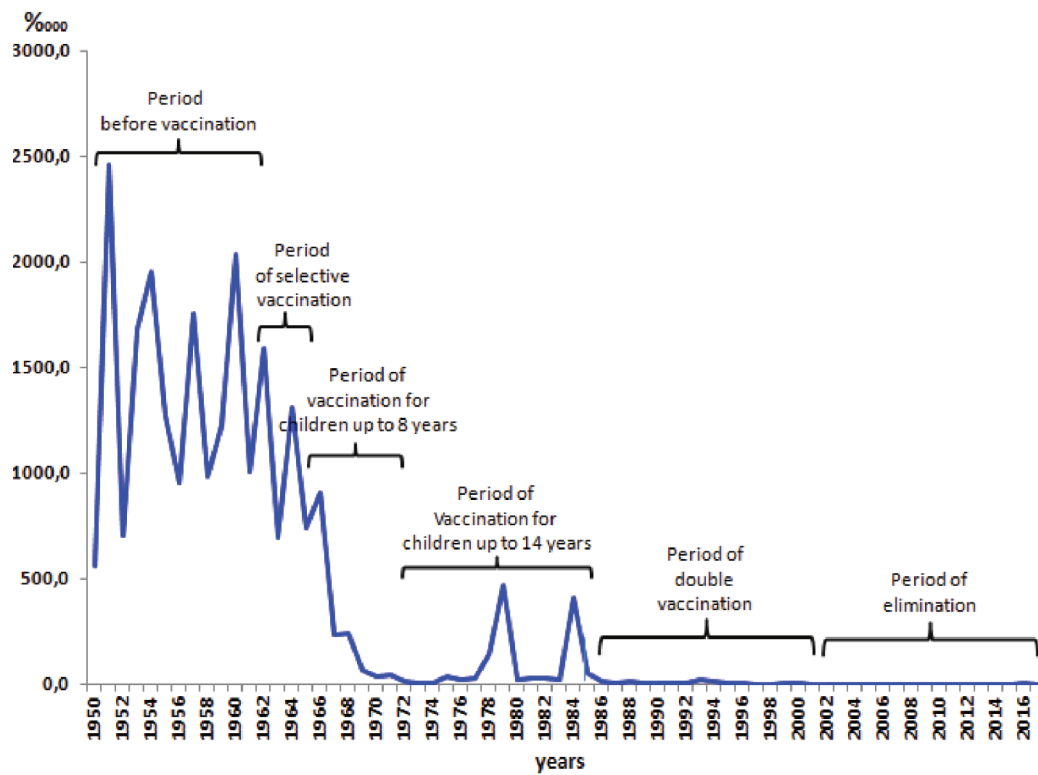
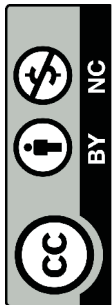




## CONTENT HIGHLIGHTS:

**Alla Golubkova *et al.***

Measles in the city. Main particularities of the epidemic process in different strategies for prevention and control of the situation in modern conditions



## SUMAR

## CONTENT

ARTICOLE DE CERCETARE	RESEARCH ARTICLES
<b>Tatiana Lozan</b> Aspectele medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenții din Republica Moldova: studiu epidemiologic	<b>Tatiana Lozan</b> 4 Medical-social aspects of primary headaches in adolescents in the Republic of Moldova: an epidemiological study
<b>Radu Bolun</b> Utilizarea <i>PROPHYflex perio</i> în tratamentul afecțiunilor periimplantare: studiu prospectiv, randomizat	<b>Radu Bolun</b> 14 <i>PROPHYflex perio</i> usage in treatment of peri-implant conditions: a prospective, randomized study
<b>Vasile Cirimpei</b> Repoziția apicală a joncțiunii mucogingivale prin intermediul procedurii de alungire coronară în scop proprotetic. Compararea dintre fenotipul parodontal gros și cel subțire	<b>Vasile Cirimpei</b> 23 The apical reposition of the mucous membrane junction through the coronary elongation process for proprosthetic purposes. Comparison between thick and thin periodontal phenotype
<b>Natalia Loghin-Oprea</b> Aprecierea satisfacției pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice conform chestionarului PSQ-III: studiu transversal	<b>Natalia Loghin-Oprea</b> 32 Satisfaction assessment of patient with idiopathic inflammatory myopathies according to the PSQ-III questionnaire: cross-sectional study
<b>Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc</b> Impactul calității controlului glicemic asupra sindromului de insuficiență pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip I: studiu de tip caz-control	<b>Natalia Porcereanu, Eugen Tcaciuc</b> 39 The impact of quality of glycemic control on exocrine pancreatic insufficiency syndrome in patients with type I diabetes mellitus: case-control study
<b>Irina Romanenko</b> Caracteristicile clinico-ecografice ale femeilor cu iminență de avort spontan și hematoame retrocororiale din regiunea Lugansk, Ucraina	<b>Irina Romanenko</b> 50 Clinical and echographic characteristics of women with threatened miscarriages and retrochorial hematomas in the Lugansk region, Ukraine
<b>Cristina Poștaru, Svetlana Melnic, Mihail Postnikov, Diana Uncuța</b> Prevalența anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale: studiu prospectiv, descriptiv	<b>Cristina Postaru, Svetlana Melnic, Mihail Postnikov, Diana Uncuta</b> 58 Prevalence of malocclusions in children with special needs: prospective, descriptive study
<b>Alla Golubkova, Tatiana Platonova, Olga Olshvang, Svetlana Smirnova, Svetlana Kovyazina, Angela Paraschiv</b> Rujeola în megapolis. Principalele particularități ale procesului epidemic în diferite strategii de prevenire și control al situației în condiții moderne	<b>Alla Golubkova, Tatiana Platonova, Olga Olshvang, Svetlana Smirnova, Svetlana Kovyazina, Angela Paraschiv</b> 68 Measles in the city. Main particularities of the epidemic process in different strategies for prevention and control of the situation in modern conditions
ARTICOLE DE SINTEZĂ	REVIEW ARTICLES
<b>Olga Epanciņeva, Natalia Ivaniuc, Yulia Borhalenco, Oleg Zharinov, Borys Todurov</b> Revascularizarea coronariană la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ischemică: articol de sinteză	<b>Olga Epanciņeva, Natalia Ivaniuc, Yulia Borhalenco, Oleg Zharinov, Borys Todurov</b> 75 Coronary revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction: review article

<p style="text-align: right;"><b>Natalia Belii</b></p> <p>Hipotermia incidentală perioperatorie în chirurgia pediatrică non cardiacă: prevalență, factori de risc, consecințe, management, prevenire</p>	84	<p><b>Natalia Belii</b></p> <p>Perioperative incidental hypothermia in paediatric non cardiac surgery: incidence, risk factors, consequences, management and prevention</p>
<p style="text-align: center;">IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ</p> <p style="text-align: center;"><b>Victor Botnaru, Doina Rusu, Eugenia Scutaru, Dumitru Chesov</b></p> <p>Expresii pulmonare multiple – marca unui pacient imunocompromis</p>	96	<p style="text-align: center;">IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE</p> <p style="text-align: center;"><b>Victor Botnaru, Doina Rusu, Eugenia Scutaru, Dumitru Chesov</b></p> <p>Multiple lung involvements – a landmark in immunocompromised patient</p>
<p style="text-align: center;">RECENZIE DE CARTE</p> <p style="text-align: center;"><b>Adrian Belii</b></p> <p>Politraumatism complicat cu Sindrom de Detresă Respiratorie Acută. Modelare experimentală și predictivă (monografie) Autor: Oleg Arnaut</p>	105	<p style="text-align: center;">BOOK REVIEW</p> <p style="text-align: center;"><b>Adrian Belii</b></p> <p>Polytrauma complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome. Experimental and predictive modeling (monograph). Author: Oleg Arnaut</p>
Ghidul autorului		Guidelines for authors
Scrisoare de însoțire		Cover letter
Declarația autorilor		Authorship statement

## Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

### Moldovan Journal of Health Sciences

Ediție bilingvă: română, engleză

#### Fondator:

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

#### Redactor-șef:

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

#### Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

Ana Covtun, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Iana Burmistr, redactor stilist de limbă engleză, netitular

Adresa redacției:

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

Bilingual edition: Romanian, English

#### Founder:

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

#### Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, university professor

#### Editorial staff:

Viorica Cazac, English redactor

Liviu Belii, Romanian redactor

Ana Covtun, English

redactor, freelancer

Iana Burmistr, English

redactor, freelancer

Address of Editorial Office:

office 407; Administrative building, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, 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 CSȘDT/CNAA nr. 169 din 21.12.2017)

Înregistrat IBN/IDSI la 16.11.2015



## Editorial board

#### HONORARY MEMBERS

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

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

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

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

**Bendelic Eugen**, PhD, university professor

**Bețiu Mircea**, PhD, associate professor

**Botnaru Victor**, PhD, university professor

**Braniște Tudor**, PhD, associate professor

**Cernețchi Olga**, PhD, university professor

**Chihai Jana**, PhD, associate professor

**Ciobanu Gheorghe**, PhD, university professor

**Ciolac Dumitru**, MD

**Ciubotaru 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

**Gramma Rodica**, PhD, MPH, associate professor

**Groppa Liliana**, PhD, university professor

**Groppa Stanislav**, PhD, university professor, academician of ASM

**Gudumac Valentin**, PhD, university professor

**Guțu 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)

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

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

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

**Varrassi Justino**, PhD, university professor, (Paolo Procacci Foundation Rome, Italy)

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

ARTICOL DE CERCETARE

## Aspectele medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenții din Republica Moldova: studiu epidemiologic

Tatiana Lozan\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul științific de neurologie funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 26.12.2018

Data acceptării spre publicare: 18.03.2019

Autor corespondent:

Tatiana Lozan, student-doctorand

Laboratorul științific de neurologie funcțională

Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

str. Korolenco, 2, Chișinău, Republica Moldova, MD-2028

e-mail: lozan.tatiana@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Medical-social aspects of primary headaches in adolescents in the Republic of Moldova: an epidemiological study

Tatiana Lozan\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific laboratory of functional neurology, Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 26.12.2018

Accepted for publication on: 18.03.2019

Corresponding author:

Tatiana Lozan, PhD student

Scientific laboratory of functional neurology

Institute of Neurology and Neurosurgery

2, Korolenco str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2028

e-mail: lozan.tatiana@gmail.com

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

Nu au fost studiate, deocamdată, aspectele medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenții din Republica Moldova.

### Ipoteza de cercetare

Există diferențe în prevalența cefaleelor primare în rândul adolescenților din Republica Moldova, în funcție de particularitățile medico-sociale ale persoanei. Aceste prevalențe ar putea fi diferite de cele raportate de alte țări.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Au fost estimate prevalențele cefaleelor primare (migrena și cefaleea de tip tensional) la adolescenții din Republica Moldova, în funcție de diferite categorii medico-sociale, precum și stabilite asocierile dintre ele.

### Rezumat

**Introducere.** Au fost studiate cefaleele primare la adolescenții din Republica Moldova. Cefaleea primară a fost abordată ca o problemă medico-socială. Au fost abordate aspectele clinico-epidemiologice și medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenți. Au fost analizate aspectele socio-demografice (mediul familial, activitatea extrașcolară), tulburările comorbide (comorbiditatea algică, tulburarea anxioasă, nivelul de stress, tulburările de somn), factorul ereditar și utilizarea medicamentelor.

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

The medical-social aspects of primary headaches have not been studied in adolescents in the Republic of Moldova.

### Research hypothesis

There are differences in the prevalence of primary headaches among adolescents in the Republic of Moldova, depending on the person's medical and social particularities. These prevalencies may be different from those reported by other countries.

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

The prevalence of primary headaches (migraine and tensional headache) was estimated in adolescents in the Republic of Moldova according to different medical-social categories, as well as established associations between them.

### Abstract

**Introduction.** Primary headaches were studied in adolescents in the Republic of Moldova. Primary headache was approached as a medical-social problem. Clinical-epidemiological and medical-social aspects of primary headache were studied. Socio-demographic aspects (family environment, extra-curricular activity), comorbid disorders (pain comorbidity, anxiety disorder, stress level, sleep disturbances), hereditary factor and using of medicines were analyzed.

**Material și metode.** Studiu epidemiologic. Unitatea de cercetare a fost copiii cu vârstă de 10-19 ani, elevi ai școlilor naționale din mediu urban și rural. Colectarea datelor primare s-a efectuat în baza unui chestionar standardizat. Au fost validate, procesate și analizate 3389 de chestionare. Analiza statistică a fost realizată cu softul SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 22.

**Rezultate.** Adolescenții, care locuiesc în familii complete (cu ambii părinți), suferă mai rar de cefalee (31,1%), comparativ cu cei, care locuiesc fie cu un singur părinte (45,2%), fie cu rudele apropiate sau persoane străine (47,1% și 51,3%, respectiv). În structura prevalenței cefaleelor primare, la adolescenții care practică activitatea extrașcolară, predomină migrena (MG, 23,7%), urmată de cefaleea de tip tensional (CTT, 11,9%). La vârstă de adolescență timpurie, prevalența MG este mai mare, comparativ cu prevalența CTT, în funcție de prezența activității extrașcolare (MG – 56,3% vs. CTT – 36,3%). La vârstă de adolescență tardivă, prevalența CTT devine mai mare (MG – 43,7% vs. CTT – 63,7%). Tulburările de somn au fost prezente într-o proporție egală la adolescenții suferinzi de ambele tipuri de cefalee. Din totalitatea adolescenților diagnosticați cu cefalee și care au menționat prezența cefaleei la rude, 554 (61,1%) au fost diagnosticați cu MG și 182 (47,4%) – cu CTT. Comorbiditatea algică a fost prezentă, mai frecvent, la adolescenții diagnosticați cu migrenă, comparativ cu cei diagnosticați cu cefalee de tip tensional (65,9% vs. 58,3%). Tulburarea anxioasă a fost constatată, mai frecvent, la adolescenții diagnosticați cu MG (54,6%), comparativ cu adolescenții diagnosticați cu CTT (46,3%). S-a constatat că stresul reprezintă un factor de risc pentru cefalee la adolescenți (OR=1,271; 95%CI=1,194 – 1,353, p<0,001). La rândul ei, cefaleea primară reprezintă un factor de risc pentru reducerea reușitei școlare (OR=1,134; 95%CI=1,000 – 1,285, p=0,049).

**Concluzii.** A fost stabilită interrelația dintre aspectele medico-sociale analizate și cefaleele primare, în general, precum și pentru fiecare tip în parte, în funcție de sex, grup de vârstă și mediul de reședință al adolescentului. Toate rezultatele obținute au fost analizate și prezentate prin comparare cu rezultatele studiilor epidemiologice similare din domeniu.

**Cuvinte cheie:** aspectele medico-sociale, adolescenți, migrenă, cefalee de tip tensional.

## Introducere

Potrivit lui Abu-Arafeh, Russel și coaut. (2013), cefaleea este cea mai frecventă cauză a adresării pentru consultație la medicul neurolog pediatru, pediatru și medicul de familie în rândurile adolescenților [1]. Potrivit lui Bellini și coaut. (2013), cefaleea ocupă locul doi dintre toate durerile, fiind surclasată doar de durerile abdominale [2]. Ruut Virtanen (2008) menționează că cefaleea de intensitate medie sau severă afectează considerabil calitatea vieții copiilor, reușita lor școlară și adaptarea socială [3]. Potrivit lui Moldovanu I. și coaut. (2003), 37% dintre copii la vârsta de 7 ani și, deja, 82% dintre copii la vârsta de 15 ani suferă, ocazional, de ce-

**Material and methods.** Current scientific research is an epidemiological study. The research unit were children aged 10-19 years, students from national schools in urban and rural areas. Primary data collection was based on a standardized questionnaire; 3389 of datasets were validated, processed and analyzed. The statistical analysis was performed with the SPSS Statistics for Windows version 22 software.

