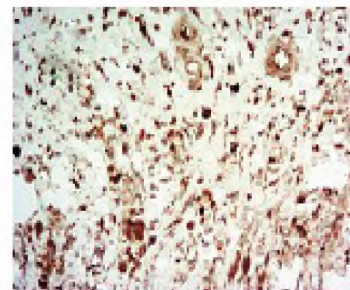
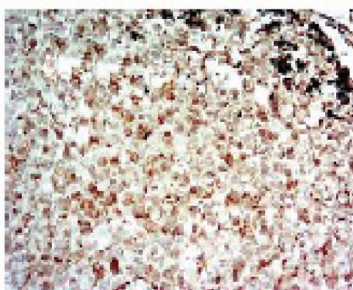
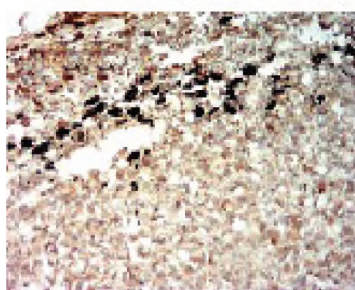
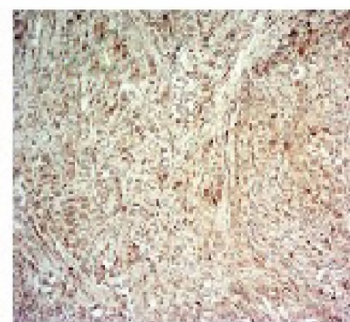
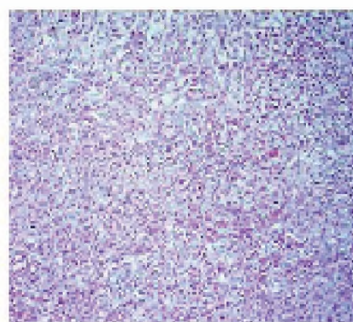
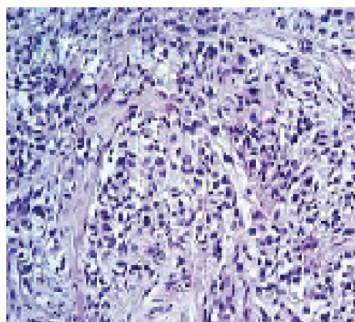


CONTENT HIGHLIGHTS:

Sergiu Matcovschi *et al.*

Pericardial mesothelioma in the elderly: a clinical case and review of the literature



Quamatel

famotidină

Secretul stomacului sănătos!

- ✓ **Tratamentul ulcerului gastric**
- ✓ **Tratamentul ulcerului duodenal**
- ✓ **Profilaxia și tratamentul refluxului gastroesofagian**



DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Quamatel 20 mg, comprimate filmate; Quamatel 40 mg, comprimate filmate; Quamatel 20 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Fiecare comprimat filmat conține famotidină 20 mg sau 40 mg; Fiecare flacon cu pulbere conține famotidină 20 mg. **INDICAȚII TERAPEUTICE:** Ulcer duodenal; ulcer gastric benign; boala de reflux gastro-esofagian; alte maladii însoțite de hipersecreția sucului gastric (de ex., sindromul Zollinger-Ellison); profilaxia recidivelor ulcerose; profilaxia sindromului de aspirație în anestezia generală (sindrom Mendelson). **DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:** Pentru tratamentul ulcerului duodenal acut doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare sau câte 20 mg de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 4-8 săptămâni. La majoritatea pacienților care urmează această schemă de administrare, remisiunea se produce în decurs de 4 săptămâni. În cazul pacienților la care ulcerul nu s-a vindecat complet după 4 săptămâni de tratament, se recomandă continuarea acestuia pe perioada următoarelor 4 săptămâni. În ulcer gastric benign, doza recomandată este de 40 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare, timp de 4-8 săptămâni. Profilaxia recidivelor ulcerose: doza recomandată este de 20 mg famotidină o dată pe zi, seara la culcare. În boala de reflux gastro-esofagian doza recomandată este de 20 mg famotidină de 2 ori pe zi (seara și dimineața) timp de 6-12 săptămâni. Când refluxul gastro-esofagian este asociat cu prezența de inflamații esofagiene, se recomandă 20-40 mg famotidină, timp de 12 săptămâni. Sindromul Zollinger-Ellison La pacienții care nu au fost tratați anterior cu preparate antisecretozii, doza inițială uzuală este de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Apoi dozajul trebuie corejat în funcție de starea clinică a pacientului. La pacienții tratați anterior cu alți antagoniști H₂, Quamatel se poate administra în locul acestora, în doză mai mare decât doza inițială recomandată de 20 mg famotidină fiecare 6 ore. Tratamentul va continua până la ameliorarea simptomelor clinice. În anestezia generală, pentru a preveni sindromul de aspirație Se recomandă 40 mg famotidină, seara înainte de operație sau dimineața, în ziua operației. Quamatel soluție injectabilă se va administra numai intravenos!

Quamatel soluție injectabilă se va administra numai în condiții de staționat la pacienții, care administrarea pe cale orală a preparatelor este imposibilă. Imediat, cum va fi posibil se va trece la administrarea pe cale orală a preparatelor. Doza uzuală constituie câte 20 mg de 2 ori pe zi (fiecare 12 ore), intravenos. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1. A fost observată o sensibilitate încrucișată în această clasă de compuși. Prin urmare, Quamatel nu trebuie administrat la pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la alți antagoniști ai receptorilor H₂. **REAȚII ADVERSE:** Famotidina a fost dovedită a fi în general, bine tolerată. Următoarele reacții adverse au fost raportate foarte rar sau rar, după punerea pe piața de comercializare. În multe cazuri, totuși, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate în terapia cu famotidină. **EFECTE ASUPRA CAPACITĂȚII DE A CONDUCE VEICULE ȘI DE A FOLOSI UTILAJE:** Unii pacienți au prezentat reacții adverse, cum ar fi amețeli și dureri de cap în timp ce luau famotidina. Pacienții trebuie să fie informați că aceștea ar trebui să evite conducerea vehiculelor sau mașinilor de operare sau de a face activități care necesită vigilență prompt în cazul în care prezintă aceste simptome. **PRECAUȚII SPECIALE:** Fără cerințe speciale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu regulamentele locale. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală. **DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** Gedeon Richter PLC, Gyomrői út 19-21, 1103 Budapest Ungaria. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** Martie 2018

Certificate Nr. 24413; 24414; 24415 din 26.03.2018.

„Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente”.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

SUMAR

CONTENT

ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES	
Simion Levco, Serghei Șandru, Dumitru Șcerbatiuc		Simion Levco, Serghei Sandru, Dumitru Scerbatiuc	
Terapia lichidiană preoperatorie cu soluții cristaloide în cazul pacienților cu flegmon al planșeului bucal: studiu prospectiv, randomizat, experimental	4	Perioperative fluid therapy with crystalloid solutions in patients with Ludwig's angina: prospective, randomized, experimental study	
Sergiu Cîrlan		Sergiu Cirlan	
Pierderile generale umane și sanitare în conflictul militar contemporan	13	General human and health loses in the contemporary military conflict	
Valentina Trifan, Larisa Spinei, Elena Stepco, Oleg Solomon, Daniela Trifan		Valentina Trifan, Larisa Spinei, Elena Stepco, Oleg Solomon, Daniela Trifan	
Profilul impactului medico-social la copii cu anomalii dento-maxilare asupra calității vieții	20	Profile of medical-social impacts in children with dento-maxillary abnormalities on the quality of life	
Zinovia Zorina		Zinovia Zorina	
Variabilitatea individuală a bifurcației arterei brahiale	30	Individual variability of the brachial artery bifurcation	
ARTICOLE DE SINTEZĂ		REVIEW ARTICLES	
Diana Mitriuc		Diana Mitriuc	
Tombofilia în sarcină: sinteză de literatură	38	Thrombophilia in pregnancy: a narrative review	
ESEU		ESSAY	
Viorel Cojocaru		Viorel Cojocaru	
Consilierea spirituală a deținuților în îngrijire paliativă: studiu bioetic	53	Spiritual counseling of detainees in palliative care: bioethical study	
PREZENTARE DE CAZ		CASE REPORT	
Sergiu Matcovschi, Andrei Munteanu, Tatiana Dumitraș, Alexandr Masliucov, Nelea Draguța, Grigore Dumitraș, Iuliana Romaniuc, Ana Popa, Natalia Caproș		Sergiu Matcovschi, Andrei Munteanu, Tatiana Dumitras, Alexandr Masliucov, Nelea Draguta, Grigore Dumitras, Iuliana Romaniuc, Ana Popa, Natalia Capros	
Mezoteliomul pericardial la vârstnic: caz clinic și revista literaturii	61	Pericardial mesothelioma in the elderly: a clinical case and review of the literature	
RECENZIE DE CARTE		BOOK REVIEW	
Adriana Albu		Adriana Albu	
Serghei Cebanu. Sănătatea sportivilor juniori: factorii de risc și măsuri de prevenție (monografie)	70	Serghei Cebanu. Health status of junior athletes: risk factors and preventive measures (monograph)	

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 Belți, dr. hab. șt. med.,
profesor universitar

Colectivul redacției:
Liviu Belți, redactor stilist
de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de
limbă engleză
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

Redactor-in-chief:
Adrian Belți, PhD, university
professor

Editorial staff:
Viorica Cazac, English redactor
Liviu Belți, Romanian redactor
Iana Burmistr, English
redactor, freelancer

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

Editat: Tipografia „Sirius”
Tiraj: 200 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției
cu nr. 250 din 01 august 2014
**Categoria B (hotărârea comună
a CSSDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)**
Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



Editorial board

HONORARY MEMBERS

Ababii Ion, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)
Ghidirim Gheorghe, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)
Gudumac Eva, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

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

Bendelic Eugen, PhD, university professor
Bețiu Mircea, PhD, associate professor
Botnaru Victor, PhD, university professor
Branște Tudor, PhD, associate professor
Cernețchi Olga, PhD, university professor
Chihai Jana, PhD, associate professor
Ciobanu Gheorghe, PhD, university professor
Ciolac Dumitru, MD
Ciubararu Anatol, PhD, university professor
Codreanu Igor, PhD
Corlățenu Alexandru, PhD, associate professor
Curocichin Ghenadie, PhD, university professor
Dumbrăveanu Ion, PhD, associate professor
Dumitru Chesov, PhD, associate professor
Fulga Veaceslav, PhD, associate professor
Gavriliuc Mihai, PhD, university professor
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 Evghenii, PhD, university professor
Holban Tiberiu, PhD, university professor
Lozan Oleg, PhD, MPH, university professor
Melnic Eugen, PhD, university professor
Mișin Igor, PhD, university professor
Munteanu Oxana, PhD, associate professor
Nacu Viorel, PhD, university professor
Popovici Mihai, PhD, university professor, academician of ASM
Prisacari Viorel, PhD, university professor, academician of ASM
Rojnoveanu Gheorghe, PhD, university professor
Rotaru Natalia, PhD, university professor
Safta Vladimir, PhD, university professor
Șaptefrați Lilian, PhD, university professor
Suharschi Ilie, PhD, associate professor

Tagadiuc Olga, PhD, university professor
Todiraș Mihail, PhD, university professor
Topalo Valentin, PhD, university professor
Țurcan Svetlana, PhD, university professor
Vovc Victor, PhD, university professor

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Acalovschi Iurie, PhD, university professor (Iuliu Hatieganu University of
Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania)
Beuran Mircea, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine
and Pharmacy, Bucharest, Romania)
Beydon Laurent, PhD, university professor (Faculty of Medicine, Angers
University, Angers, France)
Brull Sorin, PhD, university professor (Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA)
Cebotari Serghei, PhD, researcher (Hanover Medical School, Hanover, Germany)
Dmytriiev Dmytro, PhD, university professor (N. I. Pirogov, National Medical
University, Vinnitsa, Ukraine)
Kostin Sawa, PhD, university professor (Max Planck Institute for Heart and Lung
Research, Giessen, Germany)
Grigoraș Ioana, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine
and Pharmacy, Iasi, Romania)
Gurman Gabriel, PhD, professor emeritus (Ben Gurion University of the Negev,
Beer Sheva, Israel)
Lebedinsky Konstantin, PhD, university professor (Medical Academy of
Postgraduate Studies, Sankt Petersburg, Russia)
Popa Florian, PhD, university professor (Carol Davila University of Medicine and
Pharmacy, Bucharest, Romania)
Raica Marius, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine and
Pharmacy, Timisoara, Romania)
Săndesc Dorel, PhD, university professor (Victor Babes University of Medicine
and Pharmacy, Timisoara, Romania)
Tărcoveanu Eugen, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of
Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania)
Tinică Grigore, PhD, university professor (Grigore T. Popa University of Medicine
and Pharmacy, Iasi, Romania)
Toma Vasilovski Ian, PhD, university professor (George Washington University
Medical Center, Washington, USA)
Varrasi Justino, PhD, university professor, (Paolo Proccacci Foundation Rome, Italy)
Zaporozhan Valery, PhD, university professor, academician (Odessa National
University of Medicine, Odessa, Ukraine)



ARTICOL DE CERCETARE

Terapia lichidiană preoperatorie cu soluții cristaloide în cazul pacienților cu flegmon al planșului bucal: studiu prospectiv, randomizat, experimental

Simion Levco^{1*}, Serghei Șandru^{2†}, Dumitru Șcerbatiuc^{1†}

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

²Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data trimiterii manuscrisului: 20.06.2019

Data acceptării spre publicare: 20.09.2019

Autor corespondent:

Simion Levco, asistent universitar

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: simion.levco@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Deocamdată, nu se cunoaște cu exactitate ce volum de soluție trebuie introdus intravenos preoperator, pentru a facilita intubarea, în cazul pacienților cu flegmon al planșului bucal.

Ipoteza de cercetare

Volumul de perfuzie intravenoasă cu soluții cristaloide, administrate preoperator pacienților cu flegmon al planșului bucal, este sau nu asociat cu rata mai înaltă de traheostomii.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că momentul optim pentru intubarea traheei la pacienții cu flegmon al planșului bucal este imediat după administrarea a 5 ml/kg de soluții cristaloide, pe parcursul a 20-30 minute de la inițierea terapiei lichidiene.

Rezumat

Introducere. Terapia lichidiană este indicată atât pentru refacerea volemiei, corectarea dezechilibrului acido-bazic și ionic, în cazul deshidratării pacienților cu procese inflamatorii, cât și pentru profilaxia perturbărilor hidrice pe parcursul anesteziei și al intervențiilor chirurgicale. Flegmonul

RESEARCH ARTICLE

Perioperative fluid therapy with crystalloid solutions in patients with Ludwig's angina: prospective, randomized, experimental study

Simion Levco^{1*}, Serghei Sandru^{2†}, Dumitru Șcerbatiuc^{1†}

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

²Chair of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.06.2019

Accepted for publication on: 20.09.2019

Corresponding author:

Simion Levco, university assistant

Chair of oro-maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan” Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: simion.levco@usmf.md

What is not known yet, about the topic

Meanwhile, it is not known exactly how much perioperative intravenous solution should be given to patients with Ludwig's angina, to facilitate intubation.

Research hypothesis

The amount of crystalloid intravenous solutions, administered preoperatively to patients with Ludwig's angina, is or is not associated with higher incidence of tracheostomies.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been proved, that the optimal time for tracheal intubation in patients with Ludwig's angina is immediately after administering 5 ml/kg of crystalloid solutions, over 20-30 minutes, since the intravenous fluid therapy has started.

Abstract

Introduction. Fluid therapy is indicated both in the treatment of hypovolemia and electrolyte or acid-base disorders, due to dehydration of patients, suffering from inflammatory processes, as well as to prevent fluid disturbances during anesthesia and surgical interventions. Ludwig's angina is a rap-

planșeului bucal este o celulită progresivă a planșeului bucal. În această patologie, protejarea căilor aeriene este o condiție esențială.

Material și metode. Studiul s-a desfășurat în cadrul Institutului de Medicină Urgentă, Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan” și Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”. În studiu au fost incluși 24 de pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 74 de ani. Perioada de studiu – noiembrie 2016 – august 2018. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi de studiu (1) lotul restrictiv – pacienților li s-au perfuzat intravenos, înainte de anestezie, 5 ml/kg fluide cristaloid, pe parcursul a 20-30 de minute; (2) lotul liberal – pacienților li s-au perfuzat intravenos, înainte de anestezie, 30 ml/kg fluide cristaloid, pe parcursul a 2-3 ore.

Rezultate. La pacienții din lotul restrictiv (5 ml/kg, 20-30 min), gradul de deschidere al gurii nu se modifică ($1,9 \pm 0,9$ cm). La pacienții din lotul liberal (30 ml/kg), gradul de deschidere al gurii s-a micșorat cu $1,5 \pm 0,7$ cm. Din lotul restrictiv, 11 pacienți au putut fi intubați, iar un pacient a necesitat traheotomie. Din lotul liberal, au fost intubați 8, iar 4 pacienți au necesitat traheotomie. După perfuzie, modificările locale, identificate doar în lotul liberal, au fost de 0,4 cm la deschiderea gurii și de $8,1 \text{ cm}^2$ la aria edemului.

Concluzii. Pentru facilitarea intubării traheei bolnavilor cu flegmon al planșeului bucal și pentru a minimaliza riscul necesității efectuării unei intervenții chirurgicale suplimentare, se recomandă intubarea traheei imediat după administrarea intravenoasă a 5 ml/kg de soluții cristaloid, pe parcursul a 20-30 de minute. Respectând nivelul minim necesar de hidratare a pacienților cu flegmon al planșeului bucal, putem scurta atât timpul de la internare până la intervenție, cât și timpul operator.

Cuvinte cheie: intubare, flegmonul planșeului bucal, traheotomie, soluții cristaloid.

Introducere

Flegmonul planșeului bucal este o urgență vitală. Netratat, pacienții decedază din cauza sepsisului sau din cauza obstrucției căilor aeriene. Tratamentul este strict chirurgical, acompaniat de antibioticoterapie, repleție volemică și alte tratamente de suport vital, în condiții de terapie intensivă [1, 2]. Unul din aspectele mai rar abordate este posibilitatea de asigurare a permeabilității căilor aeriene. În multe cazuri, intubarea cu laringoscopul este imposibilă. Traheostomia este o altă extremă. Între aceste extreme, există numeroase tehnici, dispozitive și algoritmi de abordare a căilor aeriene dificile, însă, practic, niciuna dintre ele nu abordează pacientul cu flegmon al planșeului bucal. Toate tehnicile alternative de intubare a traheei necesită condiții minime de vizibilitate, indiferent că se utilizează fibroscopul, bronhoscopul, videolaringoscopul sau alte dispozitive.

Având în vedere faptul că țesuturile adiacente sunt edemate și foarte labile în sensul volumului, care poate obstrucționa în orice moment calea aeriană până la asfizie. Presupu-

șidly progressive cellulitis of the mouth floor. The protection of the airways is essential in this condition.

Material and methods. The study was conducted within the Institute of Emergency Medicine, at Chair of oro-maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan” and Chair of anesthesiology and intensive care no. 1 “Valeriu Ghereg”. The study included 24 patients, aged between 18 and 74 years. The study was conducted in November 2016 – August 2018. Patients were divided into 2 study groups (1) the restrictive group – patients were given 5 ml/kg crystalloid fluids intravenous before anesthesia, over 20-30 minutes; (2) the liberal group – patients were given 30 ml/kg crystalloid fluids intravenous before anesthesia, over 2-3 hours.

Results. In patients in the restrictive group (5 ml/kg, 20-30 min), the degree of opening of the mouth does not change (1.9 ± 0.9 cm). In patients in the liberal group (30 ml/kg), the degree of opening of the mouth decreased by 1.5 ± 0.7 cm. From the restrictive group, 11 patients could be intubated, and one patient required a tracheostomy. Of the liberal group, 8 were intubated and 4 patients required a tracheotomy. After infusion, local changes, identified only in the liberal group, were 0.4 cm at the opening of the mouth and 8.1 cm^2 at the area of edema.

Conclusions. In order to facilitate the tracheal intubation of patients with Ludwig’s angina and to minimize the risk for subsequent surgery, is recommended an immediate tracheal intubation after administration of 5 ml/kg crystalloid solutions intravenous, over 20-30 minutes. Since the regulation of the volemic depletion has started. By respecting the minimum required hydration level in patients with Ludwig’s angina, we can reduce both the period of hospital admission to surgical intervention and the operating time.

Keywords: intubation, Ludwig’s angina, tracheostomy, crystalloid solutions.

Introduction

Ludwig’s angina is a life-threatening emergency. If left untreated, patients might die from sepsis or airway obstruction. The treatment is only a surgical one, followed by antibiotic therapy, volemic repletion and other life supporting treatments within intensive care units [1, 2]. One of the less studied issues is the possibility of providing airway permeability. In many cases, endotracheal intubation via direct laryngoscopy may be impossible. Tracheostomy is another extreme surgical procedure. Between these extremes, there is a series of techniques, devices and algorithms relating to difficult airway flow, but almost none of them refer to patients with Ludwig’s angina. All the alternative tracheal intubation techniques require minimum visibility conditions, regardless of the used device – microscope, bronchoscope, video laryngoscope and others.

Considering that, the adjacent tissues are swollen and very labile in terms of volume, a fact that might cause obstruction of the airways or even asphyxia at any time, we assume that

nem că și regimurile de corecție volemică preoperatorie pot influența atât condițiile de securizare a căilor aeriene, cât și prognosticul vital (evitarea asfexiei, hipoxemiei, hipercapniei etc.).

Pe fundal de edem, se tulbură relația Frank-Starling de schimb de apă și ioni dintre microcirculație și interstițiu, cu atât mai mult, cu cât această zonă este extrem de vascularizată.

În final, ne-am propus să evaluăm, într-un mini-studiu comparativ, impactul asupra condițiilor locale, dar și eșecul intubării, cu conversie la traheostomie, a 2 regimuri de repleție volemică preoperatorie: regimul restrictiv și regimul liberal.

Patologia a fost cel mai bine descrisă abia în anul 1836, de Wilhelm Friedrich von Ludwig [3], ca fiind o afecțiune inflamatorie bilaterală a planșeului bucal. Ludwig a avut ca obiect de studiu 5 pacienți la care se dezvoltă „indurație gangrenoasă a țesutului gâtului, care avansează în implicarea țesutului ce acoperă mușchii mici dintre laringe și planșeul bucal”. Autorul nota în studiul său o răspândire rapidă a inflamației, cu obstrucție a căilor aeriene, rezultând o rată a mortalității de 60%. Termenul de *angina lui Ludwig* (*angina* provine din latinescul *angina*, ceea ce înseamnă sufocare, iar *Ludwig* – în cinstea celui care a descris-o pentru prima dată), introdus în 1837, îi aparține lui Camerer. De-a lungul timpului s-a încercat popularizarea, fără succes, însă, a altor denumiri ale acestei patologii – *morbus strangulatorius*, *angina maligna*, *Garrottillo*, în versiune spaniolă [1, 4, 5].

În era preantibiotică, 50 la sută din pacienții cu această patologie decedau. Astăzi, rata mortalității este sub 10%. Mult timp s-a considerat că sepsisul era cauza deceselor. Mult mai târziu avea să se demonstreze că, de fapt, obstrucția mecanică a căilor respiratorii provoacă asfexierea urmată de deces. În 1942, Taffel și Harvey au avut succes în reducerea mortalității până la 2%, când au reușit să stabilească în timp util diagnosticul și au insistat asupra unui tratament chirurgical agresiv, prin efectuarea unor incizii largi sublingual și submandibular, care au permis fixarea bazei limbii într-o poziție antero-inferioară, îndepărtând astfel pericolul asfexierii [6].

Flegmonul difuz al planșeului bucal reprezintă mai puțin de un procent în toate patologiiile chirurgiei OMF. În cazul în care patologia nu este tratată, pacienții decedează în 100% din cazuri [7]. Cu un plan de tratament bine stabilit, riscul decesului în prezent este de 5% [8]. Extracțiile dentare au fost raportate ca un factor causal în 90% din cazuri. În 70-80% din cazuri, sunt incriminați dinții 7 și 8 inferiori. Cel mai des patologia aceasta apare la bărbații cu vârste cuprinse între 20-60 de ani [8]. Mai mult de 50% prezintă o dezvoltare polimicrobiană [9].

Morbiditatea preoperatorie poate fi legată și de lichidele administrate, atât calitativ, cât și cantitativ. Asigurarea normovolemiei este esențială, dar greu de realizat. Atât excesul de lichide, cât și o cantitate insuficientă, sunt la fel de nocive. Terapia lichidiană este indicată pentru refacerea volemiei, în cazul dehidratărilor și a hemoragiilor, pentru corectarea dezechilibrului acido-bazic și ionic, dar și pentru profilaxia perturbărilor hidrice pe durata anesteziei și a intervențiilor chirurgicale [10].

preoperative volume correction regimen, might influence both airway safety conditions and vital prognosis (in order to avoid asphyxia, hypoxemia, hypercapnia etc.).

The underlying edema leads to a disturbance in the Frank-Starling relationship of water and ion exchange between microcirculation and interstitial flow, especially due to an extreme vascularization of this area.

Finally, this comparative study aims to assess the impact on local conditions, as well as intubation failures, with conversion to tracheostomy and 2 regimens of preoperative volemic repletion: the restrictive and liberal regimen.

In 1836, Wilhelm Friedrich von Ludwig was the first who best described this pathology as being a bilateral inflammatory disorder of the mouth floor [3]. Ludwig conducted a study on 5 patients, who were developing “gangrenous induration of the neck tissue, which was involving the tissues that cover the small muscles between the larynx and the buccal floor”. The author observed a rapid spread of inflammation, obstruction of the airways, resulting in a 60% mortality rate. The term *Ludwig's angina* (*angina* comes from the Latin word *angina*, which means choking, and Ludwig, in honor of the researcher who first described it), was introduced in 1837, by Camerer. Over the time, there were unsuccessful attempts to name this pathology otherwise – *morbus strangulatorius*, *angina maligna*, *Garrottillo*, a Spanish version [1, 4, 5].

The studies in the pre-antibiotic era, showed that the mortality rate was 50 per hundred among patients, whereas today, it is below 10%. It has long been considered that sepsis was the cause of patient's death. Much later, it would be proven that, in fact, mechanical obstruction of the airflow causes asphyxia followed by death. In 1942, Taffel and Harvey were successful in reducing mortality up to 2%, when they managed to establish a timely diagnosis and insisted on the aggressive surgical treatment, by performing large sublingual and submandibular incisions, which allowed placing the root of the tongue in an anterior inferior position, thus avoiding the risk of asphyxia [6].

Diffuse Ludwig's angina accounts for less than one percent of all the diseases of oral-maxillofacial surgery. If left untreated, the mortality rate is 100% among these patients [7]. Currently, a well-planned treatment might lower the risk of death to 5% [8]. Dental extractions have been reported as a causative factor in 90% of cases. In 70-80% of cases, the 7 and 8 lower teeth are involved. The disease commonly occurs in men aged between 20-60 years [8]. More than 50% develop a polymicrobial infection [9].

Preoperative morbidity may also be related to both qualitative and quantitative fluid administration. Normovolemia is essential to be restored, although difficult to carry out. Both excess fluid and insufficient amount are equally harmful. Fluid therapy is indicated for volume depletion, in cases of dehydration and blood loss, as well as to correct electrolyte or acid-base disorders, in order to prevent fluid disturbances during anesthesia and surgical intervention [10].

Airway protection is a prerequisite for a successful outcome. If patients are at risk of asphyxia, airway permeability is provided [11]. Intubation is almost impossible in patients

Protejarea căilor aeriene este o condiție primordială. Dacă pacienții prezintă un risc de asfizie, se asigură permeabilitatea căilor aeriene [11]. Intubarea este aproape imposibilă în cazul pacienților care, din cauza edemului laringian sever, prezintă deplasarea limbii spre palat și trismus [12, 13].

În aceste circumstanțe, traheostomia nu este recomandabilă, deoarece inciziile țesuturilor la acest nivel pot duce la răspândirea supurației spre mediastin. Traheostomia este indicată atunci când intubarea cu ajutorul bronhoscopului este imposibilă [14]. Deseori, traheostomia timpurie poate fi opțiunea cea mai sigură pentru prevenirea obturației căilor respiratorii. Dacă pacientul prezintă semne de edem laringian precum dispneea, traheostomia se va efectua la nivelul cel mai inferior posibil, cât mai departe de procesul inflamator – în regim de urgență, pentru a-i salva viața [14].

Printre dezavantajele traheostomiei pot fi enumerate reperetele greu observabile din cauza edemului masiv și formațiunile anatomice, distopate din cauza edemului, infecția răspândită din cauza inciziei suplimentare. Procesul inflamator, fiind chiar în zona traheostomiei, poate pătrunde prin plaga respectivă, provocând pneumonie. Stenoza traheală a fost observată în 25 până la 50% din cazuri la pacienții cu traheostomie [15]. Intubarea nazală poate duce la hemoragie și ruperea abcesului [16].

Material și metode

Design-ul studiului

Studiul este de tip prospectiv, experimental, randomizat. Eșantionarea aleatorie, simplă. Randomizarea a fost efectuată prin metoda plicurilor. Rata de alocare a fost de 1:1. Aviz pozitiv din partea Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces verbal nr. 9 din 14.11.2016. Înainte de înrolare, fiecare pacient a semnat acordul informat. Studiul s-a desfășurat în perioada noiembrie 2016 – august 2018.

Participanții

Studiul a fost realizat la Institutul de Medicină Urgentă, Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală „Arsenie Guțan” și la Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”. În studiu au fost incluși 24 pacienți, cu vârste între 18 și 74 de ani. Pacienții au fost împărțiți în 2 loturi de studiu:

- lotul restrictiv – pacienților li s-a perfuzat intravenos, înainte de anestezie, 5 ml/kg de fluide cristaloide, pe parcursul a 20-30 de minute [17].
- lotul liberal – pacienților li s-a perfuzat intravenos, înainte de anestezie, 30 ml/kg de fluide cristaloide, pe parcursul a 2-3 ore [18].

Criterii de includere în studiu:

- pacienți adulți, cu vârsta egală sau mai mare de 18 ani;
- semnarea acordului informat de înrolare în studiu;
- pacienți cu diagnosticul de flegmon al planșeului bucal.

Criterii de excludere din studiu:

- femeile gravide (pentru evitarea răsfrângerii consecințelor asupra fătului);
- pacienții cu tumori (tabloul clinic al suprainfectărilor tumorale diferă de tabloul clinic clasic);

who, due to severe laryngeal edema, show a displaced tongue to the palate and trismus [12, 13].

Under these circumstances, tracheostomy is not recommended, since the incisions on the tissues at this level might cause a suppurative infection to the mediastinum. Tracheostomy is indicated when intubation with a bronchoscope is impossible [14]. Early tracheostomy may often turn out to be the safest option to prevent airway obstruction. If the patients exhibit signs of laryngeal edema such as dyspnoea, then tracheostomy should be performed at the lowest possible level and, as far as possible, from the site of inflammatory activity, in order to save the patient's life [14].

The disadvantages of the tracheostomy include a list of difficult to observe landmarks as a result of massive edema and distorted anatomical formations due to swelling, as well as the spread of infection due to additional incisions. Tracheostomy is carried out just at the site where the inflammatory process occurs, thus the latter can penetrate through the wound and cause pneumonia. Tracheal stenosis has been observed in 25 to 50% of cases in patients with tracheostomy [15]. Bleeding and rupture of the abscess may occur due to nasal intubation [16].

Material and methods

Study design

This is a prospective, experimental and randomized study. Random, simple sampling. Randomization was performed by the envelope method. The allocation rate was 1:1. The study was based on the positive opinion of the Research Ethics Committee of the Nicolae Testemitanu SUMPH, protocol no. 9, dated from 14.11. 2016. Prior to enrollment, each patient signed the informed consent. The study ran during November 2016 – August 2018.

Participants

The study was conducted within the Institute of Emergency Medicine, at the Chair of oro-maxillofacial surgery and oral implantology “Arsenie Gutan” and the Chair of anesthesiology and intensive care no. 1 “Valeriu Ghereg”. The study included 24 patients, aged between 18 and 74 years.

Patients were divided into 2 study groups:

- restrictive group – patients were given 5 ml/kg crystalloid fluids intravenous over 20-30 minutes, before the anesthesia [17].
- the liberal group – patients were given 30 ml/kg crystalloid fluid intravenous, over 2-3 hours, before anesthesia [18].

Criteria for study inclusion:

- adult patients, aged 18 or greater;
- the signed informed consent, for being enrolled in the study;
- patients diagnosed with Ludwig's angina.

Exclusion study criteria:

- pregnant women (to avoid any consequences on the fetus);
- patients with tumors (the clinical features of tumor infection differs from the classic clinical presentation);

- bolnavii care suferă de diabet zaharat (extravazarea în interstițiu poate fi mai intensă);
- bolnavii care prezintă patologii de coagulare (extravazarea în interstițiu poate fi mai intensă);
- pacienții cu ciroză hepatică (în cazul apariției unor decompensări este necesar de schimbat tactica de tratament);
- pacienții cu complicații ale osteomielitelor (evoluția acestor pacienți este diferită de evoluția patologiei clasice);
- pacienții în cazul cărora procesul inflamator a progresat în afara limitelor planșeului bucal (în asemenea situații, se va reveni asupra diagnosticului).

În prezența echipei de anesteziologi și chirurghi oro-maxilo-faciali, după două tentative de intubare traheală nereușită cu fibrobronhoscopul, s-a recurs la traheostomie.

Descrierea procedurii de traheostomie

După anestezia locală, s-a efectuat o incizie de 6 cm de la cartilajul tiroid, urmată de dilatarea plăgii pe linia mediană, cu incizarea istmului glandei tiroide. La vizualizarea peretelui anterior al traheei, s-a introdus în trahee 0,5 ml de sol. *Dicaină* de 2%. Incizia în traheostomia medie se efectuează între inelele 3-4. În orificiul format, s-a introdus tubul traheostomic. Marginile plăgii tegumentare au fost suturate.

Descrierea intervenției chirurgicale de drenare a flegmonului

Aceasta a constat dintr-o incizie unică, de la un gonion la altul al mandibulei, interesând toate planurile anatomice până sub mucoasa planșeului bucal. Prin această incizie se pătrunde în spațiile submandibulare bilateral, submentonier și la rădăcina limbii. În cazul prezenței țesuturilor necrotice, acestea se înlătură. Drenajul se asigură cu ajutorul tuburilor de cauciuc ciuruite, câte o pereche pentru fiecare spațiu.

Metodele de calculare a ariei edemului și a gradului de deschidere al gurii

Pentru determinarea ariei edemului, a fost marcată zona edemațiată, s-au trasat linii paralele în interiorul limitelor, împărțind zona în triunghiuri, dreptunghiuri și pătrate, astfel simplificând calcularea ariei unei suprafețe neregulate. Au fost utilizate formulele de calculare a ariei pentru dreptunghi și pentru triunghi, sumând rezultatele obținute pentru a afla aria edemului.

Aria dreptunghiului:

$$A = L \times l$$

unde A – aria, L – latura mare, l – latura mică.

Calcularea ariei triunghiului:

$$A = \frac{b \times h}{2}$$

unde A – aria, b – baza triunghiului, h – înălțimea triunghiului.

Gradul de deschidere a gurii a fost calculat în centimetri, de la marginea incizală a incisivilor centrali de pe arcada superioară, până la marginea incizală a incisivilor centrali de pe arcada inferioară, la deschiderea forțată a gurii, fără a interveni din exterior asupra sistemului stomatognat. Cotarea preoperatorie a dificultății căilor aeriene a fost efectuată prin prisma scorului Mallampati din cauza edemului adiacent sever, care distorsionează tabloul.

- patients diagnosed with diabetes (more severe extravasation into interstitial space);
- patients with coagulation disorders (more severe extravasation into the interstitial space);
- patients with liver cirrhosis (in case of decompensated cirrhosis, the treatment approach should be changed);
- patients with complications of osteomyelitis (the disease evolution in these patients differs from the evolution of a classical disorder);
- patients in whom the inflammation has spread beyond the limits of the oral floor (in these cases, the diagnosis should be reconsidered);

In the presence of the team of anesthesiologists and oro-maxillofacial surgeons, after two attempts of failed intubation with the fibrobronchoscope, was used a tracheostomy.

The tracheostomy procedure

Under local anesthesia, a 6 cm incision is made at the thyroid cartilage, then the wound is widened on the midline, followed by an incision of the isthmus of the thyroid gland. While viewing the anterior tracheal wall, 0.5 ml of 2% *Dicaine* solution is introduced into the trachea. In milder tracheostomy a transverse incision is made between the third and fourth tracheal rings; the endotracheal tube is inserted into the orifice, the wound edges are sutured.

The description of surgical drainage of phlegmon

The surgical drainage is carried out via a single incision, from one mandible gonion to another, involving all the anatomical planes from up to down the mucosa of the oral floor, then penetrating bilaterally into the submandibular, submental and sublingual spaces. If necrotic tissues are present, these are removed. Drainage is provided via a set of rubber suction tubes, one pair for each space.

Techniques for determining the area of edema and the degree of mouth opening

In order to measure the edema area, the edematous area was marked, by tracing parallel lines within the boundaries and dividing the area into triangles, rectangles and squares, thus simplifying irregular surface area calculation. There were used formulas for measuring the rectangle and triangle areas, then summing up the obtained results in order to find out the entire edema area.

Rectangle area formula:

$$A = L \times l$$

where A – area, L – the larger side, l – the smaller side.

Triangle area formula:

$$A = \frac{b \times h}{2}$$

where A – area, b – the triangle base, h – the triangle height.

The degree of mouth opening was calculated in centimeters, from the incisal edge of the central incisors on the upper arch, to the incisal edge of the central incisors on the lower arch, upon a forced opening of the mouth, without a direct interfering on the stomatognathic system. The preoperative airway assessment should be carried out via Mallampati score due to a severe adjacent edema, which distorts the clinical features.

Parametrii înregistrați și analiza statistică

Au fost înregistrați următorii parametri: vârsta, sexul, înălțimea, masa corporală, volumul perfuzat, aria edemului, gradul de deschidere a gurii, numărul de intubări ale traheei și numărul de traheotomii. Valorile parametrilor au fost numerizate în *Excel*. Datele sunt prezentate drept valori relative și absolute (\pm devierea standard).

Rezultate

Relațiile dintre variabile sunt reflectate în Tabelul 1. Loturile de studiu au fost omogene din punctul de vedere al repartizării pe sexe, al masei corporale, înălțimii, vârstei și al tabloului clinic. După randomizare, nu au fost pierderi de pacienți din loturile de studiu (Figura 1).

Registered parameters and statistical data

The following parameters were recorded: age, sex, height, body mass, infused volume, edema area, degree of mouth opening, number of tracheal intubations and number of tracheostomies. Parameter values were digitized in *Excel*. Data are presented as relative and absolute values (\pm standard deviation).

Results

The relationships between the variables are reflected in Table 1. The study groups were homogeneous in terms of gender, body mass, height, age and clinical presentation. After randomization, no patient was lost in the study groups (Figure 1).

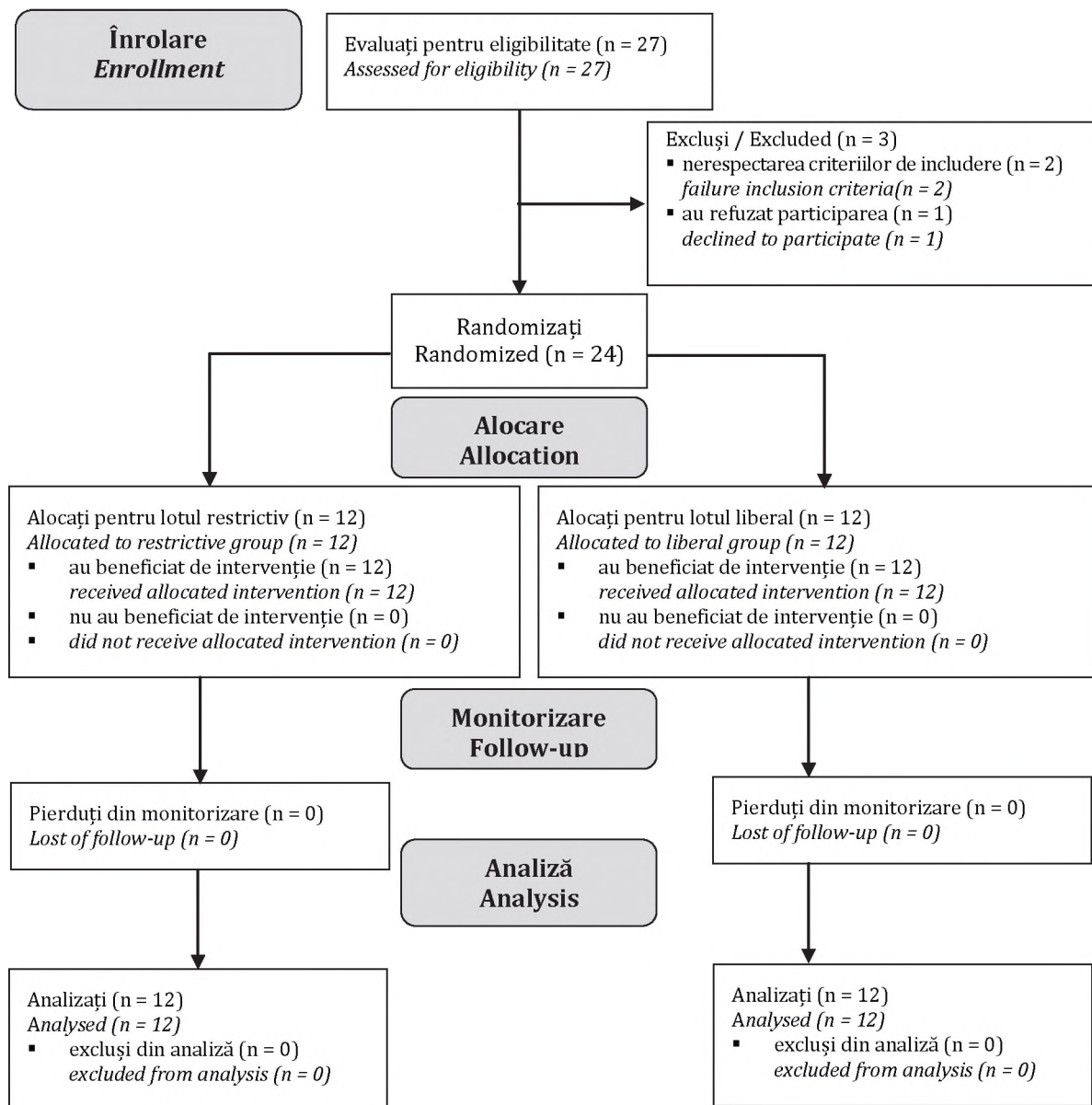
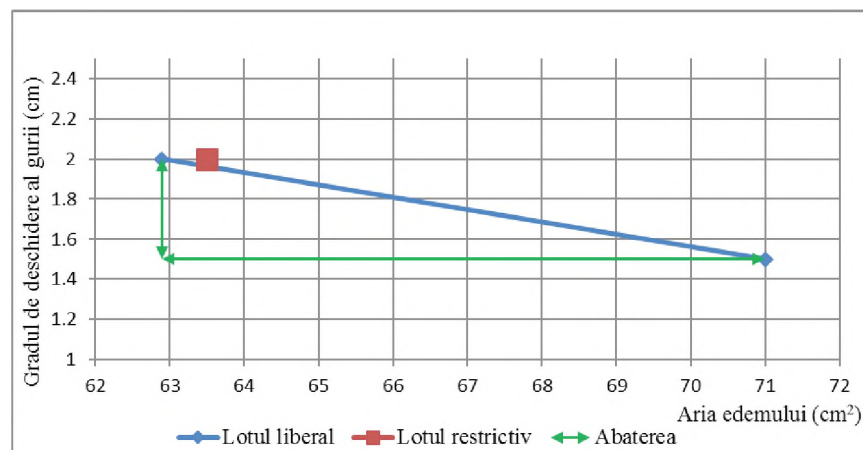


Fig. 1 Diagrama de flux CONSORT a pacienților înrolați.
Fig. 1 CONSORT flow diagram of enrolled patients.

Tabelul 1. Caracteristica generală a loturilor studiate.**Table 1.** General characteristics of the study groups.

Parametrul <i>Parameter</i>	Lotul restrictiv <i>Restrictive group</i>	Lotul liberal <i>Liberal group</i>	t, x ²	p
Vârsta (ani) <i>Age (years)</i>	39,7 ± 16,9	39,5 ± 16,8	0,025	0,9806
Repartizarea pe sexe (b/f) <i>Gender distribution (m/f)</i>	8 / 4 (66,7%)	9 / 3 (75%)	0,192	0,6614
Masa corporală (kg) <i>Body weight (kg)</i>	82,1 ± 10,1	82,6 ± 10	0,121	0,9046
Înălțimea (cm) <i>Height (cm)</i>	175,8 ± 6,7	175,9 ± 6,8	0,014	0,9642
Volumul perfuzat (ml) <i>Infused volume (ml)</i>	435 ± 129	671 ± 649	1,231	0,7261
Aria edemului până la hidratare (cm ²) <i>Edema area before hydration (cm²)</i>	63,5 ± 5,1	62,9 ± 5	0,318	0,7535
Aria edemului după hidratare (cm ²) <i>Edema area after hydration (cm²)</i>	63,5 ± 5,1	71 ± 5,5	3,447	0,0023
Gradul de deschidere al gurii până la hidratare (cm) <i>Degree of mouth opening before hydration (cm)</i>	1,9 ± 0,9	1,9 ± 1	0,051	0,9600
Gradul de deschidere al gurii după hidratare (cm) <i>Degree of mouth opening after hydration (cm)</i>	1,9 ± 0,9	1,5 ± 0,7	1,197	0,2442
Cota pacienților intubați / cu traheostomie <i>The rate of intubated patients / with tracheostomy</i>	11 / 1 (92%)	8 / 4 (67%)	2,182	0,1397

**Fig. 2** Dinamica tabloului clinic al loturilor după perfuzare.**Fig. 2** Clinical picture and dynamic in both groups after a fluid repletion.

