; SpO₂ minimă: 89%. La evaluarea pacientei la 1 lună de terapie cu CPAP, complianța foarte bună – 100%, cu o medie de utilizare a aparatului de 8 ore 20 minute în 24 de ore. Scala de evaluare a somnolenței Epworth a aratat un scor de 5 puncte. Pacienta a slăbit cu 10 kg.

Majoritatea pacienților cu SASO nu primesc un diagnostic cert și nu sunt tratați la timp [4]. Confirmarea prezenței HTP la pacienții cu SASO este extrem de importantă din mai multe motive: (1) SASO este asociat cu o mortalitate mai mare la pacienții cu HTP față de cei fără HTP; (2) o modalitate specifică de tratament trebuie efectuată în SASO; (3) trebuie să se determine o posibilă coexistență a unei alte etiologii a HTP, care poate necesita o strategie de management diferit.

În cazul pacienților diagnosticați cu HTP, poligrafia cardiorespiratorie/polisomnografia trebuie să reprezinte o etapă obligatorie în evaluare, înainte ca diagnosticul de HTP să fie afirmat. Poligrafia cardiorespiratorie este o metodă simplă, ieftină și puțin laborioasă, folosită pentru diagnosticul SASO, identificând la fel de sigur ca și polisomnografia prezența și caracterul apneilor sau hipopneilor. Se realizează prin înregistrarea continuă, pe durata unei nopți, a fluxului aerian oro-nazal sau nazal, a sforăitului, mișcărilor respiratorii și abdominale, a pulsoximetriei (SpO₂) și alurei ventriculare, a poziției corpului.

Scopul tratamentului SASO este menținerea deschisă a căilor aeriene superioare (CAS) în timpul somnului, suprimarea apneelor, hipopneelor, micro-trezirilor și hipoventilației în toa-

3. Once a patient is diagnosed with OSA, with the AHI of over 15 events per hour or more than 5, but with excessive daytime sleepiness and/or cardiovascular comorbidities, he is suitable for treatment with continuous positive airway pressure (CPAP): a machine is delivering air with continuous positive pressure into the airways through a combination of tubes and a mask (Figure 1).

Comments

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension was excluded based on the negative d-dimers, the tests for the antiphospholipid syndrome, and the normal results of the lower limb vessels Doppler examination.

The patient's respiratory polygraphy (Figures 2a and 2b) shows multiple episodes of oro-nasal airflow cessation, lasting over 10 seconds (apneas), accompanied by respiratory effort, persisting during the entire period of cessation of the airflow and associated with significant desaturations. The diagnosis of Severe Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome was made, with an Apnea Hypopnea Index (AHI) 69/hour of recording, with severe nocturnal intermittent hypoxemia, closely correlated with the respiratory events, with an Oxygen Desaturation Index (ODI) 61/hour of recording. Average nocturnal was SpO₂ – 87%; minimal SpO₂ – 49% and SpO₂<90% – 4 hours 20 minutes.

The patient has undergone titration with the autoCPAP machine (automatic adjusting of pressure at which the apneas/hypopneas are suppressed in all sleep stages). An optimal titration was achieved, with a residual AHI of 2.9/hour (Figures 3 and 4), at an average pressure of 7.5 cm H₂O. Average nocturnal SpO₂ – 94%; minimal SpO₂ – 89%. At the follow-up visit after 1 month of CPAP therapy, according to memory card the patient's compliance is very good – 100%, with an average usage of 8 hours 20 minutes/24 hours. The Epworth Sleepiness Scale showed a score of 5 points. The patient lost 10 kg.

Most of the patients with OSA are not diagnosed correctly and are not treated in time [4]. Confirmation of PHT in patients with OSA is extremely important for many reasons: (1) OSA is associated with a higher mortality in patients with PHT, compared to those without PHT; (2) a specific way of treatment must be established in OSA; (3) a possible coexistence of another etiology of PHT, which may require a different management strategy, must be pointed out. In the case of patients diagnosed with PHT, the cardiorespiratory polygraphy/polisomnography must be a compulsory step in the evaluation, prior to declaring the diagnosis of PHT. The cardiorespiratory polygraphy is a simple, cheap and less laborious method, used for the diagnosis of OSA, identifying just as accurately the presence and the features of apneas and hypopneas. It is achieved by continuous recording, during one night, of the oro-nasal or nasal airflow, snoring, respiratory and abdominal movements, pulse oximetry (SpO₂) and ventricular rate, the body posture.

The purpose of the treatment of OSA is to maintain the upper airway (UA) open during the sleep, to suppress apneas, hypopneas, micro-awakenings and hypoventilation in all the stages of sleep, to stabilize the curve of nocturnal oximetry, and to abolish snoring. The CPAP therapy must last at least

te stadiile somnului, stabilizarea curbei oximetriei nocturne, abolirea sforăitului. Terapia cu CPAP trebuie să fie de minimum 4-6 ore pe noapte pentru a fi eficientă prin reducerea somnolenței, a evenimentelor cardiovasculare și creșterea calității vieții [3].

Există multiple studii care au demonstrat scăderea nivelurilor presiunii pulmonare după inițierea CPAP, dar rezultatele sunt discordante în alte serii de pacienți [5]. Efectele sunt dependente de valorile inițiale ale presiunii în circulația pulmonară, precum și de coexistența inițială a disfuncției diastolice a ventricolului stâng.

4-6 hours per night in order to be efficient in the reduction of sleepiness and cardiovascular events, as well as the improvement of the quality of life [3].

There are many studies that proved the reduction of pulmonary pressure levels after starting CPAP, but the results are inconsistent in other series of patients [5]. The effects depend on the baseline values of pressure in the pulmonary circulation, as well as the initial coexistence of the left ventricular diastolic dysfunction.