**Results.** Adolescents living in full families (with both parents) suffer less often from headache (31.1%) compared to those living with a single parent (45.2%) or without parents with close relatives or foreigners (47.1% vs. 51.3%). In the structure of the prevalence of primary headaches in adolescents, practicing extracurricular activity predominate MG (23.7% vs. 11.9% – TTH). Depending on the presence of extracurricular activity, at the age of early adolescence the prevalence of MG is higher compared to TTH prevalence (MG – 56.3% vs. TTH – 36.3%), and in the late adolescence TTH prevalence is higher (MG – 43.7% vs. TTH – 63.7%). Sleep disturbances were present in an equal proportion in adolescents with both types of headache. Of all adolescents diagnosed with headache, who noted the presence of headache in relatives, 554 (61.1%) were diagnosed with MG and 182 (47.4%) with TTH. Pain comorbidity was more common in adolescents diagnosed with MG compared to those diagnosed with TTH (65.9% vs. 58.3%). Anxiety disorder was established more frequently in adolescents diagnosed with MG (54.6%), compared with adolescents diagnosed with TTH (46.3%). The association between the stress level and the presence of headache in adolescents was established (OR=1.271; 95%CI=1.194 to 1.353, p<0.001). Primary headache could be considered as a risk factor for lower semester average mark and (OR=1.134; 95%CI=1.000 to 1.285, p=0.049).

**Conclusions.** Depending on gender, age group and adolescent residence environment, the interrelation between the analyzed medical-social aspects and primary headaches was established. All the results obtained are analyzed and represented by comparison with the results of similar epidemiological studies in the field.

**Key words:** medical-social aspects, adolescents, migraine, tension-type headache.

## Introduction

According to Abu-Arafeh, Russell and coauthors (2013), headache is the most common cause of referral for pediatric neurologist, pediatrician and family doctor among adolescents [1]. According to Bellini and coauthors (2013), headache by degree of spread, among all the pains, occupies the second place, being surpassed only by abdominal pain [2]. Ruut Virtanen (2008) mentions that moderate or severe intensity headache significantly affects children's quality of life, success in school, and social adaptation [3]. According to Moldovanu I. and coauthors (2003), 37% of children at the age of 7 years and already 82% of children at the age of 15 suffer occasion-



falee. De aceea, este important de a aprecia impactul acestei patologii asupra sănătății adolescenților, în vederea optimizării procesului diagnostic și terapeutic [4]. Până în prezent, aspectele medico-sociale ale cefaleelor primare la adolescenții din Republica Moldova rămân necunoscute. În cadrul a două studii-pilot epidemiologice, a fost relatată prevalența înaltă a cefaleelor primare, comparativ cu media mondială, ceea ce impune cercetarea impactului fenomenului asupra sănătății adolescenților [5, 10]. Din cauză că o perioadă îndelungată migrena și cefaleea de tip tensional au fost considerate patologii atribuite exclusiv vârstei adultului, cefaleele primare continuă să fie subdiagnosticate și netratate în mod corespunzător [4].

Elucidarea particularităților epidemiologice și medico-sociale ale cefaleelor primare în populația adolescentină din Republica Moldova va permite elaborarea și dezvoltarea unor politici de nivel național pentru a le optimiza diagnosticarea și a le spori calitatea asistenței medicale. În cercetarea actuală, au fost analizate aspectele medico-sociale (mediul familial, reușita școlară, activitatea extrașcolară, comorbiditatea algică, tulburările anxioase, tulburările de somn și factorul ereditar) ale cefaleelor primare, în general, și pentru fiecare formă nozologică în parte (migrenă și cefalee de tip tensional), în funcție de gen, vârstă (adolescența timpurie și tardivă) și mediu de reședință.

### Material și metode

Studiul realizat este de tip epidemiologic. Eșantionul a fost calculat pentru a obține indicatori cu marjă de eroare <5% ( $p < 0,05$ ) la nivel național. Studiul a fost realizat pe parcursul anului de studii 2015-2016, în semestrele I și II, cu evitarea perioadei examenelor, sesiunilor și evaluărilor semestriale. Eșantionul cercetat a reprezentat 3389 de adolescenți în vârstă 10-19 ani, fiind unul reprezentativ pentru populația adolescentină din Republica Moldova. Lotul de respondenți a fost stratificat după gen (băieți și fete), grupuri de vârstă – adolescență timpurie (10-14 ani) și adolescență tardivă (15-19 ani) și mediu de reședință (urban sau rural).

Studiul a fost realizat în clustere de mărimea unei clase medii de școală (30 de elevi). Numărul total de clustere a fost de 112. Clusterelor au fost selectate randomizat din lista instituțiilor de învățământ din zonele urbană și rurală. Luând în considerație variațiile probabile ale numărului de adolescenți în clase, au fost repartizate, inițial, 3600 de chestionare, dintre care, au fost validate 3389, ceea ce a și constituit volumul eșantionului de cercetare.

Datele primare au fost completate de către respondenți în cadrul unui chestionar standardizat, structurat, bazat pe criteriile ICHD-II (2004) și ICHD-III beta (2013). Chestionarul a fost compus din 7 capitole, cu un număr total de 56 de întrebări. Aspectele socio-demografice vizate au fost mediul familial și activitatea extrașcolară. Din aspectele medico-sociale, au fost analizate comorbiditatea algică, anxietatea generalizată, tulburările de somn, factorul ereditar, reușita școlară, utilizarea medicamentelor, nivelul de stress. Nivelul de stress al adolescenților a fost stabilit prin aplicarea *Feel Bad Scale* (FBS), care include 20 de întrebări. Chestionarul a fost el-

ally from headaches, and it is important to assess the impact of this pathology on adolescent health in order to optimize the diagnostic process and therapeutic treatment [4]. To date, the primary medical-social aspects of headache in adolescents in our country are unknown, and in two epidemiological pilot studies, the high prevalence of primary headaches compared to the world average has been reported, which requires research into the impact of this phenomenon on adolescent health [5, 10]. Due to the fact that migraine and TTH long time was considered adult pathologies, primary headaches in adolescents continue to be underdiagnosed and not properly treated [4].

The elucidation of the epidemiological and medical-social peculiarities of primary headaches in the adolescent population in the country will allow for the development of national policies to optimize diagnostic and enhance the quality of health care. In the current research, were analyzed the medical-social aspects (family environment, school success, extra-curricular activity, pain comorbidity, anxiety disorders, sleep disturbance, stress level and hereditary factor) of primary headaches in general and for each separate form (migraine and tensional headache) by gender, age group (early and late adolescence), and residence.

### Material and methods

Current research is an epidemiologically study. The sample size was built to obtain indicators with a margin of error of <5% ( $p < 0.05$ ) at national level. The current study was conducted during the 2015-2016 school year in the first and second semesters with the avoidance of exams, sessions and semester assessments. The sample for this research was composed of 3389 teenagers aged 10-19 years and is representative of the teenage population of the Republic of Moldova. The group of respondents was stratified by gender (boys and girls), age groups – early adolescence (10-14 years) and late adolescence (15-19 years) and the home residence (urban or rural).

This quantitative study was done in clusters and the size of a cluster was estimated as the size of an average school class (30 students), the total number of clusters consisted of 112. The clusters were randomly selected from the list of institutions in urban and rural areas. Taking into account the probable variations in the number of adolescents in the classes, 3600 questionnaires were originally distributed, out of which 3389 were validated, which constituted the volume of the research sample.

The primary data for the survey were collected using a standardized, structured questionnaire based on the ICHD-II (2004) and ICHD-III (2013) beta version, comprised of 7 chapters, with a total of 56 questions. The socio-demographic aspects, which have been analyzed, aim at the family environment and extra-curricular activity. The medical-social aspects that have been analyzed are pain comorbidity, generalized anxiety, sleep disturbance, hereditary factor, school success, drug use, stress levels. The adolescent stress level was established by applying the *Feel Bad Scale* (FBS), which includes 20

borat și aprobat de către grupul de lucru al Laboratorului științific de neurologie funcțională al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie. Ulterior, acesta a fost prezentat, discutat și aprobat la Consiliul Științific al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie.

Pe durata completării chestionarului, adolescenții au fost supravegheați de către persoane fără studii medicale. Prin această procedură, a fost exclusă influențarea răspunsurilor. La finele compartimentului „Date generale”, adolescenții au fost rugați să răspundă la înrebarea „*Ati avut în ultima jumătate de an durere de cap ce nu a fost legată de gripă, răceală sau de o rană/lovitură a capului?*”. Un răspuns negativ la această întrebare l-au dat 1903 respondenți, iar unul pozitiv – 1486. Chestionarele cu răspuns afirmativ au fost împărțite în 2 grupuri, conform diagnosticului: cel cu migrenă (MG) și cel cu cefalee de tip tensional (CTT). Total, au fost validate, procesate și analizate 3389 de chestionare.

Pentru identificarea asocierii dintre variabilele categorice, a fost aplicat testul  $\chi^2$ , iar pentru cele de tip continuu – a fost calculat coeficientul de corelație Pearson. Calitatea de factor de risc a unor parametri studiați fost exprimată prin rația Odds (OR). Analiza multivariată prin regresie logistică a fost aplicată pentru determinarea contribuției variabilelor dichotomice independente la apariția fenomenului de cefalee, în general, și pentru fiecare tip în parte (migrenă sau cefalee de tip tensional). Analiza statistică a fost realizată cu softul SPSS, versiunea 22 pentru Windows.

## Rezultate

### Mediul familial

Adolescenții care locuiesc în familii complete (cu ambii părinți) mai rar suferă de cefalee (31,1%), comparativ cu cei care locuiesc fie cu un singur părinte (45,2%), fie fără părinți sau cu rude apropiate sau persoane străine (47,1% și 51,3%, respectiv). Copiii care locuiesc cu ambii părinți, au o prevalență semnificativ mai redusă a MG și CTT, comparativ cu cei care provin din familii incomplete. Copiii care locuiesc fie cu un singur părinte, fie cu rude apropiate sau cu persoane străine, mai frecvent suferă de MG, decât de CTT. Nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă a prevalenței cefaleelor primare în varianta familiei incomplete în funcție de sex, grup de vârstă sau mediu de reședință.

### Activitatea extrașcolară

Acest compartiment a fost dedicat analizei modificărilor prevalenței generale și specifice ale cefaleelor primare la adolescenți, în funcție de prezența activității extrașcolare, de tipul activității extrașcolare (fizică, intelectuală, arte, mixtă) și duratei ei.

Din totalitatea adolescenților incluși în cercetare, 720 (21,2%) au declarat lipsa activității extrașcolare, iar 2669 (78,8%) de persoane – prezența ei. În structura activității extrașcolare predomină activitatea intelectuală (ore suplimentare la obiecte de profil real) – 919 (27,1%), urmată de activitatea fizică – 895 (26,4%) de persoane, activitatea mixtă – 588 (17,4%) de persoane și arte – 267 (7,9%) de persoane.

În structura prevalenței cefaleelor primare, la adolescenții

questions. The questionnaire was developed and approved by the working group of researchers from the Scientific laboratory of functional neurology, Institute of Neurology and Neurosurgery, and subsequently presented, discussed and approved at the Scientific Council of the Institute of Neurology and Neurosurgery.

At the time the students completed the self-administered questionnaire, they were supervised by the people who are not specialists in medicine. This procedure has ruled out the induction of answers. At the end of the “General data” section, adolescents were asked to answer “Have you had at the last 6 month headache, that was not related to flu, cold or a head trauma?” A negative answer was given by 1903 responders. Yes-affirmative questionnaires (n=1486) were divided into two groups: migraine (MG) and tensional headache (TTH), according to established diagnosis. Total number of 3389 questionnaires were validated, processed and analyzed.

The  $\chi^2$ -test was applied for examining associations between the category variables. A Pearson correlation coefficient was calculated to establish associations between the continuous variables. Potentially risk factors were expressed by Odds ratio (OR). Multivariate analysis by logistic regression was applied to determine the contribution of independent dichotomous variables to the occurrence of headache phenomenon in general and for each type. The statistical analysis was performed by applying SPSS Statistics for Windows version 22.

## Results

### Family environment

Adolescents living in complete families (with both parents) rarely suffer from headaches (31.1%), compared to those living with a parent (45.2%) or without parents, close relatives or foreigners (47.1% vs. 51.3%). Depending on the type of headache, among children diagnosed with MG and TTH, those living with both parents have lower prevalence values than those from incomplete families, the difference being statistically significant. Depending on family composition, children who live with a parent, without parents with close relatives or without parents with aliens, are more likely to suffer from MG than TTH. There was no statistically significant difference in the prevalence of primary headaches after the incomplete family variant by gender, age group and residence area.

### Extra-curricular activity

This compartment was dedicated to the analysis of the general and specific prevalence of primary headaches in adolescents, depending on the presence of extracurricular activities, the type of extracurricular activities (physical, intellectual, arts, mixed) and its duration in hours.

Of all adolescents included in the research, 720 (21.2%) declared the lack of extra-curricular activity and 2669 persons (78.8%) – its presence. In the structure of extracurricular activity, is dominated by 919 (27.1%), followed by physical activity – 895 (26.4%), mixed activity – 588 (17.4%), and arts 267 (7.9%).

In the structure of the prevalence of primary headaches in adolescents with extracurricular activity predominated mi-



încadrați în activitatea extrașcolară predomină migrena (23,7%), urmată de CTT (11,9%), diferența fiind statistic semnificativă.

Analiza prin regresie logistică multiplă a interrelației dintre tipul de cefalee primară și tipul de activitate extrașcolară, durata activităților, numărul orelor consacrate activităților extrașcolare în funcție de gen, vârstă și mediu de reședință este prezentată în Tabelul 1.

**Tabelul 1.** Regresia logistică multiplă pentru o serie de parametri studiați.

**Table 1.** Multiple logistic regression for a number of studied parameters.

Parametri / parameters	B	S.E.	Wald	Sig.	OR (95CI)
Sexul / gender	-0,205	0,131	2,453	0,117	0,814 (0,630 - 1,053)
Vârsta / age	0,055	0,029	3,710	0,054	1,057 (0,999 - 1,118)
Mediul de reședință / residence	0,189	0,135	1,961	0,161	1,208 (0,927 - 1,573)
Tipul AEȘ / type of ECA	-0,019	0,077	0,064	0,800	0,981 (0,844 - 1,140)
AEȘ (durată și număr) / ECA (duration and number)	-0,046	0,033	1,967	0,161	0,955 (0,895 - 1,019)
Constanta / constant	-1,896	0,546	12,040	0,001	0,150

*Notă:* Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B; S.E. – eroarea standard; Wald – statistica Wald; Sig. – pragul de semnificație (p); OR – valorile odds ratio, 95CI – interval de încredere de 95% a mediei; AEȘ – activitatea extrașcolară a adolescenților.

*Note:* Constant – the value of the constant of the equation; B – coefficients B; S.E. – standard error, Wald – Wald statistics; Sig. – significance threshold (p); OR – odds ratio, 95CI – confidence interval of 95% of the mean; ECA – extra-curricular activity of adolescents.

#### Factorul ereditar

Din totalitatea adolescenților diagnosticați cu cefalee și care au menționat prezența cefaleei la rude, 554 (61,1%) au fost diagnosticați cu migrenă și 182 (47,4%) – cu cefalee de tip tensional, diferența fiind statistic semnificativă ( $\chi^2=20,614$ ,  $p<0,001$ ). Prevalența migrenei a fost crescută în cazul prezenței cefaleei la rude, spre deosebire de cefaleea de tip tensional, a manifestat mai puțin asocierea cu factorul ereditar. Valorile prevalenței ambelor tipuri de cefalee primară au corelat mai strâns cu prezența cefaleei la mamă, comparativ cu alte rude, gradul de asociere fiind mai strâns în cazul migrenei. Asocierea dintre prezența cefaleei la alte rude decât mama și tipul cefaleei la adolescenți a fost statistic nesemnificativă ( $\chi^2=8,987$ ,  $p=0,110$ ). În cazul în care ambii părinți suferă de cefalee, corelația este mai puternică cu cefaleea de tip tensional.