În urma acestor măsurări, a fost observat, că după perfuzia intravenoasă a soluțiilor cristaloides, 5 ml/kg, pe parcursul a 20-30 de min., la pacienții din lotul restrictiv gradul de deschidere al gurii nu se modifică: 1,9 ± 0,9 cm; la pacienții din lotul liberal, cărora li s-au administrat intravenos 30 ml/kg de soluție perfuzabilă, gradul de deschidere al gurii s-a micșorat cu 1,5 ± 0,7 cm (Figura 2). Din lotul restrictiv, 11 pacienți au putut fi intubați, iar un pacient a necesitat traheostomie. Din lotul liberal, au fost intubați 8, în timp ce 4 pacienți au necesitat traheotomie.

Tabloul clinic al pacienților din lotul restrictiv nu a prezentat schimbări după perfuzare, prin urmare, nu au fost abateri la acest lot. Iar abaterea lotului liberal a fost de 0,4 cm la deschiderea gurii și 8,1 cm² la aria edemului.

Following these measurements, it was observed that after intravenous infusion of crystalloid solutions, 5 ml/kg, during 20-30 min., in patients in the restrictive group, the degree of opening of the mouth does not change: 1.9 ± 0.9 cm; in patients in the liberal group, who were administered intravenously 30 ml/kg sol., the degree of opening of the mouth decreased by 1.5 ± 0.7 cm (Figure 2). From the restrictive group, 11 patients could be intubated and one patient required tracheostomy. Of the liberal group, 8 were intubated, while 4 patients required a tracheotomy.

The clinical picture of the patients from the restrictive group, does not show any changes after a fluid therapy, therefore there are no deviations in this group, whereas the liberal lot abatement accounts for 0.4 cm for mouth opening and 8.1 cm² for edema area.

Discuții

Studiul în cauză a avut anumite limitări metodologice, una dintre care a fost numărul mic de pacienți, fapt ce reduce din puterea statistică a calculelor. Fiind o patologie relativ rară, acumularea unui număr mai mare de pacienți este dificilă în cazul studiilor monocentrice. Pe de altă parte, patologia dată se întâlnește extrem de rar la pacienții din țările dezvoltate, ceea ce face ca eșantionul de studiu să fie unul semnificativ, din acest punct de vedere.

Pacienții cu procese inflamatorii sunt deshidratați, pe de o parte, din cauza febrei și a pierderii de lichide prin transpirație, iar pe de altă parte, prin absența poftelor de mâncare și a setei din cauza alterării stării generale.

La pacienții cu flegmon al planșeului bucal, actul deglutiției, de regulă, este unul dureros și dificil din cauza edemului care comprimă epiglota și rădăcina limbii, astfel făcând imposibilă hidratarea pe cale orală. Bacteremia sau septicemia pot fi, adesea, complicații ale flegmonului planșeului bucal. Cel mai frecvent, acești pacienți nu pot fi supuși anesteziei și intervenției chirurgicale fără aprecierea și normalizarea depleției volumice, întrucât pot surveni complicațiile specifice șocului hipovolemice sau șocului septic.

După corecția hipovolemiei, debitul cardiac devine normal sau crescut. Creșterea debitului cardiac se datorează scăderii rezistenței vasculare periferice și are drept scop menținerea perfuziei tisulare [19].

Soluțiile cristaloidelor conțin molecule cu greutate moleculară mică. Capabile să traverseze membranele semipermeabile rapid, ele se mențin în patul sangvin aproximativ 20-100 min., în funcție de cantitatea și osmolaritatea lichidelor. La hidratarea și dezintoxicarea pacienților, prin administrarea intravenoasă a soluțiilor cristaloidelor, crește și edemul focarului inflamator. Din rezultatele obținute în urma studiului, observăm că, după 1-3 ore de administrare a soluțiilor cristaloidelor, edemul focarului inflamator crește și comprimă și mai mult căile aeriene, agravând intubația traheei, care devine, practic, imposibilă. În asemenea situații, se recurge la menajerea căilor aeriene superioare prin traheotomie.

Administrarea rapidă intravenoasă a 5 ml/kg soluții cristaloidelor, pe parcursul a 20-30 min., crește valorile cardiace și asigură minimul necesar de hidratare a pacientului. În acest interval de timp, extravazarea lichidului în spațiul interstițial și focarul inflamator este minimă.

După reglarea depleției volumice, unii pacienți pot rămâne hipotensivi și, astfel, devine necesar suportul vasopresor. În studiul efectuat de LeDoux D. *et al.*, cercetătorii demonstrează că perfuzia tisulară este păstrată la valori ale presiunii arteriale medii de 65 mmHg, menținută prin administrarea de noradrenalină [20].

Șansele ca un pacient să poată fi intubat depind și de tabloul clinic la momentul adresării. În cazul în care pacienții se adresează când patologia a ajuns într-un stadiu avansat, traheotomia devine inevitabilă.

Concluzii

Pentru facilitarea intubării traheei bolnavilor cu flegmon al planșeului bucal și pentru a minimaliza riscul necesității unei

Discussion

This study showed a few methodological limitations, including a small number of patients, thus reducing the statistical power of the measurements. Being a relatively rare disease, it is difficult to enroll a larger number of patients within a monocentric study. On the other hand, this disorder is extremely rare in patients from developed countries, which proves our study sample to be a significant one.

Dehydration is particularly common in patients with inflammatory processes, on the one hand, due to fever and fluid loss by sweating, and on the other hand due to loss of appetite and thirst triggered by overall health condition.

As a rule, patients with Ludwig's angina have difficulties in swallowing, which is quite painful due to the edema that compresses the epiglottis and the tongue root, thus oral hydration is impossible. The Ludwig's angina might often lead to complications such as bacteremia or septicemia. Most commonly, these patients cannot undergo anesthesia and surgery without a volume depletion assessment and management, since complications specific to hypovolemic shock or septic shock may occur.

The heart rate is normal or high after a hypovolemic correction. The increased cardiac output is due to a decreased peripheral vascular resistance, aiming to maintain tissue perfusion [19].

The crystalloid solutions contain molecules of low molecular weight. These can rapidly cross the semi-permeable membranes and remain in the bloodstream for approximately 20-100 min, depending on the fluid amount and osmolarity. The hydration and detoxification of the patients via intravenous administration of crystalloid solutions, might increase the swelling from the inflammatory site. The obtained study results revealed that, over 1-3 hours of administration of crystalloid solutions, the swelling of the inflammatory site increases and further compresses the airways, thus worsening the tracheal intubation, which becomes practically impossible. In these cases, upper airway flow is restored by tracheostomy.

The rapid intravenous administration of 5 ml/kg crystalloid solutions over 20-30 min., increases the cardiac values and provides the minimum water intake of the patient. Extravasation of fluid in the interstitial space and at the inflammatory site is minimal.

Following volume depletion, some patients may develop hypotension, thus a vasopressor maintenance should be installed. LeDoux D. *et al* researchers studied and demonstrated that tissue perfusion should be kept at mean blood pressure values of 65 mmHg, maintained with noradrenaline [20].

The opportunity to undergo a tracheal intubation also depend on the clinical presentation at the time of patient's referral. If the patients refer in advanced disease stage, then tracheostomy is an inevitable procedure.

Conclusions

In order to facilitate the tracheal intubation of patients with Ludwig's angina and minimize the risk for subsequent surgery, the immediate tracheal intubation is recommended following intravenous administration of 5 ml/kg crystalloid

intervenții chirurgicale suplimentare, se recomandă intubarea traheei imediat după administrarea intravenos a 5 ml/kg de soluții cristaloidă, pe parcursul a 20-30 de min. după repleția volemică. Respectând nivelul de hidratare minim necesar al pacienților cu flegmon al planșeului bucal, se poate scurta atât timpul de la internare până la intervenție, cât și timpul operator propriu-zis.

Contribuția autorilor

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

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricărui conflict de interese, financiar sau nonfinanciar, asociat cu această lucrare.

solutions over 20-30 min. since the volume depletion correction. By respecting the minimum required hydration level in patients with Ludwig's angina, it can be reduced both the period from hospital admission to surgical intervention and the operating time.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the study and elaboration of the manuscript.

Declaration of conflicting interests

All authors declare no conflict of interest or any financial or non-financial support for the submitted work.

Referințe / references

- Lee A. Ludwig's angina. *Anesthesia and uncommon diseases*. Ed. Elsevier, London, United Kingdom, 2012; 23-24.
- John M., Robert H., Ron W. Ludwig's angina. *Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice*. Ed. Elsevier Health Sciences, St Louis, United States, 2009; 920-921.
- Michael J., Tracy B. Ludwig angina: Forewarned is forearmed. *AANA Journal Course*. Chicago, 2006; 74: 6.
- Manju N., Anila D., Amala G., Hemangi S. Ludwig's angina. A Practical Approach to Anesthesia for Emergency Surgery. Ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, 2011; 380.
- James R., Elie M. Ludwig's angina. Head, Neck, and Orofacial Infections: An Interdisciplinary Approach. Ed. Elsevier – Health Sciences Division, Philadelphia, United States, 2015; 216-218.
- Swapan K. Ludwig's angina. *Essentials of Oral Pathology*. Ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, 2011; 420-421.
- Balaji S. Ludwig's angina. *Oral and maxillofacial surgery*. Ed. Elsevier, New Delhi, India, 2009; 133.
- Joseph H., Brendan G., Jonathan S. Ludwig's angina. *Geriatric Emergency Medicine: Principles and Practice*. Ed. Cambridge university press, Cambridge, United Kingdom, 2014; 163.
- Brad W., Douglas D., Carl M., Angela C. Ludwig's angina. *Oral and Maxillofacial Pathology*. Ed. Elsevier Health Sciences, London, United Kingdom, 2015; 126-128.
- MacDonald M., Pearse R. Are we close to the ideal intravenous fluid? *BJA*, 2017; 119: 63-71.
- Nathan M., Jessica R., Daniel E., Eric N. Ludwig angina. *Blueprints Emergency Medicine*. Ed. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia, United States, 2005; 240-241.
- Joseph A. Ludwig's angina. *Perianesthesia Patient Care for Uncommon Diseases*. Ed. Elsevier, St Louis, United States, 2008; 198-200.
- Charles D., Sylvan E., Cuneyt M., Ellis M., Margaret.ha L., Joseph E., Robert F. Ludwig angina, *Pediatric Otolaryngology*. Ed. Elsevier, London, United Kingdom, 2002; 1698-1699.
- Shahrokh C., Chris J. Infection. *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery*. Ed. Elsevier, St Louis, United States, 2007; 40.
- Margaret J. Ludwig angina. *Illustrated Anatomy of the Head and Neck*. Ed. Elsevier, Louis, United States, 2011; 297-298.
- Anil G., Savita A. Ludwig angina. *Oral Medicine*. Ed. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi, India, 2014; 162.
- Gong Y., Liu J., Ma P. Early fluid loading for septic patients: Any safety limit needed? *Chinese Journal of Traumatology*, 2017; 21: 1-3.
- Tăzlăvan T., Șandru S., Plămădeală S. *Optimizarea statusului hemodinamic în sepsisul sever și șocul septic*. *Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2013; 14: 135-138.
- Ciobanu G. Sepsisul, sepsisul sever și șocul septic – realități și realizări. *Buletinul AȘM*, 2011; 30: 33-41.
- LeDoux D., Asitz M., Carpati C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.*, 2000; 8: 32.

ARTICOL DE CERCETARE

Pierderile generale umane și sanitare în conflictul militar contemporan

Sergiu Cîrlan^{1*}

¹*Catedra de medicină militară și a calamităților, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 11.05.2019

Data acceptării spre publicare: 15.05.2019

Autor corespondent:

Sergiu Cîrlan, student-doctorand

Catedra de medicină militară și a calamităților

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 194A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: sergiu.cirlan@army.md

RESEARCH ARTICLE

General human and health losses in the contemporary military conflict

Sergiu Cirlan^{1*}

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

Manuscript received on: 11.05.2019

Accepted for publication on: 15.05.2019

Corresponding author:

Sergiu Cirlan, PhD fellow

Chair of military medicine and of disasters

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

194A, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail:sergiu.cirlan@army.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Până în prezent, în cadrul Armatei Naționale a Republicii Moldova, nu există ajustări a estimărilor pierderilor generale umane și sanitare probabile în conflictul militar contemporan.

Ipoteza de cercetare

Estimarea pierderilor generale umane și sanitare probabile în conflictul militar contemporan, ca element de bază în procesul de planificare a sprijinului medical.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost determinați indicatorii de bază, ca volumul și structura pierderilor generale umane și sanitare, probabile în conflictul militar contemporan.

What is not yet known yet, about the topic

So far, in the National Army of Republic of Moldova, there are no adjustments to the estimates of probable general human and health losses in the contemporary military conflict.

Research hypothesis

Estimation of probable general human and health losses in the contemporary military conflict, as a basic element in the medical support planning process

Article's added novelty on this scientific topic

Were determined the basic indicators, such as the volume and structure of general human and health losses, likely in the contemporary military conflict.

Rezumat

Introducere. Pierderile sanitare ale forțelor (trupelor) se consideră un element de bază în descrierea situației medicale, logistice, operativ-tactice. Scopul studiului este de a evalua pierderile generale și sanitare în urma conflictelor militare contemporane, în scopul optimizării conceptului de sprijin medical în operație.

Material și metode. S-a efectuat un studiu retrospectiv. Au fost evaluate mijloacele de distrugere utilizate în conflictele militare contemporane, factorii lezanți ai acestora și pierderile provocate de aceștia.

Rezultate. Din septembrie 1945, până în prezent, în lume au avut loc 256 conflicte militare, care s-au soldat cu circa 10,5 mln. decedați. Coeficientul decedați / răniți variază de la 1:3,2

Abstract

Introduction. The sanitary losses of the forces (troops) are considered a basic element in the description of the medical, logistical, operative-tactical situation. The aim of the study is to assess the general and health losses, following contemporary military conflicts, in order to optimize the concept of medical support in surgery.

Material and methods. It has been performed a retrospective study. There were evaluated contemporary means of destruction, used in contemporary military conflicts, their lethal factors and caused losses.

Results. Since September 1945 till present, there occurred 256 military conflicts, which resulted in about 10.5 million deaths. The coefficient of deaths / injured, varies from 1:3.2

până la 1:10,8. În structura pierderilor sanitare predomină leziuni prin armă de foc: 42-62%; traume: 32-40%; leziuni termice: 1,7-3,6%; combinate: 1,5-7,0%. Conform localizării anatomice, predomină leziuni în regiunea extremităților: 61-75%; în regiunea capului: 12,4-25%; în regiunea cutiei toracice: 6,5-11,2%, în regiunea abdominală: 5,8-10,6%.

Concluzii. În pofida faptului, că majoritatea operațiunilor desfășurate la momentul actual, sunt cu caracter de menținere a păcii, în faza activă sunt și alte tipuri de conflicte militare. Mijloacele contemporane, utilizate în acțiuni de luptă, provoacă leziuni complicate, care necesită perfecționarea protecției individuale ale militarilor și din partea cadrelor medicale cunoașterea profundă a acestor leziuni. Necesită ajustarea formelor și metodelor contemporane în sprijinul medical, începând cu câmpul de luptă, până la recuperarea răniților / bolnavilor.

Cuvinte cheie: conflict militar, mijloace de distrugere, pierderi generale umane și sanitare, sprijin medical.

Introducere

Conflictul militar rămâne a fi o problema globală. Al doilea Război Mondial, care a avut loc în perioada 1939-1945, a provocat pierderi umane și materiale masive. Din unele surse, circa 50 de milioane de decese au fost înregistrate, dintre care, în jur de 70% a fost populația civilă.

Din septembrie 1945 și până în prezent, în lume au avut loc circa 200 de conflicte militare, care s-au soldat cu 10,5 milioane de decedați.

Actualmente, în faza activă sunt 43 de conflicte militare.

Luând în considerare, că estimarea pierderilor sanitare probabile este un element de bază în procesul de planificare a sprijinului medical, s-a efectuat un studiu amplu, pentru a determina indicatorii de bază (volumul și structura).

Material și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv, prin intermediul căruiua, s-au analizat mijloacele de nimicire utilizate în acțiunile de luptă și factorii lezanți ai acestora, organizarea și desfășurarea sprijinului medical în conflictele militare din ultimii ani.

Accentul principal a fost pus pe compararea pierderilor umane în urma diferitor conflicte armate, pentru determinarea pierderilor umane probabile. Ca materiale de studiu, au fost utilizate datele istorice, publicații, materialele conferințelor medico-militare internaționale. Pentru studiu, analiză și sinteză, s-au utilizat metodele: istorică, analitică și de comparație.

Rezultate

Conflictul militar contemporan reprezintă un conflict, de regulă, între două părți, cu un stat sau cu bloc militar și se caracterizează prin:

- ducerea acțiunilor de luptă cu forțele și mijloacele conform statelor de organizare pe timp de pace (sau mobilizarea parțială);
- localizarea limitată a zonei de operații;

to 1:10.8. Within the structure of medical losses, there are predominantly injuries from fire weapons: 42-62%; traumas: 32-40%, burnings: 1.7-3.6%; combined: 1.5-7.0%. Anatomically, prevail injuries in the extremities areas: 61-75%; in head region: 12.4-25%; in chest region: 6.5-11.2%; in abdominal region: 8.3-10.6%.

Conclusions. Despite the fact, that most of the operations currently carried out in the world are peace-keeping, there are other types of military conflicts in the active phase. Contemporary means, used in fighting actions, cause complicated injuries, which requires improvement of individual protection of soldiers and from the medical staff the profound knowledge of these injuries. It requires the adjustment of contemporary forms and methods in medical support, starting from the battlefield to full recovery of the wounded / sick.

Keywords: military conflict, means of destruction, injuries, medical support, medical support.

Introduction

Military conflict remains a global issue. The Second World War, which took place between 1939 and 1945, caused massive human and material losses. From some sources about 50 million deaths were recorded, of which around 70% were the civilian population.

From September, 1945 to present, occurred around 200 military conflicts, with 10.5 million deaths.

Currently, there are 43 active military conflicts.

Considering that the estimation of probable health losses is a basic element in the medical support planning process, an extensive study was conducted to determine the basic indicators (volume and structure).

Material and methods

A retrospective study was carried out, analyzing the way of military actions, the means of destruction used in military actions and their harmful factors, the organization and conduct of medical support in military conflicts in recent years.

The main focus was on comparing casualties, following various armed conflicts to determine casualty rate. Historical data, publications, materials of international medical-military conferences were used as study materials. For the study, analysis and synthesis were used: historical, analytical and comparative methods.

Results

The contemporary military conflict is usually a conflict between two parts, with a state or military block and is characterized by:

- conducting military actions with the forces and means, according to structures during peacetime (or partial mobilization);
- the limited location of the operation area;
- lack of time set for conducting military actions from 6 days (Arabian-Israeli conflict since 1973) up to 8 years (Iran-Iraq conflict 1980-1988);

- lipsa timpului fixat ducerii acțiunilor de luptă (de la 6 zile – în conflictul arabo-israelian din 1973 și până la 8 ani, în conflictul dintre Iran și Irak, 1980-1988);
- intensitatea acțiunilor de luptă în timpul conflictului variază, cu tendință ciclică;
- populația civilă a părților beligerante este supusă riscului de acțiune a factorilor lezanți și, ca urmare, de apariție a pierderilor colaterale.

În anii 70-80 ai secolului trecut, tendința redusă pentru utilizarea în conflictul armat a armamentului „nuclear” a dat impulsul pentru dezvoltarea de arme puternice „de acțiuni obișnuite” cu dauna ecologică redusă, doar cu o putere destructivă ridicată.

În prezent, suplimentar la încărcătura „obișnuită”: rachetele, bombele aeriene, minele, sunt încărcate adăugător cu materiale explozive multicomponente și numite „tandem”. Acestea au efect mecanic puternic, termobaric și efect „cascadă de detonare”. Modernizarea armamentului ușor de infanterie se efectuează pe calea creșterii puterii de nimicire și ratei de foc, iar în rezultat s-a schimbat și caracterul leziunilor.

Utilizarea cartușului 5,56x45 din 1967 drept cartuș-standard al Forțelor NATO, provoacă distrugere mai masivă a țesuturilor și organelor prin majorarea canalului propriu-zis al plăgii.

Pierderile totale din punct de vedere al capacității de luptă se clasifică pe grupuri:

I. Irecuperabile, care include:

- 1) decedați în luptă (DIL) – include toate cazurile de deces pe timp de luptă, care au avut loc înainte ca răniții să fie evacuați până la prima formațiune medicală (punct medical de batalion, detașament medical). Actualmente, aproximativ 80% din grupa dată, decedează imediat din cauza rănilor incompatibile cu viața. La numărul DIL pot influența diferiți factori: dotarea cu mijloace de protecție individuală și colectivă, calitatea acordării primului ajutor, timpul necesar pentru scoaterea răniților de pe câmpul de luptă;
- 2) căzut în prizonierat;
- 3) dispăruți în misiune.

II. Pierderi sanitare – include 2 subgrupuri:

- 1) răniți în luptă (RIL) – în urma acțiunii factorilor lezanți de luptă:
 - a) decedați în urma rănilor (DIR) – include răniți, decedați la diferite etape de evacuare medicală și nu depinde de timpul trecut de la momentul rănirii până la deces;
 - b) reîntors în unitate (RIU);
 - c) militari cu boala actinică.
- 2) răniți și bolnavi în afara luptei (RAL):
 - a) traumați;
 - b) bolnavi.

În primele zile ale conflictului militar, în structura pierderilor sanitare, predomină răniții în luptă. Cu majorarea perioadei ducerii operației, se observă tendința creșterii numărului răniților / bolnavilor în afara luptei. Crește numărul de traume în urma accidentelor rutiere și de bolnavi cu acutizarea patologiilor cronice.

- the intensity of the military actions during the conflict varies with a cyclic tendency;
- the civilian population of the belligerent parts to be subject to the risk of action of the injurious factors and as a result of the appearance of collateral losses.

In the 70-80's of the last century, the reduced tendency for the use in armed conflict of the “nuclear” weaponry, gave the impetus for the development of powerful “convention action”, weapons with little ecological damage, only with a high destructive power.

Currently, in addition to the “ordinary” load rockets, air bombs, mines; additionally loaded with so-called “tandem” multicomponent explosive materials. These have a strong mechanical effect, a thermobaric effect and a “detonation cascade” effect. The modernization of the light infantry armament is carried out on the way of increasing the power of destruction and speed of fire, as a result the character of the injuries has changed.

The use of the 5,56x45 cartridge, from 1967, as the standard cartridge of the NATO Forces, causes more damage to the tissues and organs, by increasing the actual channel of the wound.

The total casualties from the point of view of the combat capacity, are classified in groups:

I. Irrecoverable, which includes:

- 1) killed in action (KIA) – Includes all death cases, which took place during the battle time, before the wounded were evacuated to the first medical formation (battalion aid station, medical detachment). At this time about 80% from this group, dies immediately due to injuries incompatible with life. Different factors can influence the number of KIA: endowment with means of individual and collective protection, the quality of first aid, the time needed to evacuate the wounded from the battlefield;
- 2) fall as prisoners (FAP);
- 3) missing in action (MIA).

II. Medical losses – includes 2 subgroups:

- 1) wounded in action (WIA) – caused by the action of injury factors:
 - a) died from injuries (DFI) – includes injuries, deaths to different stages of medical evacuation and does not depend on the time elapsed from the time of injury to death;
 - b) return to the unit (RTU);
 - c) soldiers with actinic disease.
- 2) Non-Battle wounds and injuries (NBI):
 - a) traumatized;
 - b) ill.

In the first days of the military conflict in the structure of the health losses, wounded in battle are prevailing. With the increase of the period of conducting the operation, is observed tendency to increase the number of non-battle injuries. The number of traumas increases as a result of road accidents and patients with exacerbation of chronic pathologies.

Currently, there are proposals for discussions to classify the health losses in two groups:

Actualmente, sunt propuse pentru discuții de clasat pierderile sanitare pe două grupe:

- 1) bolnavi cu patologii de profil chirurgical;
- 2) bolnavi cu patologii somatice.

În conflictele militare contemporane, se observă creșterea numărului pierderilor colaterale din rândurile populației civile. În unele conflicte, s-au documentat cazuri de genocid (Tabelul 1 și 2).

Un indicator important în descrierea pierderilor în conflictul militar este raportul decedați în luptă / răniți în luptă (Tabelul 3). La un decedat în formațiunile medicale revin 9 decedați pe câmpul de luptă (Parker, 1986).

Utilizarea elicopterelor pentru evacuarea medicală reduce semnificativ timpul de acordare a primului ajutor pe câmpul de luptă, respectiv, sunt reduse și pierderile. În conflictul militar din Afganistan și Irak (2001-2011), aproximativ 40% din răniți au fost evacuați pe calea aeriană. Timpul optimal pentru evacuarea aeriană a fost revizuit de la 120 minute până la 90 minute de la momentul rănirii. În comun cu utilizarea mijloacelor pentru asigurarea perfuziei per os, transfuzia sângelui

1) patients with surgical pathologies;

2) patients with somatic pathologies.

In contemporary military conflicts, is observed the increase in the number of collateral losses, among the civilian population. In some conflicts, cases of genocide have been documented (Tables 1 and 2).

An important indicator, in describing casualties in the military conflict, is the ratio of killed in action / wounded in action (Table 3). At one death in the medical formations, there are 9 dead on the battlefield (Parker, 1986).

The use of helicopters for medical evacuation, significantly reduces the time of first aid on the battlefield, respectively are reduced losses. In the military conflict in Afghanistan and Iraq (2001-2011) about 40% of the wounded, were evacuated by air. The optimum time, for air medical evacuation, has been revised from 120 minutes to 90 minutes from the time of injury.

In common with the use of means to ensure intravenous infusion and blood transfusion, the group O (I) Rh negative, during evacuation, significantly reduced the number of

Tabelul 1. Pierderi generale umane.

Table 1. General human losses.

Conflict militar <i>Military conflict</i>	Perioada <i>Period</i>	Numărul decedați <i>Number of deaths</i>
Războiul civil în China <i>Civil War in China</i>	1946-1949	1200000
Conflictul militar din Korea <i>Military conflict from Korea</i>	1950-1953	1254811
Conflictul militar din Vietnam <i>Military conflict from Vietnam</i>	1955-1975	2097705
Conflictul militar Irano-Irakian <i>Iran-Iraq military conflict</i>	1980-1988	644500
Războiul civil în Afganistan <i>Civil War from Afghanistan</i>	1978-2002	562995

Tabelul 2. Pierderi în conflictele militare din Africa.

Table 2. Losses in military conflicts in Africa.

Conflict militar <i>Military conflict</i>	Perioada <i>Period</i>	Decedați (mii) <i>Deaths (thousands)</i>	% decedaților în luptă <i>% of deaths in battle</i>
Sudan <i>Sudan</i>	1963-1973	250-270	3-8
Nigeria <i>Nigeria</i>	1967-1970	500-2000	7-15
Angola <i>Angola</i>	1975-2002	1500	11
Etiopia <i>Etiopia</i>	1976-1991	1000-2000	2
Somalia <i>Somali</i>	1981-1996	250-350	19-27
Sudan <i>Sudan</i>	1983-2002	2000	3
Liberia <i>Liberia</i>	1989-1996	150-200	12-16
Kongo <i>Kongo</i>	1998-2001	2500	6

Tabelul 3. Raportul decedați / răniți.**Table 3.** Ratio of dead / injured.

Ucraina <i>Ukraine</i>	Georgia <i>Georgia</i> (2008)	Caucazul de Nord <i>North Caucasus</i> (1996-2001)	Afganistan <i>Afghanistan</i> (1979-1989)	Vietnam <i>Vietnam</i> (1961-1975)
2014-2015				
1 / 3,5				
2016	1 / 4,7 (FR)			
1 / 5,1		1 / 3	1 / 3	1 / 5
2017	1 / 8,3 (G)			
1 / 7,3				

Tabelul 4. Structura pierderilor sanitare conform factorilor lezanți și modalitatea lor de acțiune.**Table 4.** The structure of health losses according to the injurious factors and their mode of action.

Caracterul rănirii <i>Character of injury</i>	Afganistan <i>Afghanistan</i> (1979-1989)	Caucazul de Nord <i>North Caucasus</i> (1996-2001)	Afganistan, Irak <i>Afghanistan, Iraq</i> (2001-2014)	Georgia <i>Georgia</i> (2008)
Prin arma de foc <i>Firearm wounds</i>	62,3	58,9 / 57,2	59,2	42,2
Traume <i>Trauma</i>	32,6	33,2 / 33,1	28,9	40,5
Combustie <i>Burning</i>	3,6	5,6 / 6,2	3,7	1,7
Combinat <i>Combined</i>	1,5	2,4 / 3,5	8,2	7,0

Tabelul 5. Structura pierderilor sanitare conform localizării anatomice (%).**Table 5.** Structure of health losses by anatomical location (%).

Localizarea <i>Location</i>	Vietnam <i>Vietnam</i> (1961-1975)	Afganistan <i>Afghanistan</i> (1979-1989)	Caucazul de Nord <i>North Caucasus</i> (1996-2001)	Afganistan, Irak <i>Afghanistan, Iraq</i> (2001-2014)	Georgia <i>Georgia</i> (2008)
Cap <i>Head</i>	14,0	12,4	32,8	21,0	25,4
Gât <i>Neck</i>	1,7	2,0	1,1	-	0,8
Coloana vertebrală <i>Spinal column</i>	1,4	2,0	1,1	1,6	-
Cutie toracică <i>Thorax</i>	12,0	11,2	6,2	4,0	6,5
Abdomen <i>Abdomen</i>	10,9	10,6	7,8	6,0	5,8
Membre superioare <i>Upper limbs</i>	24,0	38,5	22,0	27,3	27,9
Membre inferioare <i>Lower limbs</i>	36,0	36,6	39,8	29,8	33,6

grupa O(I) Rh negativ în timpul evacuării a redus considerabil numărul decedaților. Structura pierderilor sanitare este legată de modul ducerii acțiunilor de luptă și a armamentului utilizat (Tabelul 4).

În structura pierderilor sanitare predomină leziunile prin armă de foc. Se observă tendința micșorării numărului răniților cu leziuni prin gloanțe. În conflictul militar din Georgia (2008), din rândurile răniților din partea Forțelor Armate ale Federației Ruse, numărul acestora nu a depășit cifra de 6%.

deaths. The structure of the medical losses is related to the way of conducting the combat actions and the used weapons (Table 4).

Injury prevails in the structure of losses by fire weapons. Is observed the tendency to decrease the number of injuries with bullet injuries is observed. In the military conflict in Georgia (2008) among the wounded, from the Armed Forces of the Russian Federation, their number did not exceed the 6%.

Predomină leziuni în urma exploziilor de muniții. În conflictul militar din estul Ucrainei, 80% din numărul total al pierderilor umane, au fost provocate în urma utilizării artileriei. În conflictul militar din Caucazul de Nord, părțile beligerante au utilizat masiv aruncătoarele de flăcări. Acestea au provocat creșterea semnificativă a numărului răniților cu leziuni termice (5,6%-6,2%).

Analiza pierderilor sanitare, efectuată în acest conflict, a constatat că 20% din toți decedații ar fi putut supraviețui, dacă la timp li se acorda ajutorul necesar pe câmpul de luptă. Au murit din cauza șocului traumatic și al hemoragiilor de la 20% până la 40% din toți răniții, decedați pe câmpul de luptă. Până la 13% dintre răniții, sosiți la punctul medical al regimentului, au fost în stare gravă în urma hemoragiilor masive, fără aplicarea garoului hemostatic, iar 50% - cu fractura oasei fără mobilizare.

În conflictele militare din Afganistan și Irak (2001-2014), s-a constatat creșterea numărului răniților cu leziuni în urma exploziei minelor (50%-60%).

În grupa răniților înafara luptei (RAL) predomină traume în urma accidentelor rutiere (9%-20%). Se observă predominarea RAL din rândurile militarilor în termen (Caucazul de Nord, Georgia), din cauza încălcării tehnicii de securitate.

Totodată, în conflictele militare au crescut și numărul militarilor cu stres de luptă (SDL). În timpul conflictului arabo-israelian din 1973, la 100 de cazuri din pierderile sanitare, 40-50 din cazuri au fost „traume psihice”. În perioada desfășurării operației „Furtună în pustiu” din 1991, patologia dată a fost înregistrată la 30% dintre militarii irakieni. Aproximativ 20% din militarii din rândurile Forțelor Armate ale SUA, evacuați din Teatrul de operație, au avut tulburări psihice. Consecințele tardive ale patologiei date sunt cunoscute ca „Sindromul vietnamez”, „Sindromul golfului”, „Sindromul afganez”.

În conflictul militar din Afganistan (1979-1989), Caucazul de Nord, Georgia (2008) în structura pierderilor sanitare s-a constatat raportul ofițeri / militari prin contract / militari în termen - 20%:40%:40%.

În structura pierderilor sanitare, în toate conflictele militare contemporane continuă să predomine leziuni ale extremităților (Tabelul 5). Se observă că în urma dotării militarilor cu vestă de protecție, a dus la micșorarea numărului de leziuni în regiunea cutiei toracice și a abdomenului până la 4-6% (Afganistan, Irak 2001-2014).

Datorită acțiunilor lunetiștilor în conflictele militare, a crescut numărul leziunilor în regiunea capului - până la 32,8% (Caucazul de Nord).

Concluzii

În pofida faptului, că majoritatea din operațiunile desfășurate în prezent sunt cu caracter de menținere a păcii, în faza activă se produc și alte tipuri de conflicte militare. Mijloacele contemporane, utilizate în acțiunile de luptă, provoacă leziuni complicate, care necesită perfecționarea protecției individuale, dotarea cu mijloace de protecție medicală individuală ale militarilor, cât și cunoașterea profundă a acestor leziuni de către personalul medical. Este necesară ajustarea formelor și metodelor contemporane în sprijinul medical, începând pe câmpul de luptă și până la recuperarea răniților / bolnavilor.

Injuries from ammunition explosions predominates. In the military conflict in the Eastern Ukraine, 80% of the total number of losses, were caused by the use of artillery. In the military conflict in the North Caucasus, the belligerent parts, massively used flame throwers. They caused a significant increase in the number of injuries with burns (5.6%-6.2%).

The analysis of losses, carried out in this conflict, found that 20% of all deaths, could survive, if in time they were given the necessary medical care on the battlefield. From 20% to 40% of all the wounded, who died on the battlefield, died from traumatic shock and bleeding. Up to 13% of the wounded arrived at the regiment's medical point, were in severe condition following massive bleeding, without the application of the hemostatic claw and 50% with bone fractures without mobilization.

In the military conflict in Afghanistan and Iraq (2001-2014), there was an increase in the number of wounded people due to mine explosions (50%-60%).

In the group of non-battle injured, trauma prevails after road accidents (9%-20%). Is observed the predominance of NBI in the ranks of the soldiers in term (North Caucasus, Georgia), due to the breach of security technique.

At the same time, the number of soldiers with combat stress (CS), increased in military conflicts. During the Arabian-Israeli conflict of 1973, in 100 cases of medical losses, 40-50 of the cases, were “mental traumas”. During the operation of the “Desert Storm”, operation from 1991, this pathology was registered in 30% of the Iraq military. About 20% of the military in the USA Armed Forces, evacuated from the Operation Theater, were mental disorders. The late consequences of this pathology are known as “Vietnamese Syndrome”, “Gulf Syndrome”, “Afghan Syndrome”.

In the military conflict from Afghanistan (1979-1989), the North Caucasus, Georgia (2008) in the structure of losses, was found the ratio of officers / military by contract / soldiers in term - 20%:40%:40%.

In the structure of medical losses, in all contemporary military conflicts, injuries of the extremities continue to predominate (Table 5). It is noticed that, as a result of equipping the military with the protective vest, it reduced the number of injuries in the chest area and abdomen to 4-6% (Afghanistan, Iraq 2001-2014).

Due to the actions of the sniper in military conflicts, the number of injuries in the head region increased to 32.8% (North Caucasus).

Conclusions

Despite the fact, that most of the operations currently carried out in the world are peacekeeping, in the active phase there are other types of military conflicts. The contemporary means used in combat actions, causes complicated injuries, which requires the improvement of the individual protection of the military, as well, as the deep knowledge of these injuries by the medical personnel. It is necessary to adjust the contemporary forms and methods in the medical support, starting from the battlefield, until the recovery of the wounded / sick.

Referințe / references

1. Wikimedia Commons. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:World_War_II_Casualties2-hi.svg (accessed on September 10, 2018)
2. Dumitraș V., Dediu I., Cârstea N. Managementul sanitar în campanie. Chișinău, CEP Medicina, 2009.
3. Dumitraș V. Măsurile de tratament și evacuare la trupe în campanie. Chișinău, 1996.
4. Doctrina medicală. România, 2008; MD-2
5. Directiva Comandamentului Aliat pentru Europa, Brussels, 2010; AD-85-8.
6. Allied Joint Medical Support Doctrine, Brussels, 2016; AJP-4.10(B).
7. Joint Medical Evacuation. Brussels, 2010; AJP-4.10.2
8. ACO DIRECTIVE. Medical Support to Operations, Brussels, 2010; 2:1-83.
9. Davis Institute for National Security and Foreign Policy. Index of U.S. Military Strength. Washington, 2016.
10. Ефименко Н., Гуманенко Е., Самохвалов И., Трусов А. Хирургическая помощь раненым в вооруженном конфликте: организация и содержание квалифицированной хирургической помощи (Сообщение второе) II. Воен.-мед. журн., 1999; 9: 320.
11. Брюсов П., Николаев Н. Совершенствование системы этапного лечения раненых в условиях широкого использования воздушного транспорта. Воен.-мед. журн. 1993; 2.
12. Ефименко Н., Гуманенко Е. Указания по оказанию первой, доврачебной, первой врачебной, квалифицированной и специализированной хирургической помощи раненым в вооруженном конфликте на Северном Кавказе. Москва, 1999.
13. Кривошеев, Г. Россия и СССР в войнах XX века. Москва. Олма-пресс, 2001.
14. Фролов, В. Урбанистические войны. Зарубежное военное обозрение, 2004; 4.
15. Улунов, А. Организация системы лечебно-эвакуационных мероприятий в объединенной группировке войск (сил) при проведении контртеррористической операции на Северном Кавказе. Дис. Кандидата медицинских наук. В Мед Аим. С.М. Кирова. СПб., 2003.
16. Гуманенко Е., Самохвалов И., Трусов А. Тенденции развития военно-полевой хирургии в вооруженных конфликтах второй половины XX века. http://www.https://books.google.md/books?id=KZ_4wrzitu0C&pg=PA575&lpg=PA575&dq=Гуманенко+Е.К.,+Самохвалов+И.М.,+Трусов+А.А.+Тенденции+развития+военно-полевой+хирургии+в+вооруженных+конфликтах+второй+половины+XX+века&source. (accessed on September 12, 2018).
17. Шелепова А. Медицинское обеспечение войск в вооруженных конфликтах. Санкт-Петербург, 2000.
18. Taylor J. Военная медицина в конфликтах малой интенсивности (США). Зарубежная военная медицина, 1986; 4.
19. Котенко П., Пак Р., Головинова В. Движение легкораненых и больных в военных госпиталях в ходе операции по принуждению Республики Грузия к миру (август 2008 г.). Воен.-мед. Журн, 2014; 9.
20. Синопальников И. Санитарные потери советских войск во время войны в Афганистане (Сообщение первое). Воен.-мед. Журн, 1999; 11.
21. Сидельников В., Иванцов В., Щекочихин С., Муталибов М. Специализированная хирургическая помощь при комбинированных ожоговых поражениях в вооруженных конфликтах на Северном Кавказе. Воен.-мед. Журн, 2008; 10.
22. Белевитин А., Шелепов А., Русев И., Прокин И., Столяр В. Санитарные потери: классификация, понятия и проблемы. Воен.-мед. Журн, 2009; 8.
23. Воновский Е, Николаев Д., Войновский А. Организация оказания медицинской помощи военнослужащим внутренних войск МВД России и сотрудникам органов внутренних дел при проведении широкомасштабной контртеррористической операции на Северном Кавказе. Медицина катастроф, 2013; 3.



ARTICOL DE CERCETARE

Profilul impactului medico-social la copii cu anomalii dento-maxilare asupra calității vieții

Valentina Trifan^{1†*}, Larisa Spinei^{1†}, Elena Stepco^{1†}, Oleg Solomon^{1†}, Daniela Trifan^{1†}

¹Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 30.11.2018

Data acceptării spre publicare: 05.10.2019

Autor corespondent:

Valentina Trifan, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Vasile Alexandri 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: valentina.trifan@usmf.md

RESEARCH ARTICLE

Profile of medical-social impacts in children with dento-maxillary abnormalities on the quality of life

Valentina Trifan^{1†*}, Larisa Spinei^{1†}, Elena Stepco^{1†}, Oleg Solomon^{1†}, Daniela Trifan^{1†}

¹Chair of pediatric oro-maxillo-facial surgery, pedodontics and orthodontics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 30.11.2018

Accepted for publication on: 05.10.2019

Corresponding author:

Valentina Trifan, PhD, assoc. prof.

Chair of pediatric oro-maxillo-facial surgery, pedodontics and orthodontics 2, Vasile Alexandri str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: valentina.trifan@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Evaluarea unor factori medico-sociali, care fac parte din parametrii calității vieții copiilor cu anomalii dento-maxilare din Republica Moldova, prin aprecierea nivelului de disfuncție, disconfort și incapacitate.

Ipoteza de cercetare

Descrierea aspectelor medico-sociale și determinarea impactului psihologic la pacienții cu anomalii dento-maxilare asupra calității vieții.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În baza analizei datelor obținute în studiul respectiv, putem aprecia gradul impactului medico-social al anomaliilor dento-maxilare asupra calității vieții la copii, în funcție de care putem determina anumite obiective de îmbunătățire a calității vieții.

What is not known yet, about the topic

The assessment of several medical-social factors that are part of the life quality parameters of children with dento-maxillary abnormalities in the Republic of Moldova by the evaluation of the level of dysfunction, discomfort and disability.

Research hypothesis

Description of medical-social aspects and determination of psychological impact in patients with dento-maxillary abnormalities on the quality of life.

Article's added novelty on the scientific topic

Based on the analysis of the data obtained in this study, we can evaluate the degree of medical-social impact of dento-maxillary abnormalities on the quality of life in children, according to which we can determine certain goals for improving their life quality.

Rezumat

Introducere. Evaluarea impactului sănătății orale la pacienții cu anomalii dento-maxilare, și anume evaluarea factorilor psihologici (afectivitatea, personalitatea, dispoziția, sentimentul) care sunt în scopul aprecierii unor măsuri compresive a disfuncției, disconfortului și incapacității auto-raportate atribuite afecțiunilor orale. Studiul respectiv a implicat identificarea unui model conceptual, obținând apoi o serie vastă de întrebări și ponderi numerice asociate, care au putut fi combinate pentru a crea scoruri sub-scalare, ce reflectă frecven-

Abstract

Introduction. Assessment of the impact of oral health in patients with dental-maxillary abnormalities, namely the assessment of psychological factors (affectivity, personality, mood, feelings), which are aimed at comprehensively measuring the level of dysfunction, discomfort and self-reported disability. The study involved identifying a conceptual model that defines relevant dimensions of the impact, and assessments that were combined to create sub-scalar scores. For a more explicit evaluation of the psychological impact, we have set

ta și severitatea fiecărui impact. Scopul studiului a constat în evaluarea nivelului de disfuncție, disconfort și incapacitate, ce pare a corespunde cu stările clinice, descrierea unor aspecte medico-sociale și determinarea impactului psihologic la pacienții cu anomalii dento-maxilare asupra calității vieții copiilor.

Material și metode. În studiul intentat a fost inclus un eșantion convențional alcătuit din 151 de pacienți ortodontici, în scopul identificării afirmațiilor despre impactul psihologic, care au completat chestionarul. Structura chestionarului constă din 49 de întrebări. Pentru a evidenția impacturile adverse ale afecțiunilor orale, a fost îndeplinit studiul transversal, care a permis descrierea unor aspecte medico-sociale și determinarea impactului psihologic la copii cu anomalii dento-maxilare asupra sănătății orale și calității vieții copiilor.