Referințe / references

1. Mallampati S., Gatt S., Gugino L., Desai S., Waraksa B., Freiburger D. *et al.* A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*, 1985; 32 (4): 429-34.
2. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 1991; 14 (6): 540-5.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2015.
4. Kholdani C., Fares W., Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulmonary Circulation*, 2015; 5 (2): 220-7.
5. Sun X., Luo J., Xiao Y. Continuous positive airway pressure is associated with a decrease in pulmonary artery pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Respirology*, 2014; 19 (5): 670-4.

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 subsemași au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemași au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

Consimțământul informat

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

Comitetul de Etică

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

Permisuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

Fotografiile cu pacienți identificabili

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

Specificarea medicamentelor și dispozitivelor

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

Formatul fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

Informed consent

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

Ethic Committee

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

Permissions

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

Pictures

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

Drugs and devices specifications

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

Structure of the manuscript

Moldovan Journal of Health Sciences follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at www.strobe-statement.org.

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul www.strobe-statement.org.

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
 - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
 - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
 - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
 - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
 - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
 - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

Note: To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** 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 Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descrie în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

Din pagină nouă:

Rezumatul

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

Cuvintele cheie

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

Înregistrarea trialului clinic

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian Belii¹)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

From new page:

Abstract

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

Key words

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

Registered clinical trial

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

From new page:

Introduction

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

Din pagină nouă:**Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

Material și metode

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

Rezultate

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redactate 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

Folosiți numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

Material and methods

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

Results

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

Discussion

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

Conclusions

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

Abbreviations

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

Declaration of conflict of interests

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

For financial conflicts of interest

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreă organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială conceperii, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acu-

autor (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;

- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

Note: Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

rateța sau integritatea lucrării vor investigate și rezolvate în mod corespunzător.

Notă: Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

Tabelul 1. Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	p
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: * – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

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.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher's exact test.

Legends and notes will be place under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cited the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and place in the right of the figure's number.

Figures' quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permisiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobâletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g.: "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ Web reference

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (italice), urmat de anul, numărul volumului: numărul paginilor (regular). Articolele în curs de publicare citate vor fi menționate cu „***In press***” (italic, bold), după numărul paginilor. Se vor menționa toți autorii articolului.

Ex: „1. 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.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Redactor-șef
tel: +373 79579474
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

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. Belți, Gh. Rojnovanu). 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)

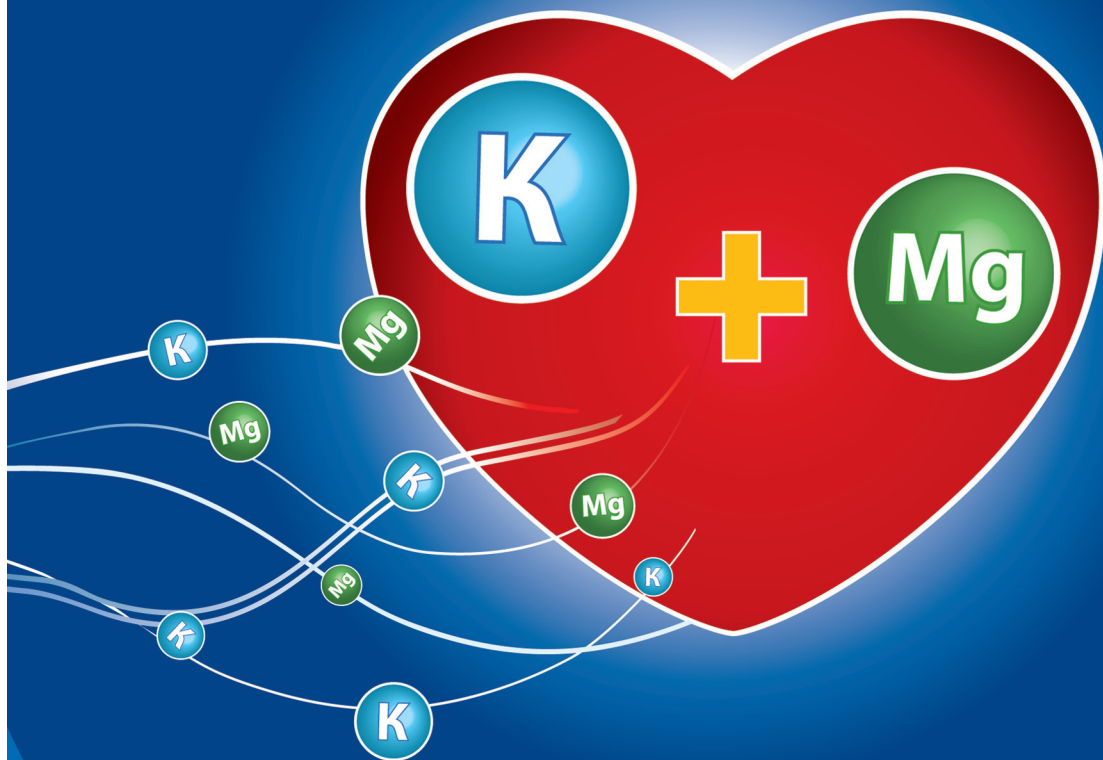
Semnătura autorului

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. ¹
- Suplimentarea cu potasiu scade riscul de accident vascular cerebral cu 40%. ²
- Panangin conține magneziu și potasiu

1. Магний и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ, № 20 2007, 1498-1501
2. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among U.S. men. Circulation. 1998;98:1198-1204, Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. N Engl J Med. 1987;316:235-240



GEDEON RICHTER

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

Nr. 13490 din 23.10.2008

NOU

mertenil[®]
rosuvastatin

Cel mai puternic statin de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

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