#### Utilizarea medicamentelor

Mai mult de 2/3 dintre adolescenții diagnosticați cu migrenă sau cefalee de tip tensional utilizează medicamente pentru cuparea cefaleei. Adolescenții diagnosticați cu MG utilizează mai frecvent medicamente în timpul accesului cefalalgic, comparativ cu adolescenții diagnosticați cu CTT ( $\chi^2=19,145$ ,  $p<0,001$ ). În majoritatea cazurilor, pentru calmarea durerii, în ambele tipuri de cefalee primară a fost administrat un singur medicament (MG – 76,4% și CTT – 74,6% din cazuri). Utilizarea a 2 sau mai multe medicamente a fost mai frecventă la adolescenții diagnosticați cu CTT ( $\chi^2=3,913$ ,  $p=0,141$ ). Majoritatea adolescenților au luat medicamente pentru stoparea cefaleei de intensitate severă (49,8%) și insuportabilă (34,7%). În cazul cefaleei de intensitate ușoară și medie, tratamentul medicamentos abortiv a fost aplicat de, respectiv, 12,1% și 13,7% dintre adolescenți. Nu a fost constatată o diferență sta-

graine (23.7% vs. 11.9% – TTH), the difference being statistically significant.

The analysis, using the multiple logistic regression, of the interrelation between the type of primary headache and the type of extra-curricular activity, the amount of activities, the number of hours devoted to extracurricular activities by gender, age and the residence area, is presented in Table 1.

#### The hereditary factor

Of all adolescents diagnosed with headaches, who noted the presence of headache in relatives, 554 (61.1%) were diagnosed with MG and 182 (47.4%) with TTH, the difference being statistically significant ( $\chi^2=20.614$ ,  $p<0.001$ ). The current study has highlighted that migraine prevalence values increase in the presence of headache in relatives, unlike tension-type headache, which exhibits such association with the hereditary factor in a moderate intensity. The prevalence values of both primary headaches have a higher correlation with maternal headache compared to other relatives, this association being stronger in the case of migraine. The association between the presence of headache in relatives other than mother and type of headache in adolescents is statistically insignificant ( $\chi^2=8.987$ ,  $p=0.110$ ). When both parents suffer from headaches, the correlation is stronger with tension headache.

#### Use of medicines

More than 2/3 of adolescents diagnosed with migraine or tensional headache use medications to treat headache. Adolescents diagnosed with MG use medications more frequently during headache than adolescents diagnosed with TTH ( $\chi^2=19.145$ ,  $p<0.001$ ). In most cases, single medication (MG – 76.4% and TTH – 74.6%) is consumed in both types of primary headache. The use of 2 or more drugs is more common in adolescents diagnosed with TTH ( $\chi^2=3.913$ ,  $p=0.141$ ). Most adolescents consume drugs to stop severe headache (49.8%) and unbearable (34.7%). In the case of headache of mild and moderate intensity, drug treatment is applied by 12.1% and 13.7% of adolescents, respectively. There was no statistically significant difference in the use of drugs by gender, age group or residence area.

tistic semnificativă în utilizarea medicamentelor în funcție de sex, grup de vârstă sau mediu de reședință.

#### *Comorbiditatea algică*

Comorbiditatea algică a fost mai frecvent prezentă la adolescenții diagnosticați cu MG, comparativ cu cei diagnosticați cu CTT (65,9% vs. 58,3%,  $\chi^2=86,613$ ,  $p<0,001$ ). În funcție de gen, evidențiem o intensitate mai înaltă a fenomenului în rândul fetelor, comparativ cu băieții (66,3% vs. 43,8%,  $\chi^2=98,863$ ,  $p<0,001$ ). La adolescenții diagnosticați cu migrenă, prevalența stărilor comorbide a fost mai mare la fete, comparativ cu băieții (72,8% vs. 52,8%,  $\chi^2=36,291$ ,  $p<0,001$ ). În cazul adolescenților diagnosticați cu CTT, la fel, băieții suferă mai rar, comparativ cu fetele, de algiu cu localizare extracraniană (49,9% vs. 68,6%,  $\chi^2=25,102$ ,  $p<0,001$ ). Adolescenții diagnosticați cu MG, cel mai frecvent, au raportat durere abdominală (73,1%), dursalgie fără precizare (72,8%) și durere lombară (72%). Adolescenții cu CTT, cel mai frecvent, au menționat dureri în zona cervicală (36,6%), dureri în regiunea feței (32%) și dureri în regiunea pieptului (31,7%). În rândul fetelor, durerea extracraniană, cel mai frecvent, a fost localizată în regiunea cervicală (81,2%), abdomen (75%) și regiunea lombară (74%). La băieți, comorbiditatea algică a fost, mai frecvent, localizată în zona pieptului (33,8%), în regiunea feței (32,9%) și spatelui (30,7%).

#### *Anxietatea generalizată*

Tulburarea anxioasă a fost constatată, mai frecvent, la adolescenții diagnosticați cu migrenă (54,6%), comparativ cu adolescenții diagnosticați cu cefalee de tip tensional (46,3%), diferența fiind statistic semnificativă ( $\chi^2=7,488$ ,  $p=0,001$ ). La vârsta de adolescență precoce, anxietatea generalizată este prezentă, mai frecvent, la adolescenții diagnosticați cu MG (53,5%), comparativ cu cei afectați de CTT (47,6%). La vârsta de adolescență tardivă, anxietatea este mai mult caracteristică persoanelor cu CTT, comparativ cu cele cu MG (52,4% vs. 46,5%,  $\chi^2=3,895$ ,  $p=0,048$ ). Fetele adolescente suferă mai frecvent de anxietate, comparativ cu băieții. În cazul adolescentelor diagnosticate cu MG, tulburările anxioase sunt prezente mai frecvent, comparativ cu adolescentele cu CTT (65,6% vs. 60,2%). În cazul băieților, tulburările anxioase sunt mai mult caracteristice adolescenților cu CTT, comparativ cu adolescenții cu MG (39,8% vs. 34,4%). Diferențele în frecvența de manifestare a anxietății în funcție de gen și diagnostic nu sunt statistic semnificative ( $p=0,068$ ).

#### *Tulburările de somn*

Tulburările de somn au fost prezente într-o proporție egală la adolescenții cu ambele tipuri de cefalee, diferența statistică între prevalența acestora în MG (57,9%) și CTT (53,7%) fiind nesemnificativă. Regresia logistică multiplă pentru tulburările de somn, gen, vârstă, mediu de reședință, în funcție de diagnostic, este prezentată în Tabelul 2.

#### *Factorul de stress și reușita școlară*

În acest subcapitol, ne-am propus să studiem nivelul de stress în rândul adolescenților, propunându-le să descrie circumstanțele, care le provoacă senzația/starea de rău, nervozitate sau îngrijorare. Calcularea scorului total și scorului

#### *Pain comorbidity*

Pain comorbidity was more frequently present in adolescents diagnosed with MG as compared to those diagnosed with TTH (65.9% vs. 58.3%,  $\chi^2=86.613$ ,  $p<0.001$ ). Depending on gender, we highlight a higher intensity of the phenomenon among girls compared to boys (66.3% vs. 43.8%,  $\chi^2=98.863$ ,  $p<0.001$ ). In adolescents diagnosed with migraine, the prevalence of comorbid states was higher in girls compared to boys (72.8% vs. 52.8%,  $\chi^2=36.291$ ,  $p<0.001$ ). In the case of adolescents diagnosed with TTH, boys suffer less rarely from extra cranial pain compared with girls (49.9% vs. 68.6%,  $\chi^2=25.102$ ,  $p<0.001$ ). Adolescents diagnosed with MG most frequently reported abdominal pain (73.1%), diffuse back pain (72.8%) and low back pain (72%), and adolescents with TTH most commonly reported pain in the cervical area (36.6%), facial pain (32%) and chest pain (31.7%). In girls, extra cranial pain was most commonly found in the cervical region (81.2%), the abdomen (75%) and the lumbar region (74%). In boys, the comorbidity of the pain was more frequently located in the chest area (33.8%), the face region (32.9%) and the back (30.7%).

#### *Anxiety disorder*

Anxiety disorder was found more frequently in adolescents diagnosed with migraine (54.6%), compared with adolescents diagnosed with tension-type headache (46.3%), the difference being statistically significant ( $\chi^2=7.488$ ,  $p=0.001$ ). At the early adolescence age, generalized anxiety is more common in adolescents diagnosed with MG (53.5%) than those affected by TTH (47.6%), but at late adolescent age anxiety is more characteristic for TTH, compared with MG (52.4% vs. 46.5%,  $\chi^2=3.895$ ,  $p=0.048$ ). Adolescent girls suffer more frequently from anxiety than boys. In adolescents diagnosed with MG, anxiety disorders are more common compared with adolescents with TTH (65.6% vs. 60.2%), in boys anxiety disorders are more characteristic of adolescents with TTH compared to adolescents with MG (39.8% vs. 34.4%). Differences in the frequency of anxiety manifestation, in terms of sex and diagnosis, are not statistically significant ( $p=0.068$ ).

#### *Sleep disorders*

Sleep disturbances were present in an equal proportion to adolescents with both types of headache, the statistical difference between their prevalence in MG (57.9%) and CTT (53.7%) was insignificant. The multiple logistical regression for sleep disorders, sex, age, residence area according to diagnosis are shown in Table 2.

#### *Stress factor and academic success*

In this subchapter we intend to study the level of stress among adolescents, proposing them to describe the circumstances that cause their sensation/malaise, nervousness or worry. The calculation of the total score and the average score of the stress was based on the score assigned to the response variation in each item: never – 1 point, very rare – 2 points, sometimes – 3 points, frequently – 4 points, and permanent – 5 points. As a result of multiple logistic regression analysis, the

**Tabelul 2.** Regresia logistică multiplă pentru tulburările de somn, sex, vârstă, mediul de reședință, migrenă și cefaleea de tip tensional.

**Table 2.** Multiple logistical regression for sleep disorders, sex, age, habitual residence, migraine, and tensional headache.

Parametri / parameters	B	S.E.	Wald	Sig.	OR (95CI)
Sexul / gender	-0,197	0,133	2,209	0,137	0,821 (0,633 – 1,065)
Vârsta / age	0,053	0,029	3,256	0,071	1,055 (0,995 – 1,117)
Rural vs. urban	0,194	0,138	1,975	0,160	1,214 (0,926 – 1,591)
Adormire dificilă / difficulty falling asleep	-0,259	0,133	3,801	0,051	0,772 (0,595 – 1,001)
Somn superficial / superficial sleep	0,010	0,279	0,001	0,972	1,010 (0,584 – 1,745)
Treziri frecvente / frequent awakening	-0,099	0,151	0,427	0,513	0,906 (0,674 – 1,218)
Vise frecvente / dreams frequent	0,112	0,195	0,327	0,567	1,118 (0,763 – 1,640)
Vise urâte / bad dreams	0,134	0,178	0,571	0,450	1,144 (0,807 – 1,622)
Coșmaruri / nightmares	-0,265	0,243	1,191	0,275	0,767 (0,477 – 1,235)
Trezire dificilă / difficult awakening	0,098	0,128	0,593	0,441	1,103 (0,859 – 1,416)
Trezirea devreme / early awakening	0,102	0,190	0,286	0,593	1,107 (0,763 – 1,606)
Constanta / constant	-1,771	0,565	9,835	0,001	0,170

*Notă:* Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B; S.E. – eroarea standard; Wald – statistica Wald; Sig. – pragul de semnificație (p); OR – valorile odds ratio; 95CI – interval de încredere de 95% a mediei.

*Note:* Constant – the value of the constant of the equation; B – coefficients B; S.E. – standard error; Wald – Wald statistics; Sig. – significance threshold (p); OR – odds ratio; 95CI – confidence interval of 95% of the mean.

**Tabelul 3.** Regresia logistică multiplă pentru FBS, MNS, cefaleea primară.

**Table 3.** Multiple logistical regression for FBS, HYAG, and primary headache.

Parametri / parameters	B	S.E.	Wald	Sig.	OR (95CI)
Sexul / gender	0,868	0,104	69,927	0,000	2,382 (1,944 – 2,920)
Mediu de reședință / residence	-0,740	0,113	43,011	0,000	0,477 (0,382 – 0,595)
Vârsta / age	0,147	0,023	39,547	0,000	1,159 (1,107 – 1,213)
MNS / HYAG	0,126	0,064	3,862	0,049	1,134 (1,000 – 1,285)
Scor FBS total / total FBS score	0,240	0,032	56,485	0,000	1,271 (1,194 – 1,353)
Constanta / constant	-4,880	0,677	51,894	0,000	0,008

*Notă:* Constanta – valoarea constantei ecuației; B – coeficienții B; S.E. – eroarea standard; Wald – statistica Wald; Sig. – pragul de semnificație (p); OR – valorile odds ratio; 95CI – interval de încredere de 95% a mediei; MNS – media semestrială a notelor; FBS total – scorul total al *Feel Bad Scale*.

*Note:* Constant – the value of the constant of the equation; B – coefficients B; S.E. – standard error; Wald – Wald statistics; Sig. – significance threshold (p); OR – odds ratio; 95CI – confidence interval of 95% of the mean; MNS – half-year average of grades; Total FBS – total score of *Feel Bad Scale*.

mediu al gradului de stress a fost bazată pe punctajul atribuit variantei de răspuns din fiecare item: niciodată – 1 punct, foarte rar – 2 puncte, uneori – 3 puncte, frecvent – 4 puncte, permanent – 5 puncte. În rezultatul analizei prin regresie logistică multiplă, a fost stabilită interrelația dintre scorul total *Feel Bad Scale* (FBS) și prezența cefaleei la adolescenți. Asocierea a fost mai puternică în rândul fetelor și la adolescenții de ambele sexe din mediul urban. În cazul mediei semestriale a notelor (MNS), a fost constatat un grad nesemnificativ de asociere cu cefaleea primară. Regresia logistică multiplă pentru FBS, MNS și cefaleea primară este prezentată în Tabelul 3.

## Discuții

Potrivit studiilor realizate de Bellini B. și coaut. (2013), Foidelli T. și coaut. (2018), adolescenții din familiile complete suferă mai rar de cefaleele primare, comparativ cu cei din familiile incomplete, iar intensitatea durerii la primii este mai mică [2, 6]. Schimbările în statutul familial (divorțul și sepa-

relationship between the total score of *Feel Bad Scale* (FBS) and the presence of headache in adolescents was established, this being stronger among girls and adolescents of both genders in urban areas. For average score at the end of school semester (MNS) and primary headache, the relationship was also the same, but less statistically significant compared to the total FBS score. The multiple logistic regression for FBS, MNS, and primary headache is shown in Table 3.

## Discussion

According to studies by Bellini B. and coauthors (2013), Foidelli T. and coauthors (2018), adolescents in complete families suffer less often from primary headaches compared to those in incomplete families and the intensity of pain in them is lower [2, 6]. Changes in family status (divorce and segregation), hostile relationships between parents, according to Virtanen R. and coauthors (2008), and Howard J and coauthors (2016) are well known as the major negative impact factors



rarea părinților), relațiile ostile dintre părinți, potrivit lui Virtanen R. și coaut. (2008) și lui Howard J. și coaut. (2016), sunt binecunoscute ca fiind factori cu impact negativ major, care influențează starea sănătății copiilor și provoacă apariția diferitor maladii, inclusiv a cefaleelor [3, 7]. Într-un studiu, citat de Virtanen R. și coaut. (2008), care a fost realizat de Mortimer și coaut. (1992), în care au participat 2475 de adolescenți, s-a constatat că la copiii cu părinții divorțați, prevalența CTT este mai mare, comparativ cu prevalența MG (19,5% vs. 16,5%) [3].

Potrivit lui Kobor J. și coaut. (2013), Krogh A. și coaut. (2015), forma cronică a cefaleelor primare este raportată, mai frecvent, la adolescenții, părinții cărora sunt divorțați [8, 9]. Datele studiului actual relatează concluzii analogice, unde familia completă prezintă un factor de protecție pentru apariția cefaleelor primare.