Rezultate. Conform criteriilor de includere în cercetare și obținerea acordului de participare în studiu copiii incluși au avut vârsta medie de $16,8 \pm 1,1$ ani (limita inferioară – 14 ani și limita superioară – 18 ani). Întrebările care au fost folosite în chestionar, au demonstrat nivelele de disfuncție, disconfort și incapacitate ce corespunde cu stările clinice și accesul la îngrijirea stomatologică. Rezultatele au demonstrat anumite diferențe subtile la dimensiunile conceptuale ale impactului ca limitată funcțională și incapacitate fizică. Impactul psihologic asupra respondenților s-a manifestat cu diverse rate, ca exemplu în problemele dentare ($r_n = 0,689$), urmat de simțul de inconfortabilitate ($r_n = 0,667$) și simțul de tensionare ($r_n = 0,625$). În evaluarea incapacităților psihologice, s-a manifestat cu cel mai mare impact – supărăciunea (afectivitatea) ($r_n = 0,613$), pe locul II – stânjenirea ($r_n = 0,603$) și pe locul III – simțul de deprimare ($r_n = 0,674$). La fel și afecțiunile cavității bucale au un impact asupra incapacității sociale. Aici pe locul I s-a plasat iritarea în discuție cu alte persoane ($r_n = 0,510$), pe locul II – dificultăți în îndeplinirea activităților zilnice ($r_n = 0,479$) și pe locul III – toleranța scăzută față de familie ($r_n = 0,453$).

Concluzie. În baza analizei datelor obținute în studiul respectiv putem aprecia gradul impactului medico-social al anomaliilor dento-maxilare asupra calității vieții la copii, în funcție de care putem determina anumite obiective de ameliorare a calității vieții.

Cuvinte cheie: impact, factorii psihologici, anomalii dento-maxilare.

Introducere

Lucrarea respectivă abordează unul din obiectivele ortodontiei, ca evaluarea impactului sănătății orale la pacienții cu anomalii dento-maxilare și anume evaluarea factorilor psihologici (afectivitatea, personalitatea, dispoziția, sentimentul) care sunt în scopul aprecierii unor măsuri compresive a disfuncției, disconfortului și incapacității auto-raportate atribuite afecțiunilor orale și se ocupă de înrăutățirea calității vieții și de dimensiunile statutului funcțional (social, psihologic și fizic) care fac parte din cele șapte parametri ale calității vieții [1, 2, 3]. Elaborarea protocolului a urmat niște abordări folosite în setările generale de sănătate pentru aprecierea impactului

out some goals that describe the studied psychological factors. The purpose of the study was to assess the level of dysfunction, discomfort and disability that seems to correspond to the clinical conditions, to describe some medical-social aspects and to determine the psychological impact in patients with dento-maxillary abnormalities on the quality of life.

Material and methods. In the study, a conventional sample of 151 orthodontic patients was included in order to register the statements regarding the psychological impact, based on a questionnaire. The questionnaire consisted of 49 questions. To highlight the adverse impacts of oral diseases, a transversal study was conducted which allowed the description of medical and social aspects and the determination of the psychological impact in children with dento-maxillary abnormalities on their oral health and quality of life.

Results. According to the inclusion criteria in the research and after obtaining the participation consent, the enrolled children were on average of 16.8 ± 1.1 years of age (lower limit – 14 years and upper limit – 18 years). The cross-sectional research that was used via the questionnaire showed the levels of dysfunction, discomfort and disability that correspond to clinical conditions and the access to dental care. At this descriptive level, the results demonstrated some subtle differences to the conceptual dimensions of the impact, in regard to functional limitation and physical disability. The psychological impact on respondents was manifested at varying rates, as an example – in dental problems ($r_n = 0.689$), followed by sense of discomfort ($r_n = 0.667$) and feeling tense ($r_n = 0.625$). In the assessment of psychological disabilities, the greatest impact was manifested by – affection (affectivity) ($r_n = 0.613$), second place – embarrassment ($r_n = 0.603$) and third place – depression ($r_n = 0.674$). At the same time, oral cavity status has an impact on social disability. On the first place, there was the feeling irritation towards other people ($r_n = 0.510$), second place – difficulties in performing daily activities ($r_n = 0.479$) and third place – low tolerance level towards family ($r_n = 0.453$).

Conclusions. Based on the analysis of the data obtained in this study, we can assess the degree of medical-social impact of dento-maxillary abnormalities on the quality of life in children, on which we can determine certain goals for the improvement of their life quality.

Keywords: impact, psychological factors, dento-maxillary abnormalities.

Introduction

This study addresses one of the objectives of orthodontics, namely the assessment of the impact of oral health in patients with dento-maxillary abnormalities, namely the assessment of psychological factors (affectivity, personality, mood, feelings), which are aimed at assessing comprehensive measures of dysfunction, discomfort and self-reported disability attributed to oral conditions and are linked with the worsening of the quality of life and the dimensions of the functional status (social, psychological and physical) that are part of the seven parameters of the life quality [1, 2, 3]. The development of OHIP has followed some approaches used in general health settings to

asistenței medicale asupra bunăstării funcționale și sociale. Abordarea a implicat identificarea unui model conceptual, care a definit dimensiuni relevante ale impactului, obținând apoi o serie vastă de întrebări și ponderi numerice asociate, care au putut fi combinate pentru a crea scoruri sub-scalare ce reflectă frecvența și severitatea fiecărui impact [1, 4]. Pentru evaluarea mai explicită a determinării impactului psihologic ne-am trasat anumite obiective, ce reprezintă descrierea factorilor psihologici studiați.

Noțiunea psihologică de afectivitate este unul din factori, ca acțiunea, care se referă la totalitatea modalităților trăirilor subiective ale însușirilor lumii reale față de nevoile și motivele activității individuale în concordanța lor socială.

Afectivitatea colorează întreaga noastră viață psihică. Din aceste motive, ea este considerată, mai degrabă, un aspect fundamental al psihicului. O altă noțiune psihologică care implică ansamblul tuturor proceselor psihice într-o integrare complexă, dinamică și armonioasă. În cadrul personalității, diversele funcții și procese psihice nu sunt juxtapuse, ci fuzionale între ele, cu largi și multiple interferențe, realizând un tot unic funcțional. Personalitatea măsoară individului, ea fiind cel mai bine reprezentată de stilul fiecărei persoane, de amprenta particulară pe care un om o lasă în toate manifestările sale [5, 6, 7].

De fapt, personalitatea exprimă ansamblul caracteristicilor temperamentale, caracteriale și emoționale ale fiecărei persoane, ca rezultat al interacțiunii dinamice dintre primul și al doilea sistem de semnalizare, determinând atitudinea liber-conștientă față de lume și propria persoană [8, 9-12].

În conceptul lui Freud, personalitatea este ca un iceberg în sensul, că experimentele conștiente sunt situate deasupra suprafeței apei, în timp ce subconștientul, impulsurile și pasiunile primitive sunt situate sub nivelul apei, această zonă exercitând o largă influență asupra reacțiilor subiectului. Personalitatea copilului este una complexă, contradictorie, cu o dinamică rapidă și extrem de influentă de mediu (colegi, prieteni, profesori, părinți). Personalitatea umană, cu diversele ei nuanțe individuale, determinate de sistemul nervos și educație, se află în continuă orientare adaptivă sub influența interdependenței factorilor biologici și sociali [6, 7, 10].

Un alt factor al vieții psihice este dispoziția determinată de fluxul stimulărilor extero-, proprio- și intero-ceptive subliminare nivelului de integrare corticală conștientă. Dispoziția poate fi considerată un adevărat seismograf al homeostaziei organismului [11].

Emoțiile exprimă modalitățile firești ale proceselor de conștiință și ale activității psihice, cu reflectare directă asupra homeostaziei neuro-endocrino-umorale. Prin conținutul lor, adesea violent, prin efectele lor, adesea tulburătoare și dezorganizate asupra comportării, emoțiile exprimă dispoziția întregului organism. Emoția constituie modalitatea psiho-fiziologică a trăirilor subiective primare. Ea se caracterizează prin bruschețea apariției, fiind întodeauna generată de un stimul imediat. Emoțiile au un puternic corespondent somatic, evidențiat prin masiva participare a sistemului neuro-vegetativ și endocrin. Din categoria emoțiilor, fac parte comportamente primare ca frica, bucuria, supărarea, incomoditatea, cea ce

assess the impact of healthcare on functional and social well-being. The approach involved identifying a conceptual model that defined relevant impact dimensions, then obtaining a broad range of associated questions and numerical coefficients that could be combined to create sub-scalar scores that reflect the frequency and severity of each impact [1, 4]. For a more detailed assessment of the psychological impact, we have set out some goals that describe the studied psychological factors.

The psychological notion of affectivity is one of the factors that refer to the totality of the subjective experiences of the characteristics of the real world regarding the needs and motives of the individual activity in their social concordance.

Affectivity colors our entire psychic life. For these reasons, it is considered a fundamental aspect of the psyche. It is another psychological notion that involves the whole of all psychic processes in a complex, dynamic and harmonious integration. Within the personality, the various psychic functions and processes are not juxtaposed but fused with each other, with wide and multiple interferences, creating a functional whole. Personality is determining the dimension of the individual, and is best represented by each person's style, by the particular imprint that a man leaves in all his manifestations [5, 6, 7].

In fact, the personality expresses all the peculiarities of temperament, character and emotional status of each person as a result of the dynamic interaction between the first and the second signaling system, determining the free-conscious attitude towards the world and own person [8, 9-12].

In Freud's concept of psychoanalysis, personality is like an "iceberg", meaning that conscious experiments are located above the surface of the water, while subconscious; impulses and primal desires are below the water level, this area exerting a wider influence over the reactions exhibited by the subject. The personality of the child is a complex, contradictory one, with a rapid dynamic and is highly influenced by environment (colleagues, friends, teachers, parents). Human personality, with its different individual peculiarities, determined by the nervous system and education, is in a constant adaptation under the influence of the interdependence of biological and social factors [6, 7, 10].

Another factor of psyche is the mood determined by the flow of exteroceptive, proprioceptive and interoceptive stimuli, subliminal to the level of conscious cortical integration. The mood may be considered a true "seismograph", of the body's homeostasis [11].

Emotions express the natural ways of consciousness and psychic processes, with direct reflection on the neuro-endocrine-humoral homeostasis. Through their content, often a violent one, through their impacts, often disturbing and disorganized effects on behavior, emotions express the mood of the whole body. Emotion is the psycho-physiological way of primal subjective feelings. It is characterized by the suddenness, and it is always generated by an immediate stimulus. Emotions have a strong somatic corresponding element, highlighted by the massive participation of the neuro-autonomic and endocrine system. Emotions include primal behaviors such as fear,

este important în manifestarea impactului sănătății orale asupra calității vieții.

Modelul de sănătate orală a lui Locker a fost folosit în scopul definirii celor șapte dimensiuni conceptuale ale impactului: (1) limitarea funcțională – dificultăți de mestecare; (2) durerea fizică – sensibilitatea dentară; (3) disconfortul psihologic – autoconștientizarea; (4) incapacitatea fizică – schimbări în regimul alimentar; (5) incapacitatea psihologică – capacitatea de concentrare redusă; (6) incapacitatea socială – evitarea interacțiunii sociale și handicapul – incapacitatea de a munci productiv [5]. Acest model se bazează pe clasificarea OMS în care impacturile afecțiunii sunt repartizate într-o ierarhie în intervalul de la simptome interne, care sunt aparent primare pentru subiect (reprezentate în dimensiunea limitării funcționale), până la handicapuri, care afectează rolurile sociale, cum ar fi activitatea zilnică a copiilor.

Scopul studiului a constat în evaluarea nivelului de disfuncție, disconfort și incapacitate ce pare a corespunde cu stările clinice, descrierea unor aspecte medico-sociale și determinarea impactului psihologic la pacienții cu anomalii dento-maxilare calității vieții copiilor.

Material și metode

În studiul intentat, a fost inclus un eșantion convențional alcătuit din 151 de pacienți ortodontici, în scopul identificării afirmațiilor despre impactul psihologic, care au completat chestionarul. Structura chestionarului constă din 49 de întrebări.

Pentru a evidenția impacturile adverse ale afecțiunilor orale a fost îndeplinit studiul transversal, care a permis descrierea unor aspecte medico-sociale și determinarea impactului psihologic la copii cu anomalii dento-maxilare asupra sănătății orale și calității vieții copiilor.

Chestionarul constă din 49 de afirmații, ce au fost parafrazate ca întrebări, respondenților li se cere să indice cât de frecvent s-au ciocnit de fiecare problemă într-o perioadă de referință, de exemplu, în 12 luni.

Categoriile de răspuns pentru scala de cinci puncte sunt: (1) „foarte des”; (2) „destul de des”; (3) „ocazional”; (4) „aproape deloc”; și (5) „niciodată”. Respondenților li se poate oferi și opțiunea „nu știu” pentru fiecare întrebare. Pentru trei întrebări ce se referă la problemele relaționate cu proteza dentară, pentru persoanele care nu poartă proteză dentară se oferă o opțiune de răspuns care indică, că întrebările date nu se referă la ei.

Pentru introducerea datelor, răspunsurile sunt codificate: 0 – (niciodată sau inaplicabil), 1 – (aproape deloc), 2 – (ocazional), 3 – (destul de des), sau 4 – (foarte des). Răspunsurile „nu știu” și datele necompletate se introduc ca valori lipsă care sunt ulterior înregistrate cu media tuturor răspunsurilor valabile la întrebarea corespunzătoare. Totuși, dacă mai mult de nouă răspunsuri sunt lăsate necompletate sau marcate „nu știu”, chestionarul este rebutat. În timpul procesării datelor, răspunsurile codificate sunt înmulțite cu ponderea corespunzătoare pentru fiecare întrebare și rezultatele se adună în cadrul fiecărei dimensiuni pentru a oferi șapte scoruri de sub-scală, fiecare într-un interval potențial de la zero (nici un impact), până la 40 (toate impactele raportate ca „foarte des”).

joy, irritation, inconvenience that is important in showing the impact of oral health on the quality of life.

Locker's oral health model has been used to define the seven conceptual dimensions of the impact: (1) functional limitation – chewing difficulties; (2) physical pain – dental sensitivity; (3) psychological discomfort – self-awareness; (4) physical disability – diet changes; (5) psychological disability – concentration problems; (6) social disability – avoidance of social interaction and handicap – inability to work productively [5]. This model is based on the WHO classification, in which the disease impacts are distributed in a hierarchy, ranging from internal symptoms that are apparently primary for the subject (represented in the dimension of functional limitation) to disabilities that affect social roles, such as the daily life of children.

The aim of the study is to assess the level of dysfunction, discomfort and disability that seems to correspond to clinical conditions, to describe medical-social aspects and to determine the impact of dento-maxillary abnormalities on oral health and children's quality of life.

Material and methods

In the study, a conventional sample of 151 orthodontic patients was included in order to identify the claims regarding the adverse effects (impacts) of oral conditions in subjects that have completed the questionnaire. The questionnaire consists of 49 questions.

To highlight the adverse impacts of oral conditions, a cross-sectional study was conducted, which allowed the highlighting of medical-social aspects and the determination of the impact of dento-maxillary abnormalities on oral health and on children's quality of life.

The questionnaire consists of 49 statements, which were paraphrased as questions; the respondents were asked to indicate how frequently they encountered each problem in the reference period, for example – 12 months.

The response categories for the five-point scale were: (1) “very often”; (2) “often”; (3) “occasionally”; (4) “almost never” and (5) “never”. Respondents can also be given the „Do not know” option for each question. For three questions related to issues with denture, for those who do not wear dentures, a response option was provided, that indicates that the questions do not relate to them.

For the input of the data, the answers were coded as 0 (never or not applicable), 1 (almost never), 2 (occasionally), 3 (often) or 4 (very often). The „do not know” answers and the blank data were entered as missing values that were afterwards recorded with the average of all the answers that apply to the corresponding question. However, if more than nine answers were left blank or marked as „do not know”, the questionnaire was discarded. During data processing, the coded responses are multiplied by the corresponding coefficient for each question, and the results are gathered within each dimension to provide 7 sub-scale scores, each in a potential range from 0 (no impact) to 40 (all impacts reported as „very often”).

Rezultate

Conform criteriilor de includere în cercetare și obținerea acordului de participare în studiu, au fost incluși 151 de copii cu vârsta medie de $16,8 \pm 1,1$ ani (limita inferioară – 14 ani și limita superioară – 18 ani). Dintre ei, locuitori din mediul urban au fost 68,9% și din mediul rural – 31,1% ($p < 0,001$). Cota fetițelor a fost de 2,1 ori mai mare decât a băieților (67,5% versus 32,5%, $p < 0,001$).

Analiza variantelor de răspuns la întrebările care evidențiază impactul durerii fizice din motivul problemelor cu dinții, ocluzia dentară sau proteza dentară asupra sănătății respondenților au permis ierarhizarea lor. Așa dar, a fost stabilit, că pe locul I se plasează dureri în cavitatea bucală și dureri de dinți ($r_n = 0,679$), pe locul II – inconfortabilitate la consumarea anumitor alimente ($r_n = 0,677$) și pe locul III – sensibilitate dentară ($r_n = 0,674$) (Tabelul 1).

Results

According to the criteria for inclusion in the research and after obtaining the study participation agreement, there were included 151 children with an average age of 16.8 ± 1.1 years (the lower limit – 14 years and the upper limit – 18 years). Urban inhabitants – 68.9% and rural inhabitants – 31.1%, respectively ($p < 0.001$); the share of girls was 2.1 times higher compared to boys (67.5% and versus 32.5%, $p < 0.001$).

The analysis of the structure of answers that highlight the impact of physical pain due to issues related to teeth, dental occlusion or dentures on the health of respondents has allowed their hierarchical sorting. Thus, it was established that the first place is taken by pain in the oral cavity and toothache ($r_n = 0.679$), second place – inconvenience when eating any foods ($r_n = 0.677$) and third place – dental sensitivity ($r_n = 0.674$) (Table 1).

Tabelul 1. Impactul problemelor cu starea dinților, cavității bucale sau aparatului dentar asupra sănătății respondenților (compartimentul „durerii fizice”).
Table 1. The impact of issues regarding teeth, oral cavity or dental device on the health of the respondents («physical pain» section).

Caracteristica Characteristic	n	Coeficientul de corelare canonică The canonical correlation coefficient	Ierarhizarea Rank
Dureri în cavitatea bucală Pain in the oral cavity	129	0,679	I
Dureri de maxilar Jaw pain	100	0,631	VI
Cefalee Headache	84	0,598	VII
Sensibilitate dentară Dental sensitivity	124	0,674	III
Dureri de dinți Dental pain	129	0,679	I
Dureri de gingii Gingival pain	105	0,640	V
Inconfortabilitate la consumarea anumitor alimente Discomfort at the consumption of any foods	128	0,677	II
Locuri inflamate în cavitatea bucală Affected areas (sore spots) in the oral cavity	107	0,644	IV
Aparate dentare inconfortabile Uncomfortable denture	26	0,383	VIII
Valoarea medie Average value		0,623±0,033	-

În urma analizei datelor obținute în baza chestionarului, a fost stabilit, că 90,7% (CI95: 86,07-96,73) din respondenți sunt îngrijorați de problemele dentare, valori statistice semnificative pentru toate variantele de răspuns (Figura 1).

Iar 35,8% (CI95: 28,16-43,44) respondenți s-au simțit rușinați din cauza poziției incorecte a dinților, leziunilor cavității bucale sau protezei dentare. Poziția incorectă a dinților provacă simțul de nefericire la 58,9% (CI95: 51,06-66,74) din respondenți, la varianta de răspuns „ocasional” s-a evaluat la (21,2%, CI95: 14,67-27,73) copii și la „foarte rar” în (28,5%, CI95: 21,31-35,03) cazuri. Din motivul poziției incorecte a dinților la 80,1% (CI95: 73,73-86,47) din respondenți s-a depistat situație de inconfort și la 64,2% (CI95: 56,56-71,84) din respondenți s-a manifestat simțul de tensionare. Variantele de răspuns sunt prezentate în Figura 1.

Based on the analysis of the data obtained from the questionnaires, it was established that 90.7% (CI95: 86.07-96.73) of the respondents were concerned about the dental issues, with statistically significant values for all the variants of response (Figure 1).

Around 35.8% (CI95: 28.16-43.44) of the respondents felt embarrassed because of their misaligned teeth, lesions of the oral cavity and dentures. The incorrect position of the teeth provoked the feeling of unhappiness in 58.9% (CI95: 51.06-66.74) of respondents, the „occasionally” response was observed in (21.2%, CI95: 14.67-27.73) of children and „almost never” in (28.5 %, CI95: 21.31-35.03) of cases. Due to the incorrect position of the teeth, in 80.1% (CI95: 73.73-86.47) of the respondents, there was observed inconvenience and 64.2% (CI95: 56.56-71.84) of the respondents felt tension. The response variants are shown in Figure 1.

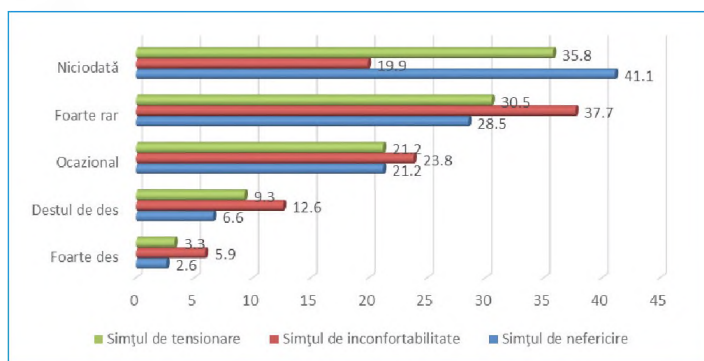


Fig. 1 Gradul simțului de nefericire, de inconfortabilitate și tensionare emotivă la respondenții din lotul de studiu (%).

Fig. 1 The degree of unhappiness, inconvenience and emotional tension in respondents in the study group (%).

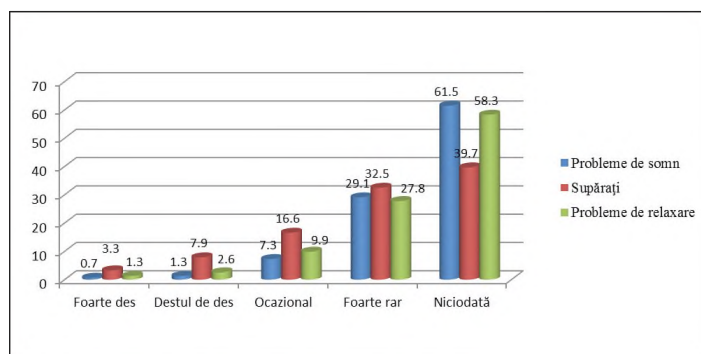


Fig. 2 Variante de răspuns ale respondenților la probleme de somn, dispoziție și probleme de relaxare (%).

Fig. 2 Structure of the answers regarding sleep, mood and relaxation issues (%).

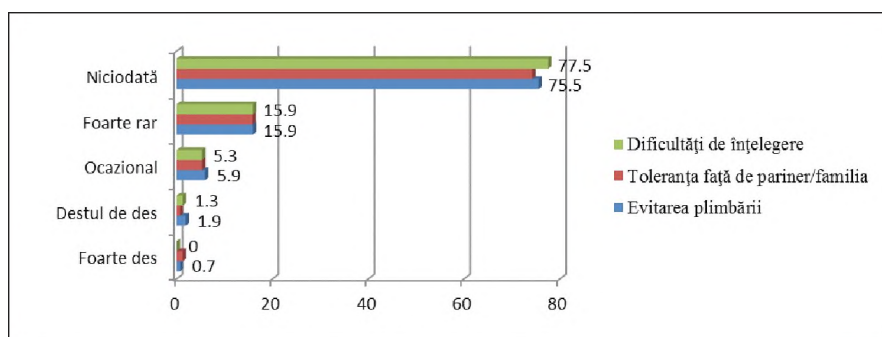


Fig. 3 Variante de răspuns ale respondenților la dificultăți de înțelegere, toleranța față de familie și evitarea plimbării din motivul problemelor cu dinții, stării cavității bucale sau protezei dentare (%).

Fig. 3 Structure of the answers regarding the difficulties of comprehension, family tolerance and avoidance of walking due to issues with teeth, oral cavity or dentures (%).

Cel mai mare impact psihologic asupra respondenților are îngrijorarea de problemele dentare ($r_n = 0,689$), urmat de simțul de inconfortabilitate ($r_n = 0,667$) și simțul de tensionare emotivă ($r_n = 0,625$) (Tabelul 2).

The greatest psychological impact on the respondents was the concern with dental issues ($r_n = 0.689$), followed by feeling uncomfortable ($r_n = 0.667$) and feeling emotional tension ($r_n = 0.625$) (Table 2).

Tabelul 2. Impactul problemelor cu dinții, cu cavitatea bucală sau cu proteza dentară asupra sănătății respondenților (compartimentul „disconfortul psihologic”).

Table 2. Impact of issues with teeth, oral cavity or dentures on the health of the respondents («psychological discomfort» section).

Caracteristica Characteristic	n	Coefficientul de corelare canonică The canonical correlation coefficient	Ierarhizarea Rank
Îngrijorarea de problemele dentare Concern about dental issues	137	0,689	I
Simțul de rușine Feeling embarrassed	54	0,513	V
Simțul de nefericire Feeling unhappy	89	0,609	IV
Simțul de inconfortabilitate Feeling uncomfortable	121	0,667	II
Simțul de tensionare Feeling tense	97	0,625	III
Valoarea medie Average value		0,621±0,034	-

Starea sănătății orale influențează asupra calității dicției. Din datele studiului s-a depistat la 43,7% (CI95: 35,78-51,62) din respondenți, că nu au dificultăți de dicție și în 64,2 (CI95: 56,56-71,84) cazuri nu au avut problema, ca cineva să nu înțeleagă ce au pronunțat din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară.

Un alt obiectiv de studiu din lucrare a fost evaluarea statusului psihologic la respondenți. „Foarte rar” (29,1%, CI95: 21,87-36,33) la respondenți a fost întrerupt somnul din motivul problemelor dentare și în 61,5% (CI95: 53,74-69,26) de cazuri – „niciodată”, „ocazional” (16,6%, CI95: 10,66-22,54) și „foarte rar” la (32,5%, CI95: 25,05-39,95) au fost supărați, și nu au avut dificultăți de relaxare la 58,3% (CI95: 50,44-66,16) din respondenți. În Figura 2 sunt prezentate toate variantele de răspuns.

Însă fiecare al doilea respondent a fost deprimat din motivul problemelor dentare, din ei „ocazional” – 14,6% (CI95: 8,97-19,63) și „foarte rar” – 30,5% (CI95: 22,52-38,48), „niciodată nu au avut această problemă” – 50,9% (CI95: 42,92-58,88).

Concentrația este foarte importantă pentru însușirea materialului didactic și, anume, 45,7% (CI95: 37,76-53,64) din intervievați au avut această problemă cu cota cea mai mare la varianta de răspuns „foarte rar” – 31,8% (CI95: 24,37-39,23), „ocazional” doar la 10,6% (CI95: 5,68-15,52) respondenți. Variantele de răspuns la „foarte des” și „destul de des” sunt statistic nesemnificative ($p > 0,05$).

Au fost puțin stânjeniți din motivul problemelor dentare aproape 57,0% (CI95: 49,11-64,89) din intervievați, „destul de des” – 9,3% (CI95: 4,67-13,93), „ocazional” – 19,9% (CI95: 13,53-26,27) și în 27,2% (20,11-34,29) de cazuri – „foarte rar”. Niciodată nu au avut această problemă la 43,0% (CI95: 35,11-50,89) din respondenți.

Asupra incapacității psihologice cel mai mare impact are supărâciunea ($r_n = 0,613$), pe locul II – stânjenirea ($r_n = 0,603$) și pe locul III – simțul de deprimare ($r_n = 0,674$). Valorile impactului pentru acest compartiment sunt prezentate în Tabelul 3.

Oral health influences the quality of the speech. From our data, 43.7% (CI95: 35.78-51.62) of the respondents claimed that they had no speech difficulty and in 64.2% (CI95: 56.56-71.84) of the cases, they did not have the problem of someone else not understanding what they said due to the issues with teeth, oral cavity or dentures.

Another objective of the study was the assessment of the psychological status of respondents. „Almost never” option was selected by (29.1%, CI95: 21.87-36.33) of the respondents regarding sleep interruption due to dental issues and in 61.5% (CI95: 53.74-69.26) cases – „never”, „occasionally” (16.6%, CI95: 10.66-22.54) and „almost never” (32.5%, CI95: 25.05-39.95) were upset, and did not have any relaxation difficulties in 58.3% (CI95: 50.44-66.16) of the respondents. All the variants regarding these health issues are presented in Figure 2.

However, every second respondent claimed mood issues because of dental issues, of which „occasionally” – 14.6% (CI95: 8.97-19.63) and „almost never” – 30.5% (CI95: 22.52-38.48), „never” – 50.9% (CI95: 42.92-58.88).

Concentration is very important for comprehending the didactic material, namely 45.7% (CI95: 37.76-53.64) of respondents had concentration issues with the highest share in the „almost never” group– 31.8% (CI95: 24.37-39.23) of respondents, „occasionally” – 10.6% (CI95: 5.68-15.52) of respondents. The variants of „very often” and „often” were statistically insignificant ($p > 0.05$).

Respondents felt embarrassed „often” because of dental issues in almost 57.0% (CI95: 49.11-64.89) of cases, „very often” – 9.3% (CI95: 4.67-13.93), „occasionally” – 19.9% (CI95: 13.53-26.27) and in 27.2% (20.11-34.29) of cases – „almost never”, „never” – 43.0% (CI95: 35.11-50.89) of the respondents.

On psychological disability, the greatest impact had irritability ($r_n = 0.613$), the second place – embarrassment ($r_n = 0.603$) and the third place – depression ($r_n = 0.674$). Impact values for this section are shown in Table 3.

Tabelul 3. Impactul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară asupra sănătății respondenților (compartimentul „incapacitatea psihologică”).

Table 3. Impact of issues regarding teeth, oral cavity or dental prosthesis on the health of the respondents («psychological disability» section).

Caracteristica <i>Characteristic</i>	n	Coeficientul de corelare canonică <i>The canonical correlation coefficient</i>	Ierarhizarea <i>Rank</i>
Somn întrerupt <i>Interrupted sleep</i>	58	0,527	VI
Supărare <i>Irritability</i>	91	0,613	I
Dificultăți de relaxare <i>Relaxation difficulties</i>	63	0,542	V
Simțul de deprimare <i>Depressive mood</i>	74	0,574	III
Concentrația afectată <i>Affected concentration</i>	69	0,560	IV
Stânjenire <i>Uncomfortable feeling</i>	86	0,603	II
Valoarea medie <i>Average value</i>		0,569±0,015	-

Numai 24,5% (CI95: 17,64-31,36) din respondenți au evitat ieșirea la plimbare din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară cu valoarea cea mai mare, la varianta de răspuns „foarte rar” (15,9%, CI95: 10,06-21,74)), au fost mai puțin toleranți față de familie în 25,8% (CI95: 18,82-32,78) cazuri și la 22,5% (CI95: 15,86-29,14) de respondenți au avut dificultăți să fie înțeleși de alte persoane. Diferit grad de afectare a respondenților la acest set de întrebări este prezentat în Figura 3.

Incapacitatea socială este unul din obiectivele de baza a studiului care a fost studiat detaliat. Numai 35,1% (CI95: 27,49-42,71) din respondenți au fost puțin iritați în discuție cu alte persoane din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară si fiecare al patrulea – „foarte rar” (25,2%, CI95: 18,28-32,12); 29,8% (CI95: 22,51-37,09) din intervievați au experimentat dificultăți în îndeplinirea lucrurilor pe care le îndeplinesc de obicei cu cota cea mai mare la varianta de răspuns „foarte rar” (17,9%, CI95: 11,78-24,02).

Problemele cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară au impact și asupra incapacității sociale. Aici pe locul I s-a plasat iritarea față de alte persoane ($r_n = 0,510$), pe locul II – dificultăți în îndeplinirea lucrurilor, pe care respondenții le îndeplinesc ca de obicei ($r_n = 0,479$) și pe locul III – toleranța scăzută față de familie ($r_n = 0,453$). Valorile impactului pentru acest compartiment sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4. Impactul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară asupra sănătății respondenților (compartimentul „incapacitatea socială”).

Table 4. Impact of issues regarding teeth, oral cavity or dental prosthesis on the health of the respondents («Social disability» section).

Caracteristica <i>Characteristic</i>	n	Coefficientul de corelare canonică <i>The canonical correlation coefficient</i>	Ierarhizarea <i>Rank</i>
Evitarea plimbării <i>Avoidance of going out</i>	37	0,444	IV
Toleranța scăzută față de familie <i>Low tolerance towards your partner or family</i>	39	0,453	III
Dificultăți să vă înțelegeți cu alte persoane <i>Difficulties of understanding with others</i>	34	0,429	V
Simțul de iritare în discuție cu alte persoane <i>Irritated with other people</i>	53	0,510	I
Dificultăți în îndeplinirea activităților zilnice <i>Difficulties in doing the things you usually do</i>	45	0,479	II
Valoarea medie <i>Average value</i>		0,463±0,016	-

Numai la 21,9% (CI95: 15,29-28,51) din respondenți starea generală a sănătății s-a înrăutățit din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară și la fiecare al doilea (10,6%, CI95: 5,68-15,52) foarte rar.

Iar 45,7% (CI95: 37,76-53,64) din intervievați au avut cheltuieli financiare din acest motiv, din ei 10,6% (CI95: 5,68-15,52) „destul de des”, „ocazional” – 18,5% (CI95: 12,31-24,69) și „foarte rar” – 13,9% (CI95: 8,37-19,43), fiecare al doilea din lotul de studiu (54,3%, CI95: 46,36-62,24) nu au suportat aceste cheltuieli.

Fiecare al treilea respondent a fost incapabil să se bucur de compania altor persoane și din ei 19,9% (CI95: 13,53-26,27) – „foarte rar”, totuși majoritatea din lotul de studiu

Only 24.5% (CI95: 17.64-31.36) of the respondents avoided going out because of the issues with the teeth, the oral cavity or the dentures, with the highest value in the „almost never” group (15.9%, CI95: 10.06-21.74) there were less tolerant of the family in 25.8% (CI95: 18.82-32.78) cases and 22.5% (CI95: 15.86-29.14) of respondents had difficulty in being understood by others. A various degree of impact on the respondents is shown in Figure 3.

Social disability is one of the basic objectives of the study that has been studied in detail. Only 35.1% (CI95: 27.49-42.71) of the respondents were slightly irritated in discussion with other people due to issues with teeth, oral cavity or dentures and every fourth respondent – „almost never” (25.2%, CI95: 18.28-32.12); 29,8% (CI95: 22.51-37.09) of respondents experienced difficulties in fulfilling what they usually do with the highest rate of the „almost never” response (17.9%, CI95: 11.78-24.02).

Issues with teeth, oral cavity or dentures also have an impact on social disability. In the first place, there was irritation with other people ($r_n = 0.510$), on the second place – difficulties in doing the things that respondents usually do ($r_n = 0.479$) and on the third place – low tolerance towards their partner or family ($r_n = 0.453$). Impact values for this compartment are shown in Table 4.

Only 21.9% (CI95: 15.29-28.51) of the respondents claim

that their general health has worsened due to issues with teeth, oral cavity or dentures, and every second one (10.6%, CI95: 5.68-15.52) – „almost never”.

Almost 45.7% (CI95: 37.76-53.64) of respondents had financial expenses for this reason, of which 10.6%, (CI95: 5.68-15.52) – „often”, „occasionally” – 18.5% (CI95: 12.31-24.69) and „almost never” – 13.9% (CI95: 8.37-19.43), each second respondent from the study group (54.3% CI95: 46.36-62.24) did not bear such costs.

Every third respondent was unable to enjoy the company of other people and 19.9% (CI95: 13.53-26.27) – „almost never”, yet the vast majority of the study group (70.2%, CI95: 62.91-77.49) did not have any restriction because of their dental

(70,2%, CI95: 62,91-77,49) nu au avut această restricție din cauza sănătății dentare. Răspusuri similare au fost obținute și la această întrebare din chestionarul aplicat: „Ați simțit că viața în general a fost mai puțin satisfăcătoare din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară?”

Fiecare al patrulea respondent a fost absolut imposibil să activeze din motivul problemelor dentare și din ei 19,9% (CI95: 13,53-26,27) – „foarte rar”, în 74,2% (CI95: 67,22-81,18) de cazuri activitatea și în 77,5% (CI95: 70,86-84,14) capacitate deplină de a lucra ale intervievaților nu a fost agravată. În 16,6% (CI95: 10,66-22,54) de cazuri capacitatea deplină de a lucra a intervievaților a fost agravată „foarte rar”.

Trebuie de menționat, că variantele de răspuns la întrebările din chestionar care caracterizează handicap au avut mai mult aspect pozitiv decât negativ. În Tabelul 5 sunt prezentate rezultatele impactului asupra sănătății intervievaților.

Tabelul 5. Impactul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară asupra sănătății respondenților (compartimentul „handicap”).
Table 5. Impact of issues regarding teeth, oral cavity or dentures on the health of the respondents («disability» section).

Caracteristică <i>Characteristic</i>	n	Coefficientul de corelare canonică <i>The canonical correlation coefficient</i>	Ierarhizarea <i>Rank</i>
Înrăutățirea stării generale a sănătății <i>Worsening of general health</i>	33	0,424	V
Cheltuieli financiare <i>Financial expenses</i>	82	0,560	I
Ați fost incapabil să vă bucurați de compania altor persoane <i>You have been unable to enjoy the company of others</i>	45	0,479	II
Ați simțit că viața în general a fost mai puțin satisfăcătoare <i>You have felt that life has generally been less satisfactory</i>	45	0,479	II
A fost absolut imposibil să activați <i>It was totally impossible to work</i>	39	0,453	III
A fost imposibil să lucrați cu capacitate deplină <i>It was impossible to work at full capacity</i>	34	0,429	IV
Valoarea medie <i>Average value</i>		0,471±0,021	-

Așadar, analiza efectuată a permis să evidențiem probleme cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară care au cel mai mare impact asupra sănătății respondenților care sunt prezentate în Figura 4.

health. Similar answers have been observed in the question: „Have you felt that life was generally less satisfactory due to issues with teeth, oral cavity or dentures?”

Every fourth respondent was unable to work due to dental issues and 19.9% (CI95: 13.53-26.27) – „almost never”, in 74.2% (CI95: 67.22-81.18) of cases and in 77.5% (CI95: 70.86-84.14) the work capacity of the respondents were not affected. In 16.6% (CI95: 10.66-22.54) of cases, the work capacity of the respondents has worsened „almost never”.

It should be noted that the variants of questionnaire responses that characterize disability had more positive than negative aspects. Table 5 presents the results of the health impact on the respondents.

Thus, the analysis made it possible to highlight issues with the teeth, the oral cavity or the dentures that had the greatest impact on the health of the respondents that are presented in Figure 4.

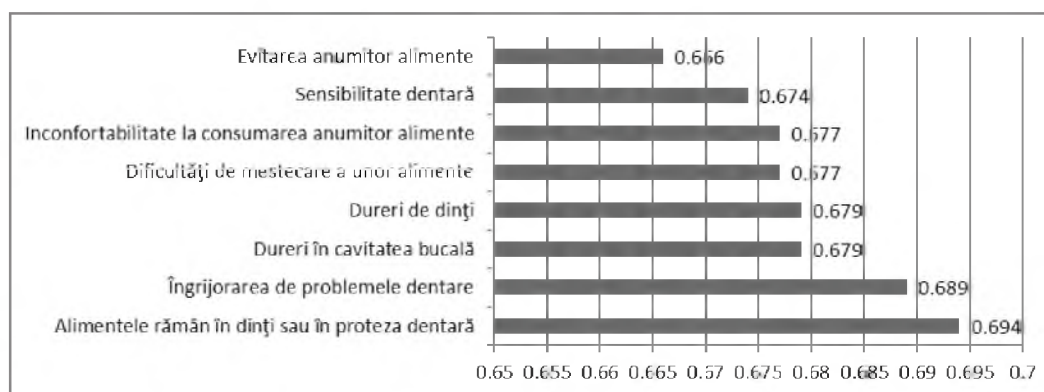


Fig. 4 Repartizarea valorilor cu cel mai înalt impact asupra sănătății respondenților din motivul problemelor cu dinții, cavitatea bucală sau proteza dentară (%).

Fig. 4 Distribution of values with the highest impact on the health of respondents due to issues with teeth, oral cavity or dentures (%).

The cross-sectional studies that were used in the questionnaire, have demonstrated the levels of dysfunction, discomfort and inability that correspond to clinical conditions and the level of access to dental care. At this descriptive level, the

Studiile transversale care au fost folosite în chestionar, au demonstrat nivelele de disfuncție, disconfort și incapacitate ce corespunde cu stările clinice și accesul la asistența stomatologică. La acest nivel descriptiv, rezultatele au demonstrat anumite diferențe subtile la dimensiunile conceptuale ale impactului, precum limitarea funcțională și incapacitate fizică.

În concluzie, în baza analizei datelor obținute în studii respectiv putem aprecia gradul impactului medico-social al anomaliilor dento-maxilare asupra calității vieții la copii, în funcție de care putem determina anumite obiective de îmbunătățire a calității vieții.

Concluzii

- 1) Impactul psihologic asupra respondenților apare cu diverse rate, drept exemplu, în problemele dentare ($r_n = 0,689$), urmat de simțul de inconfortabilitate ($r_n = 0,667$) și simțul de tensionare ($r_n = 0,625$).
- 2) În evaluarea incapacităților psihologice, s-a manifestat cu cel mai mare impact – supărăciunea ($r_n = 0,613$), pe locul II – stânjenirea ($r_n = 0,603$) și pe locul III – simțul de deprimare ($r_n = 0,674$).
- 3) Afecțiunile cavității bucale au un impact și asupra incapacității sociale. Aici pe locul I s-a plasat iritarea în discuție cu alte persoane ($r_n = 0,510$), pe locul II – dificultăți în îndeplinirea activităților zilnice ($r_n = 0,479$) și pe locul III – toleranța scăzută față de familie ($r_n = 0,453$).

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au acceptat spre publicare versiunea finală a manuscrisului.

Declarația conflictului de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese de ordin financiar sau nefinanciar.

Referințe / references

1. Edwards A. Techniques of attitude scale construction. New York: *Appleton Century Crofts Inc*, 1957.
2. Gilson B., Gilson J., Bergner M., Bobbitt R., Kressel S., Pollard W. The sickness impact profile. Development of an outcome measure of health care. *Am J Pub Health*, 1975; 65: 1304-10.
3. Hunt S., McEwan J., McKenna S. Measuring health status. *London: Croom Helm*, 1986.
4. Jokovic A., Allison P., Locker D., Slade G. A cross-cultural comparison of oral health values. *J Dent Res*, 1997; 76 (IADR Abstracts): 207.
5. Locker D., Slade G. Oral health and the quality of life among older adults: the oral health impact profile. *Can Dent J*, 1993; 59: 830-44.
6. Locker D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dental Health*, 1988; 5: 5-13.

results demonstrated some subtle differences regarding the conceptual dimensions of the impact as a limited functional and physical disability.

In conclusion, based on the analysis of the data obtained in this study, we can assess the degree of the medical-social impact of the dento-maxillary anomalies on the quality of life in children, according to which we can determine certain aims for improving the quality of life.

Conclusions

- 1) The psychological impact on respondents occurs at various rates, for example: dental issues ($r_n = 0.689$), followed by feeling uncomfortable ($r_n = 0.667$) and tense ($r_n = 0.625$).
- 2) In the assessment of psychological disabilities, the greatest impact – irritability ($r_n = 0.613$), the second place – embarrassment ($r_n = 0.603$) and the third place – depressive states ($r_n = 0.674$).
- 3) Oral cavity conditions have an impact as well on social disability. The first place was taken by irritation in discussion with other people ($r_n = 0.510$), on the second place – difficulties doing the usual things the respondents usually do ($r_n = 0.479$) and on the third place – low tolerance towards family ($r_n = 0.453$).

Authors' contribution

All authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. All authors accepted the final version of the manuscript for publication.

Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of a conflict of interest of a financial or non-financial nature.

7. Patrick D., Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Ann Rev Pub Health*, 1990; 11: 165-83.
8. Slade G., Spencer A., Locker D., Hunt R., Strauss R., Beck J. Variations in the social impact of oral conditions among older adults in South Australia, Ontario and North Carolina. *J Dent Res*, 1996; 75: 1439-50.
9. Slade G., Spencer A. Development and evaluation of the oral health impact profile. *Community Dental Health*, 1994; 11: 3-11.
10. Slade G., Spencer A. Social impact of oral disease among older adults. *Aust Dent J*, 1994; 39: 358-64.
11. Tugwell P., Bennett K., Sackett D. *et al.* Relative risks, benefits and costs of intervention. In Warren K, Mahmoud A. (editors) *Tropical and geographic medicine*. New York: McGraw Hill, 1985: 097-113.
12. World Health Organization. International classification of impairments disabilities and handicaps: a manual of classification. Geneva: World Health Organization, 1980.



ARTICOL DE CERCETARE

RESEARCH ARTICLE

Variabilitatea individuală a bifurcării arterei brahiale

Zinovia Zorina^{1*}

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

Data primirii manuscrisului: 18.09.2019

Data acceptării spre publicare: 20.12.2019

Autor corespondent:

Zinovia Zorina, asist. univ.

Catedra de anatomie și anatomie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: zinovia.zorina@usmf.md

Individual variability of the brachial artery bifurcation

Zinovia Zorina^{1*}

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

Manuscript received on: 18.09.2019

Accepted for publication on: 20.12.2019

Corresponding author:

Zinovia Zorina, assist. prof.

Chair of anatomy and clinical anatomy

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: zinovia.zorina@usmf.md

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Nivelul bifurcării arterei brahiale față de linia interepicondilară și variabilitatea individuală a variantelor ei de ramificare sunt puțin studiate.

Ipoteza de cercetare

Aprofundarea cunoștințelor de ordin morfologic în studierea nivelului bifurcării arterei brahiale și a variabilității individuale a variantelor ei de ramificare.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuat un studiu morfologic al nivelului bifurcării arterei brahiale unde s-a stabilit variabilitatea individuală a variantelor ei de ramificare ce va sta la baza unui ghid practic care va ajuta medicul imagist și chirurgul vascular asupra conduitei terapeutice.

What is not known yet, about the topic

The level of the brachial artery bifurcation towards the interepicondylar line and individual variability of its variants of branching are less studied.

Research hypothesis

To get deeper morphological knowledge about the level of the brachial artery bifurcation and its individual variability of branching.

Article's added novelty on this scientific topic

A morphological study regarding the level of the brachial artery bifurcation was carried out, and the individual variability of its branching variants was established, that will serve as a basis for a practical guide helpful for imagists and vascular surgeons in their therapeutic conduct.

Rezumat

Introducere. Importanța cunoașterii variabilității individuale a arterelor membrului superior rezultă din necesitatea medicinei practice, argumentată prin creșterea graduală a numărului de proceduri intervenționale radiologice, de intervenții chirurgicale vasculare și reconstructive de la acest nivel. În acest studiu s-a avut ca scop evaluarea nivelului de bifurcare a arterei brahiale și identificarea variantelor ei de ramificare în dependență de gen și partea studiată a corpului.

Material și metode. Studiul dat a fost unul retrospectiv, descriptiv. S-au studiat arterele membrului superior pe 42 de membre superioare colectate de la cadavre umane adulte formolizate, selectate din fondul Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”. Prin metoda disecției anatomice fine s-a evidențiat originea și traiectul ar-

Abstract

Introduction. The significance of knowledge regarding individual variability of the upper limb arteries results from the needs of the practical medicine, being based on gradual increase of the number of the radiological interventional procedures, vascular and reconstructive surgery of the upper limb arteries. The purpose of this study was to establish the level of the brachial artery bifurcation and to identify its variants of branching depending on gender and side of the body.

Material and methods. The current study is a retrospective and descriptive one. The upper limb arteries of 42 adult human cadavers preserved in formalin, from the Department of anatomy and clinical anatomy of Nicolae Testemitanu SUMPh, of the Republic of Moldova were examined. Using fine dissection method, we identified the origin and course of

terei brahiale, tipul ramificării ei în ramurile sale terminale, precum și variațiile arteriale prezente, iar prin morfometrie – s-au obținut date cantitative ce țin de artera dată. Rezultatele obținute au fost stocate, prelucrate și analizate statistic cu ajutorul programelor Excel și Statistica 6.0.

Rezultate. Nivelul bifurcării arterei brahiale în 32,5% din cazuri a fost determinat cu 1-1,5 cm mai inferior de linia interepicondilară; în 37,5% – cu 1,6-2,5 cm, iar în 10% – cu 2,6-3,5 cm mai inferior de ea; în 20% s-a constatat cel mai distal nivel de terminare a arterei brahiale, identificat la o distanță de 4 cm mai inferior de linia menționată. Bifurcarea înaltă a arterei brahiale a fost identificată în 4,8% din cazuri, iar trifurcarea ei – în 7,2%. Originea înaltă a arterei radiale și a celei ulnare a fost stabilită în 9,5% din cazuri, însoțite de bifurcarea arterei brahiale în ramuri terminale atipice.

Concluzii. În majoritatea cazurilor, nivelul bifurcării arterei brahiale a fost stabilit cu 1-1,25 cm mai inferior de linia interepicondilară. Cel mai frecvent artera brahială se bifurcă în ramurile sale terminale tipice, precum sunt arterele radială și ulnară și doar în 9,5% din cazuri – în ramuri atipice. Trifurcarea arterei brahiale a fost identificată în 7,2% din cazuri, ramurile terminale fiindu-i arterele ulnară, radială și recurentă radială. În dependență de gen și partea studiată a corpului, variantele de bifurcare a arterei brahiale se întâlnesc mai frecvent la genul masculin, în aceeași proporție pentru ambele membre superioare.

Cuvinte cheie: variante anatomice, bifurcarea arterei brahiale, trifurcarea arterei brahiale.

Introducere

Artera brahială și ramurile ei terminale sunt sursa principală de vascularizare a membrului superior liber, afecțiunea cărora pot provoca tulburări circulatorii, urmate de consecințe grave, precum sunt obstrucția arterială și ischemia [1, 2].

Artera brahială se caracterizează printr-o gamă vastă de varietăți, legate de origine, traiect, diametru și lungime, precum și de prezența supranumerară sau absența unor ramuri ale ei.

Doctrina variabilității anatomice individuale a apărut ca răspuns la solicitările practicii medicale imagistice și chirurgicale, argumentată prin creșterea graduală a numărului de proceduri intervenționale radiologice, de intervenții chirurgicale vasculare și reconstructive a arterelor membrului superior.

Chirurgii vasculari și cei traumatologi uneori în timpul intervențiilor chirurgicale se confruntă cu dificultăți ce țin de topografia, poziția și modul de ramificare a arterei brahiale ceea ce nu corespunde datelor anatomice clasice furnizate în sursele bibliografice, iar imagiștii pot confunda și interpreta greșit imaginile angiografice cu modele vasculare atipice [3, 4].

În literatura de specialitate sunt prezente puține studii efectuate pe eșantioane, care relatează despre variantele de bifurcare a arterei brahiale, majoritatea din cele existente fiind prezentări de caz, identificate de ocazie prin disecții anatomice în timpul procesului didactic [5, 6, 7].

the brachial artery, the type of ramification into its terminal branches and variations of the respective artery. By morphometric method, were obtained quantitative data regarding brachial artery. The obtained data were stored and statistically processed using the software Statistica 6.0 and Microsoft Excel.

Results. The level of the brachial artery bifurcation in 32.5% of cases was determined at 1.0-1.5 cm below the interepicondylar line; in 37.5% – it was 1.6-2.5 cm below it, and in 10% – it was 2.6-3.5 cm below that line; in 20% a very distal level of brachial artery ending at a distance of 4 cm below the interepicondylar line was pointed out. A high level of bifurcation of the brachial artery was identified in 4.8% of cases; brachial artery trifurcation was identified in 7.2% of cases. High origin of the radial and ulnar arteries, accompanied by the bifurcation of the brachial artery into atypical terminal branches, was established in 9.5% of cases.

Conclusions. In the majority of cases, the level of the brachial artery bifurcation was established at 1-1.25 cm below the interepicondylar line. Most commonly the brachial artery bifurcates in its typical terminal branches, the radial and ulnar arteries, and only in 9.5% of cases – in atypical branches. Brachial artery trifurcation was identified in 7.2% of cases, and its terminal branches were the ulnar, radial and recurrent radial arteries. Depending on gender and side of the body, the variants of brachial artery bifurcation were more frequent in male, and in the same proportion for both upper limbs.

Keywords: anatomical variations, brachial artery bifurcation, brachial artery trifurcation.

Introduction

Brachial artery and its terminal branches is the main vascularization source of the upper limb, and their impairments may cause circulatory disturbances with severe consequences, such as arterial obstruction and ischemia [1, 2].

The brachial artery is characterized by a wide range of variations, related to its origin, path, diameter and length, as well as presence of supranumerical branches, or absence of some of its branches.

The doctrine of individual anatomical variability appeared as response to the demands of the imaging and surgical medical practice, based on gradual increase of the number of radiological interventional procedures, vascular and reconstructive surgery of the upper limb arteries.

The vascular surgeons and traumatologists sometimes face difficulties regarding topography, position and branching of the brachial artery, which does not correspond to the classical anatomical data provided by the bibliographic sources, and the imagists may mistakenly interpret the angiographic images with atypical vascular models [3, 4].

In the specialized literature there are few studies carried out on a large amount of samples, related to variants of brachial artery bifurcation, and most of those studies were case presentations, identified on occasion by anatomical dissections during the didactic process [5, 6, 7].

Astfel, ne-am propus să evaluăm nivelul bifurcării arterei brahiale și să identificăm variantele ei de ramificare în dependență de gen și partea corpului.

Material și metode

În realizarea cercetării științifice, reieșind din considerațiile etice, au fost respectate legislația internațională și prevederile legale ale Republicii Moldova cu privire la cercetările biomedicale cu implicarea ființelor umane.

S-au studiat arterele membrului superior pe 42 de membre superioare, dintre care 23 au fost de gen feminin (18 din dreapta și 5 din stânga) și 19 – de gen masculin (10 din dreapta și 9 din stânga), colectate de la cadavre umane adulte formolizate, selectate din fondul Catedrei de anatomie și anatomie clinică a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Prin metoda disecției anatomice fine, propusă de Vorobiov V. P. și perfecționată de Perlin B. Z., s-a evidențiat originea și traiectul arterei brahiale, tipul ramificării ei în ramurile sale terminale, precum și variațiile arteriale prezente, iar prin morfometrie – s-au obținut datele cantitative ce țin de lungimea, diametrul extern și nivelul bifurcării arterei brahiale față de linia interepicondilară a humerusului.

Nivelul bifurcării arterei brahiale s-a obținut prin măsurarea distanței dintre linia interepicondilară (linia care unește epicondilul medial cu cel lateral al humerusului) și punctul de bifurcare a arterei brahiale.

Datele obținute au fost stocate și prelucrate statistic cu ajutorul programelor Excel și Statistica 6.0.

Rezultate

La cele 42 de membre superioare studiate, valoarea medie a lungimii arterei brahiale a constituit $21,2 \pm 1,05$ cm. Diametrul extern proximal al arterei brahiale a reprezentat valoarea de $0,44 \pm 0,02$ cm, iar a celui extern distal – $0,34 \pm 0,01$ cm.

Nivelul bifurcării arterei brahiale, stabilit la o distanță de 1,0-1,5 cm mai inferior de linia interepicondilară, a fost determinat în 32,5% din cazuri; mai inferior de aceasta cu 1,6-2,5 cm s-a identificat în 37,5%, iar cu 2,6-3,5 cm – în 10% din cazuri. Cel mai distal nivel de terminare a arterei brahiale, care depășea 4,0 cm mai inferior de linia interepicondilară, a fost constatat în 20% din cazuri.

Bifurcația înaltă a arterei brahiale în ramurile sale tipice a fost identificată pe 2 membre superioare de gen masculin, câte unul de fiecare parte a corpului, constituind 4,8% din cazuri.

Pe membrul superior din dreapta, artera axilară la nivelul porțiunii sale retropectorale s-a bifurcat în două trunchiuri arteriale care conform traiectului s-au dovedit a fi arterele ulnară și radială.

Artera radială a reprezentat trunchiul anterior al bifurcării arterei axilare; a măsurat în porțiunea sa proximală un diametru extern de 3,0 mm și în porțiunea ei distală – de 2,4 mm.

Artera ulnară a reprezentat trunchiul cel posterior, localizat mai profund, anterior de care s-au aflat rădăcinile nervului median și vena axilară; a măsurat comparativ cu artera radială un diametru extern mai mare: în porțiunea ei proximală aceasta a constituit 0,5 cm, iar în porțiunea cea distală – 0,3 cm (Figura 1).

Thus, our objectives were to mark out the level of brachial artery bifurcation and to identify its variants of branching depending on gender and side of the body.

Material and methods

The study is in full compliance with international legislation and the law of the Republic of Moldova regarding biomedical studies involving human individuals, respecting all ethical considerations.

The arteries of the upper limb were studied on 42 upper limbs preserved in formalin, out of which 23 were female (18 right and 5 left) and 19 – male (10 right and 9 left), dissected at the Department of anatomy and clinical anatomy of Nicolae Testemițanu SUMPh.

By fine anatomical dissection proposed by Vorobiov V. P. and modified by Perlin B. Z., the origin and the path of the brachial artery, the type of its terminal branching, as well as arterial variations were highlighted, and by morphometry – the quantitative data regarding length, external diameter and level of the brachial artery bifurcation towards the interepicondylar line of the humerus were obtained.

The level of brachial artery bifurcation was measured as the distance between the interepicondylar line (the line joining the medial and lateral epicondyles of the humerus with) and the bifurcation point of the brachial artery.

The obtained data were stored and statistically processed using the software Statistica 6.0 and Microsoft Excel.

Results

The average length of the brachial artery of those 42 upper limbs included in our study was 21.2 ± 1.05 cm. The average of the proximal external diameter of the brachial artery was 0.44 ± 0.02 cm; the external distal diameter was on average 0.34 ± 0.01 cm.

The bifurcation level of the brachial artery was established as follows: bifurcation at a distance of 1.0-1.5 cm below the interepicondylar line was marked out in 32.5% of cases; at a distance of 1.6-2.5 cm was identified in 37.5% of cases; and at a distance of 2.6-3.5 cm was revealed in 10% of cases. The most distal level of brachial artery bifurcation that exceeds 4 cm distance from the interepicondylar line was identified in 20% of cases.

High level of the brachial artery bifurcation in its typical branches was identified on 2 male upper limbs, one on each side of the body, representing 4.8% of cases.

On the upper right limb, the axillary artery in its retropectoral portion was bifurcated into two arterial trunks, which along the path, proved to be the ulnar and radial arteries.

The radial artery represented the anterior trunk of the axillary artery bifurcation, and in its proximal portion the external diameter was 3 mm, and in the distal portion – 2.4 mm.

The ulnar artery represented the posterior trunk, deeper located, anteriorly to which the roots of the median nerve and the axillary vein were positioned; having a larger external diameter compared to the radial artery, that in its proximal portion was 0.5 cm, and in the distal portion – 0.3 cm (Figure 1).



Fig. 1 Bifurcarea înaltă a arterei brahiale: (1) – a. axilară, (2) – nivelul bifurcării, (3) – a. ulnară, (4) – a. radială.

Fig. 1 A high level of the brachial artery bifurcation: (1) – axillary art., (2) – bifurcation level, (3) – ulnar art., (4) – radial art.

Topografic, artera radială pe braț s-a situat în șanțul bicipital medial, unde în treimea superioară a lui s-a aflat medial de nervul median și venele brahiale; la mijlocul acestuia a intersectat din anterior venele și nervul nominalizat, iar în treimea inferioară – s-a plasat cel mai lateral decât toate cele formațiuni menționate; în fosa cubitală a trecut posterior de aponevroza bicepsului brahial, iar pe antebraț – a descris traiectul său obișnuit.

La nivelul triunghiului pectoral, artera radială a lansat artera toracică laterală, iar pe antebraț – artera recurentă radială, ramuri musculare și palmară superficială.

Artera ulnară pe braț s-a aflat în șanțul bicipital medial, fiind situată între venele brahiale, mai lateral de nervul median; pe antebraț și-a ocupat locul în șanțul său omonim și și-a lansat ramurile sale tipice, iar pe mână – a format arcada palmară superficială.

În triunghiul subpectoral, de la artera ulnară s-a desprins artera subscapulară, iar la marginea inferioară a mușchiului pectoral mare – un trunchi comun care s-a trifurcat în arterele circumflexe humerale anterioară și posterioară și artera profundă brahială (Figura 2).

La nivelul treimii superioare a brațului de la artera ulnară și-a luat originea artera colaterală ulnară superioară, iar în treimea inferioară a acestuia – artera colaterală ulnară inferioară.

Pe membrul superior din stânga bifurcarea arterei brahiale a fost depistată la nivelul treimii inferioare a brațului, cu 5 cm mai superior de linia interepicondilară. Arterele ulnară

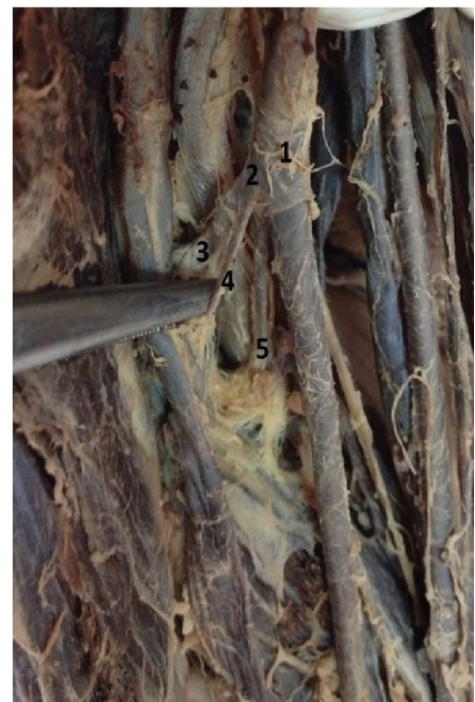


Fig. 2 Trunchi comun: (1) – a. ulnară, (2) – trunchi comun, (3) – a. circumflexă humerală posterioară, (4) – a. circumflexă humerală anterioară, (5) – a. profundă brahială.

Fig. 2 Common trunk: (1) – ulnar art.; (2) – common trunk; (3) – posterior circumflex humeral art.; (4) – anterior circumflex humeral art.; (5) – deep brachial art.

Topographically, on the arm the radial artery lodged within the medial bicipital groove, where in the upper third of the arm the radial artery was located medially to the named nerve and brachial veins; in the middle part of the arm it crossed anteriorly the median nerve and brachial veins; and in the lower third of the arm, it had the most lateral position towards the median nerve and brachial veins. In the cubital fossa it passed behind the aponeurosis of the biceps brachii muscle, continuing its usual course on the forearm.

At the level of the pectoral triangle the radial artery launched the lateral thoracic artery, and on the forearm – the recurrent radial artery, the muscular branches and the superficial palmar branch.

The ulnar artery on the arm was located in the medial bicipital groove, between the brachial veins, laterally to the median nerve; on the forearm it passed along the homonymous groove, giving off to its typical branches, and on the hand – formed the superficial palmar arch.

In the subpectoral triangle from the ulnar artery derived the subscapular artery, and at the lower margin of the pectoralis major muscle – a common trunk derived that trifurcated into the anterior and posterior circumflex humeral arteries, and the deep brachial artery (Figure 2).

At the level of the upper third of the arm from the ulnar artery originated the superior collateral ulnar artery, and in the lower third – the ulnar collateral artery.

On the upper left limb, the bifurcation of the brachial ar-

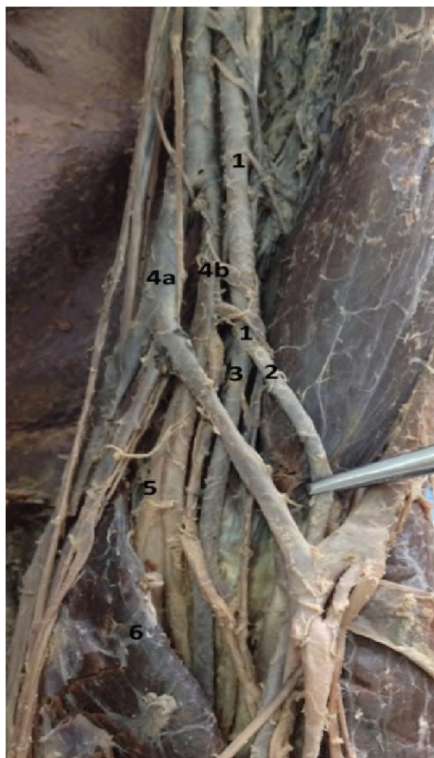


Fig. 3 Bifurcare înaltă a arterei brahiale din 1/3 inferioară a brațului: (1) – a. brahială, (2) – a. radială, (3) – a. ulnară, (4a), (4b) – venele brahiale, (5) – nervul median, (6) – mușchiul pronator rotund.

Fig. 3 High bifurcation of the brachial artery in the lower third of the arm: (1) – brachial art., (2) – radial art., (3) – ulnar art., (4a), (4b) – brachial veins, (5) – median nerve, (6) – pronator teres muscle.

și radială au urmat pe antebraț trecând prin șanțurile cubitale: artera ulnară prin șanțul cubital anterior medial, iar artera radială – prin șanțul cubital anterior lateral, după care s-au poziționat în șanțurile sale de pe antebraț continuându-și traiectul și modul de ramificare obișnuit (Figura 3).

După tipul de ramificare a arterei brahiale la nivelul lansării ramurilor terminale, s-a stabilit bifurcarea ei în 92,8% din cazuri și trifurcarea – în 7,2%.

Trifurcarea arterei brahiale a fost identificată la un cadavru de gen masculin, bilateral și, pe un membru superior feminin, din dreapta. În toate aceste 3 cazuri de trifurcare, ramurile terminale ale arterei brahiale au fost arterele: ulnară, radială și recurentă radială; ultima arteră în unul din cazuri a lansat la rândul său două ramuri musculare, care au descins pe antebraț și au pătruns, una din ele în mușchiul brahioradial și alta – în mușchiul extensor al carpului radial lung (Figura 4).

Originea înaltă a arterelor radială și ulnară, însoțite de bifurcarea arterei brahiale în ramuri terminale atipice, s-a stabilit în 9,5% din cazuri.

Pe 2 membre superioare feminine, din dreapta, a fost prezentă originea înaltă a arterei ulnare și bifurcarea arterei brahiale în arterele radială și interosoasă comună.

Pe altele 2 membre superioare din dreapta, unul fiind feminin și altul masculin, a fost identificată originea înaltă a arterei

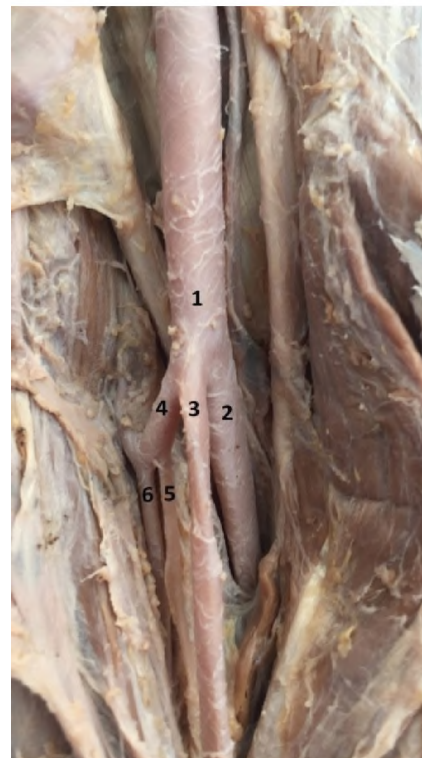


Fig. 4 Trifurcarea arterei brahiale: (1) – a. brahială, (2) – a. ulnară, (3) – a. radială, (4) – a. recurentă radială, (5), (6) – ramuri musculare.

Fig. 4 Trifurcation of the brachial artery: (1) – brachial art., (2) – ulnar art., (3) – radial art., (4) – recurrent radial art., (5), (6) – muscular branches.

tery was marked out at the lower third of the arm, 5 cm higher to the interepicondylar line. The ulnar and radial arteries on the forearm followed the cubital grooves: the ulnar lodged in the anterior medial groove, and the radial one – in the anterior lateral groove, after that they passed along their grooves on the forearm, continuing a common path and branching pattern (Figure 3).

According to the type of the brachial artery terminal branching, its bifurcation was established in 92.8% of cases and its trifurcation – in 7.2%.

The brachial artery trifurcation was identified bilaterally in a male cadaver, and on a female right upper limb. In all those 3 cases of trifurcation, the terminal branches of the brachial artery were the ulnar, radial and recurrent radial arteries: the last artery in one of the cases gave off two muscular branches, which descended to the forearm and supplied the brachioradial muscle and another one – the extensor carpi radialis longus muscle (Figure 4).

The high origin of the radial and ulnar arteries, accompanied by the bifurcation of the brachial artery into atypical terminal branches, was established in 9.5% of cases.

On 2 right female upper limbs the high origin of the ulnar artery and the bifurcation of the brachial artery into the common radial and interosseous arteries were marked out.



Fig. 5 Origine înaltă a arterei radiale: (1) – a. brahială, (2) – a. radială, (3) – a. ulnară, (4) – a. colaterală ulnară superioară, (5) – nervul median, (6) – nervul ulnar, (7) – vena brahială.

Fig. 5 High origin of the radial artery: (1) – brachial art., (2) – radial art., (3) – ulnar art., (4) – superior collateral ulnar art., (5) – median nerve, (6) – ulnar nerve, (7) – brachial vein.

radiale, unde artera brahială s-a bifurcat în arterele ulnară și interosoasă comună (Figura 5).

Discuții

Conform surselor bibliografice lungimea arterei brahiale este cuprinsă între 15,0-24,0 cm, iar diametrul ei – între 5,0-6,0 mm [8, 9, 10].

Bordei P. (1996) [11], menționează despre lungimea medie a arterei brahiale la bărbați de 18,0 cm și la femei de 16,0-16,5 cm, iar Гаджиева Ф. Г. (2014) [12], stabilește lungimea acesteia de 24,0 cm la bărbați și de 22,5 cm – la femei.

Латушко Д. Ю. (2014) [13], relatează despre lungimea medie a arterei brahiale de $23,9 \pm 2,3$ cm, valoarea minimală fiind de 18,8 cm și maximală de 29,7 cm.

Nivelul bifurcării arterei brahiale față de linia interepicondilară a fost studiat de Olave E. (1974) [14] pe un eșantion constituit din 72 membre superioare și de Shubha R. (2013) [15] – pe 95 membre superioare, ultimul clasificând variațiile de terminare a acestei artere față de linia dată în 5 grupe: cel mai distal nivel a fost între 4,6-5,8 cm mai inferior de această linie, stabilit de el în 5,85% din cazuri; între 3,0-4,5 cm – în 66,31%; între 1,5-4,4 cm – 11,7%; până la 1,4 cm – 10,29% și la nivelul ei – în 5,85% din cazuri.

Jacomo A. (2014) [16], a determinat nivelul bifurcării arterei brahiale în 87% din cazuri distal de linia interepicondilară; în 11,1% proximal de aceasta și în 1,4% – la nivelul ei.

On the other 2 right upper limbs, a female and a male ones, a high origin of the radial artery was identified, at the level where the brachial artery branched into the ulnar and common interosseous arteries (Figure 5).

Discussion

According to the bibliographic sources the length of the brachial artery ranges between 15-24 cm and its diameter – between 5-6 mm [8, 9, 10].

Bordei P. (1996) [11], mentioned that the average length of the brachial artery in males is 18 cm and in females 16-16.5 cm, but Гаджиева Ф. Г. (2014) [12], established its length to be 24.0 cm in male and 22.5 cm – in female.

Латушко Д. Ю. (2014) [13], reported that the average length of the brachial artery is 23.9 ± 2.3 cm, the minimum value was 18.8 cm and a maximum 29.7 cm.

The level of the brachial artery bifurcation related to the interepicondylar line was studied by Olave E. (1974) [14] on 72 upper limbs and Shubha R. (2013) [15] – on 95 upper limbs, and the lastone classified the ending variations of brachial artery regarding the interepicondylar line into 5 groups: the most distal level was between 4.6-5.8 cm below that line, was established by him in 5.85% of cases; between 3.0-4.5 cm – in 66.31%; between 1.5-4.4 cm – 11.7%; up to 1.4 cm – 10.29% and at the level of the interepicondylar line – in 5.85% of cases.

Unii autori care relatează despre bifurcarea înaltă a arterei brahiale, denumesc ramurile terminale – artere brahioradială și brahioulnară, luând ca bază aspectul topografic al acestora, dar nu nomenclatura anatomică [17, 18].

Rodriguez-Niedenfuhr M. (2003) [19], a efectuat un studiu pe un eșantion de 384 membre superioare și a făcut o analiză statistică a distribuției după gen și partea studiată a corpului a originii înalte a arterelor radială și ulnară, obținând următoarele date indicate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Distribuția arterelor brahioradială și brahioulnară în dependență de gen și partea studiată a corpului, după Rodriguez-Niedenfuhr M. **Table 1.** Distribution of the brachioradial and brachioulnar arteries depending on gender and studied part of the body according to Rodriguez-Niedenfuhr M.

Genul Gender	n	Artera brahioradială The brachioradial artery		Artera brahioulnară The brachioulnar artery	
		Stângă Left	Dreaptă Right	Stângă Left	Dreaptă Right
Bărbați Males	91	9 (9,9%)	11 (12,1%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
Femei Females	101	14 (13,9%)	19 (18,8%)	5 (4,9%)	5 (4,9%)
Total Total	192	23 (12%)	30 (15,6%)	8 (4,2%)	8 (4,2%)

Arterele radială și ulnară în cazul originii lor înalte pot avea început diferit, de la porțiunile retropectorală și infrapectorală a arterei axilare sau de la artera brahială, din treimele superioară și mijlocie a brațului [2].

Cea mai frecventă variantă arterială a membrului superior este considerată originea înaltă a arterei radiale întâlnită cu o incidență de 8-12% [20, 21, 22].

Fuss F. (1985) [23], menționează despre prezența acestei variante mai frecvent la bărbați, pe membrul superior din dreapta.

În cazul originii înalte a arterei ulnare, aceasta mai frecvent începe de la artera brahială și foarte rar – din porțiunea retropectorală a arterei axilare [24, 10].

Uglietta J. (1989) [25], constată originea arterei ulnare din artera axilară în 2% din cazuri, purtând caracter monolateral, iar Al-Sowayigh M. (2013) [26] – o incidență de 1,7%.

Chirurgii implicați în intervențiile vasculare sau în cele reconstructive de la nivelul membrului superior trebuie să ia în calcul aceste variante anatomice de bifurcare a arterei brahiale, pentru ca să evite posibilele complicații care pot surveni în timpul operației.

Concluzii

În 2/3 din cazuri, nivelul bifurcării arterei brahiale s-a stabilit la o distanță de 1-2,5 cm mai inferior de linia interepicondilară, în 1/3 – mai distal de această linie, cu excepția cazurilor bifurcării înalte a arterei nominalizate.

Cel mai frecvent, artera brahială se bifurcă în ramurile sale terminale tipice, precum sunt arterele radială și ulnară și doar în 9,5% din cazuri – în ramuri atipice.

Trifurcarea arterei brahiale a fost identificată în 7,2% din cazuri, ramurile terminale fiindu-i arterele ulnară, radială și recurentă radială.

Jacomo A. (2014) [16], determină nivelul bifurcării arterei brahiale în 87% de cazuri distal de linia interepicondilară; în 11.1% de cazuri proximal de această linie, și în 1.4% – la nivelul ei.

Unii autori care relatează despre bifurcarea înaltă a arterei brahiale, denumesc ramurile terminale – artere brahioradială și brahioulnară, luând ca bază aspectul topografic al acestora, dar nu nomenclatura anatomică [17, 18].

Tabelul 1. Distribuția arterelor brahioradială și brahioulnară în dependență de gen și partea studiată a corpului, după Rodriguez-Niedenfuhr M. **Table 1.** Distribution of the brachioradial and brachioulnar arteries depending on gender and studied part of the body according to Rodriguez-Niedenfuhr M.

Genul Gender	n	Artera brahioradială The brachioradial artery		Artera brahioulnară The brachioulnar artery	
		Stângă Left	Dreaptă Right	Stângă Left	Dreaptă Right
Bărbați Males	91	9 (9,9%)	11 (12,1%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)
Femei Females	101	14 (13,9%)	19 (18,8%)	5 (4,9%)	5 (4,9%)
Total Total	192	23 (12%)	30 (15,6%)	8 (4,2%)	8 (4,2%)

Rodriguez-Niedenfuhr M. (2003) [19], a efectuat un studiu pe un eșantion de 384 membre superioare și a făcut o analiză statistică a distribuției după gen și partea studiată a corpului a originii înalte a arterelor radială și ulnară, obținând următoarele date indicate în Tabelul 1.

Cea mai frecventă variantă arterială a membrului superior este considerată originea înaltă a arterei radiale întâlnită cu o incidență de 8-12% [20, 21, 22].

Fuss F. (1985) [23], menționează despre prezența acestei variante mai frecvent la bărbați, pe membrul superior din dreapta.

În cazul originii înalte a arterei ulnare, aceasta mai frecvent începe de la artera brahială și foarte rar – din porțiunea retropectorală a arterei axilare [24, 10].

Uglietta J. (1989) [25], constată originea arterei ulnare din artera axilară în 2% din cazuri, purtând caracter monolateral, iar Al-Sowayigh M. (2013) [26] – o incidență de 1,7%.

Chirurgii implicați în intervențiile vasculare sau în cele reconstructive de la nivelul membrului superior trebuie să ia în calcul aceste variante anatomice de bifurcare a arterei brahiale, pentru ca să evite posibilele complicații care pot surveni în timpul operației.

Concluzii

În 2/3 din cazuri, nivelul bifurcării arterei brahiale s-a stabilit la o distanță de 1-2,5 cm mai inferior de linia interepicondilară, în 1/3 – mai distal de această linie, cu excepția cazurilor bifurcării înalte a arterei nominalizate.

Cel mai frecvent, artera brahială se bifurcă în ramurile sale terminale tipice, precum sunt arterele radială și ulnară și doar în 9,5% din cazuri – în ramuri atipice.

Trifurcarea arterei brahiale a fost identificată în 7,2% din cazuri, ramurile terminale fiindu-i arterele ulnară, radială și recurentă radială.

Concluzii

În 2/3 din cazuri, nivelul bifurcării arterei brahiale s-a stabilit la o distanță de 1-2,5 cm mai inferior de linia interepicondilară, în 1/3 – mai distal de această linie, cu excepția cazurilor bifurcării înalte a arterei nominalizate.

În dependență de gen și partea studiată a corpului, variantele de bifurcare a arterei brahiale se întâlnesc mai frecvent la genul masculin, în aceeași proporție pentru ambele membre superioare.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

The most commonly the brachial artery bifurcates into its typical terminal branches, such as radial and ulnar arteries and only in 9.5% of cases – in atypical branches.

Brachial artery trifurcation was identified in 7.2% of cases, with ulnar, radial and radial recurrent arteries as terminal branches.

Depending on gender and side of the body, the variants of bifurcation of the brachial artery are more frequent in male, but in the same proportion for both upper limbs.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Castraveț A. Tratatamentul traumatismelor vasculare. *Arta Medica*, 2008; 1 (28): 42-45.
2. Zorina Z., Catereniuc I., Babuci A. et al. Variants of branching of the upper limb arteries. *The Moldovan Medical Journal*, 2017; 60 (4): 10-13.
3. Kachlik D., Konarik M., Horak D., Bernat I., Baca V. Anatomical difficulties of catheterization via arteria radialis. *Intervencni a akutnika radiologie*, 2010; 9: 64-68.
4. Chauhan K. et al. Morphological study of variation in branching pattern of brachial artery. *J. Basic and Applied Medical Sciences*, 2013; 3: 10-15.
5. Yang H. J., Gil Y. C., Jung W. S., Lee H. Y. Variation of the superficial brachial artery in Korean Cadavers. *J. Korean Med. Sci.*, 2008; 23 (5): 884-887.
6. Shetty S., Nayak B., Madhav N., Sirasanagandla S. The abnormal origin, course and the distribution of the arteries of the upper limb: a case report. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2012; 6: 1414-1416.
7. Vandana N., Lakshmi Prabha R., Veena P. Variation in course and branching pattern of brachial artery. *Anatomica Karnataka*, 2012; 6 (3): 42-48.
8. Paturet G. *Traité d'anatomie humaine*. Tome I. Paris. Ed. Masson et Cie; 1951.
9. Ulmeanu D., Bordei P. *Anatomia topografică și imagistică a membrilor*. Constanța. Ex Ponto; 2000.
10. Гаджиева Ф.Г. Оценка вариантной анатомии подмышечной и плечевой артерий. *Materialele conferinței științifice internaționale dedicată centenarului profesorului Perlin B.Z., Chișinău, 20-22 septembrie*, 2012; p. 216-219.
11. Bordei P., Ulmeanu D. *Anatomia descriptivă a membrului superior*. Constanța. Ex Ponto; 1996.
12. Гаджиева Ф.Г. Индивидуальная изменчивость магистральных артерий верхних и нижних конечностей человека. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2014; 2:105-108.
13. Латушко Д.Ю., Гаджиева Ф.Г. Анатомо-топографические особенности плечевой и бедренной артерий в отдельные периоды онтогенеза. *Тезисы докладов, 68-ой научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» 16-18 апреля 2014, Гродно*, 2014; с.67.
14. Olave E., Braga M., Gabrielli C., Rodrigues C. Nivel de bifurcacion de la arteriabraquial y sus relaciones con el nerviomediano. *Rev. Chil. Anat.*, 1997; 15 (1): 99-105.
15. Shubha R., Sudarshan Babu K., Mekala D., Jeyanthi K., Lalitha C. An anatomical study of variations in termination of brachial artery: embryological basis and clinical implication. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 2013; 9: 68-75.
16. Jacomo A., Martinez C., Saleh S., Andrade M., Akamatsu F. A rare pattern of brachial artery variation. Case report. *International Journal Morphology*, 2014; 32 (2): 542-545.
17. Rodriguez-Niedenfuhr M. et al. Variations of the arterial pattern in the upper limb revisited: a morphological and statistical study, with a review of the literature. *J Anat.*, 2001; 199 (5): 547-566.
18. Natsis K., Papadopoulou A., Paraskevas G., Totlis T., Tsikaras P. High origin of a superficial ulnar artery arising from the axillary artery: anatomy, embryology, clinical significance and a review of the literature. *Folia Morphol.*, 2006; 65 (4): 400-405.
19. Rodriguez-Niedenfuhr M., Vazquez T., Parkin I., Sanudo J. Arterial pattern of the human upper limb: update of anatomical variation and embryological development. *Eur. J. Anat.*, 2003; 7 (1): 21-28.
20. Keller F., Rosh J., Dotter C., Porter J. Proximal origin of radial artery. Potential pitfall in hand anigography. *American Journal of Roentgenology*, 1980; 134 (1): 169-170.
21. Gonzalez-Compta X. Origin of the radial artery from the axillary artery and associated hand vascular anomalies. *J. Hand Surg. Am.*, 1991; 16: 293-296.
22. Subhash M., Sunil G., Jaidevsingh P., Sanjay K., Sweta B. A study on division of brachial artery and its clinical correlations. *International Journal of Anatomy and Research*, 2014; 2 (1): 208-12.
23. Fuss F., Matula C., Tschabitscher M. Die Arteria brachialis superficialis. *Anatomischer Anzeiger*, 1985; 160: 285-294.
24. Yazar F., Kirici Y., Ozan H., Aldur M. An unusual variation of the superficial ulnar artery. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 1999, 21: 155-157.
25. Uglietta J., Kadir S. Arteriographic study of variant arterial anatomy of the upper extremities. *Cardio Vascular and International Radiology*, 1989; 12 (3): 145-148.
26. Al-Sowayigh M., Zaki A., El-Haggagy A., Badawoud M. Anatomical variation of brachial artery bifurcation. *Saudi Medicine Journal*, 2013; 34 (9): 908-912.



ARTICOL DE SINTEZĂ

Tombofilia în sarcină: sinteză de literatură

Diana Mitriuc ^{1*}

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

Data recepționării manuscrisului: 25.04.2019

Data acceptării spre publicare: 10.10.2019

Autor corespondent:

Diana Mitriuc, asist. univ.

Catedra de obstetrică, ginecologie și reproducere umană

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: diana.mitriuc@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

Thrombophilia in pregnancy: a narrative review

Diana Mitriuc ^{1*}

¹Chair of obstetrics, gynecology and human reproduction, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 25.09.2019

Accepted for publication on: 10.10.2019

Corresponding author:

Diana Mitriuc, assist. prof.

Chair of obstetrics, gynecology and human reproduction

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: diana.mitriuc@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Rolul trombofiliei ereditare ca factor potențial de risc în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii nu este, deocamdată, suficient elucidat. Opiniile cercetătorilor sunt controversate, iar evidența științifică – insuficientă

Ipoteza de cercetare

Expunerea unei sinteze narative a literaturii contemporane referitoare la rolul formelor de trombofilie dobândită și congenitală, inclusiv, a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii mediate de placentă.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul prezintă o sinteză a studiilor contemporane la nivel internațional privind definițiile, frecvența și patogeniza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

What is not known yet, about the topic

The role of hereditary thrombophilia, as a potential risk factor in the development of adverse pregnancy outcomes, has not been yet sufficiently elucidated. The researchers' opinions are controversial, and the scientific evidence is insufficient.

Research hypothesis

A narrative review of contemporary literature on the role of acquired and congenital thrombophilia, including the recently highlighted forms, in the development of adverse outcomes of placenta-mediated pregnancy.

Article's added novelty on this scientific topic

The article presents a synthesis of contemporary international studies on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia in the development of adverse pregnancy outcomes.

Rezumat

Introducere. Succesele obținute la finele secolului XX în domeniul medicinei moleculare, biologiei și geneticii medicale au contribuit la evaluarea din poziții principial noi a patogenizei multor complicații obstetricale în sarcină, care cresc mortalitatea fetală, infantilă și maternă. Pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, moartea intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate, retardul de dezvoltare intrauterină a fătului, preeclampsia severă, eclampsia, tromboembolismul sunt încă probleme foarte actuale

Abstract

Introduction. The medical advances at the end of the twentieth century in the field of molecular medicine, biology and medical genetics contributed to the evaluation of the pathogenesis of several obstetric complications in pregnancy, which increase fetal, infant and maternal mortality. Recurrent pregnancy loss, premature birth, intrauterine fetal death, premature placental abruption, intrauterine growth restriction, severe preeclampsia, eclampsia, thromboembolism are still current problems of modern obstetrics. The discovery of dif-

pentru obstetrica modernă. Descoperirea diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni, inclusiv și în obstetrica generală.

Material și metode. Din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) au fost selectate articolele publicate în perioada 2000-2017 conform următoarelor cuvinte cheie: complicații obstetricale, complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, avort spontan recurent, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită. A fost selectată și procesată informația cu privire la definițiile, frecvența și patogeneza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară, inclusiv a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

Rezultate. După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost găsite 676 de articole privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie. Bibliografia finală conține 68 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Concluzii. Există un număr mic de dovezi robuste, asociate cu rezultatele negative în sarcină la gravidele cu trombofilie congenitală. Mutația genei factorului V Leiden G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt asociate cu pierderea recurentă a sarcinii și pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu rezultatele negative ale sarcinii. Din cauza calității slabe a design-ului studiilor de caz-control și studiilor prospective de cohortă, adesea s-a constatat o creștere a riscului relativ al complicațiilor sarcinii asociate cu trombofilia congenitală, în special pierderea recurentă precoce a sarcinii, pierderea fetală și preeclampsia. Însă, amploarea acestei asociații și riscul absolut rămân foarte modeste, dar cresc semnificativ la gravidele cu complicații obstetricale severe.

Cuvinte cheie: complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită

Introducere

Succesele obținute în ultimele decenii în domeniul medicinei moleculare, biologiei și geneticii medicale au contribuit la evaluarea din poziții principial noi a patogenezei multor complicații obstetricale în sarcină, care cresc mortalitatea fetală, infantilă și maternă. Pierderea recurentă a sarcinii (PRS) sau avortul spontan recurent, sarcina oprită în evoluție, nașterea prematură, moartea intrauterină a fătului, decolarea prematură a placentei normal inserate (DPPNI), retardul de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF), preeclampsia severă, eclampsia, tromboembolismul sunt încă probleme foarte actuale pentru obstetrica modernă [1, 2, 3].

La finele secolului XX a fost descoperit sindromul antifosfolipidic (SAF), precum și cele mai frecvente forme de defecte genetice ale sistemului de hemostază: mutația genei factorului V Leiden (FVL) G1691A, mutația genei protrombinei G20210A,

ferent forms of acquired and hereditary thrombophilia highlighted considerably the pathogenesis of multiple disorders, including those related to general obstetrics.

Material and methods. The articles from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, published between 2000 and 2017, were selected according to the following keywords: obstetric complications, pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia. Data on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia, including recently highlighted forms, in the development of adverse pregnancy outcomes were selected and processed.

Results. There were found 676 articles on pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia, after processing the PubMed and Scopus (Elsevier) databases. The final bibliography contains 68 relevant sources, which is considered representative for the materials published on the topic of the present article.

Conclusions. There is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes in women with congenital thrombophilia. The mutations of factor V Leiden G1691A gene and prothrombin G20210A gene are associated with recurrent pregnancy loss and late pregnancy loss; protein S deficiency is associated with late pregnancy loss. There is no sufficient evidence to suggest an association of other forms of congenital thrombophilia with adverse pregnancy outcomes. Due to the poor design quality of case-control studies and prospective cohort studies, there has often been found an increase of the relative risk of pregnancy complications associated with congenital thrombophilia, especially in early recurrent pregnancy loss, fetal loss and preeclampsia. However, the magnitude of this association and the absolute risk remain very modest, however, they might significantly increase in pregnant women with severe obstetric complications.

Keywords: pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia

Introduction

The medical advances from the last decades in the field of molecular medicine, biology and medical genetics helped to assess, from fundamentally new perspectives, the pathogenesis of many obstetric complications in pregnancy, which might increase fetal, infant and maternal mortality. Recurrent pregnancy loss (RPL) or recurrent miscarriage, pregnancy stopped in development, preterm birth, intrauterine fetal death, premature placenta abruption (PPA), intrauterine growth restriction (IUGR), severe preeclampsia, eclampsia, thromboembolism are still current problems in modern obstetrics [1, 2, 3].