Până la momentul actual, există un număr relativ mic de cercetări referitoare la interrelația dintre migrenă sau cefaleea de tip tensional la adolescenți și tipul activității extrașcolare. Cu toate acestea, Bellini B. și coaut. (2013), Foiadelli T. și coaut. (2018), ca și prezentul studiu, evidențiază activitatea fizică ca factor de protecție, iar surmenajul, în special, ca urmare a activității intelectuale – drept factor care provoacă creșterea prevalenței cefaleelor primare [2, 6].

Interdependența factorului ereditar și cefaleelor primare este menționată în numeroase studii din domeniu. Ipoteza că cefaleea, în special, migrena, este o maladie ereditară, a apărut în anul 1990. Unele cercetări epidemiologice, realizate de Virtanen R. și coaut. (2008), Abu-Arafah I. și coaut. (2013), demonstrează o creștere a prevalenței migrenei până la 56,6% la adolescenții, rudele cărora suferă de cefalee [1, 3]. Alte cercetări menționează faptul că, în cazul când cefaleea este prezentă numai la un părinte, prevalența generală a cefaleelor la adolescenți constituie circa 85%, iar când suferă ambii, ea crește până la 98% [7]. În cazul cefaleei de tip tensional, studiile referitoare la tipul transmiterii ereditare nu au fost informative [1]. Asocierea puternică dintre valorile prevalenței și prezenței cefaleei la unul sau ambii părinți este atribuită, în special, migrenei. Studiul prezent a scos în evidență faptul că valorile prevalenței migrenei cresc în cazul prezenței cefaleei la rude, spre deosebire de cefalea de tip tensional, care manifestă o asemenea asociere cu factorul ereditar de o intensitate mai moderată.

Potrivit datelor lui Bellini B. (2013) și Foiadelli T. (2015), 69,15% dintre adolescenți utilizează medicamente pentru tratamentul abortiv al episoadelor de cefalee. În cazul cefaleei de intensitate moderată sau severă, rata tratamentului abortiv este de 57,2%, iar în cazul cefaleei de intensitate severă sau insuportabilă – între 37% și 56% [2, 6]. Potrivit cercetării actuale, majoritatea adolescenților consumă medicamente pentru stoparea cefaleei de intensitate severă (49,8%) și insuportabilă (34,7%). În cazul cefaleei de intensitate ușoară și medie, tratamentul medicamentos abortiv este aplicat în 12,1% și 13,7% dintre cazuri, respectiv. Nu a fost constatată vreo diferență statistic semnificativă în utilizarea medicamentelor în funcție de gen, grup de vârstă sau mediu de reședință.

Comorbiditățile algice cu localizare diversă sunt asociate frecvent cefaleei. Copiii care suferă de dureri de cap, în spe-

afecting the health of children and causes various illnesses, including headaches [3, 7]. In a study, mentioned in Virtanen V. and coauthors (2008), which was conducted by Mortimer *et al.* in 1992 and in which 2475 adolescents participated, it was found that in children with divorced parents, the prevalence of TTH (19.5%) is higher compared to the prevalence of MG (16.5%) [3].

According to Kobor J. and coauthors (2013), Krogh A. and coauthors (2015), the chronic form of primary headaches is reported more frequently in adolescents whose parents are [8, 9]. The data of the current study reports analogous conclusions, by which the complete family presents a protective factor for the appearance of primary headaches. To date, there is a relatively small number of researches on the interrelation between migraine or tension-type headache in adolescents with the type of extracurricular activities. However, Bellini B. and coauthors (2013), and Foiadelli T. and coauthors (2018), as well as the present study, highlight physical activity as a protective factor and the oversight, in particular, of intellectual activity – as a factor, which causes an increase in the prevalence of primary headaches [2, 6].

The interdependence of the hereditary factor and the primary headache is mentioned in numerous studies in the field. The hypothesis that headache, especially migraine, is a hereditary disease appeared in 1990. Some epidemiological research conducted by Virtanen R. *et al.* (2008), Abu-Arafah I. and coauthors (2013) shows an increase in the prevalence of migraine to 56.6% in adolescents whose relatives suffer from headache [1, 3]. Other research mentions that if headache is present in only one parent, the general prevalence of headache in adolescents is about 85%, and when both suffer it increases to 98% [7]. In the case of tension-type headache, the studies on the type of hereditary transmission were not informative [1]. The strong association between the values of the prevalence and the presence of headache in one or both parents is mainly attributed to migraine. The current study has highlighted that migraine prevalence values increase in the presence of headache in relatives, unlike tension-type headache, which exhibits such association with the hereditary factor in a moderate intensity.

According to Bellini B. (2013) and Foiadelli T. (2015), 69.15% of adolescents use drugs to treat headache episodes. In headache of moderate or severe intensity, the rate of abortive treatment is 57.2%, and in the case of severe or unbearable headache between 37% and 56% [2, 6]. According to current research, most adolescents use drugs to stop severe headache (49.8%) and unbearable (34.7%). In the case of headache of mild and moderate intensity, abortive drug treatment is applied by 12.1% and 13.7% of adolescents, respectively. The statistically significant difference in the use of drugs by gender, age group or residence environment was not found.

Pain comorbidities with diverse localization are commonly associated with headache. According to numerous research, adolescents suffering from headaches, especially migraine, more often accuse different pains, other than headaches, compared to those who do not suffer from [1]. Girl adolescents

cial, de migrenă, mult mai frecvent acuză diverse dureri, altele decât cefalalgia [1]. La adolescente se observă mai frecvent comorbiditatea algică, care se agravează odată cu înaintarea în vârstă [2]. În unele studii epidemiologice, realizate în Danemarca, Suedia și Finlanda, a fost observată o creștere a prevalenței durerilor cu diferită localizare la adolescenții cu migrenă. Conform datelor obținute, prevalența durerilor lombare la copiii migrenoși este de 69,5%, comparativ cu 56,3% – la cei non migrenoși [3]. Într-un alt studiu, realizat de Fichtel și Larsson (2002), citat în lucrarea lui Abu-Arafeh I. și coaut. (2013), prevalența durerilor lombare, comorbide cefaleei, a constituit 32% [1]. Alte dureri, frecvent comorbide cefaleei, sunt: durerea musculară – 32%, durerea abdominală – 25%, artralgia – 23%, otalgia – 7%, durerea dentară – 4%. O treime din adolescenții incluși în cercetare au menționat, cel puțin, două zone algice cu altă localizare decât durerea de cap.

Analiza comparativă a factorilor comorbizi psihologici la adolescenții cu și fără cefalee, demonstrează prezența diferitor dereglări psihologice la ei și la membrii familiilor lor. Anxietatea și depresia sunt factori favorizanți în apariția cefaleelor [1, 3]. În același timp, episoadele frecvente de cefalee de intensitate moderată sau severă, durererile de cap persistente, provoacă anxietate și depresie la adolescenți [1]. Datele cercetărilor similare menționează prezența anxietății la 68,8% din copii diagnosticați cu CTT și la 56,3% din cei cu MG. Potrivit datelor obținute în cadrul studiului actual, frecvența manifestării anxietății, în funcție de diagnostic, este corelată cu vârsta adolescentului. În studiul actual, a fost stabilită interrelația puternică dintre anxietatea generalizată, prezența cefaleei și intensitatea durerilor de cap, aceasta fiind mai evidentă în cazul fetelor.

Existența interdependenței dintre tulburările de somn și cefaleea primară este binecunoscută și punctată în cercetările epidemiologice [2, 3]. Tulburările de somn sunt, mai frecvent, asociate cu migrena decât cu cefaleea de tip tensional, fapt constatat și în cercetarea actuală, deși diferența dată nu a fost una semnificativă [6]. Deocamdată, nu există studii epidemiologice care ar avea drept scop al cercetării identificarea asocierilor dintre tulburările de somn și cefaleele primare la adolescenți și copii [2].

## Concluzii

- 1) Adolescenții care locuiesc în familii complete suferă mai rar de cefalee, comparativ cu cei care locuiesc cu un singur părinte, fără părinți, cu rude apropiate sau cu persoane străine.
- 2) În structura prevalenței cefaleelor primare la adolescenții care practică activitate extrașcolară, predomină migrena.
- 3) Tulburările de somn au fost prezente într-o proporție egală la adolescenții cu ambele tipuri de cefalee.
- 4) Majoritatea adolescenților cu migrenă au menționat prezența cefaleei și la rude.
- 5) Comorbiditatea algică a fost, mai frecvent, prezentă la adolescenții diagnosticați cu migrenă decât cu cefalee de tip tensional. Comorbiditatea algică a fost mai frecventă în rândul fetelor.
- 6) Tulburarea anxioasă a fost constatată, mai frecvent, la

is more commonly has pain comorbidities, which aggravates with age [2]. In some epidemiological studies in Denmark, Sweden and Finland, there was an increase in the prevalence of pain with a different location in MG adolescents compared to those without. According to the data obtained, the prevalence of lumbar pain in migraine adolescents is 69.5%, compared with 56.3% in non-migraine ones [3]. In another study by Fichtel and Larsson (2002), described by Abu-Arafeh I. and coauthors (2013), the prevalence of lumbar pain, comorbid headache, accounted for 32% [1]. Other common comorbid pains are muscle pain – 32%, abdominal pain – 25%, arthralgia – 23%, earache – 7%, dental pain – 4%. One third of adolescents enrolled in the research mentioned at least two pain areas with a different location than headache.

The comparative analysis of psychological comorbid factors in adolescents, with and without headache, demonstrates the presence of different psychological disorders in them and members of their families. Anxiety and depression are factors favoring headache [1, 3]. At the same time, frequent headache episodes with moderate or severe intensity, persistent headaches, cause anxiety and depression in adolescents [1]. Similar research data mention the presence of anxiety in 68.8% adolescents diagnosed with TTH and 56.3% in those with MG. According to the data obtained in the current study, the frequency of anxiety-related diagnosis is correlated with the age of the adolescent. In the current study, the strong interrelation between generalized anxiety and the headache intensity was established, and this is more pronounced in the case of girls.

The existence of interdependence between sleep disorders and primary headache is well-known and punctuated in epidemiological research [2, 3]. According to scientific sources, sleep disorders are more commonly associated with migraine compared to tensional headache, as well as current research, although the difference in the frequency of sleep disorders in adolescents with MG and CTT is not significant [6]. There are currently no epidemiological studies to investigate the specific comorbidity of sleep disorders and their association with primary headaches in adolescents and children, so we do not have the statistical data to which we might refer [2].

## Conclusions

- 1) Adolescents who live in complete families suffer less often from headache compared to those living with a parent or without parents with close relatives or foreigners.
- 2) In the structure of the primary headache prevalence in adolescents, who practice extra-school activity, migraine predominates.
- 3) Sleep disturbances were present in an equal proportion to adolescents with both types of headache.
- 4) Of all adolescents diagnosed with headache, who mentioned the presence of headache in relatives, most were diagnosed with migraine.
- 5) Pain comorbidity was more common in adolescents diagnosed with migraine as compared to those diagnosed with tensional headache, among girls compared to boys.
- 6) Anxiety disorder was found more frequently in adolescents



adolescenții diagnosticați cu migrenă, decât la cei cu cefalee de tip tensional.

- 7) În rezultatul analizei prin regresie logistică multiplă, a fost stabilită asocierea dintre scorul total al *Feel Bad Scale* și prezența cefaleei la adolescenți, aceasta fiind mai puternică la fete.

#### Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

diagnosed with migraine as compared to adolescents diagnosed with tensional headache.

- 7) As a result of multiple logistical regression analysis, the association between the total *Feel Bad Scale* score and the presence of headache in adolescents was established, this being stronger among girls.

#### Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

#### Referințe / references

1. Abu-Arafeh I, Razak S., Sivaraman B. *et al.* Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev. Med. Child Neurol.*, 2010; 52: 1088-1097.
2. Bellini B., Arruda M., Cescut A. *et al.* Headache and comorbidity in children and adolescents. *J. Headache Pain*, 2013; 14: 79.
3. Virtanen R. Epidemiological studies of childhood and adolescents headache. *Headache*, 2008; p. 10-14, 20-24.
4. Moldovanu I., Dodick D., Odobescu S. Cefaleele, durerile faciale și cervicale. Diagnostic și tratament, 2003; pp. 15-23, 27-100, 101-104, 115-118.
5. Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L. Vovc V. The prevalence of episodic and chronic migraine in the Republic of Moldova. Socio-demographic and clinical characteristics. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*, 2012; 2 (34): 35-40.
6. Foiadelli T. *et al.* Clinical characteristics of headache in dolescents aged 11-16 years: a cross-sectional questionnaire school-based study. *Italian Journal of Pediatrics*, 2018; 44: 44.
7. Howard J., Samata S., Gladstein J. Medical Comorbidities in pediatric headache. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 2016; 23: 60-67.
8. Krogh A. *et al.* Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: a cross-sectional school-based study. *Cephalalgia*, 2015; 35 (13): 1181-1191.
9. Kobor J. *et al.* Age-related prevalence and futures of migraine headache in Hungarian schoolchildren and adolescents. *European Journal of Pediatric Neurology*, 2013; 17: 600-607.
10. Lozan T., Odobescu S., Moldovanu I., Rotaru I., Grosu O. Prevalence of migraine in school children in the Republic of Moldova: pilot study. *J. Headache Pain*, 2014; 15 (Suppl 1): B29.

ARTICOL DE CERCETARE

## Utilizarea *PROPHYflex perio* în tratamentul afecțiunilor peri-implantare: studiu prospectiv, randomizat

Radu Bolun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de stomatologie terapeutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 14.12.2018

Data acceptării spre publicare: 04.03.2019

**Autor corespondent:**

Radu Bolun, doctorand

Catedra de stomatologie terapeutică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail:radu\_bolun@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

## *PROPHYflex perio* usage in treatment of peri-implant conditions: a prospective, randomized study

Radu Bolun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Chair of therapeutic dentistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 14.12.2018

Accepted for publication on: 04.03.2019

**Corresponding author:**

Radu Bolun, PhD fellow

Chair of therapeutic dentistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: radu\_bolun@yahoo.com

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

Efectul utilizării *PROPHYflex perio* în debridarea mecanică prin metoda aer-abrazivă a suprafețelor implantare, diagnosticate cu mucozită sau periimplantită, nu a fost, deocamdată, studiat.

**Ipoteza de cercetare**

Utilizarea anșelor modificate și gradate permit accesul în toate zonele de sondare a spațiului periimplantar, în funcție de adâncimea acestuia, fapt ce ar îmbunătăți eficacitatea tratamentului non-chirurgical.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Utilizarea *PROPHYflex perio* în tratamentul non-chirurgical al afecțiunilor periimplantare reduce șarja bacteriană și ameliorează rezultatele la 6 luni de tratament mai bine decât în cazul tratamentului convențional.

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

The effect of mechanical debridement with *PROPHYflex perio* (air-abrasive method) of implant surfaces diagnosed with mucositis of peri-implantitis, has not been studied yet.

**Research hypothesis**

Usage of modified and graded loops offer the possibility to reach all zones of the peri-implant space, depending of its depth, fact that would enhance the efficacy of non-surgical treatment.

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

Usage of *PROPHYflex perio* in the non-surgical treatment of peri-implant conditions reduces the bacterial load and improves results at 6 months after the treatment comparing to conventional treatment.

**Rezumat**

**Introducere.** Inserarea implantelor dentare a devenit o procedură de rutină în reabilitarea pacienților edentați. Există o tendință de creștere a prevalenței afecțiunilor periimplantare. Nu există o metodă predictibilă de tratament. Utilizarea unor noi metode de debridare mecanică în tratamentul non-chirurgical sunt importante în prevenția și tratamentul afecțiunilor periimplantare.