At the end of the 20th century, antiphospholipid syndrome (AphS) and the most common forms of genetic defects of the haemostasis system were discovered like: factor V Leiden G1691A gene mutation (FVL), prothrombin G20210A gene mutation, polymorphisms of folic acid metabolism regulation

polimorfismele genelor de reglementare a metabolismului de acid folic și homocisteină – mutația genelor metilentetrahidrofolatreductază (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, metionin sintaza (MTR) A2756G și metionin sintaza-reductaza (MTRR) A66G, polimorfismul genei inhibitorului activatorului plasminogenului (PAI-1), polimorfismul receptorilor de trombocite. Aceste forme de trombofilie dobândită și ereditară predispun la diferite complicații trombotice, au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni și actualmente sunt considerate un grup separat de cauze ale complicațiilor sarcinii mediate de placentă [1, 4].

Scopul lucrării prezente constă în studierea rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu diferite forme de trombofilie dobândită și congenitală.

Material și metode

Publicațiile au fost selectate din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier) după cuvintele cheie: complicații obstetricale, complicații ale sarcinii, pierdere recurentă a sarcinii, avort spontan recurent, trombofilie ereditară, trombofilie dobândită. Au fost selectate toate publicațiile în limba engleză, începând cu luna ianuarie 2000. Sursele includ, de asemenea, articole publicate în Republica Moldova. După o analiză preliminară a titlurilor, în bibliografia finală au fost incluse articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații noi și concepte contemporane despre complicațiile sarcinii mediate de placentă la femeile cu diferite forme de trombofilie dobândită și congenitală. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante pe această temă. A fost selectată și procesată informația despre definițiile, frecvența și patogeneza complicațiilor sarcinii mediate de placentă, rolul diferitor forme de trombofilie dobândită și ereditară, inclusiv, a formelor evidențiate recent, în dezvoltarea rezultatelor adverse ale sarcinii.

Rezultate

După procesarea informației din bazele de date PubMed și Scopus (Elsevier), conform criteriilor de căutare au fost selectate 676 de articole privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie. Bibliografia finală conține 68 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau rezultatele privind complicațiile sarcinii la gravidele cu trombofilie, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date HINARI (*Health Internet Work Access to Research Initiative*) sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost excluse din listă.

Vom descrie succint asocierea dintre complicațiile sarcinii și diferite forme de trombofilie congenitală sau dobândită atât din punct de vedere cantitativ, cât și din punct de vedere calitativ.

Pierderea recurentă a sarcinii

Termenul de avort spontan este, adesea, folosit pentru a de-

scrie și homocisteinele – mutația de metilentetrahidrofolatreductază (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, metionin sintaza (MTR) A2756G și metionin sintaza-reductaza (MTRR) A66G, polimorfismul genei activatorului plasminogenului (PAI-1) inhibitor gene polimorfism, receptor trombocitelor polimorfism. Aceste forme de dobândite și ereditare trombofilie, care predispoziționează la diverse complicații trombotice, au elucidat mult mai amplu patogeneza multiplelor afecțiuni și actualmente sunt considerate un grup separat de cauze ale complicațiilor sarcinii mediate de placentă [1, 4].

Scopul lucrării prezente constă în studierea rezultatelor adverse ale sarcinii la femeile cu diferite forme de dobândite și congenitale trombofilie.

Material and methods

The publications were selected from the PubMed and Scopus (Elsevier) databases, using the following keywords: obstetric complications, pregnancy complications, recurrent pregnancy loss, recurrent miscarriage, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia. There have been selected all the articles published in English since January 2000. The references also include articles published in the Republic of Moldova. Following a preliminary analysis of the titles, the final bibliography included original, editorial, narrative synthesis, systematic and meta-analysis articles containing new information and contemporary concepts on placenta-mediated pregnancy complications in women with different forms of acquired and congenital thrombophilia. Additionally, the bibliography of the selected articles was studied, in order to find other relevant articles on the topic. There was selected and processed the information on definitions, frequency and pathogenesis of placenta-mediated pregnancy complications, as well as the role of different forms of acquired and hereditary thrombophilia, including recently revealed forms, in the development of adverse pregnancy outcomes.

Results

After processing the information from the PubMed and Scopus databases (Elsevier), according to the search criteria, there were selected 676 articles on pregnancy complications in women with thrombophilia. The final bibliography contains 68 relevant sources, considered representative for the materials published on the topic of the synthesis article.

The publications, which did not reflect the results of pregnancy complications in women with thrombophilia, although they were selected by the search program, as well as the articles that were not accessible for free viewing and via the HINARI (Health Internet Work Access to Research Initiative) database, nor available in the medical scientific library of the *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy, were excluded from the list.

The association between pregnancy complications and different forms of congenital or acquired thrombophilia are briefly described both quantitatively and qualitatively.

Recurrent pregnancy loss

The term miscarriage is often used to define pregnancy

fini pierderea sarcinii din momentul concepției până la 20 de săptămâni de gestație. Ulterior, pierderea sarcinii este numită moartea fătului sau naștere cu copil mort. Pierderea precoce a sarcinii definește lipsa activității cardiace fetale până la 12 săptămâni de gestație, iar pierderea tardivă a sarcinii – lipsa activității cardiace fetale după 12 săptămâni de gestație [5, 6].

Definițiile uzuale ale PRS, cunoscută și ca avort spontan repetat, includ următoarele: 1) două sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru (până la 12 săptămâni de gestație), documentate prin ecografie sau examen histopatologic, 2) trei sau mai multe pierderi de sarcină consecutive până la 10-12 săptămâni de gestație, care nu sunt obligatoriu intrauterine [2, 4, 7].

Pierderea fetală este una dintre cele mai frecvente complicații vasculare placentare, legate cu trombofilia, cu un impact psiho-social semnificativ. Aproximativ 25% din concepții și 12-19% din toate sarcinile recunoscute clinic se încheie cu un avort spontan. Marea majoritate a pierderilor de sarcină sunt precoce (≤ 12 săptămâni de gestație) și doar 1-2% din sarcini sunt pierdute după 12 săptămâni de gestație, inclusiv 0,2-0,5% în trimestrul trei. Mai mult, 3 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 1-2%, 2 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 3-5% și 1 pierdere a sarcinii afectează circa 9-13% din femeile de vârstă reproductivă [1, 8, 9, 10]. Frecvența pierderii sarcinii este de 24-30% după 2 pierderi succesive de sarcină, 30-45% după 3 pierderi succesive de sarcină și peste 40% după 4 pierderi succesive de sarcină [1, 11]. Din fericire, 90% dintre femei au o sarcină normală și un copil sănătos după un avort spontan în antecedente, 50-60% dintre femei – după 2 avorturi spontane și 40% dintre femei – după 3 avorturi spontane [6].

În pofida multiplelor investigații, PRS rămâne o problemă gravă de fertilitate cu etiologie multifactorială poligenică și patogeneză inexplicabilă la multe paciente. Au fost propuse mai multe ipoteze etiopatogenice, inclusiv aberații cromozomiale (7%), malformații uterine (10%), tulburări endocrine (15%), tulburări de hemostază (62%) și cauze inexplicabile (6%) [1, 7, 10, 12].

Sistemul hemostatic are un rol important în dezvoltarea normală și succesul sarcinii, procesul de implantare, invazie și dezvoltare normală a trofoblastului și placentă. Implantarea ovulului fertilizat în decidua uterină stabilește un contact între făt, placentă și circulația maternă care este crucial pentru succesul sarcinii. Modificările protrombotice și tromboza pot interfera cu aceste procese, contribuind la consecințe severe, inclusiv avort spontan, și pot explica multe cazuri inexplicabile de PRS anterioare [5, 6, 8, 13].

Trombofilia dobândită este o cauză bine stabilită de pierdere a sarcinii. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (AAF) în timpul sarcinii este un factor de risc major pentru un rezultat negativ al sarcinii. SAF este constant asociat cu un risc crescut de TEV, o cauză majoră a pierderii precoce a sarcinii (până la 10 săptămâni de gestație) și a pierderii fetale inexplicabile (după excluderea cauzelor cunoscute ale avortului) [11, 14, 15, 16, 17].

Pierderea fetală după a 10-a săptămână și pierderile embrionare consecutive recurente până la a 10-a săptămână

loss up to 20 weeks of gestation. Subsequently, pregnancy loss is called the death of unborn child or stillbirth. Early pregnancy loss defines the lack of fetal cardiac activity up to 12 weeks of gestation, and late pregnancy loss - lack of fetal cardiac activity after 12 weeks of gestation [5, 6].

Common definitions of RPL, also known as repeated spontaneous abortion, include: 1) two or more pregnancy losses in the first trimester (up to 12 weeks of gestation), confirmed by ultrasound or histopathological examination, 2) three or more consecutive pregnancy losses up to 10-12 weeks of gestation, which are not compulsorily intrauterine [2, 4, 7].

Fetal loss is one of the most common placental vascular complications associated with thrombophilia, having a significant psychological and social impact. About 25% of pregnancies and 12-19% of all clinically recognized pregnancies result in miscarriage. Most cases of pregnancy losses are premature (≤ 12 weeks of gestation) and only 1-2% of pregnancies are lost after 12 weeks of gestation, including 0.2-0.5% in the third trimester. Furthermore, three or more successive pregnancy losses affect about 1-2% of women of reproductive age, two or more successive pregnancy losses affect about 3-5% and one pregnancy loss affects about 9-13% of women of reproductive age [1, 8, 9, 10]. The frequency of pregnancy loss is 24-30% after two successive pregnancy losses, 30-45% after three successive pregnancy losses and over 40% after four successive pregnancy losses [1, 11]. Fortunately, 90% of women have a normal pregnancy and a healthy child after experiencing a miscarriage in their medical history, 50-60% of women after two spontaneous abortions and 40% of women after three spontaneous abortions [6].

Despite multiple investigations, RPL remains a serious fertility problem with a polygenic multifactorial etiology and unexplained pathogenesis in many patients. A number of etiopathogenic hypotheses have been proposed, including chromosomal aberrations (7%), uterine malformations (10%), endocrine disorders (15%), haemostasis disorders (62%) and unexplained causes (6%) [1, 7, 10, 12].

The hemostatic system plays an important role in the normal development and successful pregnancy, implantation, invasion and normal development of trophoblast and placentation. The implantation of the fertilized egg in the uterine decidua establishes a contact between the fetus, placenta and the maternal circulation that is crucial for a pregnancy success. Prothrombotic changes and thrombosis may interfere with these processes, contributing to severe consequences, including miscarriage, and may account for many unexplained cases of previous RPL [5, 6, 8, 13].

Acquired thrombophilia is a well-established cause of pregnancy loss. The presence of antiphospholipid antibodies (AphAs) during pregnancy is a major risk factor for a negative pregnancy outcome. AphS is consistently associated with an increased risk of VTE, a major cause of early pregnancy loss (up to 10 weeks of gestation) and unexplained fetal loss (after excluding the known causes of miscarriage) [11, 14, 15, 16, 17].

Fetal loss after the 10th week and consecutive recurrent embryo losses up to the 10th week are the hallmarks of AphS

sunt semnele distinctive ale SAF [18]. Aproximativ 15-20% de sarcini la femeile cu SAF sunt complicate de PRS după 9 săptămâni (cel puțin 50% dintre acestea au loc după a 10-a săptămână de gestație), DPPNI, preeclampsie, RDIUF și moarte fetală tardivă [11]. Circa 5-20% dintre femeile care prezintă avort spontan recurent sunt diagnosticate cu SAF, deși intervalul efectiv raportat variază între 8% și 42% [1].

Conform unei meta-analize, anticoagulanții lupici au fost semnificativ asociați cu pierderea tardivă a sarcinii (până la a 24-a săptămână de gestație), fără nici o dovadă de asociere cu pierderea precoce a sarcinii (până la a 13-a săptămână de gestație). Rezultate similare au fost obținute pentru anticorpii anti- β 2-glicoproteina-1 [18]. Dimpotrivă, anticorpii anticardioplinici au fost asociați cu PRS precoce și tardive, iar grupul de gravide pozitive pentru toate trei tipuri de AAF aveau cel mai mare risc de PRS după 10 săptămâni de gestație [18, 19].

În timp ce rolul trombofiliei dobândite a fost acceptată ca un factor etiologic pentru PRS, contribuția polimorfismelor genelor trombofilice specifice ereditare este controversată. Circa 52% dintre gravidele cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, RDIUF, DPPNI, naștere cu făt mort) au avut cel puțin una dintre principalele trei mutații trombofilice (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și mutația genei MTHFR C677T) [20]. Printre femeile cu trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S, deficiența de anti-trombină – AT, defecte combinate), pierderea fetală a fost constatată în 29,4% cazuri [21]. În plus, trombofilia congenitală sau dobândită a fost diagnosticată în 50-65% dintre femeile cu antecedente de pierderi fetale inexplicabile [5, 6, 8, 13, 20].

Un grup de mutații ale genelor trombogenice, îndeosebi, diferite combinații ale acestora: FVL G1691A, factorul V H1299R (R2), factorul II protrombina G20210A, factorul XIII V34L, β -fibrinogen G-455A, PAI-1 4G/5G, glicoproteina IIIa L33P, MTHFR C677T și MTHFR A1298C – pot identifica persoanele cu risc pentru PRS. La examenul individual, 3 dintre aceste mutații (PAI-1 4G/5G, $p=0,009$; factorul XIII V34L, $p<0,0001$ și MTHFR C667T homozigot, $p=0,0001$) corelează statistic semnificativ cu PRS, comparativ cu lotul martor. Celelalte 6 gene mutante, cumulativ, de asemenea, corelează statistic semnificativ cu PRS ($p<0,0001$) [22].

Mai multe studii (retrospective, prospective, de caz-control, de cohortă, transversale, clinice) și meta-analize contemporane nu au depistat nici o asociere sau au constatat o asociere foarte slabă cu un risc absolut foarte mic între diferite forme de trombofilii congenitale sau combinațiile acestora și PRS [1, 4, 14, 23, 24]. Cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză privind asocierea trombofiliei congenitale și complicațiilor sarcinii mediate de placentă a relevat un risc absolut sporit, dar mic și semnificativ statistic, de PRS tardivă la femeile cu mutația genei FVL G1691A [24].

Se acumulează un număr tot mai mare de dovezi (meta-analize, studii transversale, studii de caz-control), care sugerează o asociere semnificativă a pierderii tardive a sarcinii și PRS precoce inexplicabile cu diferite trombofilii congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei MTHFR C677T, mutația genei MTHFR

[18]. About 15-20% of pregnancies in women with APHS are complicated by RPL after 9 weeks (at least 50% of them occur after the 10th week of gestation), PPA, preeclampsia, IUGR and late fetal death [11]. About 5-20% of women with recurrent miscarriage are diagnosed with APHS, although the actual reported range varies between 8% and 42% [1].

A meta-analysis showed that lupus anticoagulants were significantly associated with late pregnancy loss (up to the 24th week of gestation), with no evidence of association with early pregnancy loss (up to the 13th week of gestation). Similar results were obtained for anti- β 2-glycoprotein-1 antibodies [18]. Otherwise, anti-cardiolipin antibodies were associated with early and late RPL, and the group of pregnant women positive for all the three types of APHAs showed the highest risk of RPL after 10 weeks of gestation [18, 19].

While the role of acquired thrombophilia has been accepted as an etiological factor for RPL, the contribution of specific hereditary thrombophilic gene polymorphisms is controversial. About 52% of pregnant women with severe obstetric complications (severe preeclampsia, IUGR, PPA, stillbirth) had at least one of the three major thrombophilic mutations (FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210T gene mutation, and MTHFR C677T gene mutation) [20]. Among women with congenital thrombophilia (FVL G1691A gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency, antithrombin deficiency-AT, combined defects), fetal loss was found in 29.4% of cases [21]. In addition, congenital or acquired thrombophilia was diagnosed in 50-65% of women with a history of unexplained fetal loss [5, 6, 8, 13, 20].

A group of thrombogenic gene mutations, especially different combinations as FVL G1691A, factor V H1299R (R2), factor II prothrombin G20210A, factor XIII V34L, β -fibrinogen G-455A, PAI-1 4G / 5G, glycoprotein IIIa L33P, MTHFR C677T and MTHFR A1298C, can identify people at risk for RPL. Upon individual examination, three of these mutations (PAI-1 4G/5G, $p = 0.009$; factor XIII V34L, $p<0.0001$ and homozygous MTHFR C667T, $p=0.0001$) correlated statistically significantly with RPL, compared with the control group. The other six mutant genes, cumulatively, also correlated statistically significantly with RPL ($p<0.0001$) [22].

Several studies (retrospective, prospective, case-control, cohort, cross-sectional, clinical) and contemporary meta-analyses have not found any association or only a very weak association with a very low absolute risk between different forms of congenital thrombophilia or their combinations and RPL [1, 4, 14, 23, 24]. The most recent and well-designed systematic review and meta-analysis of the association of congenital thrombophilia and placenta-mediated pregnancy complications revealed an increased absolute risk, as well as a statistically significant low risk of late RPL in women with FVL G1691A gene mutation [24].

An increasing number of evidences have been reported (meta-analyses, cross-sectional studies, case-control studies), suggesting a significant association of late pregnancy loss and early unexplained RPL with different congenital thrombophilia (FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation, MTHFR C677T gene mutation, MTHFR A1298C

A1298C, mutația genei β -fibrinogen G-455A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S) [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26]. Dovezi robuste pentru o astfel de asociere prezintă mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, hiperhomocisteinemia și AAF. Acești patru factori reprezintă peste 90% din defectele de coagulare identificabile, constatate la pacienții cu tromboză venoasă. Prin urmare, nu este surprinzător că acești factori sunt primii, care sunt asociați semnificativ statistic cu PRS [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26].

În trei analize sistematice și meta-analize, care au inclus studii de caz-control, studii prospective de cohortă, studii transversale și studii randomizate controlate, doar mutația heterozigotă a genei FVL G1691A a fost asociată cu PRS precoce și tardive și pierderile fetale non-recurente tardive, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A – cu PRS precoce și pierderile fetale non-recurente tardive, iar deficiența proteinei S – cu PRS și pierderile fetale non-recurente tardive. Deficiența proteinei C și deficiența AT nu au fost asociate cu pierderile fetale [13, 27, 28].

O revizuire sistematică a literaturii cu 16 studii de caz-control pentru analiza mutației genei FVL G1691A și 7 studii de caz-control pentru analiza mutației genei protrombinei G20210A, care a definit PRS ca 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină, a constatat un risc dublu de PRS la femeile cu trombofilie congenitală, comparativ cu femeile fără trombofilie. Autorii au concluzionat că trombofilia ereditară poate fi o cauză nerecunoscută a PRS [26].

Conform unei meta-analize, care a inclus 31 de studii bazate pe populație, magnitudinea corelației dintre trombofilia congenitală și pierderea fetală variază în funcție de momentul pierderii fetale și tipul de trombofilie. Doar unele forme de trombofilii congenitale sunt asociate cu pierderile fetale. În primul trimestru, PRS a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, iar pierderea fetală non-recurentă tardivă a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S. Mutația genei FVL G1691A era asociată mai puternic cu pierderea tardivă a sarcinii, decât cu pierderea precoce a sarcinii, și în cazul excluderii altor cauze potențiale ale pierderii fetale. Mutația genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C și deficiența de AT nu au fost asociate semnificativ cu pierderea fetală [27].

Conform unui studiu prospectiv mare de caz-control (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT), care a înrolat 1.384 de femei (843 de femei cu trombofilie și 541 de femei martor), a fost evaluată frecvența avortului spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație) și frecvența nașterii cu făt mort (pierdere fetală după 28 de săptămâni de gestație), împreună și separat. Studiul a relevat o asociere statistic semnificativă a pierderii sarcinii la gravidele cu trombofilii congenitale, în special la femeile cu defecte combinate sau cu deficiență de AT pentru naștere cu copil mort. Femeile cu trombofilie congenitală (deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S sau mutația genei FVL G1691A) au un risc de 3,6 ori mai mare de naștere cu făt mort și un risc de 1,3 ori mai mare de avort spontan. Cel mai mare risc de naștere cu făt mort, au prezentat femeile cu

gene mutation, G-455A β -fibrinogen gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency) [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26]. Considerable evidence for such an association shows FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation, hyperhomocysteinemia and APhAs. These four factors account for over 90% of identifiable coagulation defects found in patients with venous thrombosis. Therefore, it is not surprising that these factors are the first to be statistically significantly associated with RPL [1, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 23, 25, 26].

In three systematic analyses and meta-analyses, which included case-control studies, prospective cohort studies, cross-sectional studies, and randomized controlled trials, only the heterozygous mutation of FVL G1691A gene was associated with early and late RPL and late non-recurrent fetal loss, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation – with early RPL and late non-recurrent fetal losses, and protein S deficiency – with RPL and late non-recurrent fetal losses. Protein C deficiency and AT deficiency were not associated with fetal loss [13, 27, 28].

A systematic literature review with 16 case-control studies, analyzing FVL G1691A gene mutation, as well as 7 case-control studies, analyzing prothrombin G20210A gene mutation, which defined RPL as two or more pregnancy losses in the first or second trimester of pregnancy, found a double risk of RPL in women with congenital thrombophilia, compared with women without thrombophilia. The authors concluded that hereditary thrombophilia may be an unrecognized cause of RPL [26].

A meta-analysis, which included 31 population-based studies, showed that the magnitude of correlation between congenital thrombophilia and fetal loss varies in time of fetal loss and type of thrombophilia. Only some forms of congenital thrombophilia are associated with fetal loss. In the first trimester, RPL was associated with FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation, and late non-recurrent fetal loss was associated with FVL G1691A gene mutation, prothrombin G20210A gene mutation and protein S deficiency. The mutation of FVL G1691A gene was more strongly associated with late pregnancy loss, rather than with early pregnancy loss, whereas other potential causes of fetal loss being excluded. The mutation of MTHFR C677T gene, protein C deficiency, and AT deficiency were not significantly associated with fetal loss [27].

A large prospective case-control study (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT) was conducted on 1,384 women (843 women with thrombophilia and 541 control women). The frequency of miscarriage (fetal loss up to and at the 28th week of gestation) and the frequency of stillbirth (fetal loss after 28 weeks of gestation) were assessed together and separately. The study revealed a statistically significant association of pregnancy loss in women with congenital thrombophilia, especially in women with combined defects or AT deficiency with stillbirth. Women with congenital thrombophilia (AT deficiency, protein C deficiency and protein S deficiency or FVL G1691A gene mutation) show a 3.6-time higher risk of stillbirth and a 1.3 – time higher risk of miscarriage. Women with combined defects had the highest

defecte combinate (14,3), comparativ cu 5,2 pentru deficiența de AT, 2,3, pentru deficiența proteinei C, 3,3, pentru deficiența proteinei S și 2,0, pentru mutația genei FVL G1691A. Rezultatele obținute au implicații importante pentru tratament și oferă o justificare pentru studiile clinice de trombotoprofilaxie la femeile cu PRS [16, 21, 29].

În general, datele descrise anterior sugerează o relație clară între trombofiliile congenitale și rezultatele negative ale sarcinii [18, 30]. Cu toate acestea, loturile eterogene și mici de studiu, diferențele în design-ul, etnia, localizarea geografică și realizarea studiilor pot avea impact asupra rezultatelor, limitând puterea statistică a cercetării, validitatea concluziilor extrase și importanța practică a fenomenelor studiate [10, 18]. Din aceste motive, unii savanți consideră că dovezile de asociere a trombofiliilor congenitale cu pierderile sarcinii trebuie interpretate cu prudență, deoarece sunt încă slabe și neconvingătoare, lipsite de integrarea sistematică a clasificării și cofactorilor [9, 10, 18, 31].

Femeile cu trombofilii combinate, îndeosebi cu trombofilii congenitale asociate cu trombofilii dobândite sau 2 și mai multe trombofilii congenitale, prezintă cel mai mare risc pentru PRS precoce și tardive [1, 4, 13, 21, 26, 39]. O meta-analiză și studii de caz-control au confirmat că mutația genei FVL G1691A este un factor de risc slab, dar bine stabilit, pentru PRS inexplicabile (2 sau mai multe evenimente consecutive) și pentru 1 sau mai multe pierderi fetale tardive, cu creșterea riscului de 2-7 ori. Risc crescut semnificativ (de 2,5 ori pentru PRS precoce și de 2,3 ori pentru pierderea fetală tardivă non-recurentă) a fost determinat și la gravidele cu mutația genei protrombinei G20210A. O creștere de 2 ori a riscului de pierderi fetale în rândul gravidelor cu deficiența AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A a fost raportată în mai multe studii [32].

Un studiu populațional de amploare, care a evaluat 32.683 de femei non-trombotice cu prima sarcină, a relevat o asociație a mutației heterozigote a genei FVL G1691A și mutației genei protrombinei G20210A cu o creștere semnificativă a riscului de avort spontan (de 3,2 ori și de 2,4 ori, respectiv). Relația a fost semnificativă doar în grupul de femei care au avut avort spontan de la a 10-a săptămână de gestație (de 3,5 ori și de 2,6 ori, respectiv) [32, 33, 34].

În ultimii ani, a devenit tot mai evidentă asocierea PRS cu polimorfismele genelor hipofibrinolitice (mutațiile genelor factorului de coagulare XIII V34L, PAI-1 4G/4G, PAI-1 4G/5G și ACE I/D [36, 37, 38]. Mutațiile genelor PAI-1 4G/5G și MTHFR C677T de tip homozigot la femeile cu PRS și mutațiile genelor FVL G1691A, factorului V H1299R, ACE I/D de tip heterozigot la ambii părinți joacă un rol crucial în PRS și trebuie considerați ca factori de risc pentru avorturile spontane. În plus, PRS este determinată de mutațiile genetice trombofilice la ambii părinți (nu doar de mutațiile genetice materne) [40]. Cu toate acestea, o meta-analiză, care a evaluat 11 studii cu un număr total de 1.545 de femei cu PRS și 960 de femei normale, nu a identificat asociații ale mutației genei PAI-1 4G/5G cu PRS idiopatică, inclusiv mai mult de 2 sau 3 avorturi recurente, în populațiile de caucazieni și non-caucazieni, însă a fost identificată o mare eterogenitate în studiile incluse [39].

risk of stillbirth (14.3), compared with 5.2 for AT deficiency, 2.3 for protein C deficiency, 3.3 for protein S deficiency and 2.0 for FVL G1691A gene mutation. The results obtained have important implications for treatment and provide a rationale for clinical studies of thrombotoprofilaxis in women with RPL [16, 21, 29].

In general, the above mentioned data suggest a clear relationship between congenital thrombophilia and negative pregnancy outcomes [18, 30]. However, small heterogeneous study groups, design differences, ethnicity, geographical location and conducting studies may affect the results, limiting the statistical research power, the validity of conclusions and the practical importance of the phenomena studied [10, 18]. For these reasons, some researchers believe that the evidence for the association of congenital thrombophilia with pregnancy loss should be cautiously interpreted, since they are still weak and unconvincing, lacking a systematic integration of classification and co-factors [9, 10, 18, 31].

Women with combined thrombophilia, especially congenital thrombophilia, associated with acquired thrombophilia or two and more types of congenital thrombophilia, have the highest risk for developing early and late RPL [1, 4, 13, 21, 26, 39]. A meta-analysis and case-control studies confirmed that FVL G1691A gene mutation is a weak risk factor, but a well-established one for unexplained RPL (two or more consecutive events) and for one or more late fetal losses, with a risk increase by 2-7 times. A significantly increased risk (2.5-fold for early RPL and 2.3-fold for late non-recurrent fetal loss) was also determined in pregnant women with prothrombin G20210A gene mutation. A 2-fold increase in the risk of fetal loss among pregnant women with AT deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency and FVL G1691A gene mutation has been reported in several studies [32].

A large population study, assessing 32,683 non-thrombotic primigravida women, revealed an association of heterozygous FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation with a significant increase in the risk of miscarriage (3.2 times and 2.4 times, respectively). The relationship was significant only in the group of women with miscarriage from the 10th week of gestation (3.5 times and 2.6 times respectively) [32, 33, 34].

In recent years, the association of RPL with of hypofibrinolytic gene polymorphisms (mutations of coagulation factor XIII genes V34L, PAI-1 4G / 4G, PAI-1 4G / 5G and ACE I/D) has become increasingly evident [36, 37, 38]. The mutations of PAI-1 4G/5G and MTHFR C677T homozygous genes in women with RPL and FVL G1691A gene mutations, factor V H1299R, heterozygous ACE I/D type in both parents play a crucial role in RPL and should be considered as risk factors for miscarriage. In addition, RPL is determined by thrombophilic genetic mutations in both parents (not just maternal genetic mutations) [40]. However, a meta-analysis, which evaluated 11 studies with a total number of 1,545 of women with RPL and 960 normal women, did not identify any associations of PAI-1 4G / 5G gene mutation with idiopathic RPL, including more than two or three recurrent miscarriages, in Caucasian and non-Caucasian populations, but a high heterogeneity was

Așadar, s-a demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită, asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii. În cele mai multe cazuri, evoluția sarcinii la gravidele cu trombofilie congenitală este lipsită de evenimente. Cu toate acestea, există dovezi precum că femeile cu orice tip de defect tromboembolic, îndeosebi cu o combinație a acestora, au o prevalență mai mare a complicațiilor în sarcină [42]. Deși rezultatele studiilor publicate sunt contradictorii, cele mai multe comentarii, totuși, sugerează o asociere a PRS cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, rezultate care variază în diferite populații, reflectând și o interacțiune a mai multor factori de risc genetici și dobândiți [8, 34].

Cu toate că datele randomizate solide pentru acest subiect lipsesc, analiza rezultatelor existente a relevat că nu există nici o relație între trombofiliile congenitale și PRS, sau trombofiliile ereditare au un impact redus asupra complicațiilor mediate de placentă, fapt ce explică, probabil, prin diferențele în design-ul studiului, prevalența relativ scăzută a unor forme de trombofilii congenitale și a numărului mic de participanți în studiu, diferențe în criteriile de includere și excludere, includerea în diferite studii a populațiilor eterogene de pacienți și aplicarea diferitor definiții ale complicațiilor care nu au permis de a identifica creșteri importante ale riscului de PRS. Asocierile obținute în unele studii pot fi cauzate de frecvența mai mare a acestor mutații în populație, ceea ce nu reflectă relația de cauzalitate [41].

Preeclampsia

Preeclampsia este un sindrom inflamator multisistemic tot mai frecvent întâlnit, dar slab înțeles, al sarcinii, asociat cu dezvoltarea placentară anormală și tulburări ale homeostaziei care duc la circulație feto-maternală inadecvată, determinată de disfuncția endotelială, vasoconstricție, ischemie placentară, hipercoagulare cu tromboză uteroplacentară [4, 14, 43].

În funcție de populația studiată și definițiile utilizate, incidența preeclampsiei la gravide este de 2-10% la nivel mondial, aproximativ 6% reprezintă forma severă. Circa 15-20% din mortalitatea maternă, 16,6% din decesele perinatale și 15% din nașterile premature la femeile din țările dezvoltate sunt atribuite preeclampsiei și eclampsiei [10, 43, 44, 45]. Circa 40% din toate gravidele cu preeclampsie prezintă și trombofilie, indicator de 4 ori mai mare decât la femeile fără preeclampsie [34].

Trombofiliile (dobândite și congenitale) pot contribui parțial la dezvoltarea și severitatea preeclampsiei prin dereglări ale sistemului hemostatic: starea de hipercoagulabilitate cu vasculopatie și tromboză secundară dereglează perfuzia spațiului intervilos, contribuie la dezvoltarea infarctului placentar, RDIUF, DPPNI, nașterii premature și decesului intrauterin fetal [3, 13, 16, 21, 44].

Cele mai multe studii au stabilit asocierea preeclampsiei severe cu debut precoce și AAF [11, 14, 23, 46]. Chiar dacă nu se cunoaște exact relația dintre AAF și apariția complicațiilor obstetricale, AAF sunt detectați în 11-29% dintre femeile cu preeclampsie, comparativ cu 7% sau mai puțin la femeile fără preeclampsie. Mai mult ca atât, rezultatele studiilor prospective de cohortă au constatat dezvoltarea preeclampsiei la 10-50% dintre gravidele cu concentrații mari de AAF [47].

identified in the studies included [39].

Therefore, it has been demonstrated that APhS is the only acquired thrombophilia, associated with RPL and other adverse pregnancy outcomes. In most cases, the evolution of pregnancy in women with congenital thrombophilia is not accompanied by any events. However, there is an argument that women with any type of thromboembolic defects, especially in combined ones, have a higher prevalence of pregnancy complications [42]. Although the results of published studies are contradictory, most comments, however, suggest an association of RPL with FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation. The results, which vary in different populations, also reflect an interaction of several genetic and acquired risk factors [8, 34].

Although solid randomized data on the given subject are lacking, the analysis of the existing results revealed that there is no relationship between congenital thrombophilia and RPL, or hereditary thrombophilia has a low impact on placenta-mediated complications. This fact probably accounted for the differences in the study design, the relatively low prevalence of some forms of congenital thrombophilia and the small number of participants enrolled in the study, the differences in inclusion and exclusion criteria, the inclusion in different studies of heterogeneous patient populations and application of different definitions of complications, which did not allow any significant increase in RPL risk to be identified. The associations revealed in some studies may be caused by a higher frequency of these mutations in the population, which does not reflect the causal relationship [41].

Preeclampsia

Preeclampsia is an increasingly common, but poorly understood, multisystemic inflammatory syndrome of pregnancy, associated with abnormal placental development and homeostasis disorders leading to inadequate fetal-maternal circulation, caused by endothelial dysfunction, vasoconstriction, placental ischemia, hypercoagulation with uteroplacental thrombosis [4, 14, 43].

Depending on the population studied and definitions used, the incidence of preeclampsia in pregnant women is 2-10% worldwide, about 6% account for the severe form. About 15-20% of maternal mortality, 16.6% of perinatal deaths and 15% of premature births in women from the developed countries are related to preeclampsia and eclampsia [10, 43, 44, 45]. About 40% of all pregnant women with preeclampsia also have thrombophilia, which is 4 times higher than in women without preeclampsia [34].

Thrombophilia (acquired and congenital) may partly contribute to the development and severity of preeclampsia by impairing the hemostatic system: the hypercoagulability status with vasculopathy and secondary thrombosis disrupt the infusion of the intervillous space, contributing to the development of placental infarction, IUGR, PPA, premature birth, intrauterine fetal death [3, 13, 16, 21, 44].

Most studies have established the association of severe preeclampsia with an early onset and APhAs [11, 14, 23, 46]. However, the relationship between APhAs and the occurrence of obstetric complications is not exactly known, APhAs are

Unele studii de caz-control și studii prospective de cohortă (unicentrice și multicentrice) au constatat asocierea preeclampsiei totale și preeclampsiei severe cu trombofilia (congenitală și/sau dobândită). Trombofilia exacerbează rezultatele perinatale la gravidele cu preeclampsie severă: riscul nașterii premature (până la 32 de săptămâni de gestație), RDIUF și mortalitatea perinatală sunt semnificativ mai mari [8, 48, 49, 50].

Datele colectate din mai multe studii și meta-analize au constatat o asociere semnificativă a mutației genei FVL G1691A cu preeclampsia totală (creșterea riscului de 2 ori) și cu preeclampsia severă (creșterea riscului de 3 ori), a mutației genei protrombinei G20210A cu preeclampsia totală, cu preeclampsia severă și cu preeclampsia ușoară [8, 41, 45, 48, 51, 52, 53]. Preeclampsia (totală și severă) este unica complicație pentru care a fost constatată asocierea semnificativă și consecventă cu homozigotitatea pentru mutația genei MTHFR C677T. Totodată, nu putem exclude prezența unei asocieri foarte modeste cu preeclampsia ușoară, care este foarte dificil de relevat chiar și în eșantioane de studiu semnificative. [13, 17, 18, 48, 54, 55].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de preeclampsie / eclampsie la gravidele cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, mutația homozigotă a genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S sau rezistența la proteina C activată. Din păcate, analiza a inclus eșantioane mici de studiu, fapt care a redus puterea statistică globală și, prin urmare, nu pot fi trase concluzii definitive [34, 35].

Două meta-analize ample și recente, publicate în 2014 (a inclus 111 studii cu 15.094 de cazuri și 21.633 de controale) și 2015 (a inclus 54 de studii cu 7.398 de cazuri și 11.222 de controale), garantând astfel puterea statistică a meta-analizelor și obținerea unor estimări mai exacte, au relevat o asociere a polimorfismului genei MTHFR C677T cu un risc crescut pentru preeclampsie, în special în rândul populațiilor de rasă asiatică și caucaziană [54, 56].

Nu s-a depistat nici o relație între deficiența anticoagulantelor naturale (proteina S, proteina C și AT) cu preeclampsia, deoarece numărul subiecților cu astfel de defecte a fost prea mic pentru a permite formularea unor concluzii definitive [8, 18, 48], deși unele studii au relevat o asociere semnificativă între proteina C și preeclampsie [50].

Cu toate acestea, o meta-analiză, publicată în 2003 [57], și cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor prospective de cohortă nu a observat un efect consistent și semnificativ al mutației genei FVL G1691A și mutației genei protrombinei G20210A asupra riscului de preeclampsie, deși un efect modest nu poate fi exclus [18, 24]. În timp ce studiile publicate în perioada 1996-2000 au demonstrat o asociere semnificativă a mutației genei FVL G1691A cu preeclampsia, studiile publicate în 2001 și 2002 nu au demonstrat asemenea dovezi convingătoare, ci doar un risc puțin crescut atribuit mutației genei FVL G1691A pentru preeclampsie. Totodată, trebuie să recunoaștem că meta-ana-

detectat în 11-29% of women with preeclampsia, compared with 7% or less in women without preeclampsia. Furthermore, the results of prospective cohort studies found that preeclampsia develops in 10-50% of pregnant women with high concentrations of APhAs [47].

Some case-control studies and prospective cohort studies (unicentric and multicentric) have found the association of overall preeclampsia and severe preeclampsia with thrombophilia (congenital and / or acquired). Thrombophilia exacerbates perinatal outcomes in pregnant women with severe preeclampsia: the risks of preterm birth (up to 32 weeks of gestation), IUGR, and perinatal mortality are significantly higher [8, 48, 49, 50].

The cumulative data from several studies and meta-analyses found a significant association of FVL G1691A gene mutation with overall preeclampsia (2-fold increase of risk) and with severe preeclampsia (3-fold increase of risk), with prothrombin G20210 gene mutation with overall preeclampsia, severe preeclampsia and mild preeclampsia [8, 41, 45, 48, 51, 52, 53]. Preeclampsia (overall and severe) is the only complication for which significant and consistent association with homozygosity of MTHFR C677T gene mutation has been found. At the same time, the presence of a very modest association with mild preeclampsia cannot be excluded, which is very difficult to detect even in significant samples of studied women [13, 17, 18, 48, 54, 55].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of preeclampsia/eclampsia in pregnant women with heterozygous FVL G1691A gene mutation, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homozygous MTHFR C677T gene mutation, protein C deficiency, protein S deficiency or resistance to activated protein C. Unfortunately, the analysis included a number of small sample studies, which reduced the overall statistical power, thus definite conclusions cannot be drawn [34, 35].

Two recent large meta-analyses, published in 2014 (included 111 studies with 15,094 cases and 21,633 controls) and 2015 (included 54 studies with 7,398 cases and 11,222 controls), warranting the statistical power of meta-analyses and accurate estimates, revealed an association of MTHFR C677T gene polymorphism with an increased risk for preeclampsia, especially among Asian and Caucasian populations [54, 56].

No relationship was found between the deficiency of natural anticoagulants (protein S, protein C and AT) with preeclampsia, as the number of subjects with such defects was too small to allow definite conclusions to be drawn [8, 18, 48], although some studies have shown a significant association between protein C and preeclampsia [50].

However, a meta-analysis, published in 2003 [57], and the most recent and well-designed systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies did not find any consistent and significant effect of FVL G1691A gene mutation and prothrombin G20210A gene mutation on the risk of preeclampsia, although a modest effect cannot be excluded [18, 24]. While studies published between 1996 and 2000 showed a significant association of FVL G1691A gene mutation with preeclampsia, studies published in 2001 and 2002 did not

liza nu poate exclude posibilitatea asocierii mutației genei FVL G1691A cu formele severe de preeclampsie [57].

Așadar, asocierea preeclampsiei cu trombofilia congenitală este mult mai controversată. Actualmente, nu există suficiente dovezi care ar demonstra asocierea oricărei forme de trombofilie congenitală cu preeclampsia. Mai multe studii și meta-analize recente sugerează că există o asociere între trombofiliile congenitale și dezvoltarea preeclampsiei severe, dar nu și a preeclampsiei ușoare. În general, preeclampsia severă este asociată cu mutația genei FVL G1691A, hiperhomocistemia, deficiența proteinei S, deficiența proteinei C, deficiența AT-III, mutația genei protrombinei G20210A și mutația genei MTHFR C677T [4, 14].

Mai mult decât atât, pentru a obține o putere evidentă, meta-analiza trebuie să fie de dimensiuni mari și cu analize statistice robuste. Posibil, limitările unor meta-analize nu au permis obținerea unui rezultat pozitiv privind asocierea preeclampsiei și a formelor acesteia cu trombofilia congenitală: marea majoritate a studiilor incluse erau proiecte de caz-control și nu studii prospective de cohortă; cele mai multe studii au recrutat subiecți cu vârsta ≥ 50 de ani, pentru care factorii de mediu sunt mult mai importanți în dezvoltarea preeclampsiei, decât componența genetică, fapt care sugerează necesitatea de a include în studiile de asociere de amploare a populații mai tinere, iar, având în vedere diferența de fond genetic, și populații de diferite etnii [55].

Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului

Este, cel mai frecvent, definit ca o greutate fetală, estimată la examenul ultrasonografic pentru vârsta gestațională, mai mică decât percentila a 10-a, iar RDIUF sever – o greutate fetală estimată mai mică decât percentila a 5-a [10, 14].

Etiopatogenia RDIUF, stare asociată cu o creștere a mortalității și morbidității perinatale, este complexă: factorii de risc pot fi de origine maternă (boli cronice vasculare, trombofilia congenitală și dobândită), fetală sau placentară (DPPNI și infarct extins placentar) [14, 14, 58].

RDIUF afectează până la 5-10% din sarcini și până la 30% dintre gravidele diagnosticate cu trombofilie dobândită [11, 14]. Conform rezultatelor studiilor prospective de cohortă, AAF sunt detectați la 25% dintre femeile care au născut copii cu RDIUF, iar peste 10% gravide cu concentrații mari de AAF au născut copii mici pentru vârsta gestațională [47].

Asocierea între trombofilia congenitală și RDIUF sau nou-născuții mici pentru vârsta gestațională (< 2.500 g) nu a fost demonstrată în mod constant în diferite studii și această relație este foarte controversată. Rezultatele variază de la un studiu la altul, în funcție de dimensiunea eșantionului de studiu și criteriile de selectare utilizate. Cu toate acestea, o relație de cauzalitate definitiv determinată nu a fost constatată, deși a fost confirmată o asociere la femeile cu RDIUF sever, dar nu și în cazurile cu RDIUF ușor [4, 14, 23, 59, 60].

Unele analize sistematice ale literaturii de specialitate și meta-analize au raportat o asociere semnificativă între prezența la mame a mutației genei FVL G1691A de tip homozigot sau mutației genei protrombinei G20210A de tip heterozigot cu RDIUF [8, 13, 17, 58, 61]. Nici unul din celelalte defecte pro-

vide such convincing evidence, with only a small increased risk related to FVL G1691A gene mutation for preeclampsia. However, it must be acknowledged that the meta-analysis cannot rule out the possibility of associating FVL G1691A gene mutation with the severe forms of preeclampsia [57].

Thus, the association of preeclampsia with congenital thrombophilia is much more controversial. Currently, there is no sufficient evidence to demonstrate the association of any form of congenital thrombophilia with preeclampsia. Several recent studies and meta-analyses suggest that there is an association between congenital thrombophilia and the development of severe preeclampsia, except for mild preeclampsia. Severe preeclampsia is mainly associated with FVL G1691A gene mutation, hyperhomocysteinemia, protein S deficiency, protein C deficiency, AT-III deficiency, prothrombin G20210A gene mutation, and MTHFR C677T gene mutation [4, 14].

Moreover, in order to gain obvious power, the meta-analysis must be a large one, showing robust statistical analyses. Possibly, the limitations of some meta-analyses did not allow to obtain a positive result of the association of preeclampsia and its forms with congenital thrombophilia. Most of the included studies were case-control projects and not prospective cohort studies; most studies recruited subjects ≥ 50 years of age, in whom the environmental factors contribute much more to the development of preeclampsia, rather than the genetic factors, which suggests including younger populations within large association studies, as well as populations of different ethnicities due to an existing difference between the genetic background [55].

Intrauterine growth restriction

Is most commonly defined as fetal weight, estimated at the ultrasound examination for gestational age, less than the 10th percentile, and severe IUGR – an estimated fetal weight less than the 5th percentile [10, 14].

The IUGR etiopathogenesis, a condition associated with increased perinatal mortality and morbidity, is a complex obstetric problem. Its risk factors may be of maternal origin (chronic vascular diseases, congenital and acquired thrombophilia), fetal or placental origin (PPA and extensive placental infarction) [14, 14, 58].

The IUGR affects up to 5-10% of pregnancies and up to 30% of pregnant women diagnosed with acquired thrombophilia [11, 14]. According to the results of prospective cohort studies, APhAs are detected in 25% of women, who delivered children with IUGR, and over 10% of pregnant women with high concentrations of APhAs delivered children born small for gestational age [47].

The association between congenital thrombophilia and IUGR or newborns small for gestational age ($< 2,500$ g) has not been constantly proven in various studies, thus this relationship is highly controversial. The results vary from one study to another, depending on the size of the study sample and the selection criteria used. However, a definite causal relationship was not found, although an association was confirmed in women with severe IUGR, but not in cases with mild IUGR [4, 14, 23, 59, 60].

trombotice congenitale nu au fost asociate cu RDIUF [8, 13, 17].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de RDIUF la gravidele cu mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, mutația homozigotă a genei MTHFR C677T, deficiența proteinei S sau izotipul IgG de anticorpi anticardiolipinici. Cu toate acestea, rezultatele nu sunt definitive din cauza dimensiunii reduse a eșantioanelor incluse în studii și intervalului de încredere mare, care reduc impactul concluziilor [34, 35]. Un studiu prospectiv de cohortă, publicat în 2015, a confirmat că prezența mutației de tip homozigot a genei MTHFR C677T ar putea crește riscul de dezvoltare a RDIUF [62].

Patru studii – un studiu de caz-control bazat pe familii (publicat în 2002) [60], un studiu prospectiv de cohortă amplu (publicat în 2007) [63], un studiu genetic și o meta-analiză a studiilor prospective de cohortă (publicat în 2008) [51], o meta-analiză a studiilor de caz-control și a studiilor prospective de cohortă (publicată în 2009) [64] – contrazic această asociere și nu au raportat un risc înalt de RDIUF la gravidele cu polimorfismele de trombofilie congenitală.

Conform opiniei unor savanți, această asociere poate fi determinată de eterogenitatea clinică și semnificativă statistic privind criteriile și definiția RDIUF, de volumul mic, și calitatea slabă a design-ului pentru studiile de caz-control, de limitările semnificative (inclusiv metodologice și lipsa lotului maritor) ale studiilor prospective de cohortă. Studiile de calitate inferioară sugerează o asociere a trombofiliei congenitale cu RDIUF, studiile de calitate superioară nu au reușit să găsească nici o asociere, iar datele din studiile prospective de cohortă nu sunt convingătoare. Pentru a constata definitiv existența asocierii între trombofilia congenitală și RDIUF, sunt necesare studii prospective de cohortă bine realizate și de dimensiuni mari, care au un design corect și sunt mai potrivite metodologic pentru evaluarea asocierii genetice [58].

Decolarea prematură de placentă normal inserată

Decolarea prematură de placentă normal inserată (*abruptio placentae*) este o stare clinică obstetricală devastatoare, de separare prematură a placentei de uter. Complicația este mai puțin frecventă, dar reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate fetală, perinatală și maternă. Factorii de risc pentru DPPNI sunt multipli, inclusiv preeclampsia, DPPNI într-o sarcină anterioară, vârsta avansată a mamei, polihidramnios, ruptura prematură a membranelor, traumatismele externe, malformațiile uterine, trombofilia dobândită și, posibil, trombofilia congenitală. Cu toate acestea, majoritatea DPPNI reprezintă un proces al afecțiunii placentare cronice, mecanismul central fiziopatologic fiind tromboza vaselor deciduale, ischemia în decidua cu necroză, perturbări vasculare și hemoragie [10, 65, 66].

DPPNI complică aproximativ 1-3,75% din sarcini, este implicată în circa 10% din nașterile premature, 9-15,2% din nașterile cu făt mort și 25-30% din mortalitatea perinatală (născuți morți și deces neonatal) [10, 65, 66].

În general, nu există suficiente dovezi pentru a stabili o legătură între trombofiliile congenitale și *abruptio placentae*, deși o potențială asociere cu trombofiliile este sugerată de o serie de studii. Absența unei asocieri consistente, demonstrate

Some systematic literature analyses and meta-analyses have recorded a significant association between the presence of homozygous FVL G1691A gene mutation or heterozygous prothrombin G20210A gene mutation with IUGR [8, 13, 17, 58, 61]. None of the other congenital prothrombotic defects were associated with IUGR [8, 13, 17].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of IUGR in pregnant women with heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homozygous MTHFR C677T gene mutation, protein S deficiency, or IgG isotype of anti-cardiolipin antibodies. However, these analyses are not complete because of the small sample size included within the studies and large confidence interval, which reduced the impact of conclusions [34, 35]. A prospective cohort study, published in 2015, confirmed that the presence of homozygous MTHFR C677T gene mutation could increase the risk of developing IUGR [62].

Four studies – a family-based case-control study (published in 2002) [60], a large prospective cohort study (published in 2007) [63], a genetic study, and a meta-analysis of prospective cohort studies (published in 2008) [51], a meta-analysis of case-control studies and prospective cohort studies (published in 2009) [64] contradicted this association and did not reveal an increased risk of IUGR in pregnant women with congenital thrombophilia polymorphisms.

Some researchers assume that this association can be determined by clinical and statistically significant heterogeneity of IUGR criteria and definition, by the small sample size, the poor quality design of case-control studies, by significant limitations (including methodological and lack of control group) of prospective cohort studies. The low quality studies suggest an association of congenital thrombophilia with IUGR, the high quality studies have not been able to find any association, and data from the prospective cohort studies are not convincing. In order to completely confirm the association between congenital thrombophilia and IUGR, well-designed and large prospective cohort studies are required, which should have a proper design and more methodologically appropriate for assessment of genetic associations [58].

Premature placental abruption

Premature placental abruption (*abruptio placentae*) is a devastating obstetric clinical condition of premature separation of the placenta from the uterus. The complication is less frequent, but it is an important cause of fetal, perinatal and maternal mortality and morbidity. PPA exhibits multiple risk factors, including preeclampsia, PPA in previous pregnancy, advanced maternal age, polyhydramnios, premature rupture of membranes, external trauma, uterine malformations, acquired thrombophilia and possibly congenital thrombophilia. However, most of PPA cases represent a process of chronic placental disease, the central pathophysiological mechanism being thrombosis of decidual vessels, decidual ischemia with necrosis, vascular disturbances and hemorrhage [10, 65, 66].

The PPA complicates in approximately 1-3,75% of pregnancies, being involved in about 10% of preterm births, 9-15,2% of stillbirths and 25-30% of perinatal mortality (stillbirths and neonatal deaths) [10, 65, 66].

între orice trombofilie congenitală și DPPNI, posibil este cauzată de incidența redusă a acestor evenimente [4, 14].

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de DPPNI la gravidele cu mutația homozigotă și heterozigotă a genei FVL G1691A, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, homocisteinemia, rezistența la proteina C activată sau izotipul IgG de anticorpi anticardioliipinici [11, 35].

Unele analize sistematice ale literaturii mai recente au constatat un risc semnificativ pentru DPPNI la gravidele cu mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A, urmată de mutația heterozigotă a genei FVL G1691A și hiperhomocisteinemie [8, 13, 17, 41]. Un studiu de cohortă, publicat în 2015, a confirmat că prezența mutației genei FVL G1691A ar putea crește riscul DPPNI [62].

Totuși, aceste rezultate au fost puse sub semnul întrebării într-o meta-analiză a studiilor de caz-control, publicată în 2008, precum și în altă meta-analiză a studiilor prospective de cohortă, publicată în 2010, care nu au constatat nici un risc semnificativ pentru *abruptio placentae* la femeile cu mutația genei FVL G1691A, sau cu mutația genei protrombinei G20210A, sau cu mutația genei MTHFR C677T, cu excepția unor dovezi ale posibilelor cauze genetice [8, 24, 67].

Așadar, există un număr mic de dovezi semnificative, asociate cu rezultate negative în sarcină și trombofilia congenitală. Mutația genei FVL G1691A este asociată cu PRS și pierderea tardivă a sarcinii, mutația genei protrombinei G20210A este asociată cu PRS și pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu complicațiile sarcinii. Din cauza calității insuficiente a design-ului studiilor de caz-control și studiilor prospective de cohortă, adesea, s-a constatat o creștere a riscului relativ al acestor complicații, în special a PRS precoce, pierderii fetale și preeclampsiei, la femeile cu trombofilie congenitală. Totuși, amploarea asociației și riscul absolut rămân foarte modeste, fapt care sugerează că trombofilia congenitală este un factor care mai mult contribuie, decât o cauză primară în cazul dat. Existența unui defect genetic trombofilic nu exclude alți factori de risc, mai ales, având în vedere etiologia multicausală a complicațiilor obstetricale în sarcină. Analiza literaturii de specialitate în funcție de severitatea rezultatelor adverse ale sarcinii ilustrează faptul că riscul asociat cu trombofilia congenitală crește semnificativ la gravidele cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF cu greutatea mai mică de percentila a 5-a sau naștere cu făt mort inexplicabilă) [8, 23].

Concluzii

- 1) Rezultatele multiplelor studii au demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii.
- 2) Există un număr mic de dovezi semnificative, asociate cu rezultatele negative ale sarcinii la gravidele cu trombofilie congenitală. Mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A sunt asociate cu PRS și

In general, there is no sufficient evidence to establish a link between congenital thrombophilia and *abruptio placentae*, although a potential association with thrombophilia is suggested by a number of studies. The lack of a consistent association, demonstrated between any congenital thrombophilia and PPA, is possibly due to a low incidence of these events [4, 14].

A systematic literature review, published in 2002, found an increased risk of PPA in pregnant women with homozygous and heterozygous FVL G1691A gene mutation, heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, homocysteinemia, resistance to activated protein C, IgG isotype of anti-cardiolipin antibodies [11, 35].

Some recent systematic literature reviews found a significant risk for PPA in pregnant women with heterozygous prothrombin G20210A gene mutation, followed by heterozygous FVL G1691A gene mutation and hyperhomocysteinemia [8, 13, 17, 41]. A cohort study, published in 2015, confirmed that the presence of FVL G1691A gene mutation could increase the risk of PPA [62].

However, these results were questioned in a meta-analysis of case-control studies, published in 2008, and a meta-analysis of prospective cohort studies, published in 2010, which did not find any significant risk for *abruptio placentae* in women with FVL G1691A gene mutation or prothrombin G20210A gene mutation or MTHFR C677T gene mutation, except for some evidence of possible genetic causes [8, 24, 67].

Therefore, there is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes and congenital thrombophilia. The FVL G1691A gene mutation is associated with RPL and late pregnancy loss, prothrombin G20210A gene mutation is associated with RPL and late pregnancy loss, protein S deficiency, being associated with late pregnancy loss. There is no sufficient evidence to suggest an association of other forms of congenital thrombophilia with pregnancy complications. Due to the poor design quality of case-control studies and prospective cohort studies, it has often been found that the relative risk of these complications, especially early RPL, fetal loss and preeclampsia, has increased in women with congenital thrombophilia. However, the magnitude of the association and the absolute risk remain very modest, thus suggesting that congenital thrombophilia is a more contributing factor, rather than a primary cause. The existence of a thrombophilic genetic defect does not exclude other risk factors, especially considering the multi-causal etiology of obstetric complications in pregnancy. The literature analysis based on the severity of adverse outcomes of pregnancy illustrates that the risk, associated with congenital thrombophilia, increases significantly in pregnant women with severe obstetric complications (severe preeclampsia, eclampsia, PPA, IUGR with weight lower than the 5th percentile or unexplained stillbirth) [8, 23].

Conclusions

- 1) The results of multiple studies have shown that APhS is the only acquired thrombophilia, associated with RPL and other adverse pregnancy outcomes.
- 2) There is a small amount of robust evidence associated with adverse pregnancy outcomes in women with con-

pierderea tardivă a sarcinii, deficiența proteinei S este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii. Nu există dovezi suficiente pentru a sugera o asociere a altor forme de trombofilie congenitală cu rezultatele negative ale sarcinii.

- 3) Din cauza calității slabe a design-ului studiilor de caz-control și a studiilor prospective de cohortă, adesea s-a constatat o creștere relativă a riscului complicațiilor sarcinii asociate cu trombofilia congenitală, în special pentru PRS precoce, pierderea fetală și preeclampsie, însă amploarea asociației și riscul absolut rămân foarte modeste. Sunt necesare studii prospective, multicentrice, pe eşantioane mari de paciente, pentru a valida rolul trombofiliei în dezvoltarea patologiilor obstetricale.
- 4) Analiza în funcție de severitate a relevat o creștere semnificativă a riscului asociat cu trombofilia congenitală la gravidele cu complicații obstetricale severe mediate de placentă (preeclampsie severă, eclampsie, DPPNI, RDIUF cu greutatea sub percentila a 5-a sau naștere cu făt mort inexplicabilă).

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Referințe / references

1. Tranquilli A. Thrombophilia. *InTech*, 2011, 226 p.
2. Huchon C., Deffieux X., Beucher G. *et al.* Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016, vol. 201, p. 18-26.
3. Rodger M., Langlois N., de Vries J. *et al.* Low-molecular-weight heparin for prevention of placenta-mediated pregnancy complications: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis (AFFIRM). *Syst. Rev.* 2014, vol. 3, article 69.
4. Pritchard A., Hendrix P., Paidas M. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 487-497.
5. De Jong P., Goddijn M., Middeldorp S. Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum. Reprod. Update.* 2013, vol. 19, no. 6, p. 656-673.
6. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad. Med. J.* 2015, vol. 91, no. 1073, p. 151-162.
7. Kaiser J., Branch D. Recurrent pregnancy loss: generally accepted causes and their management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 464-473. Liatsikos S., Tsikouras P., Manav B. *et al.* Inherited thrombophilia and reproductive disorders. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2016, vol. 17, no. 1, p. 45-50.
8. Bennett S., Bagot C., Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br. J. Haematol.* 2012, vol. 157, no. 5, p. 529-542.
9. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br. J. Haematol.* 2015, vol. 168, no. 5, p. 619-638.
10. Kutteh W., Hinote C. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
11. Lee G., Park J., Rhee J. *et al.* Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016, vol. 59, no. 5, p. 379-387.
12. Robertson L., Wu O., Langhorne P. *et al.* Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br. J. Haematol.* 2006, vol. 132, no. 2, p. 171-196.
13. Louis-Jacques A., Maggio L., Romero S. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an update. *Clin. Lab. Med.* 2016, vol. 36, no. 2, p. 421-434.
14. Patil R., Ghosh K., Vora S. *et al.* Inherited and acquired thrombophilia in Indian women experiencing unexplained recurrent pregnancy loss. *Blood. Cells. Mol. Dis.* 2015, vol. 55, no. 3, p. 200-205.
15. Leaf R., Connors J. The role of anticoagulants in the prevention of pregnancy complications. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017, vol. 23, no. 2, p. 116-123.
16. Wu O., Robertson L., Twaddle S. *et al.* Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health. Technol. Assess.* 2006, vol. 10, no. 11, p. 1-110.
17. Greer I., Brenner B., Gris J. Antithrombotic treatment for pregnancy complications: which path for the journey to precision medicine? *Br. J. Haematol.* 2014, vol. 165, no. 5, p. 585-599.
18. Cacciola R., Cacciola E., Cacciola E. The antiphospholipid syndrome in pregnancy: a review article. *Int. J. of Hematol. Res.* 2015, vol. 1, no. 1, p. 12-19.
19. Kupferminc M., Eldor A., Steinman N. *et al.* Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1999, vol. 340, no. 1, p. 9-13.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

21. Preston F., Rosendaal F., Walker I. *et al.* Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996, vol. 348, no. 9032, p. 913-916.
22. Goodman C., Coulam C., Jeyendran R. *et al.* Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2006, vol. 56, no. 4, p. 230-236.
23. Simcox L., Ormsher L., Tower C. *et al.* Thrombophilia and pregnancy complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, vol. 16, no. 12, p. 28418-28428.
24. Rodger M., Betancourt M., Clark P. *et al.* The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010, vol. 7, no. 6, article e1000292.
25. Osman O., Abulata N. Inherited thrombophilia and early recurrent pregnancy loss among Egyptian women. *Open. J. Obstet. Gynecol.* 2015, vol. 5, p. 251-258.
26. Kovalevsky G., Gracia C., Berlin J. *et al.* Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2004, vol. 164, no. 5, p. 558-563.
27. Rey E., Kahn S., David M. *et al.* Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003, vol. 361, no. 9361, p. 901-908.
28. Gao H., Tao F. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb. Res.* 2015, vol. 135, no. 2, p. 339-346.
29. Vossen C., Preston F., Conard J. *et al.* Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J. Thromb. Haemost.* 2004, vol. 2, no. 4, p. 592-596.
30. Silan F., Mosse I., Gonchar A. *et al.* Comparison of the thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: Results on combined gene effect of FV Leiden, FVR2, FXIII, MTHFR (A1298C and C677T), PAI-1 4G/5G and ACE I/D genes in RPL Women from Misk/Belarus and Canakkale – Sivas/Turkey. *Biomed. Genet. Genomics.* 2016, vol. 1, no. 4, p. 87-93.
31. Rodger M., Paidas M. Do thrombophilias cause placenta-mediated pregnancy complications? *Semin. Thromb. Hemost.* 2007, vol. 33, no. 6, p. 597-603.
32. De Stefano V., Rossi E., Za T. Inherited thrombophilia and obstetric complications. *Haematol. Rep.* 2005, vol. 1, no. 10, p. 18-21.
33. Lissalde-Lavigne G., Fabbro-Peray P., Cochery-Nouvellon E. *et al.* Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control 'NOHA first' study. *J. Thromb. Haemost.* 2005, vol. 3, no. 10, p. 2178-2184.
34. Battinelli E., Marshall A., Connors J. The role of thrombophilia in pregnancy. *Thrombosis.* 2013, vol. 2013, article 516420.
35. Alfirevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002, vol. 101, no. 1, p. 6-14.
36. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Schneider B. *et al.* ACE I/D polymorphism and recurrent first trimester pregnancy loss: interaction with SERPINE1 4G/5G and F13 Val34Leu polymorphisms. *Br. J. Haematol.* 2008, vol. 141, no. 2, p. 269-271.
37. Shakarami F., Akbari M., Zare Karizi S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin converting enzyme polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2015, vol. 13, no. 10, p. 627-632.
38. Li X., Liu Y., Zhang R. *et al.* Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Med. Sci. Monit.* 2015, vol. 21, p. 1051-1056.
39. Su M., Lin S., Chen Y. *et al.* Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013, vol. 109, no. 1, p. 8-15.
40. Ozdemir O., Yenicesu G., Silan F. *et al.* Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2012, vol. 16, no. 4, p. 279-286.
41. Robertson L., Wu O., Greer I. Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004, vol. 16, no. 6, p. 453-458.
42. Davenport W., Kutteh W. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 133-144.
43. Wilson M., Goodwin T., Pan V. *et al.* Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2003, vol. 58, no. 1, p. 39-66.
44. Giannubilo S., Landi B., Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet. Gynecol. Surv.* 2014, vol. 69, no. 12, p. 747-762.
45. Fong F., Sahemey M., Hamed G. *et al.* Maternal genotype and severe preeclampsia: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2014, vol. 180, no. 4, p. 335-345.
46. Marchetti T., Cohen M., de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin. Dev. Immunol.* 2013, vol. 2013, article 159124.
47. Tersigni C., D'Ippolito S., Di Simone N. Chapter 5. Antiphospholipid antibodies syndrome and reproductive failures: new therapeutic trends beyond aspirin and heparin. In: *Pregnancy Thrombophilia – The Unsuspected Risk. Ed. Petar Ivanov. InTech*, 2013, p. 83-103.
48. Mello G., Parretti E., Marozio L. *et al.* Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005, vol. 46, no. 6, p. 1270-1274.
49. Kupferminc M., Fait G., Many A. *et al.* Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet. Gynecol.* 2000, vol. 96, no. 1, p. 45-49.
50. Saghafi N., Mohammadzadeh Vatanchi A., Tara F. *et al.* Evaluation of selected thrombotic factors among pregnant women with preeclampsia and normal pregnant women. *Iran. J. Reprod. Med.* 2014, vol. 12, no. 12, p. 793-798.
51. Dudding T., Heron J., Thakkinstian A. *et al.* Factor V Leiden is associated with pre-eclampsia but not with fetal growth restriction: a genetic association study and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2008, vol. 6, no. 11, p. 1868-1875.
52. Wang X., Bai T., Liu S. *et al.* Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 6, e100789.
53. Lin J., August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2005, vol. 105, no. 1, p. 182-192.
54. Yang B., Fan S., Zhi X. *et al.* Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta-analysis from 114 studies with 15411 cases and 21970 controls. *PLoS One.* 2014, vol. 9, no. 2, article e87497.
55. Niu W., You Y., Qi Y. Strong association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with hypertension and hypertension-in-pregnancy in Chinese: a meta-analysis. *J. Hum. Hypertens.* 2012, vol. 26, no. 4, p. 259-267.
56. Wu X., Yang K., Tang X. *et al.* Folate metabolism gene polymor-

- phisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015, vol. 32, no. 5, p. 797-805.
57. Kosmas I., Tatsioni A., Ioannidis J. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and preeclampsia: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2003, vol. 21, no. 7, p. 1221-1228.
58. Howley H., Walker M., Rodger M. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005, vol. 192, no. 3, p. 694-708.
59. McCowan L., Craigie S., Taylor R. *et al.* Inherited thrombophilias are not increased in „idiopathic“ small-for-gestational-age pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003, vol. 188, no. 4, p. 981-985.
60. Infante-Rivard C., Rivard G., Yotov W. *et al.* Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N. Engl. J. Med.* 2002, vol. 347, no. 1, p. 19-25.
61. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D. *et al.* Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica (Buchar).* 2014, vol. 9, no. 4, p. 351-355.
62. Livrinova V., Lega M., Dimcheva A. *et al.* Factor V Leiden, Prothrombin and MTHFR Mutation in Patients with Preeclampsia, Intrauterine Growth Restriction and Placental Abruption. *Open. Access. Maced. J. Med. Sci.* 2015, vol. 3, no. 4, p. 590-594.
63. Clark P., Walker I., Govan L. *et al.* The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br. J. Haematol.* 2008, vol. 140, no. 2, p. 236-240.
64. Facco F., You W., Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2009, vol. 113, no. 6, p. 1206-1216.
65. Liu L., Wang Y., Yu M. *et al.* Major risk factors for stillbirth in different trimesters of pregnancy – a systematic review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2014, vol. 53, no. 2, p. 141-145.
66. Choudhary V., Somani S., Somani S. Evaluation of risk factors and obstetric and perinatal outcome in abruptio placenta. *IOSR J. Dent. Med. Sci. (IOSR-JDMS).* 2015, vol. 14, no. 5, p. 36-39.
67. Zdoukopoulos N., Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2008, vol. 19, no. 2, p. 309-323.
68. Lenz B., Samardzija M., Drenjancevic D. *et al.* The investigation of hereditary and acquired thrombophilia risk factors in the development of complications in pregnancy in Croatian women. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016, vol. 29, no. 2, p. 264-269.

ESEU

Consilierea spirituală a deținuților în îngrijire paliativă: studiu bioetic

Viorel Cojocaru^{1*}

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

Data trimiterii manuscrisului: 20.06.2019

Data acceptării spre publicare: 15.09.2019

Autor corespondent:

Viorel Cojocaru, lector universitar

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: prviorelcojocaru@gmail.com

ESSAY

Spiritual counseling of detainees in palliative care: bioethical study

Viorel Cojocaru^{1*}

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

Manuscript received on: 20.06.2019

Accepted for publication on: 15.09.2019

Corresponding author:

Cojocaru Viorel, lecturer

Chair of philosophy and bioethics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

194B, Ștefan cel Mare și Sfânt bvd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: prviorelcojocaru@gmail.com

Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat

Modul de viață în mediul penitenciar, în diferitele sale ipostaze, este studiat destul de superficial, iar în unele cazuri deloc, cu atât mai mult subiectele ce țin de atitudinea etică față de viață și sănătate în procesul îngrijirii paliative.

Ipoteza de cercetare

Determinarea rolului bioeticii referitor la modul de viață și păstrarea integrității somatice și spirituale la deținuții cu îngrijire paliativă în mediul penitenciar.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Condițiile autohtone de asistență spirituală în acest proces sunt pe departe de a fi racordate la standardele mondiale, astfel poziționarea corectă a problemei în raport cu starea de fapt a lucrurilor va îmbunătăți calitatea vieții deținuților bolnav terminal.

What is not known yet, about the topic

The way of life in the penitentiary environment, in its various aspects, is studied quite superficially, and in some cases, it is not studied at all, especially the issues related to the ethical attitude towards life and health in the palliative care process.

Research hypothesis

Determining the role of bioethics with reference to the way of life and preserving the somatic and spiritual integrity of the prisoners with palliative care in the penitentiary environment.

Article's added novelty on this scientific topic

The local conditions of spiritual assistance in this process are far from being aligned with world standards, thus the quality of life of the terminally ill detainees can be improved by correctly positioning the issue in relation to the state of things.

Rezumat

Introducere. Întru susținerea evoluției practico-științifice a medicinei în mediul penitenciar și depășirea perturbațiilor etice existente în perioada îngrijirii paliative se va desfășura prin abordarea interconexiunilor medicină – morală – instituții penitenciare medicale – societate. În calitate de suport de referință, având actualitatea și importanța problemei, scopul trasat pentru valorificarea științifică este de a configura problemele teoretice și practice ale bioeticii sociale cu aplicabilitate eficientă a consilierii spirituale a deținuților bolnavi terminali.

Abstract

Introduction. In order to support the practical and scientific evolution of medicine in the penitentiary environment and to overcome the existing ethical perturbations, the palliative care period will be carried out by approaching the interconnections medicine – moral – medical penitentiary institutions – society. As reference support, given the timeliness and importance of the issue, the purpose for scientific valorization is to set up the theoretical and practical problems of social bioethics with effective applicability of the spiritual counseling of terminally ill detainees.

Material și metode. Cercetarea științifică s-a realizat prin reperete teoretico-metodologice de bază: abordarea sistemico-structuralistă, metoda bioetică, analiza sinergetică, corelarea concepțiilor vital-morale în activitatea de îngrijire paliativă a deținuților în fază terminală. S-a evidențiat oportunitatea unor comparații a situațiilor din țară cu alte instituții penitenciare similare din Europa.

Rezultate. Condițiile autohtone de detenție a bolnavilor terminali sunt precare. Dacă tabloul stării de sănătate a pacienților din îngrijirea paliativă a societății moderne este sub normă, cu atât mai mult în mediul penitenciar. Conștientizarea importanței problemei abordate, indiferent de mediu social, va contribui la fundamentarea unei paradigme științifice polidisciplinare, dedicate consilierii spirituale a pacienților bolnavi terminali, tratată prin prisma reperelor bioetice. Realizarea unui studiu pentru evidențierea aspectelor bioetice necesare pregătirii viitorilor specialiști în medicină, cu activitate de îngrijire paliativă a deținuților în fază terminală.

Concluzii. Aplicabilitatea serviciilor de asistență spirituală în mediul penitenciar, cu precădere a deținuților bolnavi terminali, va elabora modalități eficiente de optimizare al climatului medical-spiritual specific traiului privat de libertate, cu repercusiuni pozitive a modului de viață paliativ. Subiectul servește eminent și întregirii siluetei bioeticii sociale prin abordarea principiilor și imperativelor ei. Etcularizarea procesului medical-spiritual a deținuților bolnavi terminali va coagula tendințele pluridisciplinare în stabilirea unei relații corecte și eficiente între deținut și medic, deținut și societate, deținut și familie.

Cuvinte cheie: bioetică, consiliere, boală, sănătate, îngrijire paliativă, penitenciar.

Introducere

Despre problemele etice în habitatul penitenciar s-a scris foarte puțin, tendințe ce au propulsat atenția cercetătorilor diverși spre crearea unei imaginații peiorative asupra modului de trai în condițiile mediului penitenciar. În cele mai dese cazuri reflectările mass-mediei asupra formelor și stărilor medicale, sociale și morale în acest sistem vital sunt doar repercusiuni asupra neglijenței relațiilor interumane, nu tabloul real al problemelor. Desigur că penitenciarul nu corespunde condițiilor vitale din libertate, dar nici nu necesită reactualizarea sistemului social după acel nivel. Indiferent de caz, nivel social, valorificarea stării de sănătate este obiectivul primordial al medicului de penitenciar, mai accentuat în mediul ce condiționează negativ integritatea somatică și spirituală a persoanei umane.

Este evident faptul că instituția penitenciară nu poate să corespundă tuturor cerințelor actuale posibile de asistență medicală a deținuților bolnavi. Serviciile medicale ce nu pot fi realizate în penitenciare trebuie prevăzute în colaborare cu instituțiile medicale din vecinătate sau contractate. Conform raportului general al Comitetului European pentru Prevenirea

Material and methods. The scientific research was carried out by the basic theoretical and methodological landmarks: the systemic-structural approach, the bioethical approach, the synergistic analysis, the correlation of the vital-moral concepts in the palliative care of the detainees in the terminal phase. It highlights the opportunity to compare the situation in the country with other similar penitentiary institutions in Europe.

Results. Our nowadays conditions of detention of terminally ill patients are precarious. If, in general, the palliative care in modern society is under normality, in the penitentiary environment the situation is worse. Awareness of the importance of the problem addressed, regardless of the social environment, will contribute to the foundation of a multidisciplinary scientific paradigm dedicated to the spiritual counseling of terminally ill patients, treated in terms of bioethics. A first step would be to carry out a study highlighting the bioethical aspects necessary for the training of future medical specialists who are taking palliative care of prisoners in the terminal phase.

Conclusions. The applicability of the spiritual assistance services in the penitentiary environment, especially on the terminally ill detainees, will elaborate effective ways to optimize the medical-spiritual climate specific to prisoners, with positive repercussions of the palliative lifestyle. The case serves as well as integrating the silhouette of social bioethics by addressing its principles and imperatives. The etiology of the medical-spiritual process of the terminally ill detainees will coagulate the multidisciplinary tendencies in establishing a fair and efficient relationship between the detainee and the physician, the detainee and society, the detainee and the family.

Key words: bioethics, counseling, illness, health, palliative care, penitentiary.

Introduction

Very little has been written about the ethical issues in the penitentiary habitat, these tendencies have prompted the attention of various researchers towards the creation of a pejorative image on the way of living in the conditions of the penitentiary environment. In most cases, the media reflections on social and moral forms and medical conditions in this vital system are only repercussions on the negligence of human relationships, not the actual picture of the problems. It is obvious that the penitentiary does not meet the vital conditions of freedom, but also does not require the upgrading of the social system at that level. Regardless of the case and social level, the recovery of the state of health is the primary objective of the penitentiary physician, more pronounced in the environment that negatively conditions the somatic and spiritual integrity of the human person.

It is obvious that the penitentiary institution cannot meet all the current healthcare requirements of sick prisoners. Medical services that cannot be performed in penitentiaries should be provided in conjunction with neighboring or contracted medical institutions. According to the General Report

Torturii și Tratamentelor sau Pedepselor Inumane ori degradante, instituția penitenciară trebuie să asigure următoarele servicii medicale [1]:

- consultații generale și de specialitate regulate;
- tratament sub supraveghere în ambulatoriu;
- servicii stomatologice;
- infirmerie;
- sprijin direct din partea unui serviciu cu dotare completă dintr-un spital civil sau penitenciar;
- intervenții pentru situații de urgență.

Serviciile medicale în penitenciare necesită să cuprindă toate tipurile de igienă, nelimitându-se doar la tratarea deținuților bolnavi. Conform Regulilor Penitenciare Europene, medicul se obligă să consulte fiecare deținut chiar de la încarcerare și ori de câte ori el acuză îmbolnăvire, și înainte de eliberare [2]. Accesibilitatea deținutului la consultațiile medicale sunt obligatorii indiferent de instituția penitenciară. În Republica Moldova se simte insuficiența membrilor personalului medical în penitenciare. Urmările insuficienței personalului medical sau lipsa acestuia, cât și întârzierea efectuării examenelor medicale, a acordării îngrijirii sau a consultațiilor pot determina un tratament inuman.

Ca și în instituțiile medicale publice sau private, în mediul privat de libertate, personalul medical nu trebuie să efectueze examinări sau tratamente fără acordul deținutului. Pentru aprecierea unui consimțământ adevărat în instituția penitenciară, presupunere o informare corectă a deținutului bolnav, ținând cont de analfabetism, bariere lingvistice și dificultăți de înțelegere. Derogarea de la consimțământul informat al deținutului se justifică doar dacă este conformă cu legea, spre exemplu, în cazul tratării de urgență a condamnaților bolnavi care și-au pierdut cunoștința sau a celor bolnavi psihic, ce nu au capacitatea de a înțelege consecințele netratării. Asistarea corectă a deținuților bolnavi în fază finală este o provocare pentru întreg sistemul penitenciar, din moment ce „medicina paliativă este o medicină globală care se îngrijește de persoana pacientului – privită în totalitatea sa – pe patru planuri: medical, psihologic, social și spiritual” [3]. În acest context durabilitatea și eficacitatea îngrijirii deținutului suferind ține de cooperarea diversilor specialiști din instituția penitenciară.

O asistență spirituală a deținutului bolnav terminal va ușura cu mult efortul medical. Majoritatea medicilor acordă sintagma „îngrijire paliativă” categoriilor de bolnavi care prevăd a avea mai puțin de șase luni de trăit, e o definiție destul de largă, s-ar accepta și noțiunea „bolnav în stadiul final” drept „un proces biologic ireversibil, care va duce inevitabil la moarte” [4]. Abordând axiologic sarcina consilierului spiritual acordă atenție deosebită categoriilor de deținuți care nu acceptă tratamentul îngrijirii paliative, fenomen des întâlnit în mediul penitenciar. Îngrijirea bolnavilor muribunzi este o sarcină fundamentală spirituală [5], deoarece valorificarea spirituală personală a fiecărui deținut bolnav va îmbunătăți complianța la tratament și îngrijire paliativă.

Configurarea problemelor teoretice și practice ale bioeticii sociale în raport cu valorificarea științifică, va contribui la o eficientă aplicabilitate a consilierii spirituale a deținuților bolnavi terminali. Aceasta nu doar va contribui esențial la îmbu-

of the European Committee for the Prevention of Torture and Inhuman or Degrading Treatment or Punishment, the penitentiary institution must provide the following medical services [1]:

- regular general and specialized consultations;
- outpatient treatment under surveillance;
- dental services;
- infirmary;
- direct support from a fully equipped service in a civilian hospital or prison;
- interventions for emergencies.

Medical services in penitentiaries need to include all types of hygiene, not only to treat sick prisoners. Under European Penitentiary Rules, the physician undertakes to consult each detainee even from imprisonment and whenever he or she complains of illness, and prior to release [2]. The accessibility of the detainee to medical consultations is mandatory regardless of the penitentiary institution. In the Republic of Moldova, there is a lack of staff members in penitentiaries. The consequences of the shortage of medical staff or lack thereof, as well as the delay in carrying out medical examinations, providing care or consultations may result in inhuman treatment.

As in public or private medical institutions, in the deprived of freedom environment, medical staff should not carry out examinations or treatments without the consent of the detainee. In order to appreciate true consent in the penitentiary institution, it is assumed that the sick prisoner was properly informed, taking into account illiteracy, language barriers and difficulties of understanding. The violation of the informed consent of the detainee is justified only if it complies with the law, for example, in the case of emergency treatment of convicts who have lost consciousness or those mentally ill who are not able to understand the consequences of the lack of treatment. Properly carrying out for detainees suffering in the final stage is a challenge for the entire prison system, since “palliative medicine is a global medicine that takes care of the patient – seen as a whole – on four levels: medical, psychological, social and spiritual” [3]. In this context, the sustainability and effectiveness of the care of the suffering detainee are related to the cooperation of the various specialists in the penitentiary institution.

Spiritual assistance of the terminally ill prisoner will greatly ease the medical effort. Most doctors give the phrase “palliative care” to the categories of patients who expect to have less than six months of living, it is a broad definition, the concept of “end-stage illness” would also be accepted as “an irreversible biological process that will lead inevitably to death” [4]. By addressing axiologically, the task of the spiritual counselor pays special attention to the categories of inmates who do not accept the treatment of palliative care, a phenomenon commonly encountered in the penitentiary environment. Caring for dying patients is a fundamental spiritual task [5] because the personal spiritual valorization of each sick prisoner will improve compliance with treatment and palliative care.

Configuring the theoretical and practical problems of social bioethics in relation to scientific valorization will contrib-

nățărea calității vieții, ci va desființa sentimentul de abandon social, pe care-l nutrește un pacient bolnav terminal în mediul penitenciar.

Material și metode

Cercetarea științifică abordează modul prin care consilierea spirituală axată pe valorificarea persoanei umane contribuie la restabilirea integrității somatice și spirituale în procesul îngrijirii paliative din instituțiile medicale penitenciare. În acest proces se ia în considerație și multiplele forme de mutilare și șantaj la care recurg asemenea categorii de deținuți, ajungând până la tentative de suicid. Reperete teoretico-metodologice de bază axate pe abordarea sistemico-structuralistă va defini orientativ nivelurile gnosiologice a problemelor etice existente, iar metoda bioetică tratată prin consilierea spirituală va restabili echilibru moral între deținut și boală, deținut și moarte. Analiza sinergetică a fenomenului medical penitenciar în general și a fiecărui bolnav individual, va revitaliza moral activitatea de îngrijire paliativă a deținuților în fază terminală. Obiectivul unei instituții penitenciare nu este doar ispășirea pedepsei cu privarea de libertate, ci și refacerea morală, păstrarea integrității somatice și spirituale a deținutului, iar o insuficiență sau inconștientă abordare umană, provoacă curențe și deficit profesional, atât medical cât și social.

Rezultate

În mediul penitenciar, ca și în societatea liberă, există anumite categorii de persoane cu un nivel sporit de vulnerabilitate, iar consilierea spirituală prea o formă antipaternalistă în restabilirea relațiilor atât între deținuți, cât și între administrația penitenciarului. Intervenția consilierului spiritual în atare situații este benefică, tocmai din principiul valorificării și stabilirii relației medic-deținut. Respectul pentru libertatea personală a deținutului sau pentru autonomie necesită pusă în echilibru cu interesul și responsabilitatea pacientului în comunitatea socială sau familială. Acest tip de abordare justifică, cu excepție, unele forme limitate de paternitate. În aceste cazuri, paternitatea nu trebuie să fie obligatorie, ci convingătoare.

Lupta psiho-emotivă a deținutului încarcerat va fi dublată odată cu pronunțarea unui diagnostic terminal. Aceste situații complică procesul de medicație în sistemul penitenciar, mai ales când deținutul bolnav este abandonat de familie. Creșterea numărului de condamnați bolnavi terminali se explică și prin creșterea epidemiilor bolilor terminale, noncompliance la tratament a deținutului și condițiile social-spirituale pe care le oferă azi instituțiile penitenciare. Dintre toate instituțiile penitenciare ale Republicii Moldova, doar Instituția Penitenciară nr. 6, Pruncu are organizate saloane pentru bolnavii terminali, atât pentru cei diagnosticați cu TBC separat, cât și pentru celelalte secții. Printre pacienții deținuți din sectorul îngrijire paliativă, există o categorie de persoane marginalizate, care au un istoric de traume familiale, dependenți de droguri, sunt în conflict cu autoritățile penitenciare și cu întreaga societate.

Tendențele internaționale implică un protocol special de tratament în secțiile de psihiatrie și îngrijire paliativă din pe-

ute to the effective applicability of the spiritual counseling of terminally ill prisoners. This will not only contribute to the improvement of the quality of life but will abolish the feeling of social abandonment that a terminal patient nourishes in the penitentiary environment.

Material and methods

The scientific research addresses how spiritual counseling, centered on the valorization of the human person, contributes to the restoration of somatic and spiritual integrity in the process of palliative care from the penitentiary medical institutions. This process also takes into consideration the multiple forms of mutilation and blackmail involving such a category of detainees, reaching up to suicide attempts.

The basic theoretical-methodological repercussions focused on the systemic-structural approach will define the gnosiological levels of the existing ethical issues, and the bioethical method, approached through spiritual counseling, will restore the moral balance between the detainee and the sickness, the detainee and death. The synergistic analysis of the penitentiary medical phenomenon, in general, and of each patient, individually, will morally revitalize the palliative care activity of the detainees in the terminal phase. The objective of a penitentiary institution is not just the atonement of the punishment with the deprivation of liberty, but also the moral restoration, keeping the somatic and spiritual integrity of the detainee. This is an insufficient or unconscious human approach that causes both medical and social professional deficits and deficiencies.

Results

In the penitentiary environment, as well as in the free society, there are certain categories of persons with a higher level of vulnerability. The spiritual counseling takes on an antipaternalist form in re-establishing the relations both between detainees and between the penitentiary's administration. The intervention of the spiritual counselor in such situations is beneficial, precisely from the principle of capitalizing and establishing the physician-detained relationship. Respect for the prisoner's personal freedom or for autonomy needs to be balanced with the interest and responsibility of the patient in the social or family community. This type of approach justifies, with some exception, some limited forms of paternity. In these cases, paternity should not be mandatory but convincing.

The psycho-emotional struggle of the incarcerated detainee will be doubled along with terminal diagnosis. These situations complicate the process of medication in the penitentiary system, especially when the sick detainee is abandoned by the family. The increased in the number of terminally ill prisoners is also explained by the increase of the terminal diseases epidemics, the incomplete treatment of the detainee and the social-spiritual conditions offered by the penitentiary institutions today. Of all the penitentiary institutions of the Republic of Moldova, only the Penitentiary Institution no. 6, Pruncu, has organized separate rooms for terminal patients, both for those diagnosed with TB and separately for the other

nitenciere, axate pe consiliere spirituală ce va facilita efortul medicamentos [6]. Asistența spirituală în secțiile de îngrijire paliativă necesită o abordare individualizată, care implică elaborarea unor strategii eficiente pentru fiecare pacient, de a valorifica persoana și ființa umană [7], pentru a evita depresiile și abandonul tratamentului. Tendințele de abandon a tratamentului sunt des întâlnite în mediul penitenciar, unele sunt cauzate de involuția bolii, adică organismul nu mai reacționează și nu luptă cu boala, iar medicamentele și aparatul oricât de sofisticat ar fi nu pot conduce singure la rezultate terapeutice bune. În aceste cazuri, medicii apelează la suportul consilierului spiritual care „în urma discuției cu bolnavul, simte acea frică iminentă a morții, dar după consiliere, organismul are puterea să se revitalizeze, fiind din nou capabil să lupte cu boala” [8]. Profesorul în medicină Nicolae Paulescu explică în termeni medicali efectele fiziologice ale consilierii spirituale „spiritualitatea coordonează fenomenele vitale și de relație în vederea unui scop util. Ea, în fine are ca atribut conștiința și este agentul minunilor pe care le-am studiat sub numele de instincte și acte voluntare” [9]. Relația dintre spiritualitate și fiziologia umană explicată de N. Paulescu va fi una competitivă în păstrarea integrității somatice și spirituale a deținutului bolnav terminal – obiectivul etic al medicului și consilierului spiritual. Principiul biosferocentrist al bioeticii ce se axează pe noțiunea de „viață” sau „vietate”, este suplinit de aspectul spiritual uman. Cercetătorii în domeniul bioeticii susțin că „sănătatea trupească și cea spirituală se influențează reciproc” [10], rezultă că asistența spirituală corectă poate influența și starea de sănătate somatică a deținutului bolnav terminal.

În urma cercetărilor realizate, s-a constatat că există diverse principii etice care stau la baza unei consilieri spirituale în procesul îngrijirii paliative.

Plasarea deținutului suferind în centrul atenției

Constituie principiul de bază a unei abordări spirituale a actului medical. În urma consilierii spirituale deținutul bolnav „nu va fi socotit unul dintre numeroșii subiecți ai unei boli, sau cu alte cuvinte nu va fi privit doar prin prisma bolii sale, ca un simplu obiect de studiu pentru medicină” [11]. Abordarea acestui principiu din perspectiva medicinei personotropice [12], prezintă actul medical atotcuprinzător centrat doar pe persoana din fața noastră. Identificarea particularului din deținutul bolnav terminal prin diverse mijloace de consiliere spirituală va trezi forțele interioare care-l va susține până la sfârșitul vieții.

Deținutul bolnav va fi privit ca persoană

Personalitatea umană se referă la ceea ce fiecare om are în chip individual, propriu și unic. Respectarea acestui principiu îl ajută pe consilierul spiritual să vadă mai întâi bolnavul și apoi boala, totodată să respecte oportunitatea proprie a suferințelor, ce derivă din propria sa istorie și modul său particular de viață. Deținutul ca persoană trebuie să reflecte în sine comuniunea dintre viață și moarte, sănătate și suferință. Orice reflecție asupra vieții umane anterioare, asupra problemelor morale, va influența atitudinea bolnavului față de propria viață. Dobândirea sacralității vieții deținutului în perioada îngri-

departments. Among the patients in the palliative care sector, there is a category of marginalized people who have a history of family traumas, drug addiction, they are in conflict with the prison authorities and the whole society.