**Material și metode.** După aplicarea criteriilor de includere și de excludere, în studiu au fost incluși 59 de pacienți, fiecare cu câte, cel puțin, un implant diagnosticat cu mucozită

**Abstract**

**Introduction.** Inserting dental implants has become a routine procedure in edentulous patients' rehabilitation. There is an increase in prevalence of peri-implant conditions. There is no predictable method of treatment. Usage of new methods of mechanical debridement in non-surgical treatment are important in prevention and treatment of peri-implant conditions.

**Material and methods.** After applying inclusion and exclusion criteria, 59 patients were enrolled in the study. Each of them had at least 1 implant diagnosed with mucositis or

sau periimplantită. Acestea au fost randomizați în 2 grupuri: grupul de studiu (GS) – 29 de pacienți și grupul de control (GC) – 30 de pacienți. În GS, pe lângă tratamentul clasic, s-a efectuat debridarea aero-abrazivă cu *PROPHYflex perio* și pulbere de glicină. Indicatorii clinici (mPI, mBoP și PiPD) și cei microbiologici au fost analizați inițial și la 6 luni de la tratament. Datele primare au fost numerizate și analizate statistic prin intermediul softului *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versiunea 23. Datele sunt prezentate sub formă de medie și eroare standard. Testul statistic aplicat a fost t-Student bicaudal nepereche, iar un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ.

**Rezultate.** Toți cei 59 de pacienți incluși au finalizat studiul. În GS și, respectiv, GC, rezultatele au fost: PiPD de  $5,55 \pm 0,73$  mm și de  $5,73 \pm 0,78$  mm inițial, iar la 6 luni – de  $4,27 \pm 0,59$  mm și de  $4,63 \pm 0,71$  mm, respectiv; mPI a fost redus semnificativ în ambele grupuri, iar mBoP s-a redus mai mult în GS față de GC. Rezultatele microbiologice au prezentat o reducere mai mare a cantității totale bacteriene în GS față de GC.

**Concluzii.** Prelucrarea chineto-mecanică cu utilizarea *PROPHYflex perio* a demonstrat o reducere semnificativă statistic a valorilor indicatorilor clinici și microbiologici, în comparație cu metoda convențională, atât inițial, cât și la 6 luni de la tratament.

**Cuvinte cheie:** periimplantita, mucozita, afecțiuni periimplantare, tratamentul non-chirurgical, aer-abraziune, pudră de glicină.

## Introducere

În ultimele decenii, inserarea implantelor dentare a devenit o procedură de rutină în reabilitarea pacienților edentați parțial sau total. Odată cu creșterea numărului de implantate inserate, există o predispunere la apariția complicațiilor atât de ordin mecanic, cât și biologic. Termenul de afecțiuni periimplantare (APi) a fost definit în 1994 de către Albrektsson T. și Isidor F. la primul Workshop European de Parodontologie. APi include două entități nosologice: mucozita periimplantară (Mi) și periimplantita (Pi). Mi este definită ca procesul inflamator reversibil al țesuturilor moi din jurul implantului încărcat funcțional. Pi reprezintă procesul inflamator distructiv al țesuturilor moi și dure periimplantare, care se derulează cu resorbție osoasă în țesuturile ce înconjoară implantul încărcat funcțional [1, 2].

În anul 2008, în cadrul celui de al 6-lea Workshop European de Parodontologie, s-a comunicat că afecțiunile periimplantare sunt de natură infecțioasă [3, 4, 5]. Actualmente se consideră, că etiologia afecțiunilor periimplantare este multifactorială și recunoaște existența cauzelor generale și locale.

Zitzmann N. și Berglundh T. (2008) au determinat că Mi apare la 80% dintre pacienții cu lucrări protetice pe implantate și afectează 50% din implanturi, iar Pi se întâlnește la 28-56% dintre subiecți și afectează în jur de 12-43% dintre locații. Există o tendință de creștere a prevalenței acestei afecțiuni [2].

Estimarea prevalenței acestor afecțiuni de-a lungul timpului a fost dificilă din cauza lipsei unei definiții consensuale

peri-implantitis. Patients were randomized into 2 groups: Study Group (GS) – 29 patients, and Control Group (GC) – 30 patients. Patients from GS, besides classic treatment, also had air-abrasive debridement with *PROPHYflex perio* and glycine powder. Clinical parameters (mPI, mBoP and PiPD) and microbiology parameters were assessed at the beginning and at 6 months distance. Primary data was digitized and statistically analyzed using *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), version 23. Data are presented as mean value and standard error. Statistical test applied was two-tailed unpaired t-student test, and a p value of  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** All 59 patients included in the study finalized the study. In GS and GC respectively, the results were: PiPD of  $5.55 \pm 0.73$  mm and  $5.73 \pm 0.78$  mm initially, and at 6 months distance  $4.27 \pm 0.59$  mm and  $4.63 \pm 0.71$  mm respectively; mPI was significantly reduced in both groups, and mBoP was lower in GS comparing to GC. Microbiology results showed lower bacterial load in GS comparing to GC.

**Conclusions.** Kinetical-mechanical processing with *PROPHYflex perio* showed a significant statistical reduction of clinical and microbiological parameters, comparing to conventional method, both initially and at 6 months distance.

**Key words:** peri-implantitis, mucositis, peri-implant conditions, non-surgical treatment, air-abrasion, glycine powder.

## Introduction

In the last decades, insertion of dental implants has become a routine procedure in rehabilitation of partially or totally edentulous patients. Since the number of implants has raised, there is a tendency of mechanical and biological complications. The term of peri-implant conditions (PiC) was defined in 1994 by Albrektsson T. and Isidor F. during the first European Workshop on Periodontology. PiC includes two entities: peri-implant mucositis (Mi) and peri-implantitis (Pi). Mi is defined as a reversible inflammatory process of soft tissue surrounding a functionally loaded implant. Pi is a destructive inflammatory process of peri-implant soft tissue and hard tissue, which runs with bone reabsorption in tissues that surround a functionally loaded implant [1, 2].

In 2008, during the 6<sup>th</sup> European Workshop on Periodontology, it has been announced that peri-implant conditions have an infectious nature [3, 4, 5]. Nowadays it is considered that the etiology of peri-implant conditions is multi-factorial and recognizes the existence of local and general causes.

Zitzmann N. and Berglundh T. (2008) determined that in 80% of cases Mi appears in patients with implants and affects 50% of all implants, Pi is found in 28-56% of cases and affects 12-43% of implants. There is a tendency of increasing prevalence of this condition [2].

Estimation of prevalence of this condition has always been difficult due to lack of a consensual definition for peri-implant condition and diagnostic criteria [1]. Recently, a new

pentru afecțiunile periimplantare și a criteriilor lor de diagnostic [1]. Recent, o nouă clasificare comună a fost adoptată de către AAP (Asociația Americană de Parodontologie) și EFP (Federația Europeană de Parodontologie). Aceasta orientează stabilirea diagnosticului în baza BoP (indicele de sângerare la sondare), resorbției osoase și PiPD (adâncimea de sondare periimplantară), în comparație cu starea inițială, de după fixarea lucrării protetice. Clasificarea definește starea de sănătate periimplantară, mucozita, periimplantita și deficitul țesuturilor moi și dure al situsului implantar [6]. S-a determinat că la stabilirea diagnosticului, în cazul lipsei unei radiografii inițiale, de referință, să se ia în calcul resorbția fiziologică [6, 7].

Creșterea continuă a PiPD nu poate fi determinată dacă nu au fost efectuate măsurări, anterior. Astfel, diferențierea dintre statusul periimplantar sănătos, mucozită și periimplantită, de obicei, se efectuează doar în baza BoP și resorbției osoase [7].

Esposito M. și coaut. (2012) constată că nicio metodă de tratament nu s-a soldat cu rezoluția completă a procesului inflamator la toți pacienții, atât în cazul Mi, cât și în cazul Pi. Deocamdată, lipsește o metodă predictibilă de tratament a periimplantitei [8]. Respectiv, este necesară elaborarea unor noi metode de tratament, aplicate cât mai precoce.

Terapia cumulativă de suport (CIST) reprezintă un protocol definit de Lang N. și Mombelli A. în 1994, care este recomandat și astăzi în managementul afecțiunilor periimplantare. Aplicarea acestuia include evaluarea următorilor parametri: prezența sau absența plăcii bacteriene, prezența sau absența sângerării la o sondare ușoară, prezența sau absența supurației, adâncimea la sondare și evidențierea radiologică a pierderii osoase [4].

Protocolul include 4 etape de tratament, care nu trebuie abordate ca și proceduri individuale, dar ca o consecutivitate de măsuri terapeutice, orientate spre creșterea potențialului antibacterian, în funcție de gravitatea și amploarea leziunii. Primele trei etape se referă la tratamentul non-chirurgical, iar debridarea mecanică a spațiilor periimplantare reprezintă etapa inițială, indispensabilă [4].

Schwarz F. și coaut. (2015), într-o meta-analiză, au determinat că în tratamentul mucozitei este suficientă debridarea mecanică a suprafeței implantelor [5].

Utilizarea adjuvantă a antisepticelor, antibioticelor sistemice și locale este necesară în tratamentul non-chirurgical al Pi pentru decontaminarea suprafeței implantelor. În ultimul timp, în acest scop, de o utilizare largă s-a bucurat terapia fotodinamică (PDT) și aplicarea laserului ErYAG. Aceste metode conduc la o micșorare substanțială a indicelui de sângerare la sondare, însă, în comparație cu metodele mecanice clasice, nu prezintă avantaje în micșorarea adâncimii pungilor periimplantare, nivelul atașamentului gingival, indicele de placă și recesia gingivală [9].

Dacă utilizarea chiuretelor (din titan, carbon sau plastic) rămâne a fi metoda clasică de debridare mecanică, utilizarea anselor speciale din plastic și a dispozitivelor ultrasonice au demonstrat rezultate mai bune. De asemenea, rezultatele sunt mai bune în cazul utilizării aparatelor sonice și ultrasonice în tratamentul APi [10].

common classification was adopted by American Academy of Periodontology (AAP) and European Federation of Periodontology (EFP). This suggests to establish the diagnosis base on: BoP (bleeding on probing), bone reabsorption and PiPD (peri-implant probing depth) compared to initial state after implant fixation. The classification defines peri-implant health condition, mucositis, peri-implantitis and soft tissue / hard tissue deficit of the implant situs [6]. It has been determined that upon diagnosis establishment, if initial x-ray is missing, physiological reabsorption is taken into consideration [6, 7].

Continuous elevation of PiPD cannot be determined if no previous measurements have been made. Thus, differentiation between healthy peri-implant state, mucositis and peri-implantitis is usually made based on BoP and bone reabsorption [7].

Esposito M. *et al* (2012) establishes that no other treatment method has reached complete resolution of the inflammatory process in all patients, either with Mi or Pi. Until now, there is no predictable way of treatment of peri-implantitis [8]. Respectively, it is required to elaborate new treatment methods that will be applied as soon as possible.

Cumulative Interceptive Support Therapy (CIST) represents protocol well defined by Lang N. and Mombelli A. in 1994, that is recommended even today in management of peri-implant conditions. This protocol includes evaluation of the following parameters: presence / lack of bacterial film, presence / lack of bleeding at light probing, presence / lack of supurations, probing depth and radiological findings of bone loss [4].

The protocol includes 4 treatment stages that should not be addressed as individual procedures, but as consecutive therapeutic measures, oriented to increase the anti-bacterial potential, depending on the severity of the lesion. The first 3 stages refer to non-surgical treatment, mechanical debridement of peri-implant spaces is the initial indispensable stage [4].

Schwarz F. *et al*. (2015) determined based on one meta-analysis that mechanical debridement of implant surfaces is enough in treating mucositis [5].

Using adjuvant antiseptics, systemic and local antibiotics is required in non-surgical treatment of Pi in order to decontaminate implant surfaces. Lately, photo-dynamic therapy (PDT) has been used with this goal as well as ErYAG laser. These methods substantially reduce BoP, but comparing to classic mechanical methods does not show advantages in decreasing of depth of peri-implant pocket, level of gum attachment, plaque index and gingival recession [9].

Titan, carbon or plastic cures remain the classic method of mechanical debridement, but special plastic loops and ultrasound devices showed better results. Also, results are even better if sonic and ultrasonic devices are used in APi treatment [10].

Air-abrasive methods ensure bacterial plaque dislodgement and significantly improves clinical parameters [11, 12, 13]. Most studies declared the use of the patented system *PERIO-FLOW*<sup>®</sup> (EMS, Switzerland), implemented in 2007, with a

Utilizarea sistemelor aer-abrazive asigură dislocarea plăcii bacteriene și ameliorează semnificativ indicatorii clinici [11, 12, 13]. Majoritatea studiilor au raportat utilizarea sistemului brevetat PERIO-FLOW® (EMS, Elveția), implementat în anul 2007, cu o înclinare la 90°, cu ansa de culoare albă și dispersarea laterală a pudrei de glicină [14].

Ansa sistemului PROPHYflex perio (Kavo, Germania) are marcaje la 3,5, 5,5 și 8,5 mm, ceea ce permite utilizarea ei în funcție de PiPD. Dispersarea are loc vertical, iar design-ul ansei favorizează accesul în toate zonele arcadelor dentare.

Astfel, ne-am propus să evaluăm eficacitatea clinică a aplicării PROPHYflex perio în tratamentul afecțiunilor periimplantare, cu evaluarea rezultatelor, inițial și la distanță de 6 luni.

### Material și metode

Studiul este de tip prospectiv, randomizat simplu (rata de randomizare 1:1). Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 19 din 17.03.2014). Studiul a fost efectuat în perioada ianuarie 2016 – octombrie 2018.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienții care au semnat consimțământul informat;
- cel puțin, un implant diagnosticat cu mucozită sau periimplantită;
- absența unor afecțiuni generale relevante decompensate;
- pacienți cu țesuturile parodontale sănătoase sau tratate, care urmează un tratament de menținere;
- implant în funcție de, cel puțin, un an;
- implanturi cu suprafața SLA;
- indicele de placă al cavității bucale mai mic de 25%;
- indicele de sângerare mai mic de 25%;
- lungimea mucoasei keratinizate >2 mm;
- accesibilitate la sondare și igienă a implantului;
- lucrările protetice cu suport implantar fixate prin înșurubare.

Criterii de excludere din studiu au fost:

- vârsta mai mică de 19 ani;
- pacient necooperant;
- debridare mecanică în ultimele 3 luni;
- sarcină sau alăptare,
- tratament cu antibiotice în ultimile 6 luni, până la înrolare;
- fumatul a 5 și mai multe țigări pe zi;
- afecțiuni parodontale netratate;
- resorbție osoasă mai mare de ½ din implant, indicele de placă mai mare de 25%, indicele de sângerare la sondare mai mare de 25%;
- implanturile inaccesibile sondării;
- pacienți cu disfuncții ale articulației temporomandibulare;
- pacienți cu edentații;
- lucrările protetice cu suport implantar fixate prin cimentare;
- pacienți cu bruxism.

90 degree angle, white loop and lateral dispersal of the glycine powder [14].

PROPHYflex perio loop (Kavo, Germany) has signs at 3.5, 5.5 and 8.5 mm, to correlate depending on PiDD. Dispersal is vertical and loop design makes it easier to access all zones of the dental arch.

Thus, we wanted to study the clinical efficacy of PROPHYflex perio in treatment of peri-implant conditions, with initial and 6 months distance result evaluation.

### Material and methods

The study is prospective, randomized (randomization rate 1:1). Research protocol was approved by the Research Ethics Committee of Nicolae Testemitanu SUMPh (verbal process no. 19 from 17.03.2014). Study was held between January 2016 and October 2018.

Inclusion criteria were:

- patients that signed the informed consent;
- at least one implant diagnosed with mucositis or periimplantitis;
- absence of relevant general decompensated conditions;
- patients with healthy paradontal tissues (or treated), that follow a treatment;
- a functional implant of at least 1 year;
- SLA surface implants;
- plaque index of the oral cavity 25% or less;
- bleeding index 25% or less;
- keratinized mucosa >2 mm;
- accessible implant for probing and hygiene;
- prosthesis fixed on screwed basis.

Exclusion criteria from the study were:

- age <19 y.o.;
- non-cooperative patient;
- mechanical debridement in the past 3 months;
- pregnancy or breastfeed;
- antibiotic treatment in the past 6 months upon enrollment;
- smoking or 5 (or more) cigarettes per day;
- untreated paradontal conditions;
- bone resorption > than ½ of the implant, plaque index >25%, PiPD >25%;
- implants that are not accessible for probing;
- patients with dysfunctions of the temporomandibular joint;
- patients with missing teeth;
- implant fixed using cement;
- patients with bruxism.

The number of patients required to test the hypothesis was calculated using alpha = 0.05 and (1-beta) study power of 80%. Variability analysis (standard deviation) was made using the modified bleeding index as the main parameter. Based on results obtained by Renvert *et al.* in 2009, the number of patients required for each group was 23. The number of patients enrolled in our study was increased by 25%, taking into



Numărul necesar de pacienți pentru testarea ipotezei de cercetare a fost calculat prin utilizarea valorii erorii tip alpha de 0,05 și puterea studiului (1-beta) de 80%. Pentru analiza variabilității (exprimat prin deviere-standard), drept parametru principal a fost utilizat indicele de sângerare modificat. În baza rezultatelor obținute de Renvert *et al.* în 2009, numărul necesar de participanți pentru a fi incluși în fiecare grup a fost de 23. Numărul persoanelor înrolate în studiul nostru a fost mărit cu 25%, luând în considerație proporția sporită a eventualului abandon al follow-up-ului.

Diagnosticul afecțiunilor periimplantare a fost stabilit în baza clasificării APi 2017 și a fost bazat pe următoarele criterii: indicele de sângerare la sondare modificat (mBoP), indicele resorbției osoase și adâncimea de sondare periimplantară (PiPD), în comparație cu starea inițială, de după fixarea lucrării protetice. În lipsa unei radiografii inițiale, s-a luat în calcul resorbția fiziologică.

Pacienții înrolați au fost incluși într-un program de motivare și demonstrare a particularităților de igienă individuală în jurul implantelor dentare, cu alegerea personalizată a metodelor de bază și suplimentare de igienă orală.

Starea țesuturilor parodontale a fost determinată în urma completării parodontogramei, conform modelului Universității din Bern.

Ulterior, după efectuarea anesteziei infiltrative cu sol. Articaine (*Ubistesin™*; 3M ESPE AG, Seefeld, Germania) în jurul implantelor diagnosticate cu mucozită și periimplantită, pacienților din ambele grupuri li s-a administrat tratamentul următor:

- debridare mecanică supragingivală cu chiurete din titan (*Aesculap, Germania*), adaptate zonelor din jurul coroanelor;
- debridare subgingivală sonică (*SonicFlex, Kavo, Germania*), cu ajutorul ansei cu înveliș din polietereterchetonă (PEEK), prevăzută pentru înlăturarea plăcii subgingivale și a tartrului din jurul implantelor dentare. Eficiența de curățare a pungilor atinge, în acest caz, o adâncime de până la 9 mm. Tehnologia dată protejează atât țesuturile moi, cât și suprafețele dentare și implantare.

În grupul de studiu, s-a efectuat, suplimentar, o debridare subgingivală prin aer-abraziune, utilizându-se sistemul *PROPHYflex perio* (*Kavo, Germania*). Fiecare situs s-a prelucrat timp de 5 secunde cu o pudră specială, biodegradabilă, pe bază de glicină, cu dimensiune fină a particulelor, de 18-22 μm. Particulele respective sunt foarte bine tolerate de gingie, fiind mai puțin abrazive și iritante decât alte tipuri de pudră.

Etapele manoperelor efectuate și estimărilor realizate sunt redată în Figura 1.

Decontaminarea s-a efectuat cu irigații subgingivale cu soluție antiseptică de gluconat de clorhexidină, concentrație 0,2% (*Parodontax Extra, GSK, Anglia*), deoarece clorhexidina este antisepticul de elecție împotriva plăcii bacteriene.

Parametrii clinici periimplantari au fost evaluați inițial și la 6 luni de la tratament, și au inclus indicele de placă modificat mPI, mBoP și PiPD.

Resorbția osoasă a fost evaluată radiologic, utilizând radiografia periapicală de contact.

consideration the number of patients that might abandon the study regardless of the researched effect.

Diagnosis of peri-implant conditions was established based on APi classification from 2017 using the following criteria: modified bleeding on probing index (mBoP), bone reabsorption index and peri-implant probing depth (PiPD), compared to initial state right after implant fixation. If no initial x-ray data was present, physiological reabsorption was estimated.

Enrolled patients were included into a motivational program were they were showed individual hygiene peculiarities, with individualized choice of basic and supplemental methods of oral hygiene.

Periodontal tissue was evaluated using periodontogram, according to the model from Bern University.

Patients from both groups, received the following treatment of the implants diagnosed with mucositis and periimplantitis after infiltrative anesthesia with articaine (*Ubistesin™*, 3M ESPE AG, Seefeld, Germany):

- supragingival mechanical debridement with titanium currettes (*Aesculap, Germany*), adapted to zones around the implants;
- subgingival sonic debridement (*SonicFlex, Kavo, Germany*) with PEEK loop (polyetheretherketone), designed for subgingival plaque and tartar removing. Cleaning efficiency of pockets reaches a depth of 9 mm. This technology protects both soft tissues, dental surfaces and implant surfaces as well.

Patients from the study group, underwent supplemental air-abrasive subgingival debridement using the *PROPHYflex perio* (*Kavo, Germany*). Each situs was treated for 5 seconds with special biodegradable glycine powder, with fine particles (18-22 μm). These particles are well tolerated by gums being less abrasive and less irritant than other types of powder.

Stages of procedures and estimations are shown in Figure 1.

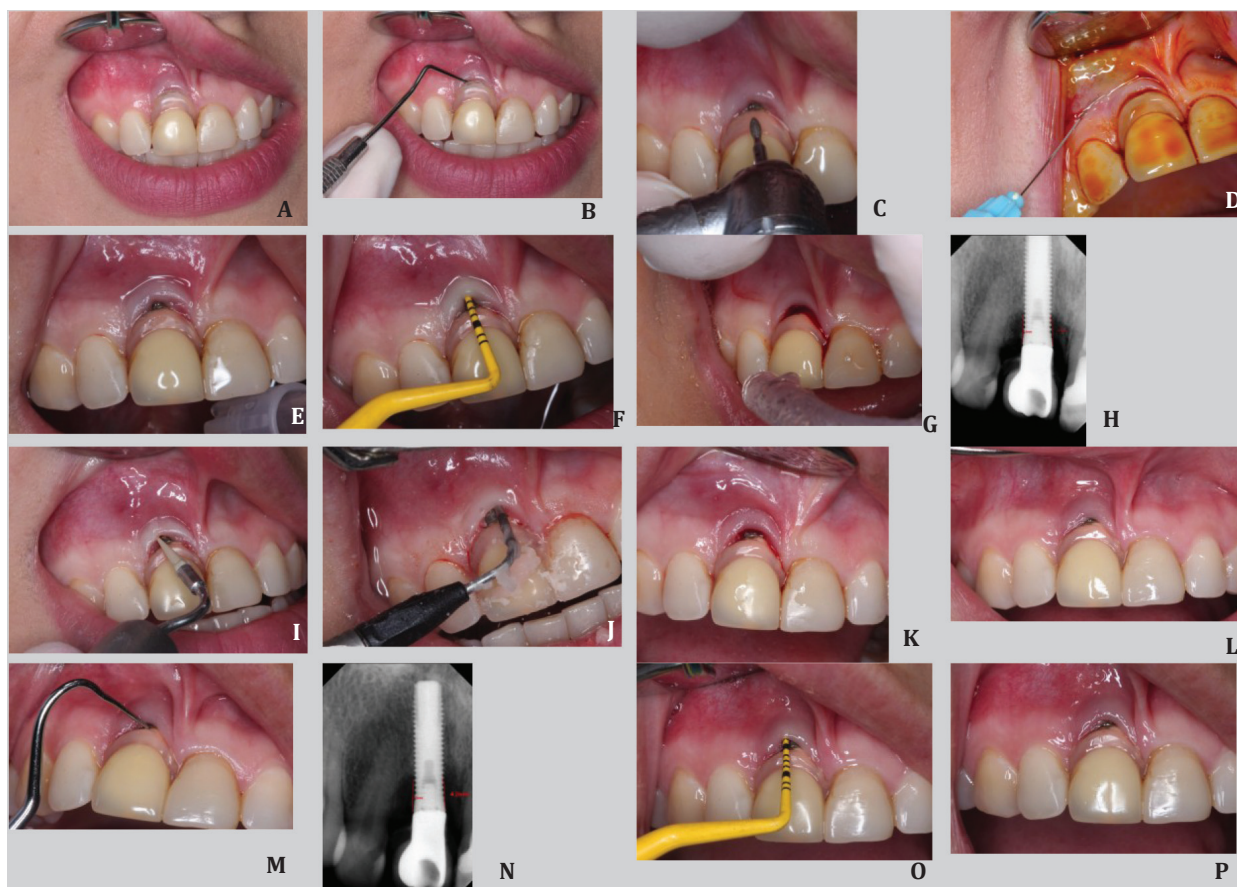
Decontamination was done with subgingival irrigations with chlorhexidine antiseptic solution 0.2% (*Parodontax Extra, GSK, UK*), because chlorhexidine is the antiseptic of choice against bacterial plaque.

Peri-implant clinical parameters were evaluated initially and at 6 months distance, and included modified plaque index mPI, mBoP and PiPD.

Bone reabsorption was evaluated radiologically, using peri-apical contact x-ray.

Microbiological parameters were analyzed using the *Real Time PCR-Parodontoscreen*, designed for identification of parodontogenic bacteria. This test is based on PCR (polymerization chain reaction) with high specificity for six parodontogenic bacteria with their relative quantity establishment: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Candida albicans*.

Primary data were digitalized in Excel tables and statistically analyzed using the *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) soft, version 23. Data are presented by mean and standard deviation value. Was applied two-tailed unpaired t-Stu-



**Fig. 1** Etapele manoperelor efectuate și estimărilor realizate.

**Fig. 1** Stages of performed procedures and estimations.

(a) examenul clinic la adresare; (b) determinarea indicelui de placă modificat (mPI), inițial; (c) înlăturarea marginilor de bordante; (d) efectuarea anesteziei; (e) examenul clinic preoperator; (f) determinarea adâncimii de sondare periimplantare (PiPD), inițial; (g) determinarea indicelui modificat de sângerare la sondare (mBoP), inițial; (h) examenul radiologic, inițial; (i) înlăturarea biofilmului prin prelucrarea sonică cu ansele din PEEK; (j) prelucrarea aero-abrazivă cu ajutorul PROPHYflex perio; (k) evaluarea clinică postoperatoriu; (l) evaluarea clinică la 6 luni de tratament; (m) determinarea indicelui de placă modificat (mPI) la 6 luni; (n) examenul radiologic după 6 luni; (o) determinarea adâncimii de sondare periimplantare (PiPD) după 6 luni; (p) determinarea indicelui de sângerare la sondare modificat (mBoP) după 6 luni.

(a) clinical exam upon presentation; (b) estimation of modified plaque index, initially; (c) elimination of overflowing margins; (d) anesthesia; (e) preoperative clinical exam; (f) estimation of initial PiPD; (g) determination of initial mBoP; (h) initial X-ray; (i) elimination of biofilm by sonic method using PEEK loops; (j) air-abrasive processing with PROPHYflex perio; (k) postoperative clinical evaluation; (l) clinical evaluation at 6 months distance; (m) estimation of MPI at 6 months distance; (n) X-ray at 6 months distance; (o) estimation of PiPD at 6 months distance; (p) estimation of mBoP at 6 months distance.

Indicatorii microbiologici au fost analizați cu ajutorul testului *Real time PCR-Parodontoscreen*, folosit pentru identificarea bacteriilor parodontogene. Acesta are la bază tehnica polimerizării în lanț (PCR) și prezintă o specificitate înaltă pentru identificarea a șase bacterii parodontopatogene și stabilirea cantității lor relative: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*), *Treponema denticola*, *Candida albicans*.

Datele primare au fost numerizate în tabele Excel și analizate statistic cu soft-ul *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versiunea 23. Datele sunt prezentate sub formă de me-

dent test, and a  $p$  value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The study enrolled 59 patients, aged 31-64 y.o., 23 men and 36 women. Out of the total number of patients include in the study, 31 (16 from GS and 15 from GS) were diagnosed with mucositis and 28 patients (14 from GC and 14 from GS) – peri-implantitis.

Complete resolution of the inflammatory rprocess (mBoP=0) was reached in 23 patients from GS and in 19 patients from GC. In GS, 14 implants were previously diagnosed

die și eroare standard. Testul statistic aplicat a fost t-Student nepereche bicaudal, iar un  $p < 0,05$  a fost considerat drept statistic semnificativ.

### Rezultate

În studiu au fost înrolați 59 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 31 și 64 de ani, dintre care, 23 de bărbați și 36 de femei. Din numărul total de pacienți incluși în studiu, 31 (16 în GC și 15 în GS) au fost diagnosticați cu mucozită și 28 (14 în GC și 14 în GS) – cu periimplantită.

Rezoluția completă a procesului inflamator ( $mBoP=0$ ) s-a atins la 23 de pacienți din GS și la 19 pacienți din GC. În GS, 14 implante au fost, anterior, diagnosticate cu Mi și 9 implante – cu Pi. În GC, 11 implante au fost diagnosticate cu Mi și 8 implante – cu Pi.

În ambele grupuri, indicii de igienă modificat s-a redus de la 2,03 la 0,31 în GS și de la 1,90 la 0,43 în GC, între datele inițiale și rezultatele obținute la 6 luni ( $p < 0,001$ ). Nu s-au constatat diferențe statistic semnificative între grupuri la 6 luni,  $p = 0,37$ .

Grupul tratat cu *PROPHYflex perio* a prezentat o micșorare mai mare a  $mBoP$  la 6 luni de la tratament, comparativ cu grupul de control ( $1,58 \pm 0,62$  vs.  $1,06 \pm 0,63$ , respectiv).

În ambele grupuri a avut loc o micșorare a  $PiPD$ . În GS,  $PiPD$  s-a redus de la  $5,55 \pm 0,73$  mm la  $4,27 \pm 0,59$  mm, iar la GC – de

Mi and 9 implants – with Pi. In GC, 11 implants were diagnosed with Mi and 8 implants – with Pi.

In both groups, modified hygiene index lowered from 2.03 to 0.31 in GS and from 1.90 to 0.43 in GC, between initial data and data at 6 months distance ( $p < 0.001$ ). No significant statistical differences were observed between groups at 6 months distance,  $p = 0.37$ .

Group treated with *PROPHYflex perio* had a bigger decrease of  $mBoP$  at 6 months distance, compared with control group ( $1.58 \pm 0.62$  vs.  $1.06 \pm 0.63$  respectively).

Both groups had lower  $PiPD$ . In GS,  $PiPD$  reduced from  $5.55 \pm 0.73$  mm to  $4.27 \pm 0.59$  mm, and in GC – from  $5.73 \pm 0.78$  mm to  $4.63 \pm 0.71$  mm. Differences are statistically significant at 6 months,  $p < 0.05$ .

Comparative clinical results between groups, initial versus at 6 months distance, are represented in Table 1. Generally, 71% out of all patients, at 6 months distance (79% from GS and 63% from GC) did not show signs of bleeding on probing and continuous bone reabsorption.