International trends imply a special treatment protocol in psychiatric and palliative care departments in penitentiaries, focusing on spiritual counseling that will facilitate medical effort [6]. Spiritual assistance in palliative care departments requires an individualized approach that involves developing effective strategies for each patient to harness the person and the human being [7]. Trends in abandoning treatment are common in the penitentiary environment, some are caused by the involution of the disease, that is, the body does not react and does not fight the disease, and the drugs or devices as sophisticated as they may be, cannot lead alone to good therapeutic results. In these cases, doctors call for the support of the spiritual counselor who, “following the discussion with the patient, feels the imminent fear of death, but after counseling, the body has the power to revive, being able to fight the disease again” [8].

Medical professor Nicolae Paulescu explains in medical terms the physiological effects of spiritual counseling “spirituality coordinates the vital and the relational phenomena for a useful purpose. It finally has the attribute of consciousness and it is the miracle agent I have studied under the names of instincts and voluntary acts” [9]. The relation between spirituality and human physiology explained by N. Paulescu will be a competitive one in preserving the somatic and spiritual integrity of the terminally ill prisoner – the ethical objective of the physician and the spiritual counselor. The biosferocentric principle of bioethics that focuses on the notion of “life” or “creature” is supplemented by the human spiritual aspect. Researchers in the field of bioethics claim that “physical and spiritual health influence each other” [10], it follows that proper spiritual care can also influence the somatic state of the sick terminally ill prisoner.

Following research, it was found that there are various ethical principles that underlie spiritual counseling in the palliative care process.

Placing the prisoner in the center of attention

There is the basic principle of a spiritual approach to the medical act. As a result of spiritual counseling, the sick detainee “will not be counted as one of the many subjects of a disease, or in other words, he will not be seen only by its disease, as a simple object of study for medicine” [11]. The approach of this principle from the perspective of personotropic medicine [12] presents the all-encompassing medical act centered only on the person in front of us. Identifying the individual from the terminal sick prisoner through various means of spiritual counseling will awaken the inner forces that will sustain him until the end of his life.

The sick prisoner will be regarded as a person

Human personality refers to what each person has individual and unique. Respecting this principle helps the spiritual counselor to see the patient first and then the illness, while at the same time respecting the opportunity of the one

jirii paliative, va presupune participarea activ sinergetică sau cooperatoare atât cu asistentul medical și spiritual, cât și cu ceilalți colegi. O prioritate în consilierea spirituală a acestor categorii de condamnați este păstrarea demnității persoanei, indiferent de starea socială a bolnavului sau oricât de mare ar fi degradarea pricinuită de boală. Comportamentul respectuos și iubitor al personalului implicat în procesul îngrijirii paliative va oferi posibilitatea deținuților bolnav de ași sfârși viața în pace și cu luciditate.

Necesitatea deținuților bolnav de a fi ascultat

Disponibilitatea consilierului spiritual de a-l asculta pe deținutul bolnav sau chiar simpla prezență a lui constituie calitățile morale pentru orice persoană ce are în grijă oameni suferinzi. În acest context, a asculta înseamnă a fi în umbra celuilalt. Suferinzii nu au nevoie de vorbe mari din partea asistenților, ci de o purtare iubitoare, care nu poate fi demonstrată decât prin ascultarea iubitoare.

Îngrijirea bolnavului cu aportul iubirii și înțelegerii suferinței

Virtutea iubirii accesată în consilierea spirituală a deținuților bolnavi terminali va asigura calitatea vieții umane în orice condiții sau circumstanțe. Nu există nicio limită sau restricție în practicarea și promovarea acestei virtuți. Iubirea este întotdeauna îndreptată spre celălalt prin consilierea spirituală, ea este un dar al sinelui, oferit în mod liber celuilalt și de dragul celuilalt. În mediul penitenciar numeroși deținuți bolnavi terminali au parte de singurătate, iar terapia prețioasă în acest context va constitui-o capacitatea echipei de îngrijire paliativă de a demonstra că posedă iubire față de suferind. Consilierea spirituală a deținuților bolnavi terminali, abordată axiologic prin prisma iubirii este împărtășită în aceeași măsură la toate persoanele bolnave, indiferent de religie sau sex, etnie sau clasă socială, neținându-se cont de gravitatea pedepsei civile sau penale. Pentru categoria bolnavilor terminali, iubirea este determinată de compătimire, această impune consilierul spiritual să-și facă timp pentru a intra cu el într-o relație de comunicare cât mai profundă. Anticiparea suferinței prelungite sau lipsite de sens, constituie o cauză primară a disperării și anxietății, care depășește fobia umană în fața evenimentului morții însăși. Cauzalitatea suferinței în acest proces, asistența spirituală o poate transfigura, întrucât conține fenomenul îngrijirii celor care înfruntă aparenta moarte, oferind imaginea interioară ce permite să perceapă și să accepte suferința, fie psihică sau fizică, transformând-o ca pe una cu adevărat ispășitoare sau răscumpărătoare. Ca fenomen de sine stătător suferința nu are sens, ea nu valorifică nimic, nici măcar aspectul răscumpărător în sine. Doar atunci când suferința este nuanțată și pusă în mâinile proniatoare și iubitoare ale divinității ea poate avea sens și valoare finală.

Abordarea îngrijirii paliative în ansamblu

Acest principiu constituie fundamentul antropologiei spiritual-umane. Consilierul spiritual va contribui în grupul de îngrijire paliativă pentru abordarea holistică a bolnavului terminal astfel că „vindecarea sufletească este mai presus de vindecarea trupească și psihică sau, în orice caz, vindecarea psihosomatică nu se poate face în detrimentul vindecării sufletești”

who suffers, deriving from his own history and his particular way of life. The detainee as a person has to reflect the communion between life and death, health and suffering. Any reflection on past human life, on moral issues, will influence the attitude of the patient towards his / her own life. Acquiring the sacrament of the prisoner's life during palliative care will involve active synergistic or cooperative participation with both the medical and spiritual nurse and the other colleagues. A priority in the spiritual counseling of these categories of detainees is the preservation of the dignity of the person, regardless of the patient's social condition or the degradation caused by the illness. The respectful and loving behavior of the staff involved in the palliative care process will give the sick prisoner the opportunity to end his life in peace and lucidity.

The need for the sick prisoner to be heard

The willingness of the spiritual counselor to listen to the sick prisoner or even his mere presence consists of the moral qualities of any person who takes care of the suffering people. In this context, listening means being in the shadow of the other. The patients do not need great talk from the assistants, but loving care that can only be demonstrated through active listening.

Caring for the patient with love and understanding of the suffering

The virtue of love used in the spiritual counseling of terminally ill prisoners will ensure the quality of human life under any circumstances. There is no limit or restriction in practicing and promoting this virtue. Love is always directed toward the other through spiritual counseling, it is a gift of self, deliberately offered to the other and for the sake of the other. In the penitentiary environment, many terminally ill prisoners feel the loneliness at its full, and the therapy in this context will be the ability of the palliative care team to demonstrate that they have love for the suffering. The spiritual counseling of terminally ill prisoners approached axiologically in the light of love, is shared equally with all sick people, regardless of religion or gender, ethnicity or social class, regardless of the gravity of civil or criminal punishment. For the category of terminally ill, love is determined by compassion, this requires the spiritual counselor to take the time to enter with the detainee as deeper as he can in the communication relationship. Anticipating prolonged or meaningless suffering is a primary cause of despair and anxiety that transcends human phobia in the face of death itself. Spiritual assistance can transfigure the causality of suffering into this process because it contains the phenomenon of caring for the one who faces the seemingly dead, offering the inner image that perceives and accepts the suffering, either psychic or physical, transforming it as a truly atoning or redeeming one. As a self-standing phenomenon, suffering does not make any sense, it does not capitalize on anything, not even the redeeming aspect itself. Only when suffering is nuanced and put into the precious and loving hands of divinity can it have meaning and final value.

Approaching palliative care as a whole

This principle is the foundation of spiritual-human anthropology. The spiritual counselor will contribute to the palliative

[13]. Din acest punct de vedere „sfințenia” și „calitatea vieții” nu trebuie privite în opoziție, ci ele trebuie considerate complementare” [14]. Consilierea spirituală a deținuților în fază finală, raportată la sacralitatea și calitatea vieții, se bazează în general pe următoarele două convingeri: tendința de percepere a deținuților că viața umană prin însăși natura ei este sfântă, fiind imanent bună ce merită respect și ocrotire mereu. În acest postulat se evidențiază valoarea vieții ce nu devine dependentă de nici o condiție sau atribut care ar putea să o caracterizeze. De cealaltă parte, toate viețile umane au aceeași valoare, indiferent de momentul dezvoltării, de la concepere și până la moarte. Din această poziție se concluzionează că toate ființele umane au drepturi egale la viață. Din punct de vedere al filosofiei creștine, adevărata sfințenie a vieții umane constă în persoană mai mult decât în simplul fapt al existenței fizice, din această perspectivă se exclude conflictul între termenii „sfințenia vieții” și „calitatea” ei, ambele fiind complementare, de la începutul și până la sfârșitul vieții umane.

Pentru categoria deținuților bolnavi terminali, necesitatea consilierii spirituale în contextul tratamentului terapeutic va apărea conceptul de „sacralitate a vieții”, fundamentat pe reflecția respectării demnității persoanei. În viziunea bioeticienilor, într-adevăr „sacralitatea” este chiar o „calitate” a vieții și, în același timp, nicio astfel de viziune nu poate neglija semnificativ cantitativ, empiric, material, prezent în conceptul de calitate” [15].

Concluzii

Pentru toate ființele umane viața biologică și moartea biologică trebuie să aibă și un sens spiritual. Indiferent de mediu, e necesar ca „știința prin realizările sale să asigure un anumit nivel al calității vieții umane, însă nu trebuie să-l facă pe om să moară fără cunoștință și fără tendințe spirituale eterne” [16]. Această conștientizare spirituală a deținuților bolnavi terminali va contribui la păstrarea și valorificarea tendințelor vitale: fiziologice, psihologice și spirituale.

Abordarea îngrijirii paliative din punctul de vedere multidisciplinar, axat pe principiile bioetice, ar contribui la constituirea unui nou intelect – intelectul social sau colectiv [17], atât de necesar pentru evitarea diverselor provocări medico-spirituale în mediul penitenciar, dar utile și pentru dezvoltarea culturii medicale în societatea contemporană.

Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

care group for the holistic approach of the terminal patient so the “spiritual healing is superior to physical and psychological healing or, in any case, psycho-somatic healing cannot be done in the detriment of spiritual healing” [13]. From this point of view “holiness” and “quality of life” should not be considered in opposition, but they must be considered complementary” [14]. Spiritual counseling of prisoners in the final phase, referring to sacredness and quality of life, is generally based on the following two beliefs: the perceiving tendency of the detainee that human life through its very nature is holy, being good, deserving respect and protection. This postulate highlights the value of life that does not become dependent on any condition or attribute that may characterize it. On the other hand, all human lives have the same value, regardless of the moment of development, from conception to death. From this position, it is concluded that all human beings have equal rights to life. From the Christian philosophy’s point of view, the true holiness of human life lies more in the person than in the mere fact of physical existence, from this perspective the conflict between the terms “holiness of life” and “quality” is excluded, both being complementary, from the beginning and the end of human life. For the category of terminally ill prisoners, the need for spiritual counseling in the context of therapeutic treatment will defend the concept of “sacredness of life”, based on the reflection of respect for the dignity of the person. From the bioethic’s perspective “sacredness is indeed a “quality” of life and, in the same time, no such vision can neglect the quantitative, empirical, material meaning present in the concept of quality” [15].

Conclusions

For all human beings, biological life and biological death must also have a spiritual meaning. Regardless of the environment, it is necessary that “science through its achievements provide a certain level of quality of human life, but it must not make a man die without the knowledge and without eternal spiritual tendencies” [16]. This spiritual awareness of terminally ill prisoners will contribute to the preservation and the development of vital trends: physiological, psychological and spiritual. Approaching palliative care from a multidisciplinary point of view, focused on bioethical principles, would contribute to the creation of a new intellect – the social or collective intellect [17], so necessary to avoid various medical-spiritual challenges in the penitentiary environment but also useful for the development of medical culture in contemporary society.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Consiliul Europei. Raportul trei general al Comitetului European pentru Prevenirea Torturii și Tratamentele sau Pedepsele Inumane. Disponibil la adresa [http://www.justice.gov.md/public/files/drepturile_omului/2016/CPT2016-16-inf-eng.pdf]. Accesat pe 11 ianuarie 2019.
2. Consiliul Europei. Regulile Penitenciare Europene, Recomandarea 2006, alineatul 42, punctele 1-3. Disponibil la adresa [<https://torture-prison.eu/wp-content/uploads/2017/07/Regulile-europene-pentru-penitenciare.pdf>]. Accesat pe 4 februarie 2019.
3. Larchet J. Sfârșit creștinesc vieții noastre, fără durere, neînfruntat, în pace... (p. 206), Ed. Basilica, București, România, 2012.
4. Brek J. Darul sacru al vieții. Tratat de bioetică (p. 271), Ed. Patmos, Cluj-Napoca, România, 2007.
5. Beaufils D. Perspectiva creștină asupra acompanierii bolnavilor în fază terminală a vieții (p. 224). În: Bioetica și taina persoanei. Editori: Beaufils D., Bobrinskoy B., Breck J., Oliver C., Hiffler C., Chryssaugis I., Meletios M., Ignace, Roberti R., Vergely B. Ed. Bizantină, București, România, 2006
6. Lehtmetts A., Pont J. Îngrijirea sănătății și etica medicală în penitenciare. Manual pentru responsabilul medical și alți angajați ai penitenciarelor, responsabili de bunăstarea deținuților (p. 33), Chișinău, 2016.
7. Vlachos I. Știința medicinei duhovnicești. Practica psihoterapiei ortodoxe (p. 20), Ed. Sophia, București, România, 2017.
8. Buta M. Spiritualitate actului medical în fazele terminale de boală (p. 111). În: *Bioethica*, nr. 1, Cluj-Napoca, România, 2010.
9. Paulescu N. Noțiunile de Suflet și Dumnezeu în fiziologie (p. 95), Ed. Cartex, București, România, 2016.
10. Chirilă P., Valică M. Spitalul creștin. Introducere în medicina pastorală (p. 7), Ed. Christiana, București, România, 2004.
11. Buta M. Spiritualitate actului medical în fazele terminale de boală (p. 112). În: *Bioethica*, nr. 1, Cluj-Napoca, România, 2010.
12. Chirilă P. Vindecarea (p. 152). Ed. Christiana, București, România, 2009.
13. Chirilă P. Vindecarea (p. 25). Ed. Christiana, București, România, 2009.
14. Brek J. Darul sacru al vieții. Tratat de bioetică (p. 21), Ed. Patmos, Cluj-Napoca, România, 2007.
15. Aluaș M., Conceptul de „calitate a vieții” și relevanța acestuia în dezbaterile bioetice actuală (p.91). În: *Bioethica*, nr. 2, Cluj-Napoca, România, 2011.
16. Vlachos I. Bioetică și bioteologie (p. 168), Ed. Christiana, București, România, 2013.
17. Țârdea T. Bioetică: curs de bază (p. 17), CEP Medicina, Chișinău, 2017.

PREZENTARE DE CAZ

Mezoteliomul pericardial la vârstnic: caz clinic și revista literaturii

Sergiu Matcovschi¹, Andrei Munteanu^{2,3},
Tatiana Dumitraș¹, Alexandr Masliucov³,
Nelea Draguța¹, Grigore Dumitraș²,
Iuliana Romaniuc^{1,3}, Ana Popa^{1,3}, Natalia Caproș^{1*}

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina sinteze clinice, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

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

Data primirii manuscrisului: 20.05.2019

Data acceptării spre publicare: 18.08.2019

Autor corespondent:

Natalia Caproș, dr. hab. șt. med., prof.univ.

Departamentul de medicină internă

Disciplina sinteze clinice

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: natalia.caproș@usmf.md

CASE REPORT

Pericardial mesothelioma in the elderly: a clinical case and review of the literature

Sergiu Matcovschi¹, Andrei Munteanu^{2,3},
Tatiana Dumitraș¹, Alexandr Masliucov³,
Nelea Draguța¹, Grigore Dumitraș²,
Iuliana Romaniuc^{1,3}, Ana Popa^{1,3}, Natalia Caproș¹

¹Department of internal medicine, Discipline of clinical synthesis, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Sfanta Treime Municipal Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova;

³Chair of histology, cytology and embryology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 20.05.2019

Accepted for publication on: 18.08.2019

Corresponding author:

Natalia Caproș, PhD, univ. prof.

Department of internal medicine

Discipline of clinical synthesis

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: natalia.caproș@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată la subiectul abordat

Fiind tumori rare, mezoteliomele sunt, deocamdată, insuficient studiate. Informația disponibilă provine, de obicei, de la cazurile clinice raportate, cu agregarea și sinteza informației, în intenția de a forma o imagine mai completă a patologiei.

Ipoteza de cercetare

Prezentarea unui caz clinic de mezoteliom cardiac la o persoană de vârstă înaintată.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Mezoteliomul cardiac la vârstnic este un eveniment foarte rar. Documentarea clinică și histopatologică a cazului completează deficitul de cunoștințe din domeniu.

What is not known yet, about the topic

Being rare tumors, mesotheliomas are, for the time being, insufficiently studied. The available information usually comes from the presentation of clinical cases, with the aggregation and synthesis of data, in order to obtain a more complete picture of the pathology.

Research hypothesis

Presentation of a case of cardiac mesothelioma in an elderly person.

Article's added novelty on the scientific topic

Cardiac mesothelioma in an elderly person is a very rare event. The clinical, histopathological documentation of the case completes the deficit of knowledge in this field.

Resumat

Introducere. Mezoteliomul primar al pericardului este o tumoare malignă rară ce rezultă din celulele mezoteliale ale pericardului, cauzată, de obicei, de expunerea anterioară la azbest. Stabilirea diagnosticului *in vivo* este dificilă din cauza simptomelor nespecifice, definitivarea căruia are loc în urma examenului histopatologic al biopsatului. Scopul studiului a

Abstract

Introduction. Primary pericardial mesothelioma is a rare malignant tumor resulting from mesothelial cells of pericardium, usually caused by previous exposure to asbestos. Establishing *in vivo* diagnosis is difficult because of nonspecific symptoms, the completion of which occurs after the histopathological examination of the biopsy. The purpose of the

fost de a descrie cazul clinic de mezoteliom la o pacientă vârstnică și de a prezenta revista literaturii la temă.

Material și metode. Pacienta în vârstă de 81 de ani, spitalizată în secția de terapie intensivă, a fost examinată detaliat clinic și paraclinic. Diagnosticul de mezoteliom a fost efectuat post mortem în baza rezultatelor examenului macroscopic, histopatologic și imunohistochimic.

Rezultate. Pacienta a fost internată în stare extrem de gravă, provocată de edem pulmonar acut și suspiciune de infarct miocardic acut. În pofida tratamentului administrat, starea pacientei a continuat să se deterioreze, cazul fiind soldat cu sfârșit letal. Examenul necroptic a pus în evidență o pericardită adezivă și noduli pericardici cu infiltrație malignă. Examenul microscopic și imunohistochimic au furnizat diagnosticul de mezoteliom sarcomatoid al pericardului.

Concluzii. Particularitățile cazului prezentat de mezoteliom pericardic au fost: vârsta înaintată, lipsa contactului cu azbest în anamneză, starea extrem de gravă la internare, simptomatică caracteristică insuficienței cardiace cu edem pulmonar și sindrom al insuficienței multiple de organe.

Cuvinte cheie: mezoteliom pericardial, azbest, edem pulmonar.

Introducere

Actualmente, se estimează că aproximativ 43.000 de persoane din întreaga lume mor, anual, din cauza mezoteliomului. Cele mai mari rate de mezoteliom apar în Australia, Belgia și Marea Britanie, cu o medie de 30 de cazuri la un milion de persoane. Este de așteptat că până în anul 2020, rata mortalității pentru mezoteliomul malign în țările dezvoltate continuă să crească cu 5-10% anual. Cea mai mare incidență de mezoteliom se găsește în provincia Genova din Italia, North Yorkshire din Regatul Unit și Australia de Vest. Cu toate acestea, mezoteliomul nu a fost inclus în Clasificarea Internațională a Maladiilor (ICD) până la a zecea ediție, și multe țări nu raportează în mod constant statisticile referitoare la această tumoare. Este foarte probabil ca ratele de incidență să fie mult mai mari în Asia, Africa și America de Sud decât se întâmplă în prezent [1]. Scopul studiului a fost de a descrie un pacient cu mezoteliom pericardic malign.

Material și metode

Pacienta în vârstă de 81 de ani, spitalizată în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, a fost examinată clinic și paraclinic (hemoleucograma, analiza biochimică a sângelui, echilibrul acido-bazic, radiografia toracelui, electrocardiograma, ecocardiografia, ultrasonografia abdominală și a cavităților pleurale). Necropsia, examenul macroscopic al organelor și examenul histopatologic al preparatelor colorate în hematoxilină și eozină au fost efectuate în Secția de morfopatologie.

Cu scop de diferențiere și determinare a imunofenotipului țesutului tumoral, secțiuni suplimentare au fost procesate pentru colorații cu markerii specifici prin metoda imunohistochimică (conform protocoalelor individuale): pentru CK 5/6

study was to describe a clinical case of mesothelioma in an elderly patient and to give a review of the literature on the topic.

Material and methods. An 81-year-old woman hospitalized in the Intensive Care Unit was examined clinically and paraclinically in details. The diagnosis of mesothelioma was made post mortem by macroscopic, histopathological and immunohistochemical examination.

Results. The patient was admitted in the extremely severe condition, the clinical picture was caused by acute pulmonary edema and suspicion of myocardial infarction. Despite the intensive treatment used the condition of the patient continued to worsen and the patient died. The necropsy revealed adhesive pericarditis and pericardial nodules with malignant infiltration. Microscopical examination and immunohistochemistry diagnosed sarcomatoid mesothelioma of the pericardium.

Conclusions. The features of the presented case of pericardial mesothelioma were: advanced age, lack of contact with asbestos in the patient's history, extremely severe condition on admission, clinical picture of heart failure with acute pulmonary edema and multiorgan dysfunction syndrome.

Keywords: pericardial mesothelioma, asbestos, pulmonary edema.

Introduction

It is estimated that around 43,000 people worldwide die annually from mesothelioma. The highest rates of mesothelioma occur in Australia, Belgium and the United Kingdom, with an average of 30 cases per million people. By 2020, the death rate for malignant mesothelioma in developed countries is expected to increase by 5-10% annually. The largest incidence of mesothelioma is found in the province of Genova in Italy, Western Australia and North Yorkshire in the United Kingdom. However, mesothelioma has not been included in the international classification of diseases (ICD) until the tenth review, and many countries do not consistently report mesothelioma statistics. There may be much higher rates of incidence in Asia, Africa and South America than is currently happening [1]. The purpose of the study was to describe a patient with primary malignant pericardial mesothelioma.

Material and methods

An 81-year-old female patient hospitalized in Intensive Care Unit of „Sfanta Treime” Municipal Clinical Hospital was examined clinically and paraclinically (full blood count, biochemical blood analysis, acid-base balance, chest X-rays, electrocardiogram, echocardiogram, ultrasonography of the abdominal and pleural cavities). The necropsy, macroscopic examination of the organs and histopathological examination after hematoxylin and eosin staining were performed in the Department of Pathology.

In order to differentiate and determine the immunophenotype of the tumor tissue, additional sections were processed for stains with specific markers by immunohistochemistry (according to individual protocols): for CK 5/6 (*Cytokeratin 5/6, pan Cytokeratin*); CK 7 (*Cytokeratin 7*); EMA (*Epithelial*

(Cytokeratin 5/6, pan Cytokeratin); CK 7 (Cytokeratin7); EMA (Epithelial membrane antigen – antigenul membranelor epiteliale); BCL 2 (b cell lymphoma 2); TTF 1 (Thyroid transcription factor – factor de transcripție tiroidian); Desmin (exprimat în mioblaste, miofibroblaste); SMA (Smooth muscle actin – actina mușchilor netezi); Vimentin (pentru confirmarea originii mezenchimale a unor tumori); S100 (S100 protein) [2, 3]. Lamele microscopice au fost analizate cu microscopul Leica DM2000, imaginile au fost efectuate cu ajutorul Motic Smart CAM 5 Mpx în cadrul Laboratorului MedExpert.

Rezultate

Pacienta a fost spitalizată în Secția de terapie intensivă a Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” în stare extrem de gravă, cauzată de edem pulmonar acut, fiind suspectat infarctul miocardic acut. A fost diagnosticată și tratată timp de mai mulți ani pentru cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială de gradul doi, fibrilație atrială, astm bronșic și obezitate. Un nou program de tratament din ultimele două săptămâni cu beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotenzinei și diuretice nu a avut efect pozitiv. La examenul fizic, au fost observate următoarele: tegumentele palide, calde și uscate, edeme generalizate, murmur vezicular diminuat în regiunile subscapulare cu raluri umede buloase mici bilateral și frecvența respiratorie de 28 pe minut. De asemenea, au fost relevate zgomotele cardiace atenuate, fibrilație atrială, cifre crescute ale tensiunii arteriale (160/100 mmHg), hepatomegalie și ascită. Evaluarea datelor de laborator a pus în evidență creșterea markerilor de necroză a miocardului, scăderea saturației sângelui periferic cu oxigen (SpO_2 88%) la fracția de oxigen inspirat (FiO_2) 21% și hipoxemie cu scăderea indicelui de oxigenare PaO_2/FiO_2 – raportul dintre presiunea parțială a oxigenului în sângele arterial și fracția de oxigen inspirat (Tabelul 1).

membrane antigen); BCL 2 (b cell lymphoma 2); TTF 1 (Thyroid transcription factor); Desmin (Expressed in myoblasts, myofibroblasts); SMA (smooth muscle actin); Vimentin (Vimentin staining confirms the mesenchymal origin of some tumors); S100 (S100 protein) [2, 3]. The microscopic lasers were analyzed with the Leica DM2000 microscope, the images were performed using Motic Smart CAM 5 Mpx in the MedExpert Laboratory.

Results

The patient was hospitalized to the Intensive Care Unit of „Sfanta Treime” Municipal Clinical Hospital in a very severe condition, caused by acute pulmonary edema and suspicion of acute myocardial infarction. She had been diagnosed and treated for several years for coronary heart disease, second degree arterial hypertension, atrial fibrillation, bronchial asthma and obesity. A new schedule of two-week home-delivered treatment with beta-blockers, ACE-inhibitors and diuretics had not resulted in any improvement. On physical examination, the pale, warm and dry skin, generalized edema, reduced vesicular murmur in subscapular regions with bilateral crackles and respiratory rate of 28 per minute were revealed. The diminished heart sounds, atrial fibrillation, elevated blood pressure (160/100 mmHg), hepatomegaly and ascitis were also observed. The laboratory assessment showed elevated myocardial enzymes, decreased blood oxygen saturation SpO_2 88% with inspired oxygen fraction (FiO_2) 21% and hypoxaemia with decreased oxygenation index PaO_2/FiO_2 – the ratio of partial oxygen pressure in arterial blood and the inspired oxygen fraction (Table 1).

The electrocardiogram revealed atrial fibrillation with the frequency of cardiac contractions of 105-140 per minute, horizontal axis, signs of left ventricle hypertrophy and diffuse

Tabelul 1. Rezultatele examinărilor de laborator.

Table 1. Laboratory examination results.

Investigații de laborator Laboratory investigations	Limite normale Normal range	Ziua 1 Day 1	Ziua 3 Day 3
Creatinfosfokinaza-izoenzima MB, U/L Creatinekinase-MB isoenzyme, U/L	0-20	39	26
Lactatdehidrogenaza, U/L Lactate dehydrogenase, U/L	0-400	672	388
Aspartataminotransferaza, U/L Aspartate aminotransferase, U/L	0-48	37	40
Alaninaminotransferaza, U/L Alanine aminotransferase, U/L	0-48	29	30
Creatinina serică, μ mol/L Serum creatinin, μ mol/L	60-120	65	105
Ureea serică, mmol/L Serum urea, mmol/L	3,5-8,5	6,5	10,0
Indicele protrombinei, % Prothrombin index, %	90-110	48	77
pH	7,35-7,45	7,35	7,43
$PaCO_2$, mmHg	35-45	46	56
PaO_2 , mmHg	75-100	91	60
Indicele de oxigenare PaO_2/FiO_2 Oxygenation index PaO_2/FiO_2	>300	228	259

Electrocardiograma a relevat fibrilație atrială cu frecvența contracțiilor cardiace de 105-140 pe minut, axa electrică orizontală, semne de hipertrofie ventriculară stângă și modificări difuze ale proceselor de repolarizare a ventriculului stâng. Radiografia toracelui a demonstrat opacitate în lobul inferior drept, hiluri deformate și lărgite, congestie pulmonară venoasă, sinusuri voalate, epanșament pleural bilateral, cu accent pe stânga și cardiomegalie (Figura 1).

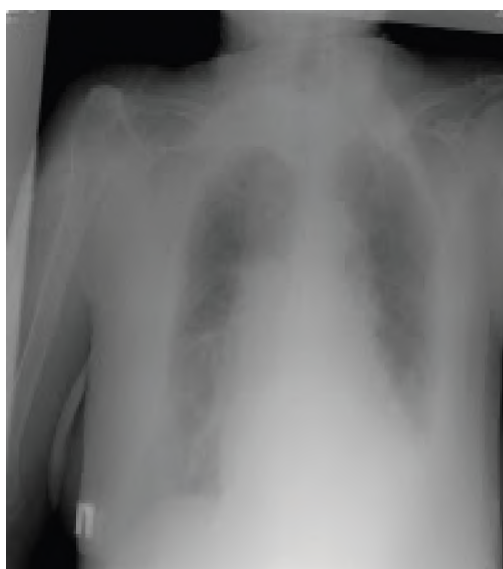


Fig. 1 Radiografia toracelui pacientei în ziua internării.

Fig. 1 Chest X-ray of the patient on admission.

În cadrul ecocardiografiei, au fost descoperite modificări degenerative aterosclerotice ale aortei ascendente, ale valvelor aortale și mitrală, dilatarea atriului stâng, ventriculului drept și îngroșarea foitelor pericardului. În cavitatea pericardului, în proiecția atriului drept, au fost detectate 12,4 mm de lichid. A fost observată o hipertrofie concentrică simetrică a ventriculilor drept și stâng. Funcția de pompă a miocardului a fost susținută cu fracția de ejeție 52%, iar presiunea sistolică în artera pulmonară a constituit 43 mmHg. Doppler-ecocardiografia a relevat disfuncție diastolică restrictivă, insuficiența valvelor aortale și tricuspide. Ultrasonografia cavității abdominale a demonstrat modificări difuze în parenchimul ficatului și pancreasului, prezența lichidului liber în cavitatea abdominală și în cavitatea pleurală stângă.

Pe parcursul spitalizării, starea pacientei a rămas extrem de gravă, fără dinamică pozitivă, cu progresarea semnelor de insuficiență cardiacă (edem pulmonar). În pofida tratamentului administrat (vasodilatatoare, bronhodilatatoare, preparate antibacteriene, echilibrare hidro-electrolitică și oxigenare prin ventilație invazivă), starea pacientei a continuat să se deterioreze, cazul fiind soldat cu sfârșit letal prin sindromul disfuncției multiple de organe.

Examenul macroscopic (efectuat în timpul necropsiei) a relevat modificări semnificative în organele mediastinului și anume: pleura (foițele parietale și viscerale), cordul (straturile externe ale miocardului) și ganglionii limfatici mediastinali și peribronhiali. Topografia organelor mediastinului a fost

changes of the left ventricle repolarization processes. Chest X-ray showed: lower right lobe opacity, enlarged deformed hills, pulmonary congestion, veiled sinuses, minimal bilateral pleural effusion with left emphasis and cardiomegaly (Figure 1).

On echocardiography, degenerative atherosclerotic changes of ascending aorta, induction of ascending aortic walls, of the aortic and mitral valve, dilatation of the left atrium, dilatation of the right ventricle, thickened pericardium sheet were

found. In the region of the right atrium 12.4 mm of liquid were detected. Concentric and symmetric moderate hypertrophy of the left and right ventricles was observed. The left ventricle myocardial pump function was maintained with 52% ejection fraction and pulmonary artery pressure was 43 mmHg. Doppler-echocardiography revealed restrictive diastolic dysfunction, aortic and tricuspid valve insufficiency. Ultrasound of the abdominal cavity illustrated diffuse changes in the liver parenchyma and in the pancreas, free fluid was detected in the abdominal cavity and in the left pleural cavity.

The patient's condition worsened very rapidly, mostly due to the progression of heart failure with acute pulmonary edema. Despite the treatment administered (vasodilators, anticoagulants, bronchodilators, antibacterials, hydroelectrolytic balancing and oxygenation by invasive ventilation), the condition continued to worsen and the patient died because of the multiorgan dysfunction syndrome.

The macroscopic examination performed during the necropsy revealed significant changes in the mediastinum organs, namely: pleura (parietal and visceral leaves), heart (outer layers of the myocardium) and mediastinal and peribronchial lymph nodes. The topography of the mediastinum organs was altered by generalized edema and distorting the location of the heart with a slight medial displacement.

The pathological process was in the form of diffuse and extensive tumor infiltration, more pronounced at right anterolateral pericardial level with the involvement of marked, non-

modificată, exprimată prin edem generalizat și deformarea amplasării cordului cu o ușoară deplasare medială a acestuia.

Procesul patologic a fost cu aspect de infiltrație tumorală difuză și extinsă, mai evidențiată la nivel de pericard anterolateral pe dreapta, cu implicarea foitelor pericardice îngroșate marcat, neuniform (de la 0,7 până la 1,3 cm), de consistență densă și elastică, de culoare surie-albicioasă, în unele zone cu aderențe între foițele parietală și viscerală. Pe secțiune s-a determinat antrenarea în procesul patologic a stratului subepicardic a miocardului cu adâncimea afectării (invazia) de 3-4 mm. În regiunea peribronșică au fost determinate formațiuni nodulare, de consistență elastică, cu diametrul de până la 0,7-1 cm, pe secțiune având o culoare surie-albicioasă, cu focare mici de imbiție hemoragică.

Cu scop de investigație histopatologică și stabilire a formei histologice au fost prelevate fragmente de interes din pericard, zone de aderențe, zone din limitele tumorale, fragmente de miocard cu invazie tumorală marginală, fragmente de tumoră, fragmentele cu implicarea miocardului și formațiuni nodulare (noduli limfatici). Fragmentele de interes au fost procesate conform procedurilor standarde de procesare, secționare și colorare.

Microscopic, în țesutul pericardic / sclerotic au fost determinate focare cu prezența unei proliferări tumorale maligne extinse (celule fusiforme / pleomorfe de tip sarcomatoid), cu caracter infiltrativ în țesutul adipos subepicardic, cu invazie până la miocard, focare de creștere în plaje solide, travee de celule neoplazice, dispuse într-o stromă cu reacție desmoplazică pronunțată, cu infiltrat limfoplasmocitar peritumoral și intratumoral difuz moderat (Figura 2A). Gradul histologic de proliferare tumorală a fost apreciat ca G3 (slab diferențiat), cu prezența invaziei perilimfovazculare (LV1). La colorație *Alcian Blue* a fost obținută reacție nesemnificativă de intensitate slabă la nivel de stromă tumorală (Figura 2B).

Examenul microscopic al fragmentelor din ganglionii limfatici a pus în evidență substituirea structurilor ganglionare cu țesut malign, focare cu prezența celulelor fusiforme / pleomorfe de tip sarcomatoid, cu tendință de formare a structurilor cu patern solid, cu caracter infiltrativ în capsula și spațiile pericapsulare.

Imunofenotipul tumoral a cuprins următoarele: reacție citoplasmatică / perinucleară pozitivă, de intensitate moderată, în celulele tumorale izolate pentru EMA; reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate moderată cu repartizare neuniformă în celulele tumorale pentru *Vimentin*; reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate cu repartizare neuniformă slabă / moderată în celulele tumorale pentru *Desmin*; reacție nucleară / citoplasmatică pozitivă de intensitate cu repartizare neuniformă slabă / moderată în celulele tumorale pentru proteina S100 (Figura 2C-F).

Reacție citoplasmatică/membranară negativă în celulele tumorale a fost atestată pentru CK 5/6, CK 7. Reacție nucleară / citoplasmatică negativă s-a observat în celulele tumorale pentru BCL 2. Reacție nucleară negativă în celulele tumorale s-a manifestat pentru TTF 1. A fost obținută reacție citoplasmatică negativă în celulele tumorale pentru SMA.

Datele clinice, aspectul macroscopic, localizarea și extinde-

uniform thickened pericardial leaves (0.7 to 1.3 cm) of dense elastic consistency, of grayish-white color, in some areas - with adhesions between the parietal and visceral sheets. The section determined the involvement in the pathological process of the subepicardial layer of the myocardium with a depth of damage (invasion) of 3-4 mm. In the peribronchial region, nodular formations of elastic consistency with diameters of up to 0.7-1 cm were determined on the section with a salmon-white color, with small hemorrhagic foci.

For the purpose of histopathological investigation and determination of the histological form, fragments of interest from pericardium, areas of adherence, areas of tumor boundaries, myocardial fragments with marginal tumor invasion, tumor fragments, myocardial fragments and nodular formations (lymph nodes) were taken. The fragment of interest were processed according to standard processing, slicing and coloring procedures.

Microscopically, in pericardial/sclerotic tissues the foci with the presence of an expanded malignant tumor (fusiform / pleomorphic sarcomatoid cells), infiltrative in subepicardial adipose tissue, invasion to myocardium, growth outbreaks in solid, neoplastic cells disposed in a pronounced desmoplastic reaction scheme with a peritumoral lymphoplasmocellular infiltrate and diffuse moderate intratumoral infiltrate were determined (Figure 2A). Histological proliferation of the tumor was assessed as G3 (poorly differentiated) with the presence of perilymphovascular invasion (LV1). At Alcian Blue staining, an insignificant reaction with low intensity level at the tumoral stroma level was obtained (Figure 2B).

The microscopic examination of the lymph node fragments revealed the substitution of lymph nodes structures by malignant tissue, foci with the presence of fusiform / pleomorphic cells of the sarcomatoid type, with the tendency to form solid pattern structures with infiltrative character in the capsule and the pericapsular spaces.

The tumor immunophenotype comprised the following: a moderate-positive cytoplasmic / perinuclear reaction in isolated tumor cells for EMA; moderate positive cytoplasmic reaction with uneven distribution in tumor cells for Vimentin; positive intensive cytoplasmic reaction with poor/moderate uneven distribution in tumor cells for Desmin; positive nuclear / cytoplasmic reaction with poor/moderate non-uniform distribution in tumor cells for S100 protein (Figure 2C-F).

Negative cytoplasmic / membrane reaction in tumor cells was attested for CK 5/6, CK 7. Negative nuclear / cytoplasmic reaction was observed in tumor cells for BCL 2. Negative nuclear reaction in tumor cells was manifested for TTF 1. Negative cytoplasmic reaction was obtained in tumor cells for SMA.

Clinical data, macroscopic appearance, tumor localization and extension, histopathological picture and immunohistochemical tests advocated for the diagnosis of *Mixed malignant mesothelioma with the predominance of the sarcomatoid component* (synonyms: *Sarcomatoid mesothelioma / Fibrous mesothelioma, NOS / Spindled mesothelioma / Desmoplastic mesothelioma*), histological degree G3 (poorly differentiated), perilymphovascular invasion (LV1), multiple invasive phenomena

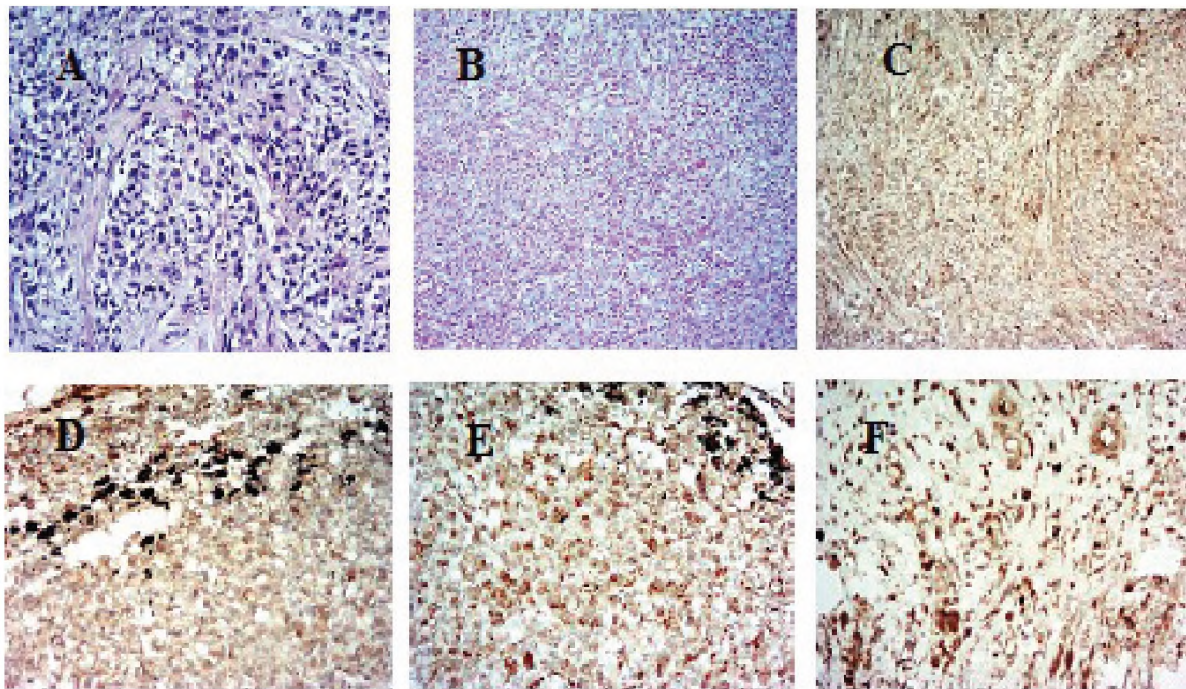


Fig. 2 Fragmente din țesutul pericardiac. (a) focare de celule fusiforme/pleomorfe de tip sarcomatoid (HE, $\times 40$); (b) reacție nesemnificativă de intensitate slabă la nivel de stromă tumorală (Alcian Blue, $\times 40$); (c) reacție citoplasmatică/perinucleară pozitivă, de intensitate moderată, în celulele tumorale izolate (colorație imunohistochimică EMA, $\times 20$); (d) reacție citoplasmatică pozitivă de intensitate slabă/moderată cu repartizare neuniformă în celulele tumorale (colorație imunohistochimică Desmin, $\times 40$); (e) reacție citoplasmatică pozitivă cu repartizare neuniformă moderată în celulele tumorale (colorație imunohistochimică Vimentin, $\times 40$); (f) reacție nucleară/citoplasmatică pozitivă cu repartizare neuniformă slabă/moderată în celulele tumorale (colorație imunohistochimică S100 protein, $\times 40$).

Fig. 2 Fragments of pericardial tissue. (a) foci of fusiform/pleomorphic cells of sarcomatoid type (HE, $\times 40$); (b) insignificant reaction of poor intensity at the level of tumoral stroma (Alcian Blue, $\times 40$); (c) positive cytoplasmic/perinuclear reaction of moderate intensity in isolated tumor cells (immunohistochemical staining EMA, $\times 20$); (d) positive cytoplasmic reaction of poor/moderate intensity with uneven distribution in tumor cells (immunohistochemical staining Desmin, $\times 40$); (e) positive cytoplasmic reaction of with uneven moderate distribution in tumor cells (immunohistochemical staining Vimentin, $\times 40$); (f) positive nuclear/cytoplasmic reaction with poor/moderate uneven distribution in tumor cells (immunohistochemical staining S100 protein, $\times 40$).

rea tumorală, tabloul histopatologic și testele imunohistochemice au pledat pentru diagnosticul de *Mezoteliom malign mixt cu predominarea componentului sarcomatoid* (sinonime: *Mezoteliom sarcomatoid/Mezoteliom fibros*), grad histologic G3 (slab diferențiat), invazie perilimfovaculară prezentă (LV1), multiple fenomene invazive în organele adiacente și metastaze în ganglionii limfatici mediastinali/peribronhiali.

Discuții

Deși mezoteliomul pericardic primar este rar întâlnit, fiind a treia tumoare cea mai comună a inimii după angiosarcom (33%) și rhabdomyosarcom (20%). Tumorile pericardice primare sunt rare și pot fi benigne (teratom, fibrom, angiom, lipom) și maligne (mezoteliom, sarcom). Masele pericardice secundare sunt, de obicei, metastatice, rezultate din cancer pulmonar sau din cancer de sân, melanom, limfom sau leucemie acută [4]. Vârsta de apariție a mezoteliomului pericardial are un diapazon larg (19-76 ani), cu o medie de 46 de ani, tumoarea fiind mai frecventă la bărbați decât la femei (3:1) [5]. Acesta repre-

into the adjacent organs and metastases in mediastinal and peribronchial lymph nodes.