Table 2 shows total bacterial load, divided according to species and study groups, comparing initial data and at 6 months distance. Thus, initially, there were no significant data registered between groups. At 6 months distance, a much lower CTB was observed in GS ( $4.11 \pm 0.73$ ) compared to GC ( $4.52 \pm 0.69$ ), as well as lower loads of bacteria from the red

**Tabelul 1.** Rezultatele clinice comparative, între loturi, inițial versus 6 luni după tratament.

**Table 1.** Clinical comparative results between groups, initially and at 6 months distance.

Parametri / Parameters	Inițial / Initially		6 luni de la tratament / 6 months distance		p
	GS (n=29)	GC (n=30)	GS (n=29)	GC (n=30)	
Scor mBOP, puncte <i>mBoP score, points</i>	1,82±0,71	1,76±0,72	0,24±0,51	0,70±0,95	0,026
Scor mPI, puncte <i>mPI score, points</i>	2,03±0,82	1,90±0,88	0,31±0,47	0,43±0,56	0,370
PiPD, mm	5,55±0,73	5,73±0,78	4,27±0,59	4,63±0,71	0,042

Notă: test statistic aplicat – t-Student nepereche bicaudal.  $mBOP$  – indicele de sângerare la sondare modificat;  $mPI$  – indicele de placă modificat;  $PiPD$  – adâncimea de sondare periimplantară.

Note: statistical test applied: two-tailed unpaired t-Student. *mBoP* – modified bleeding on probing; *mPI* – modified plaque index; *PiPD* – peri-implant probing depth.

**Tabelul 2.** Rezultatele microbiologice, obținute inițial și la 6 luni după tratament.

**Table 2.** Microbiological results, initially and at 6 months distance.

Parametri / Parameters	Inițial / Initially		6 luni de la tratament / 6 months distance		p
	GS (n=29)	GC (n=30)	GS (n=29)	GC (n=30)	
Cantitatea bacteriană totală / <i>Total bacterial quantity</i>	6,31±0,62	6,25±0,53	4,11±0,73	4,52±0,69	0,034
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	4,62±1,16	4,73±1,35	2,56±1,32	2,42±1,26	0,682
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	5,88±1,10	5,74±1,09	2,12±1,29	3,23±1,39	0,002
<i>Prevotella intermedia</i>	2,95±1,32	3,12±1,59	2,09±0,82	2,52±1,09	0,100
<i>Tannerella forsythensis</i>	4,42±1,67	4,14±1,80	1,12±0,91	1,90±1,29	0,010
<i>Treponema denticola</i>	4,85±1,35	4,74±1,58	2,02±1,38	2,30±1,46	0,465
<i>Candida albicans</i>	0,61±1,08	0,55±0,87	0,24±0,49	0,16±0,48	0,527

Notă: unitatea de măsură a rezultatelor este exprimată în logaritmul numărului de copii per unitate de probă.

Note: results are expressed in logarithmic value of the number of copies per probe unit.



la  $5,73 \pm 0,78$  mm la  $4,63 \pm 0,71$  mm. Diferențele sunt statistic semnificative la 6 luni,  $p < 0,05$ .

Rezultatele clinice comparative, între loturi, inițial versus 6 luni după tratament, sunt reprezentate în Tabelul 1. În general, 71% dintre toți pacienții la 6 luni, dintre care, 79% în GS și 63% în GC, nu mai prezentau sângerare la sondare și resorbție osoasă continuă.

Tabelul 2 prezintă, comparativ, șarja bacteriană totală și pe specii a loturilor de studiu, inițial și la 6 luni de la tratament. Astfel, inițial, nu au fost constatate diferențe semnificative între grupurile studiate. La 6 luni distanță, s-a observat o diminuare a CTB mai mare în GS ( $4,11 \pm 0,73$ ) față de GC ( $4,52 \pm 0,69$ ), precum și o scădere a bacteriilor parodontopatoogene din grupul roșu, descris de Socransky: *Porphyromonas gingivalis* și *Tannerella forsythensis*, mai mare în GS față de GC,  $p < 0,05$ .

### Discuții

Se consideră că etiologia APi este multifactorială, unde condițiile locale favorizează acumularea plăcii bacteriene, iar cele generale cresc susceptibilitatea organismului. Dezechilibrul dintre acestea duce, se pare, la dezvoltarea Mi și Pi [4]. Nici stările histopatologice și cele clinice, care indică conversia de la mucozită la periimplantită, nu sunt complet elucidate [7, 16].

Dislocarea plăcii bacteriene cu ajutorul dispozitivelor aer-abrazive este o metodă pe larg descrisă în literatura de specialitate în tratamentul afecțiunilor parodontale. De asemenea, aceste dispozitive s-au utilizat atât în tratamentul Mi, cât și cel al Pi. Sistemul PERIO-FLOW®, EMS, a fost utilizat atât de unul singur în prelucrarea mecanică, cât și în combinație cu alte metode de debridare și decontaminare [11, 12, 14].

Noi am studiat utilizarea PROPHYflex perio atât în tratamentul Mi, cât și al Pi, în mod combinat cu terapia convențională. Procentul de reducere al sângerării la 6 luni, constat în studiul nostru, este mai înalt decât cel prezentat de Renvert și colab. (2016), care au raportat că doar 22% dintre pacienții cu periimplantită la 6 luni nu prezentau semne inflamatorii. Faptul poate fi explicat prin includerea pacienților cu Mi și forme ușoare și medii ale Pi, precum și excluderea unor factori etiologici importanți, cum ar fi: cimentul de fixare, boala parodontală și trauma ocluzală [15].

Reducerea mBoP s-a atestat semnificativ mai mult în GS decât în GC. O reducere, de asemenea semnificativă, a indicelui de sângerare în tratamentul Pi a fost prezentată de John și colab. (2015) în grupul de pacienți tratat non-chirurgical cu ajutorul sistemului aer-abraziv, comparativ cu debridarea mecanică [11]. Rezultate asemănătoare au fost raportate și în studiul lui Renvert și colab. (2011), care s-a ocupat de tratamentul formelor severe de Pi. Autorii au consemnat o reducere semnificativă a indicelui de sângerare la sondare la 6 luni de tratament, dar fără diferențe importante față de grupul tratat cu ErYAG-laser. Rezultatele obținute de acest grup de autori nu pot fi comparate, însă, cu cele obținute de noi, din cauza utilizării altor parametri care exprimă gradul de sângerare [15].

Regenerarea mai rapidă a țesuturilor periimplantare în

group described by Socransky: *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis*, much lower loads in GS compared to GC,  $p < 0.05$ .

### Discussion

It is considered that etiology of APi is multifactorial, where local conditions favors accumulation of bacterial plaque, and general conditions raise susceptibility of the organism. Disbalance between these favors Mi and Pi development [4]. Neither histological nor clinical conditions that suggests conversion from mucositis o peri-implantitis are fully known [7, 16].

Bacterial plaque dislodgement using air-abrasive devices is a well described method in specialty literature about treatment of paradental diseases. These devises have been used in treatment of both Mi and Pi as well. PERIO-FLOW® system, EMS, was used solely, as well as in combination with mechanical methods and other debridement and decontamination methods [11, 12, 14].

We studied PROPHYflex perio use in treatment of Mi and Pi, combined with conventional therapy. Percentage of decrease of bleeding at 6 months distance is higher in our study, compared to Renvert *et al.* (2016) which reported only 22% of patients that did not show inflammatory signs at 6 months distance. This fact might be explained that the study enrolled patients with mild forms of Mi and mild to medium forms of Pi, also, some important etiology factors were excluded: fixational cement, paradental disease and occlusal trauma [15].

Reduction of mBoP was significantly more attested in GS. A significant decrease of bleeding index during Pi treatment was presented by John *et al.* (2015) among patients treated with non-surgical methods with air-abrasive methods, comparing to mechanical debridement [11]. Alike results were reported in the study performed by Renvert *et al.* (2011), which addressed severe forms of Pi. Authors found a significant decrease of BoP at 6 months distance, but without important differences comparing to ErYAG-laser group. Results obtained by this group of authors cannot be compared because different bleeding indexes used [15].

Faster regeneration of peri-implant tissues seen after Peri-Flow is determined by more efficient dislodgement of bacterial plaque, compared to the standard method.

Decrease of PiPD, obtained by our study, are higher than data presented by Ji *et al.* (2012), where Mi treatment obtained a reduction of PiPD of  $0.93 \pm 0.93$  mm. *Idem* regarding data presented by John *et al.* (2015), that declares a reduction of  $0.5 \pm 0.9$  mm of PiPD after Pi treatment [11].

A significant reduction of mPI was obtained in both groups, fact that underlines the importance of motivation of patients and explaining them individual methods of oral hygiene around implants. Also, a more important reduction of total quantity of bacteria in GC (which plays an important role in progression of APi) proves the efficacy of PROPHYflex perio in mechanical debridement combined with sonic methods, as well as bactericidal substances.

urma prelucrării cu *PerioFlow* este determinată de dislocarea mai eficientă a peliculei bacteriene, comparativ cu metoda standard.

Reducerea valorilor PiPD, obținute în studiul nostru, sunt mai mari decât cele prezentate de Ji și colab. (2012), unde, în tratamentul Mi, a obținut o reducere a PiPD de  $0,93 \pm 0,93$  mm. Idem față de cele prezentate de John și colab. (2015), care raportează o reducere de  $0,5 \pm 0,9$  mm a PiPD în urma tratamentul Pi [11].

O reducere semnificativă a mPI s-a obținut în ambele grupuri studiate, fapt ce subliniază importanța explicării și motivării pacientului în menținerea igienei individuale corecte în jurul construcțiilor protetice cu sprijin implantar. De asemenea, reducerea mai marcată a cantității totale bacteriene în GC, care joacă un rol important în progresia APi, demonstrează eficacitatea utilizării *PROPHYflex perio* în debridarea mecanică, în combinație cu aparatele sonice, precum și decontaminarea cu ajutorul substanțelor bactericide cu spectru larg de acțiune.

## Concluzii

Prelucrarea chineto-mecanică cu utilizarea *PROPHYflex perio* a demonstrat o reducere statistic semnificativă a indicatorilor clinici (PiPD și mBoP) și microbiologici, comparativ cu metoda convențională.

Imposibilitatea reducerii totale a procesului inflamator atât în mucozite, cât și în periimplantite din jurul lucrărilor protetice pe implante fixate prin înșurubare, necesită introducerea unor noi tratamente adjuvante, care să permită decontaminarea suprafeței implantului și reducerea cantității bacteriene în spațiile periimplantare.

Sunt necesare, de asemenea, noi metode de diagnostic, care să diferențieze mucozita de periimplantită și care ar ajuta medicul în conduita tratamentului individualizat.

## Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

## Referințe / references

1. Derks J., Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J. Clin. Periodontol.*, 2015; 42 (Suppl. 16): S158-S171.
2. Zitzmann N., Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J. Clin. Periodontol.*, 2008; 35 (Suppl 8): 286-291.
3. Lindhe J., Meyle J. Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European Workshop on Periodontology. *J. Clin. Periodontol.*, 2008; 35 (Suppl. 8): 282-5.
4. Lindhe J., Karring T., Lang N. Clinical periodontology and implant dentistry. 4th edition, p. 1027-1030.
5. Schwarz F., Becker K., Sager M. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, 2015; 42 (Suppl. 16): S202-S213.
6. Caton J., Armitage G., Berglundh T. et al. A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – introduction and key changes from the 1999 classification. *J. Clin. Periodontol.*, 2018; 45 (Suppl. 20): S1-S8.

## Conclusions

Kinetic-mechanical processing with *PROPHYflex perio* showed statistically significant reduction of clinical (PiPD and mBoP) and microbiological parameters, compared to conventional methods.

Since it is impossible to totally reduce the inflammatory process in mucositis and peri-implantitis on screwed implants it is required to introduce new adjuvant treatment methods, which will make it possible to decontaminate the implant surface and reduce bacterial load in peri-implant spaces.

Also, new diagnostic methods are required which will help to differentiate mucositis from peri-implantitis that will help the physician to elaborate an individualized treatment plan.

## Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

7. Schwarz F., Derks J., Monje A., Wang H. Peri-implantitis. *J. Clin. Periodontol.*, 2018; 45 (Suppl. 20): S246-S266.
8. Esposito M., Grusovin M., Worthington H. Treatment of peri-implantitis: what interventions are effective? A Cochrane systematic review. *Eur. J. Oral Implantol.*, 2012; 5 Suppl: S21-41.
9. Renvert S., Lindahl C., Roos Jansäker A., Persson G. Treatment of peri-implantitis using an ErYAG laser or an airabrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.*, 2011; 38 (1): 65-73.
10. Blasi A., Iorio-Siciliano V., Pacenza C., Pomingi F., Matarasso S., Rasperini G. Biofilm removal from implants supported restoration using different instruments: a 6-month comparative multi-center clinical study. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2016; 27: e68-e73.
11. John G., Becker J., Schmucker A., Schwarz F. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis at two-piece zirconium implants: a clinical follow-up observation after up to 3 years. *J. Clin. Periodontol.*, 2017; 44: 756-761.
12. Lupi S., Granati M., Butera A., Collesano V., Rodriguez Y., Baena R. Air-abrasive debridement with glycine powder versus manual debridement and chlorhexidine administration for the maintenance of peri-implant health status: a six-month randomized clinical trial. *Int. J. Dent. Hygiene*, 2017; 15: 287-294.
13. Riben-Grundstrom C., Norderyd O., Andre U., Renvert S. Treatment of peri-implant mucositis using a glycine powder air-polishing or ultrasonic device: a randomized clinical trial. *J. Clin. Periodontol.*, 2015; 42: 462-469.
14. Ji Y., Tang Z., Wang R. et al. Effect of glycine powder air-polishing as an adjunct in the treatment of peri-implant mucositis: a pilot clinical trial. *Clin. Oral Impl. Res.*, 2014; 25: 683-689.
15. Renvert S., Widén C., Persson R. Cytokine and microbial profiles in relation to the clinical outcome following treatment of peri-implantitis. *Clin. Oral Implants Res.*, 2017; 28 (9): 1127-1132.
16. Tonetti M., Chapple I., Jepsen S., Sanz M. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J. Clin. Periodontol.*, 2015; 42 (Suppl. 16): S1-4.





ARTICOL DE CERCETARE

## Repoziția apicală a joncțiunii mucogingivale prin intermediul procedurii de alungire coronară în scop prototetic. Compararea dintre fenotipul parodontal gros și cel subțire

Vasile Cirimpei\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală, Facultatea de stomatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

Data primirii manuscrisului: 10.09.2018

Data acceptării spre publicare: 27.02.2019

### Autor corespondent:

Vasile Cirimpei, doctorand

Catedra de odontologie, parodontologie și patologie orală

Facultatea de stomatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Toma Ciorbă, 42, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: cirimpeivasile@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## The apical reposition of the mucous membrane junction through the coronary elongation process for proprosthetic purposes. Comparison between thick and thin periodontal phenotype

Vasile Cirimpei\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Chair of odontology, periodontology and oral pathology, Faculty of dentistry, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

Manuscript received on: 10.09.2018

Accepted for publication on: 27.02.2019

### Correspondent author:

Vasile Cirimpei, PhD student

Chair of odontology, periodontology and oral pathology

Faculty of dentistry

Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy

42, Toma Ciorba str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: cirimpeivasile@gmail.com

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

Nu au fost descrise dimensiunea relapsului gingival post procedeu de elongare în funcție de fenotipul parodontal și corelarea relapsului în raport cu modificările la nivelul joncțiunii mucogingivale.

### Ipoteza de cercetare

Fenotipul parodontal subțire are un relaps mai mic decât fenotipul parodontal gros după repoziția apicală a joncțiunii mucogingivale prin procedeu de alungire coronară.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că fenotipul subțire are tendință de relaps semnificativ mai mică la etapa de control de 6 și 12 luni postoperator. Dislocarea apicală a liniei mucogingivale este posibilă prin procedeu de alungire coronară. Există o corelare semnificativă între modificările benzii de gingie cheratinizată și relapsul tisular.

### Rezumat

**Introducere.** Linia mucogingivală este predeterminată genetic și nu poate fi modificată prin mijloace chirurgicale. Modificările la nivelul benzii de gingie cheratinizată sunt considerate

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

There were not described the size of the post-elongation gingival procedure according to the periodontal phenotype, and the correlation of the relapses in relation to the changes in the mucous membrane junction.