Discussion

Although primary pericardial mesothelioma is rare, it is the third most common tumor of the heart after angiosarcoma (33%) and rhabdomyosarcoma (20%). Primary pericardial tumors are rare and may be benign (teratoma, fibroma, angioma, lipoma) and malignant (mesothelioma, sarcoma). Secondary pericardial masses are usually metastatic resulting from lung or breast cancer, melanoma, lymphoma or acute leukemia [4]. Primary tumor of pericardial mesothelioma occurs in a wide range of age (19-76 years) with an average age of 46 years and is more common in males than in females (3:1) [5]. It accounts for about 2-3% of all primary cardiac and pericardial tumors. Primary pericardial mesothelioma only accounts for about 1% of all mesothelioma. The incidence of mesothelioma varies significantly from one country to another. The highest annual rates of incidence (approximately 30 cases per million)

zintă aproximativ 2-3% din toate tumorile primare cardiace și pericardice. Incidența mezoteliomului variază semnificativ de la o țară la alta. Cele mai mari rate anuale de incidență (aproximativ 30 de cazuri la un milion de populație) sunt observate în Australia, Belgia și Regatul Unit. Factorul care contribuie la incidența scăzută a diagnosticului antemortem este caracterul nespecific al simptomelor și semnelor clinice [6, 7].

Mezoteliomul se dezvoltă din celulele epiteliale seroase ale mezoteliului. Cele mai frecvente localizări includ pleura (60-70%) și peritoneul (30-35%). Mezoteliomul pericardial se întâlnește extrem de rar și reprezintă 0,7% din totalul persoanelor diagnosticate cu mezoteliom. Mezoteliomul pericardial se poate prezenta ca o leziune infiltrativă localizată sau difuză a pericardului [8, 9]. Au fost descrise patru tipuri histologice de mezoteliom al pericardului: epitelioid, sarcomatoid, desmoplastic și bifazic [5].

Factorii de risc incriminați în dezvoltarea mezoteliomului sunt expunerea profesională la azbest, radiații și fibre minerale. Se estimează că aproximativ 80% din mezoteliome se dezvoltă la persoanele cu istoric de expunere profesională pe baza de azbest sau la persoanele cu membri de familie care sunt expuși profesional la azbest. Există o perioadă de întârziere de 15-40 de ani între expunerea și prezentarea bolii. Deși azbestul este cel mai frecvent asociat cu mezoteliomul, totuși, acțiunea concomitentă a mai multor agenți cancerigeni provoacă boala [8, 10]. De menționat că pacienta noastră nu a avut istoric de expunere la azbest.

Dovezi recente au arătat că virusul oncogen Simian 40 (SV40) provoacă, preferențial, mezoteliom la hamsteri și că SV40 este prezent în până la 80% din mezoteliomul uman în Statele Unite și Europa. Proteinele SV40 responsabile pentru oncogeneza *in vivo* și transformarea celulară *in vitro* se numesc antigene T (tumorale), deoarece animalele cu tumori induse de SV40 au anticorpi împotriva acestor proteine virale care leagă și inactivează produsul genei supresoare tumorale celulare (Rb și p53), cu o posibilă contribuție la formarea fenotipului malign [11, 12].

Debutul simptomelor este, de obicei, insidios. Manifestările clinice frecvente ale mezoteliomului pericardial sunt pericardită constrictivă, efuziunea pericardică, tamponada cardiacă și insuficiența cardiacă cauzată de infiltrarea miocardică. Alte simptome pot apărea din cauza comprimării arterelor coronare și a răspândirii locale în jurul vaselor mari. Mezoteliomul primar poate imita, de asemenea, pericardită tuberculoasă sau mixomul intraatrial. De asemenea, au fost raportate metastaze la distanță, blocuri de conducere cauzate de infiltrări miocardice și embolie tumorală, care induc deficite neurologice. Este important că majoritatea cazurilor de mezoteliom pericardic au fost diagnosticate prin histologie, după intervenții chirurgicale sau necropsii [1, 9].

Ecocardiografia este instrumentul cel mai frecvent utilizat în investigarea inițială și permite: detectarea și localizarea tumorii, evaluarea nivelului de atașare și a mobilității, în special, în tumorile pediculoase, tipul restrictiv al disfuncției diastolice: fluxul de transmitere, creșterea suplimentară a presiunii în atriul stâng și ventriculul stâng. Rezonanța magnetică și tomografia computerizată sunt utile pentru a arăta localiza-

are observate în Australia, Belgia și Regatul Unit. Factorul contribuitor la incidența joasă de diagnostic înainte de deces este caracterul nespecific și slab al simptomelor și semnelor clinice [6, 7].

Mesothelioma develops from serous epithelial cells of mesothelium. The most common localizations include pleura (60-70%) and peritoneum (30-35%). Pericardial mesothelioma is extremely rare and represents 0.7% of all people diagnosed with mesothelioma. The pericardial mesothelioma may be a localized or diffuse infiltrative lesion of pericardium [8, 9]. Four histological types of pericardial mesothelioma have been described: epithelioid, sarcomatoid, desmoplastic and biphasic [5].

Risk factors incriminated in the development of mesothelioma are professional exposure to asbestos, radiation and mineral fibers. It is estimated that about 80% of mesothelioma develops in people with asbestos-based history of professional exposure or in people with family members who are professionally exposed to asbestos. There is a lag time of 15-40 years between exposure and disease presentation. Although asbestos is most commonly associated with mesothelioma, however, the concomitant action of several carcinogens causes the disease [8, 10]. Our patient had no obvious history of exposure to asbestos.

Recent evidence has shown that Simian 40 (SV40) oncogenic virus preferentially causes mesothelioma in hamsters and that SV40 is present in up to 80% of human mesothelioma in the United States and Europe. SV40 proteins responsible for *in vivo* oncogenesis and cellular transformation *in vitro* are called T (tumor) antigens because animals with SV40-induced tumors have antibodies against these viral proteins that bind and inactivate cellular tumor suppressor gene product (Rb and p53) possibly contributing to the formation of malignant phenotype [11, 12].

The onset of symptoms is usually insidious. The frequent clinical manifestations of pericardial mesothelioma are constrictive pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade and heart failure caused by myocardial infiltration. Other symptoms may occur due to compression of the coronary arteries and local spread in the large vessels around. Primary mesothelioma may also imitate tuberculous pericarditis or intraatrial myxoma. Also, remote metastases, leading block due to myocardial infiltration, and tumor embolism that cause neurological deficits have been reported. It is important to mention that most cases of pericardial mesothelioma were diagnosed by histology after surgery or necropsy [1, 9].

Echocardiography is the most common instrument used in the initial investigation and allows: tumor detection and localization, assessment of attachment level and mobility, especially in pediculous tumors, restrictive type of diastolic dysfunction: transmitral flow, additional pressure increase in left atrium and the left ventricle. Imaging through magnetic resonance and CT imaging are useful to show the location, the degree of involvement of contiguous structures, the constriction degree and help in determining the resection properties. Other investigations, such as immunohistochemistry, cytologi-

rea, gradul de implicare a structurilor adiacente, gradul de constricție și ajută la precizarea limitelor de rezecție a tumorii. Alte studii, cum ar fi imunohistochimia, examinarea citologică și conținutul de acid hialuronic în aspiratul din pericard, pot fi folosite în diagnostic, dar de multe ori produc rezultate fals negative, astfel încât diagnosticul necesită, de obicei, țesuturi pentru evaluarea histologică postoperatorie sau în cadrul necropsiei [4, 13].

Tratamentul este, de obicei, pur paliativ, iar 50-60% dintre pacienți mor în decurs de 6 luni din momentul stabilirii diagnosticului. Prognosticul mezoteliomului pericardial pare să fie în mod clar mai rezervat decât cel al mezoteliomului pleural sau peritoneal. Deși tratamentul standard nu a fost, deocamdată, stabilit, chirurgia, radioterapia, chimioterapia sau terapiile combinate sunt cele mai frecvent utilizate în practică, iar supraviețuirea medie a pacienților este de 10 luni, indiferent de tipul tratamentului aplicat. Rata de supraviețuire de 2 ani a cazurilor tratate chirurgical, revizuită în literatură, a fost de 14% [14, 15]. Prin urmare, nu a fost stabilită încă tactica chirurgicală optimă în ceea ce privește amploarea unei rezecții pericardice. În plus, radioterapia nu poate fi administrată pentru a controla boala, deoarece efectele secundare ale unei astfel de radiații au tendința de a provoca pericardită sau miocardită. De asemenea, actualmente nu există un regim standard de chimioterapie pentru mezoteliomul pericardial. Cu toate acestea, chimioterapia ciclică combinată este utilizată, rezultând într-o supraviețuire de aproximativ 1 an [16].

Prognosticul acestei boli rămâne extrem de rezervat, datorită manifestării sale tardive, incapacității de eradicare completă a tumorii prin intervenție chirurgicală și răspunsului slab la radioterapie sau chimioterapie. Mezoteliomul pericardial este mai nefavorabil decât mezoteliomul pleural sau peritoneal, deoarece chiar și după excizia chirurgicală, este o tumoră rapid recurentă [1, 7, 17].

Concluzie

Caracteristicile cazului prezentat de mezoteliom pericardial malign au fost: vârsta înaintată a pacientei, lipsa contactului cu azbest în istoricul vieții, starea extrem de severă la internare, tabloul clinic de insuficiență cardiacă cu edem pulmonar acut și deces prin sindromul disfuncției multiple de organe.

Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

Contribuția autorilor

Concept și design (NC, TD, SM). Achiziția de date (ND, AMA, AM, IR, AP, NC). Analiză și interpretare (AM, GD, AMA, TD, NC). Scriere manuscris (TD, AM, GD, IR). Revizuire (NC, TD, SM, GD).

cal examination and high pericardial aspirator hyaluronic acid content may be used in diagnosis but often produce negative results so that the diagnosis usually requires tissue for histological evaluation after surgery or necropsy [4, 13].

Treatment is usually purely palliative, and 50-60% of patients die within 6 months. The prognosis of pericardial mesothelioma appears to be clearly weaker than that of pleural or peritoneal mesothelioma. Although standard treatment has not yet been established, surgery, radiotherapy, chemotherapy or combined therapies are most commonly used in practice, and the average survival of patients is 10 months regardless of treatment. The 2-year survival rate of surgically treated cases, reviewed in the literature, was 14% [14, 15]. As a result, no optimal surgical therapy has been established regarding the extent of a pericardial resection. In addition, curative intent radiotherapy cannot be administered to control local disease, because the side effects of such radiation tend to cause primarily pericarditis or myocarditis. There is no standard chemotherapy regimen. However, combined cyclic chemotherapy is used resulting in a survival of approximately 1 year [16].

The prognosis of this disease remains extremely poor due to its late manifestation, inability to completely eradicate the tumor by surgery and poor response to radiotherapy or chemotherapy. The pericardial mesothelioma is more unfavorable than pleural or peritoneal mesothelioma, because even after surgical excision, it is a rapidly recurring tumor [1, 7, 17].

Conclusions

The features of the presented malignant pericardial mesothelioma case were: advanced age, lack of contact with asbestos in the patient's history, extremely severe condition on admission, clinical picture of heart failure with acute pulmonary edema and multiorgan dysfunction syndrome.

Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

Authors' contribution

Concept and study design (NC, TD, SM). Data acquisition (ND, AM, IR, AP, NC). Analysis and data interpretation (AM, GD, AM, TD, ND). Drafting (TD, AM, GD, IR). Reviewing (NC, TD, SM, GD).

Referințe/references

1. Rizzardi C., Barresi E., Brollo A. *et al.* Primary pericardial mesothelioma in an asbestos-exposed patient with previous heart surgery. *Anticancer Res.*, 2010; 30: 1323-5.
2. Husain A., Colby T., Ordonez N. *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma. 2017 Update of the Consensus Statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2018; 142: 89-108.
3. Klebe S., Brownlee N., Mahar A. *et al.* Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathological correlation of 326 cases. *Modern Pathology*, 2010; 23: 470-479.
4. Karadzic R., Kostic-Banovic L., Antovic A. Primary pericardial mesothelioma presenting as a constrictive pericarditis. *Arch. Oncol.*, 2005; 13: 150-2.
5. Nilsson A., Rasmuson T. Primary pericardial mesothelioma: report of a patient and literature review. *Case Reports in Oncology*, 2009; 2: 125-132.
6. Carbone M., Rizzo P., Pass H. Simian virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Research*, 2000; 20: 875-877.
7. Reardon K., Reardon M., Moskaluk K., Grosh W. Primary pericardial malignant mesothelioma and response to radiation therapy. *Rare Tumors*, 2010; 2: 51.
8. Luk A., Ahn E., Vaideeswar P., Butany J. Pericardial tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2008; 25: 47-53.
9. Yang G., Li J., Ding H. Localized malignant myxoid anaplastic mesothelioma of the pericardium. *J. Clin. Med. Res.*, 2009; 1: 115-8.
10. Nambiar C., Tareif H., Kishore K. *et al.* Primary pericardial mesothelioma: one-year event-free survival. *Am. Heart*, 1992; 124: 802-3.
11. Carbone M., Kratzke R., Testa J. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin. Oncol.*, 2002; 29: 2-17.
12. Hasegawa S., Tanaka F. Malignant mesothelioma: current status and perspective in Japan and the world. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2008; 56: 317-23.
13. Yang H., Testa J., Carbone M. Mesothelioma epidemiology, carcinogenesis, and pathogenesis. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2008; 9: 147-57.
14. Eren N., Akar A. Primary pericardial mesothelioma. *Curr. Treat. Options Oncol.*, 2002; 3: 369-73.
15. Papi M., Genestreti G., Tassinari D. Malignant pericardial mesothelioma. Report of two cases, review of the literature and differential diagnosis. *Tumori*, 2005; 91: 276-9.
16. Kaul T., Fields B., Kahn D. Primary malignant pericardial mesothelioma: a case report and review. *J. Cardiovasc. Surg.*, 1994; 35: 261-7.
17. Manolache Gh., Moscalu V., Barnaciuc S., Moroza V., Țurcanu G. Diagnosticul și tratamentul chirurgical al tumorilor cardiace. *Buletinul Acade miei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2014; 4 (45): 61-65.



RECENZIE DE CARTE

BOOK REVIEW

Sănătatea sportivilor juniori: factorii de risc și măsuri de prevenție (monografie)

Autor: Serghei Cebanu, dr. șt. med., conf. univ.
Tipografia Print Caro, Chișinău, 2019, 184 p.
ISBN 978-9975-56-673-5

Monografia intitulată „Sănătatea sportivilor juniori: factorii de risc și măsuri de prevenție” a Dlui Serghei Cebanu, abordează o temă de bază pentru medicina sportivă și igiena școlară. Este vorba de problemele de igienă legate de practicarea diverselor sporturi, mai ales, în perioada de creștere și dezvoltare.

Problemele sănătății sportivilor în relație cu factorii mediului de antrenament sunt de o mare actualitate. Este importantă cunoașterea factorilor care pot duce la apariția unor modificări anatomice și fiziologice la nivelul organismului sportivului. Aceste modificări pot favoriza apariția unor stări premorbidă și a unor probleme grave de sănătate. De asemenea, este importantă și elaborarea unui set de măsuri de prevenție. Monografia realizată de autor încearcă și reușește să rezolve aceste probleme. Materialul realizat de conf. univ. dr. Sergiu Cebanu are un caracter de noutate, fiind prima în care se insistă asupra evaluării complexe a sării de sănătate a sportivilor juniori, în relație cu factorii de risc ai mediului și comportamentali, și elaborarea măsurilor profilactice adecvate.

În lucrarea de față, autorul a insistat asupra corelației existente între factorii de risc de mediu și comportamentali ai sportivilor juniori și starea lor de sănătate, în vederea elaborării unor măsuri profilactice.

Starea de sănătate a sportivilor a fost evaluată prin cercetarea modificărilor funcționale ale organismului acestora, a morbidității specifice și ale traumatismelor survenite în cadrul activității depuse în perioada de antrenament.

Foarte importantă în monografia elaborată este luarea în considerație a adaptării sportivilor la efort și la mediul în care

Health status of junior athletes: risk factors and preventive measures (monograph)

Author: Serghei Cebanu, PhD, assoc. prof.
Printing house Print Caro, Chisinau, 2019, 184 p.
ISBN 978-9975-56-673-5

The monograph entitled “*Health status of junior athletes: risk factors and preventive measures*” written by associate professor Serghei Cebanu, addresses a basic theme for sports medicine and school hygiene. These are hygiene problems related to the practice of various sports, especially during the period of growth and development.

The health problems of the athletes in relation to the factors of the training environment are very current. It is important to know the factors that can lead to the appearance of anatomical and physiological changes in the body of athletes. These changes can promote premonitory conditions and serious health problems. It is also important to develop a set of preventive measures. The author’s monograph tries and manages to solve these problems. The material realized by the associate professor Dr. Serghei Cebanu has a novelty character, being the first to insist on a complex

evaluation of the health status of junior athletes in relation to environmental and behavioral risk factors and the elaboration of appropriate prophylactic measures.

In this monograph, the author insisted on the correlation between the environmental and behavioral risk factors of junior athletes and their health status, in order to develop prophylactic measures.

The health status of the athletes was evaluated by investigating the functional changes of their body, the specific morbidity and the traumas that occurred during the activity time of the training period.

Very important in this monograph is that the author took



se antrenează, și evaluarea riscului de apariție a maladiilor la sportivi.

În urma cercetărilor efectuate, s-au formulat concluzii foarte importante pentru Medicina Preventivă și Medicina Sportivă.

Rezultatele obținute i-au permis Autorului să facă recomandări deosebit de valoroase privind ameliorarea condițiilor de antrenament, asupra necesității asigurării unei asistente medicale susținute pentru sportivi, privind rolul monitorizării permanente a stării de sănătate a sportivilor dar, mai ales, în timpul antrenamentelor, intensificarea tuturor măsurilor legate de promovarea sănătății și de profilaxie a maladiilor în rândul sportivilor tineri.

Monografia este structurată logic și coerent în 6 capitole.

În capitolul 1 au fost puse în evidență particularitățile morbidității și traumatismului sportiv, rolul examinărilor medico-sportive în monitorizarea stării de sănătate a sportivilor și nivelul de asistență medicală a sportivilor din Republica Moldova. În acest capitol, sunt reflectate realizările moderne asupra temei studiate. El este alcătuit pe baza analizei detaliate a publicațiilor din țară și străinătate, în special, ale ultimului deceniu și cuprinde sursele bibliografice cele mai importante referitoare la problema studiată.

Autorul a demonstrat că asemenea aspecte ale problemei cum sunt evaluarea fiziologo-igienică a condițiilor de antrenament a sportivilor juniori, influența factorilor de mediu, problemele legate de adaptarea sportivilor la efort sunt, deocamdată, studiate insuficient.

Capitolul II conține informații despre caracteristica și evaluarea factorilor de risc cu impact asupra sănătății sportivilor juniori. Necesită a fi menționată includerea următoarelor aspecte în caracteristica igienică a condițiilor de antrenament: identificarea particularităților edificiilor sportive și estimarea factorilor de risc ai mediului ocupațional. În acest context, pot fi evidențiate prioritățile specifice, sarcinile, direcțiile principale de elaborare, evaluare și implementare a măsurilor profilactice. De asemenea, în cadrul particularităților igiene ale factorilor mediului ocupațional a edificiilor sportive, autorul a descris următoarele aspecte: microclimatul, iluminatul, factorii chimici și bacteriologici, cu determinarea parametrilor de influență la starea de sănătate a sportivilor juniori. Rezultatele obținute confirmă faptul că, condițiile de antrenament determină, în mare măsură, modificările fiziologice și morbiditatea sportivilor, depistate în rezultatul cercetării, argumentează necesitatea elaborării și implementării măsurilor profilactice privind îmbunătățirea condițiilor de antrenament a sportivilor și promovarea sănătății în rândul lor.

Capitolul III este consacrat cercetărilor și discuției rezultatelor obținute, a analizei stării de sănătate a sportivilor juniori. O direcție importantă a acestui capitol, abordată de autor, este repartizarea nivelului și structurii morbidității înregistrate la sportivi în perioada 2007-2016 care este în continuă creștere. Acest capitol al monografiei este de o importanță deosebită, întrucât aceste date permit elaborarea măsurilor profilactice specifice pentru micșorarea impactului antrenamentului propriu-zis asupra sănătății sportivilor.

În capitolul IV se prezintă o evaluare complexă a stării

into consideration the adaptation of the athletes to the effort and to the environment in which they train and evaluated the risk of disease occurrence in athletes.

Following the research carried out, very important conclusions have been reached for Preventive Medicine and Sports Medicine.

The obtained results allowed the author to make very valuable recommendations regarding the improvement of the training conditions, on the need to provide a sustained medical assistance for the athletes, on the role of a permanent monitoring of the athletes health status, especially during the training time, the intensification of all measures related to health promotion and diseases prophylaxis among young athletes.

The monograph is structured logically and coherently in 6 chapters.

Chapter I highlighted the peculiarities of morbidity and sports injuries, the role of medical-sports examinations in monitoring the athlete's health status of and the level of medical assistance of athletes in the Republic of Moldova. This chapter reflects the modern achievements on the studied subject. It is based on a detailed analysis of the publications in the country and abroad, especially of the last decade and includes the most important bibliographic sources regarding the studied problem.

The author has demonstrated that such aspects of the problem as assessing physiological and hygienic conditions for training of junior athletes, the influence of the environmental factors, the problems related to the adaptation of the athletes to the effort, are still insufficiently studied.

Chapter II contains information on the characteristics and evaluation of risk factors with an impact on the junior athletes' health. It is necessary to mention the inclusion of the following aspects in the hygienic characteristic of the training conditions: identification of the peculiarities of the sports buildings and estimation of the risk factors of the occupational environment. In this context, specific priorities, tasks, main directions for elaboration, evaluation and implementation of prophylactic measures can be highlighted. In addition, within the hygienic peculiarities of the factors of the occupational environment of sports buildings, the author described the following aspects: microclimate, lighting, chemical and bacteriological factors determining parameters, which influence the health of junior athletes. The obtained results confirm that the training conditions largely determine the physiological changes and the morbidity of the athletes detected as a result of the research, they argue the need to develop and implement the prophylactic measures regarding the improvement of the training conditions of the athletes and the promotion of their health.

Chapter III is refers to the research and discussion of the obtained results, the analysis of the health status of the junior athletes. An important direction of this chapter approached by the author is the distribution of the level and structure of the morbidity registered in athletes during the period of 2007-2016, which is constantly increasing. This chapter of the monograph is of particular importance since these data

funcționale a organismului și capacității de activitate a tinerilor sportivi care practică jocurile sportive. Estimarea igienică a particularităților fiziologice ale organismului sportivilor a permis evidențierea modificărilor esențiale ale principalilor indicatori, survenite în urma antrenamentului sportiv. Modificările morfofuncționale care apar în organism în procesul antrenamentului se manifestă prin anumiți indici fiziologici de antrenare. Gradul modificărilor acestor indici de antrenare depinde de tipul de sport practicat și de performanța sportivului, de particularitățile lui individuale.

În acest capitol, de asemenea, sunt prezentate rezultatele estimării gradului de risc de dezvoltare a modificărilor funcționale nefavorabile a organismului sportivilor juniori și a gradului de adaptare a sportivilor la condițiile de antrenament. Pentru estimarea rolului și gradului de influență a factorilor de mediu asupra organismului sportivilor, autorul a recurs la evaluarea lor complexă prin utilizarea metodelor statistice de regresie și corelație, fapt ce a permis evidențierea legăturilor de corelație dintre indicii stării de sănătate a sportivilor și factorii mediului de antrenament.

În capitolele V și VI, sunt prezentate măsurile de promovare a sănătății și de profilaxie a maladiilor în rândul sportivilor, precum și recomandări pentru optimizarea activității serviciului de medicină sportivă și organizarea asistenței medicale a sportivilor. Rezultatele cercetării efectuate de autor privind caracterul și răspândirea morbidității și traumatismului printre sportivii juniori, condițiile de antrenament și de trai, caracteristica alimentației sportivilor, evoluția procesului de adaptare, i-au permis să elaboreze un complex de măsuri de prevenție a stărilor funcționale nefavorabile a organismului sportivilor și de ameliorare a stării lor de sănătate.

Indiferent de nivelul de activitate, o problemă considerabilă pentru sportivi o reprezintă traumatismele care pot duce la un risc crescut de incapacitate, uneori cu efecte de lungă durată. Traumatismele sunt menționate ca una dintre cele mai importante motive pentru ca sportivii să renunțe la practicarea sportului de performanță. La sportivii juniori există numeroase probleme legate de informațiile deficitare pe care aceștia le dețin referitor la riscul de accidentare și de abandon al activității sportive. Deci, este necesară o supraveghere strictă a acestei categorii de populație pentru a identifica sporturile cu riscuri ridicate de traumatisme, precum și pentru asigurarea cunoștințelor necesare cu referire la impactul traumatismelor asupra organismului sportivilor și prevenirea lor.

În concluzie, consider această monografie valoroasă prin subiectul abordat, prin faptul că se bazează pe o documentare foarte bogată și recentă, pentru modul cum a fost realizată cercetarea, astfel încât rezultatele obținute i-au permis autorului să facă recomandări pertinente și valoroase în domeniu.

Adriana Albu, medic primar igienă
doctor în științe medicale, conf. univ.
șeful Disciplinei igienă – sănătatea mediului
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași, România

allow the elaboration of the specific prophylactic measures to reduce the individual training impact on the health of the athletes.

Chapter IV presents a complex assessment of the functional status of the body and the activity capacity of young sportsmen who practice sports games. The hygienic estimation of the physiological peculiarities of the sportsmen's body has allowed highlighting the essential changes of the main indicators, which have occurred because of the sports training. The morpho-functional changes that occur in the body during the training process are manifested by certain physiological indices of training. The degree of modification of these training indices depends on the type of sport practiced and the performance of the athlete, on their individual peculiarities.

This chapter also presents the results of estimating the risk degree in developing an unfavorable functional change of the body of junior athletes and of adaptation degree of athletes to the training conditions. In order to estimate the role and the degree of influence of the environmental factors on the sportsmen's body, the author carried out a complex evaluation of this by using the statistical methods of regression and correlation, which allowed to highlight the correlation links between the indices of the health status of the athletes and the factors of the training environment.

In the Chapter V and VI are presented measures of health promotion and prevention of diseases among athletes and recommendations for optimizing the activity of sports medicine service and organizing the medical assistance of athletes. The results of the research carried out by the author on the character and spread level of morbidity and trauma among the junior athletes, the training and living conditions, the characteristics of the athlete's nutrition, the evolution of the adaptation process allowed him to elaborate a complex of measures to prevent the unfavorable functional states of the sportsmen's body and improving their health.

Regardless of the level of activity, a considerable problem for athletes is the injury that can lead to an increased risk of disability, sometimes with long-term effects. Injury is mentioned as one of the most important reasons for athletes to give up performing sports. In junior athletes there are many problems related to the lack of information they have regarding the risk of injury and abandonment of the sports activity. Therefore, close supervision of this category of population is necessary to identify sports with high risk of injury, as well as to provide the necessary knowledge regarding the impact of injury on the body of athletes and their prevention.

In conclusion, I consider this monograph valuable through the subject addressed, because it is based on a very rich and recent documentation, for the way the research was carried out, so that the results obtained allowed the author to make relevant and valuable recommendations in the field.

Dr. Adriana Albu, primary doctor
PhD, associate professor
head of the Discipline of hygiene – environmental health
“Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy
Iași, Romania

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 subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemnați 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.

Permișiuni

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reproducă 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 (format 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 (formată 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:** format 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 individuali. În ca-

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

zul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Notă: Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilierea autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilierea se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian Belii¹)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (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 implicații 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 Randomised Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

(*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian 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;

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.

- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

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 in-

Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și *design*-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, (www.icmje.org), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării *design*-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la

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 author (s) own (s) or apply to any property rights (patent) on the content used in the manuscript;
- indicate if there are any other conflicts of interest.

For non-financial conflicts of interest

- Please specify any non-financial conflicts of interest: political individual, religious, ideological, educational, rational, commercial etc. related to manuscript.

Authors' contributions

This section of the manuscript is to specify the input and involvement of each author. In this regard, please follow the suggested format: “*HW conceived the study and participated in study design and helped drafting the manuscript. MG performed the processing of specimens and tissue culture methods and drafted the manuscript. TK performed immunofluorescence tests. PN participated in staining and flow-cytometry. AR participated in the study design and performed the statistical analysis. Final manuscript was read and approved by all authors*”.

Each author must have an individual contribution to the research, manuscript preparation and work publication. An author should contribute substantially to one of the following: the concept and design of the work, performing of the experimental procedures, data collection, compilation, analysis, interpretation and validation of results.

According to the International Committee of Medical Journals Editors, ICMJE (www.icmje.org), 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

acuratețea 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.

considered as authors, but their contribution will be mentioned in section “Acknowledgements and funding”. Also in this section must be specified the sources of work funding. Mention of persons or institutions who have contributed to the work and manuscript can be made only after obtaining permission from each of them.

Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

Table 1. Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	P
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: * – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher’s exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cite the source below the table.

Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regulă) 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. Permisivitatea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figure should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

○ *Journal article reference*

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belli A., Cobăletchi S., Casian V., Belli 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."

○ *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.: "Beli A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (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.”

○ *Referința la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

For more details, please contact:

Adrian Belii, PhD, university professor

Editor-in-chief

tel: +373 79579474

e-mail: editor.mjhs@usmf.md

Pentru precizări și informații suplimentare:

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Redactor-șef

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. _____

Datele de contact ale autorului corespondent:

Instituția: _____

Adresa: _____

e-mail: _____

tel./fax: _____

Locul și data: _____

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: _____

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

Contribuția autorilor:

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belii, Gh. Rojnovceanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

Categoria 1

Concepția și design-ul studiului: _____;

Achiziția de date: _____;

Analiza și/sau interpretarea datelor: _____.

Categoria 2

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: _____;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: _____.

Categoria 3

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

Mulțumiri:

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în manuscris (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

Statină de ultimă generație

Corecție rapidă a nivelului de lipide¹

Tot spectrul de doze: 5 mg, 10 mg, 20 mg

mertenil[®]
rosuvastatină



ATENȚIE



PROTECȚIE



MERTENIL

Un aliat prietenos în gestionarea colesterolului

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI: Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate. Fiecare comprimat filmat conține 5 mg rosuvastatină (sub formă de rosuvastatină calcică). **FORMA FARMACUTICĂ:** Comprimate filmate. Mertenil 5 mg, 10 mg, 20 mg comprimate filmate. Comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă sau aproape albă, înscris pe o parte cu "C33" "C34" "C35" pe o față. **Indicații terapeutice:** **Tratamentul hipercolesterolemiei:** Adult, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și mai mult, cu hipercolesterolemie primară (tip Ia, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă) sau dislipidemie mixtă (tip IIb), ca adjuvant la dieta atunci când răspunsul la regiunile alimentare și alte tratamente non-farmacologice (de exemplu, exerciții fizice, scădere în greutate) nu este adecvat. Hipercolesterolemie familială homozigotă, ca tratament adjuvant al dietei și la alte tratamente hipolipemice (de exemplu LDL-afereză) sau în cazurile în care aceste tratamente nu sunt adecvate. **Prevenirea evenimentelor cardiovasculare.** Prevenirea evenimentelor cardiovasculare majore la pacienții care sunt asimetici sau au un risc ridicat pentru un prim eveniment cardiovascular, ca adjuvant pentru corecțarea altor factori de risc. Doza și modul de administrare: Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să urmeze un regim hipocolesterolizant standard care trebuie să continue și în timpul tratamentului. Doza: Doza trebuie individualizată în funcție de obiectivul tratamentului și de răspunsul pacientului, utilizând ghidurile prezente. **Tratamentul hipercolesterolemiei:** Doza inițială recomandată este 5 mg sau 10 mg pe cale orală o dată pe zi, adă la pacienții care nu au mai urmat niciodată tratament cu statine, cât și la pacienții care sunt trecuți la un tratament cu un alt inhibitor al HMG-CoA-reductazei. Alegerea dozei de inițiere trebuie să ia în considerare concentrația colesterolului individuală și riscul cardiovascular, cât și riscul potențial de reacții adverse. Ajustarea dozei poate fi făcută după 4 săptămâni, dacă este necesar. **Prevenirea evenimentelor cardiovasculare:** În studiile de reducere a riscului de evenimente cardiovasculare, doza utilizată a fost de 20 mg pe zi. **Copii și adolescenți:** Administrarea la adolescenți trebuie efectuată numai de către specialiști. Copii și adolescenți între 10 și 17 ani (băieți Tanner Stage II și mai sus, fetele care sunt cel puțin 1 an post-menarhal). La copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza uzuală de start este de 5 mg pe zi. Doza uzuală este de la 5 mg la 20 mg oral o dată pe zi. Titrajul trebuie realizat în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea la copii și adolescenți, așa cum recomandă recomandările de tratament pediatric (vezi pct 4.4). Copii și adolescenții trebuie plasați pe dietă de reducere a colesterolului standard înainte de începerea tratamentului cu rosuvastatină, această dietă ar trebui să fie continuată în timpul tratamentului cu rosuvastatină. Siguranța și eficacitatea dozelor mai mari de 20 mg nu au fost studiate la această populație. Doza de 40 mg de rosuvastatină nu este recomandată la copii și adolescenți. **Utilizarea la vârstnici:** Doza inițială recomandată la pacienți cu vârstă peste 70 de ani este 5 mg. **Dozații la pacienții cu factori predispozanți la miopatie.** Doza de inițiere recomandată este 5 mg în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru miopatie. **Tratament concomitent:** Rosuvastatină este un substrat din diferite proteine transportoare (de exemplu, OATP1B1 și BCRP). Riscul de miopatie (inclusiv rabdomioliză) este crescut în cazul când rosuvastatină este administrată concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatice de rosuvastatină din cauza interacțiunilor cu aceste proteine transportoare (de exemplu ciclosporină și anumiți inhibitori de protează, inclusiv combinații de ritonavir cu atazanavir, lopinavir, și Vsu tipranavir). Ori de câte ori este posibil, medicamentele alternative, ar trebui să fie luate în considerare, și, dacă este necesar, întreruperea tratamentului cu rosuvastatină temporar. În situațiile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu rosuvastatină este inevitabilă, beneficiul și riscul tratamentului concomitent și ajustări ale dozei de rosuvastatină trebuie cu atenție luate în considerare. Modul de administrare: Mertenil poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. **Contraindicații:** Mertenil este contraindicat: la pacienți cu hipersensibilitate la rosuvastatină sau la oricare dintre excipienții. la pacienți cu boală hepatică activă, inclusiv la cei cu valori serice crescute inegalabile, persistente ale transaminazelor și orice valoare serică crescută a transaminazelor mai mare de 3x limita superioară a normalului (LSN), la pacienți cu insuficiență renală severă (clearanță al creatininei < 30 ml/min), la pacienți cu miopatie. la pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu ciclosporin. În timpul sarcinii și alăptării și la femeile aflate la vârstă fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Efecte renale:** Proteina urină, evidențiată prin teste de tip „stick” și, care are, în principal etiologie tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu doze mai mari de Mertenil, în special 40 mg și în majoritatea cazurilor a fost tranzitorie sau intermitentă. Proteina urină nu s-a demonstrat a fi predictivă pentru boala renală acută sau progresivă (vezi pct. 4.8). Frecvența

raportării evenimentelor adverse renale grave în cazul utilizării după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg. O evaluare a funcției renale trebuie luată în considerare pe parcursul menținerii de rutină a pacienților tratați cu doze de 40 mg. **Efecte la nivelul musculaturii scheletice:** Efectele asupra musculaturii scheletice, de exemplu mialgie, miopatie și, rareori, rabdomioliză, au fost raportate în cazul pacienților tratați cu Mertenil pentru toate dozele și, în special, pentru doze > 20 mg. Au fost raportate cazuri foarte rare de rabdomioliză în cazul folosirii ezetimib în asociere cu inhibitori al HMG-CoA reductazei. O interacțiune farmacodinamică nu poate fi exclusă și în cazul utilizării asocierii acestora se impune prudență. Similari altor inhibitori al HMG-CoA reductazei, frecvența raportării rabdomiolizei asociate utilizării rosuvastatinel după punerea pe piață este mai mare pentru doza de 40 mg. **Determinarea valorilor creatininazei:** Creatininaza (CK) nu trebuie determinată după un exercițiu fizic intens sau în prezența unei posibile cauze de creștere a CK, deoarece poate distorsiona rezultatele interpretării rezultatului. Dacă valorile CK sunt semnificativ mai mari la începutul tratamentului (> 5xLSN) trebuie efectuat un test de confirmare în următoarele 5-7 zile. Dacă repetarea testului confirmă o valoare înălțată a CK > 5xLSN, tratamentul nu trebuie inițiat. Genitorul crește riscul de miopatie atunci când este administrat concomitent cu unii inhibitori al HMG-CoA reductazei. Prin urmare, combinația rosuvastatină cu genitorul nu este recomandată. Beneficiul unei medicații utilizare ale concentrațiilor lipidelor prin utilizarea combinației rosuvastatină cu fibrat sau nicotină, trebuie luată în considerare cu precauție și în vederea posibilității riscului al unei astfel de combinații. Rosuvastatină nu trebuie folosită la nici un pacient cu o afecțiune acută sau severă sugerată pentru miopatie sau cu predispoziție pentru dezvoltarea unei insuficiențe renale secundare rabdomiolizei (de exemplu sepsis, hipotensiune arterială, intervenții chirurgicale majore, traumatisme, tulburări metabolice, endocrine și electrolitice severe, sau convulsii necrotizante). **Efecte hepatice:** Similari altor inhibitori al HMG-CoA reductazei, Mertenil trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau au antecedente de boală hepatică. Se recomandă efectuarea de teste pentru evaluarea funcției hepatice înainte de, și la 3 luni după începerea tratamentului. Mertenil trebuie întrerupt sau doza trebuie scăzută dacă valoarea transaminazelor serice este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normalului. În cazul pacienților cu hipercolesterolemie secundară datorată hipotireoidismului sau sindromului netotic, cauza subiacentă trebuie tratată înainte de inițierea terapiei. **Reacții adverse:** Reacțiile adverse observate la rosuvastatină sunt în general ușoare și tranzitorii. În studiile clinice controlate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu rosuvastatină au fost retrase din cauza reacțiilor adverse. Similari altor inhibitori al HMG-CoA reductazei, incidența reacțiilor adverse tinde să fie dependentă de doză. **Efecte renale:** Proteina urină decelată cu elipskic-uri și cu etologie, în principal tubulară, a fost observată la pacienții tratați cu Mertenil. Absența proteinuriei sau urme ale unei medicii în urină la ++ sau mai mult, au fost observate la < 1% dintre pacienții la un moment dat în timpul tratamentului cu 10 și 20 mg. O creștere minoră a medicii (de la lipsă sau urme la ++) a fost observată în cazul dozei de 20 mg. În majoritatea cazurilor, proteina urină se reduce sau dispăre spontană după terapia este continuată. Revizuirea datelor din studiile clinice și experiența după punerea pe piață și până în prezent nu a identificat o asociere causală între proteinurie și boala renală acută sau evoluția. Hematuria a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină și datele clinice arată că incidența ei este redusă. **Efecte la nivelul musculaturii scheletice:** La pacienții tratați cu rosuvastatină au fost raportate efecte asupra musculaturii scheletice, cum ar fi mialgie, miopatie (inclusiv miozită) și, rareori, rabdomioliză, pentru toate dozele și în special pentru doze > 20 mg. O creștere a concentrației CK dependentă de doză a fost observată la pacienții tratați cu rosuvastatină; majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Dacă valorile CK sunt crescute (> 5 x LSN), tratamentul trebuie întrerupt. **Efecte la nivel hepatic:** Similari altor inhibitori al HMG-CoA reductazei, a fost observată o creștere a transaminazelor în relație cu doza la un număr mic de pacienți (de la 11 se administră cu inhibitori al HMG-CoA reductazei), a fost observată o creștere a transaminazelor în relație cu doza la un număr mic de pacienți (de la 11 se administră cu inhibitori al HMG-CoA reductazei); majoritatea cazurilor au fost ușoare, asimptomatice și tranzitorii. Grupa farmacotevapeutică: inhibitori al HMG-CoA reductazei, cod ATC: C10AA075. **Data și numărul CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE:** 22491,22492, 22493 din 16.06.2016. **DATE REVIZUIRII TEXTULUI** Iunie 2016. **STATUTUL LEGAL:** Cu prescriere medicală.

Acest material publicitar este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie și/sau să elibereze medicamente. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției <http://nomenclator.amed.md/>

1 Mertenil RCP din 16.06.2016

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



GEDEON RICHTER

FASCONAL®

PUNE CAPAC



DURERII DE CAP!



- ▶ **tratamentul simptomatic al durerilor moderate și severe;**
- ▶ **tratamentul durerilor cu diferite localizări;**
- ▶ **tratamentul stărilor febrile.**

Fasconal comprimate filmate conține: acid acetilsalicilic 200 mg, paracetamol 200 mg, codeină 10 mg și cafeină 25 mg. Fasconal este indicat pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor de intensitate moderată până la severă, cu diferite localizări: dureri de cap, migrenă, nevralgii (dureri pe traiectul unui nerv), mialgii (dureri musculare), artralgii (dureri articulare), dureri dentare sau în sfera ORL, dismenoree (menstruații însoțite de dureri) și tratamentul stărilor febrile. Fasconal este contraindicat: dacă sunteți alergic la acid acetilsalicilic sau la alți salicilați, la paracetamol, cafeină, codeină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament; dacă aveți crize de astm bronșic, probleme respiratorii severe sau dacă ați avut în trecut astm bronșic indus de administrarea salicilaților sau a unor substanțe cu acțiune similară, în special antiinflamatoare nesteroidiene; dacă aveți tendință de sângerare crescută (diateză hemoragică), probleme cu coagularea sângelui sau alte boli cu risc de sângerare (trombocitopenie, hemofilie, hipoprotrombinemie); dacă aveți sau ați avut în trecut ulcer la nivelul stomacului sau intestinului subțire; dacă luați în același timp și metotrexat în doze egale sau mai mari decât 15 mg pe săptămână; dacă aveți probleme severe ale ficatului, ale inimii, ale rinichilor; dacă aveți sângerări digestive; dacă abuzați de alcool etilic; dacă aveți stări comatoase; în caz de sarcină sau dacă alăptați. Fasconal nu este recomandat adolescenților cu funcție respiratorie compromisă, pentru tratamentul febrei din răceală. **Atenționări și precauții:** Înainte să luați Fasconal, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului: dacă aveți astm bronșic, alte afecțiuni alergice respiratorii sau hipersensibilitate la analgezice antiinflamatoare; dacă ați avut în trecut sângerări digestive; dacă suferiți de gută; dacă veți fi supus unor intervenții chirurgicale, chiar minore (de exemplu extracții dentare), deoarece există riscul unor sângerări; dacă aveți anumite afecțiuni care cresc riscul de sângerări; nu este recomandată folosirea la copii și adolescenții cu gripă, viroze respiratorii sau varicelă din cauza riscului de complicații infecțioase și sindrom Reye. Sindromul Reye este o boală rară, dar cu potențial letal, care se manifestă prin vărsături persistente, deshidratare, afectarea stării de conștiență și convulsii, care necesită terapie intensivă. Acest medicament conține o substanță activă (codeină) care poate determina pozitivarea testelor antidoping. Fasconal este contraindicat în timpul sarcinii. Nu luați Fasconal în timpul alăptării. Codeina și morfina trec în laptele matern. Fasconal are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Prin urmare, este contraindicat la persoanele care conduc vehicule sau folosesc utilaje. **Doze și mod de administrare:** Adulții și adolescenții cu vârsta peste 15 ani trebuie să ia un comprimat Fasconal, la nevoie; dacă este necesar, doza se poate repeta la intervale de 6 ore. Nu luați mai mult de 4 comprimate Fasconal într-un interval de 24 ore. Nu se recomandă administrarea la intervale mai mici de 6 ore. Acest medicament este contraindicat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 15 ani. **Reacții adverse rare:** reacții



anafactice, erupții trecătoare ale pielii, blânde (urticarie), reacție alergică severă caracterizată prin umflarea a pielii la nivelul extremităților sau feței, a limbii sau buzelor, a mucoaselor la nivelul gâtului sau căilor respiratorii, ceea ce poate duce la scurtarea respirației sau dificultăți la înghițire (angioedem), crize de astm, îngustarea căilor respiratorii datorită spasmului musculaturii (bronhospasm) generate de acidul acetilsalicilic, erupții trecătoare pe piele, roșeață a pielii și urticarie generate de paracetamol. Pentru codeină au fost raportate reacții de hipersensibilitate, care pot fi manifestate prin: reacții alergice nespecifice și anafilaxie; hiperreactivitate a tractului respirator, de exemplu astm bronșic, agravarea astmului bronșic, îngustarea căilor respiratorii datorită spasmului musculaturii (bronhospasm), greutate în respirație (dispnee); varietate reacții ale pielii, de exemplu: mâncărimi, blânde (urticarie), angioedem și afecțiuni severe ale pielii și mucoaselor manifestate prin roșeață a pielii, erupții severe cu vezicule și bule, respectiv descuamări ale pielii (dermatită exfoliativă și buloasă incluzând necroliză epidermică toxică și eritem polimorf); creșterea valorilor serice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline (acid acetilsalicilic). **STATUT LEGAL:** Se eliberează fără prescripție medicală. Acest prospect a fost revizuit în ianuarie 2016.

„Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.” Certificat Nr. 23359 din 30.03.2017.
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://nomenclator.amed.md>