### Research hypothesis

The thin periodontal phenotype has a lower relapse than the thick periodontal phenotype after the apical repositioning of the mucogingival junction through the coronary extension procedure.

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

It was noticed that the thin phenotype has a significantly lower relapse trend 6 and 12 months post-surgery. The apical displacement of the mucous membrane line is possible through the coronary elongation process. There is a significant correlation degree between the changes in the keratinized gum band and the tissue retreat.

### Abstract

**Introduction.** The muco-gingival line is genetically predetermined and cannot be altered by surgical means. Changes in the keratinized gum band are considered to be conditioned

a fi condiționate de particularitățile de vârstă. Prezentul studiu ține să analizeze ipoteza imposibilității translării benzii de gingie cheratinizată apical.

**Material și metode.** Designul studiului a fost unul de tip cohortă. Protocolul de cercetare a fost aprobat de Comisia de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu”. Au fost înrolați 61 de pacienți cu 116 dinți, care au fost supuși procedurii de alungire coronară din diverse motive. Măsurările dimensionale au fost efectuate pe modele de ghips, relevarea benzii de gingie cheratinizată a fost efectuată cu ajutorul soluției Lugol. Datele prezentate drept medie și deviere standard. Aplicat testul statistic t-Student.

**Rezultate.** Valoarea medie de câștig apico-ocluzal pe segmentul vestibular a constat în  $1,47 \pm 0,53$  mm pentru pacienții cu biotip parodontal gros și în  $1,21 \pm 0,51$  mm pentru pacienții cu parodonțiul de înveliș subțire. La etapa de control de 6 luni și, respectiv, de 12 luni, valoarea medie de recreștere gingivală a fost de  $0,69 \pm 0,41$  mm pentru biotipul parodontal gros și de  $0,55 \pm 0,45$  mm pentru biotipul parodontal subțire. La adresa, banda de gingie cheratinizată a avut o valoare medie de  $3,8 \pm 1,06$  mm pentru parodonțiul gros și de  $2,5 \pm 0,73$  mm pentru parodonțiul subțire. Post procedeu chirurgical, valoarea medie a fost de  $3,25 \pm 0,90$  mm pentru parodonțiul gros și de  $2,47 \pm 0,84$  mm pentru parodonțiul subțire. La etapa de control de 6 luni, valoarea medie a constituit  $3,82 \pm 0,96$  mm pentru parodonțiul gros și de  $2,87 \pm 0,75$  mm pentru parodonțiul subțire. La etapa de control de 12 luni, valoarea medie a constituit  $4,01 \pm 0,95$  mm pentru parodonțiul gros și  $2,99 \pm 0,74$  mm pentru parodonțiul subțire.

**Concluzii.** Prin intermediul repoziției apicale la 8 săptămâni post intervenție, linia mucogingivală este deplasată apical cu circa 1,42 mm. Ulterior, banda de gingie se reorganizează, crescând în dimensiuni cu circa 0,71 mm. Simultan, are loc și o pierdere de circa 0,67 mm din dimensiunea ce a fost câștigată prin intermediul procedurii de alungire coronară.

**Cuvinte cheie:** alungire coronară, gingivectomie, proteze parodontale, parodontal.

## Introducere

Mucoasa gingivală este parte a mucoasei masticatorii care tapetează osul alveolar. Aceasta are un aspect și relief divers în diferite porțiuni ale cavității bucale. Astfel, atunci când un dinte compromis necesită a fi reintrodus în funcție, este necesar de a fi luați în calcul următorii parametri parodontali: marginea gingivală liberă, banda de gingie cheratinizată, osul alveolar.

Banda de gingie cheratinizată este delimitată, coronar, de marginea gingivală liberă și, apical, de către linia mucogingivală sau joncțiunea mucogingivală. Ainamo A. *et al.* (1992) și Lindhe J. (2015), presupun că această joncțiune este predeterminată genetic și nu poate fi modificată prin intervenții. Mai mult, aceiași autori sugerează ideea că lățimea gingiei cheratinizate crește odată cu înaintarea în vârstă, considerând această joncțiune drept stabilă, iar creșterea lățimii benzii se datorează atriției și erupției dentare continue [1, 2].

Din punct de vedere clinic, banda de gingie cheratinizată

by age particularities. This study will analyse the hypothesis that suggests the idea of the impossibility of displacement of the apical keratinized gum band.

**Material and methods.** Study design: prospective, cohort type. Research protocol was approved by Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* SUMPh. A total of 61 patients were included in this study and 116 teeth were subjected to the coronary elongation process for various reasons. Dimensional measurements were performed on plaster models, the relevance of keratinized gum was performed using the Lugol solution. Data were presented as mean and standard deviation. Statistics: t-Student test.

**Results.** The average apico-occlusal gain in the vestibular segment was  $1.47 \pm 0.53$  mm for the patients with thick periodontal biotype and  $1.21 \pm 0.51$  mm for the patients with the thin-coating periodontium. After 6-months and 12 months the average value of gingival recreation was  $0.69 \pm 0.41$  mm for the thick periodontal biotype and  $0.55 \pm 0.45$  mm for the thin periodontal biotype. The keratinized gum band had an average value of  $3.8 \pm 1.06$  mm for the thick periodontium, and  $2.5 \pm 0.73$  mm for the thin periodontium. The postsurgical average value was  $3.25 \pm 0.90$  mm for the thick periodontium, and  $2.47 \pm 0.84$  mm for the thin periodontium. After 6-months, the average value was  $3.82 \pm 0.96$  mm for the thick periodontium, and  $2.87 \pm 0.75$  mm for the thin periodontium. After 12-months, the average value was  $4.01 \pm 0.95$  mm for the thick periodontium and  $2.99 \pm 0.74$  mm for the thin periodontium.

**Conclusions.** Eight weeks post apical repositioning surgery, the mucous membrane line is shifted apical by approximately 1.42 mm. Subsequently, the gum band reorganizes, increasing in size by approximately 0.71 mm. Simultaneously, there is a loss 0.67 mm from the dimension that has been gained through the coronary elongation process.

**Key words:** coronary elongation, gingivectomy, periodontal prostheses, periodontal.

## Introduction

The gingival mucosa is part of the masticatory mucosa, which, tapers the alveolar bone. It has a diverse appearance and relief in various portions of the oral cavity. Thus, when a compromised tooth needs to be reinstated, it is necessary to take into account the following periodontal parameters: free gingival edge, keratinized gum band, alveolar bone.

The keratinized gum band is delineated coronary by the free gingival edge and apical by the muco-gingival line, or the mucogingival junction. Ainamo A. *et al.* (1992), Lindhe J. (2015), assume this junction to be a genetically predetermined one that cannot be altered. Furthermore, the same authors suggest the idea that the width of the keratinized gum increases with age, considering this junction as stable, the increase in the width is due to the attrition and the continuous dental eruption [1, 2].

Clinically, the keratinized, gum band is not considered to be a relevant one in tooth functionality, the thickness is actually

nu este considerată a fi una relevantă în termeni de funcționalitate a dintelui, grosimea ei fiind, de fapt, mai importantă. Acest deziderat a fost stabilit în cadrul Atelierului Mondial de Periodontologie (l. engl. *World Workshop on Periodontics*) [3] și este considerat la zi, drept un fundament în abordarea clinică. Situația se schimbă dacă în nemijlocita apropiere sunt amplasate margini restauratorii. În astfel de cazuri, sunt indicate procedee de chirurgie parodontală de mărire a volumului gingival cheratinizat.

Problema de bază în procedeul de alungire coronară constă în natura lui rezectivă [4], sacrificiul de os alveolar fiind iminent. Sacrificiul de os alveolar este, concomitent, asociat cu sacrificiul de țesut moale, în caz că este utilizată gingivectomia. Alternativa gingivectomiei este decolarea unui lambou parțial și re poziția lui apicală. Aceasta din urmă, fiind tehnic mai complicată și mai greu de realizat, nu are o aplicabilitate clinică frecventă.

Spre exemplu, articolul publicat de către Ainamo A. *et al.* (1992), prevede un studiu tip „split mouth” pentru pacienții parodontopați, care prezentau punși parodontale izolate de 5 mm sau mai mult. În studiul dat, stabilitatea parodontală era compromisă din start, astfel, cel mai probabil, vor exista, chiar de la bun început, erori în calcul. Adicional, studiul include doar 13 pacienți, astfel că puterea studiului conduce spre rezultate neconcludente. Măsurările au fost efectuate pe ortopantomograme – metodă de diagnostic paraclinic, care presupune deformări dimensionate masive a structurilor, fapt ce poate conduce la calcule eronate. Studiul este unul retrospectiv, cu date parțial complete, ceea ce, iarăși, reprezintă un factor de bias semnificativ [1].

Rezultatul studiului, publicat de Lindhe J. (2003), a fost realizat pe subiecți non-umani (*Macacus rhesus*), fapt care, din start, îl cataloghează drept un studiu de o veridicitate medicală joasă. În plus, studiul respectiv a avut drept scop analiza expresiei fenotipice a mucoasei excizate și nu a modificărilor care pot surveni după procedeul de re poziție apicală a unui lambou [2].

Determinarea genetică a țesuturilor este un factor care nu poate fi ușor rezolvat prin procedee chirurgicale. Cu toate acestea, transplantele și, mai ales, autotransplantetele, studiate intens în stomatologie, au demonstrat inversul, nemaivorbind de faptul că țesuturile din nemijlocita apropiere sunt extrem de apropiate ca și substrat genetic [10].

Experiența clinică relevă date ce par a fi contradictorii cu datele prezentate, astfel, scopul lucrării a fost de a aprecia dacă această re poziție apicală poate conduce la dislocarea apicală a joncțiunii mucogingivale, deoarece dislocarea sa coronară este posibilă pentru tatarea recesiunilor gingivale. A fost evaluată recreșterea tisulară care survine după etapa chirurgicală. Pentru fiecare dinte, au fost efectuate măsurări la nivelul zenitului și porțiunilor interproximale, atât pe vestibular, cât și pe oral.

## Material și metode

Cercetarea a fost condusă în maniera unui studiu prospectiv de cohortă. Protocolul de cercetare a fost avizat favorabil

more important. This desideratum was established within the World Workshop on Periodontics [3] and is considered up-to-date as a groundwork in the clinical approach. The situation changes if the restoratory edges are located in the vicinity. In such cases are indicated periodontal surgery procedures to increase the volume of the keratinized gum.

The main problem in the coronary elongation process is its resective nature [4], the sacrifice of alveolar bone is eminent. In case the gingivectomy is used the sacrifice of alveolar bone is linked with the sacrifice of the soft tissue. The alternative of gingivectomy is the taking off of a partial flap and its apical reposition. The latter, being technically more complicated and difficult to achieve, has no frequent clinical applicability.

For example, the article published by Ainamo A. *et al.* (1992) provides for a “split mouth” study for patients with parodontopathy, who present isolated periodontal bags of 5 mm or more. Periodontal stability being compromised from the start, studies on such a batch of patients will most likely include, from the outset, errors in the calculation. Additionally, the study includes only 13 patients, this batch being small, as it can induce a failure of data that can influence the outcome of the study. Measurements were performed on orthopantomograms, a paraclinical diagnostic method that involves massive dimensioned deformations, which may lead to erroneous calculations. The study is a retrospective one, which may designate the lack of data of all patients who have undergone a similar procedure [1].

The result of the study published by Lindhe J. (2003) was conducted on non-human subjects (*Macacus rhesus*), which from the start caters him as a study of low medical veracity, plus the study aims to analyze the phenotypic expression of the mucous membrane and not the changes that may occur after the apical reposition process of a flap [2].

The genetic determination of tissues is a factor that cannot be easily solved by surgical procedures, however, transplants, and especially the highly studied auto transplants in dentistry have demonstrated the opposite, that the tissues in proximity are extremely close as a genetic substrate [10].

Clinical experience reveals the real data to be contradictory to the presented data, so the purpose of the work is to assess whether this apical reposition can lead to the apical dislocation of the muco-gingival junction, since its coronary dislocation is possible for the tatting of gingival recessions. Tissue recreation occurring after the surgical stage was also evaluated. For each tooth, measurements were made at the level of the zenith and the interproximal portions, both on the vestibular and on the oral.

## Material and methods

The research is a prospective cohort study. The research protocol was endorsed by the Research Ethics Committee of *Nicolae Testemitanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova (minutes no. 29 from 27.02.2013). The study was performed for 3 years in the dental clinic “Parodent Prim” LTD.



de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (procesul verbal nr. 29 din 27.02.2013). Studiul a fost efectuat pe o durată de 3 ani în incinta clinicii stomatologice „Parodent Prim” SRL.

Volumul eșantionului reprezentativ a fost calculat după formula:

$$n = P \times (1 - P) \times (Z\alpha / d)^2$$

unde:

$d$  – distanța sau, cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată ( $d=0,05$ );

$(1-\alpha)$  – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței proporției cercetate, pentru 95,0% de veridicitate a rezultatelor obținute ( $Z\alpha=1,96$ );

$P$  – cea mai bună estimare despre valoarea cercetată. Procedeu de alungire coronară se efectuează în 4,0% din cazuri [9].

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = 0,04 \times 0,95 (1,96 / 0,05)^2 = 58$$

Astfel, lotul de cercetare trebuie să includă nu mai puțin de 58 de pacienți cu procedeu de alungire coronară, care vor fi supravegheați timp de 12 luni.

Pentru a fi incluși în studiu, pacienții au luat cunoștință și au semnat consimțământul informat.

Criterii de includere în studiu au fost:

- vârsta pacienților (între 18 și 75 de ani);
- o bandă de gingie cheratinizată nu mai mică de 1 mm;
- pacienți care prezentau discrepanțe estetice mucogingivale și necesitau o corectare a acesteia;
- dinți ce prezentau indicații spre extracție dentară, dar puteau fi reanimați prin intermediul procedurii de alungire coronară (perforații, lipsa de efect de ferule, invadarea spațiului biologic etc.).

Drept criterii de excludere din grup au fost diverse forme de parodontită: marginală incontrollabilă, precum și sacrificii neraționale de os, ce compromiteau atât implantarea dintelui care necesita procedeu de alungire coronară în os, precum și statutul parodontal al dinților adiacenți.

Parametrii de bază care au fost studiați au fost modificările dimensionale, care au survenit la nivelul parodontiului marginal după procedeu de alungire coronară. Secundar, au fost analizați și parametrii clinici, precum valorile de sondare parodontală, sângerare la sondare, depunerea de placă bacteriană, mobilitate dentară.

Lotul de studiu a inclus 116 dinți de la un număr total de 61 de pacienți. Toți acești pacienți au beneficiat de procedeu de elongare coronară din următoarele motive: subminarea efectului de ferule, invadarea spațiului biologic, coroană clinic scurtă, tratament complex estetic etc.

Pacienții au fost examinați intraoral înaintea de procedeu de alungire coronară, la 8 săptămâni, 6 și 12 luni post intervenție.

Protocolul preoperator a constat în evaluarea statusului parodontal complet, inclusiv, stabilirea benzii de gingie cheratinizate. Pentru evaluarea ei, a fost utilizată relevarea mucoasei mobile cu ajutorul soluției Lugol. Ulterior, prin intermediul unei sonde parodontale, a fost apreciată lățimea benzii de gin-

The volume of the representative sample was calculated by the formula:

$$n = P \times (1 - P) \times (Z\alpha / d)^2$$

where:

$d$  – distance or tolerance – how close to the proportion we want to be the estimated value ( $d=0.05$ );

$(1-\alpha)$  – the level of confidence-that the estimated value is within the distance of the investigated proportion, for 95.0% of the veracity of the results obtained ( $Z\alpha=1.96$ );

$P$  – the best appraisal of the researched value. The coronary elongation process is carried out in 4.0% [9].

By entering the data into the formula, we obtained:

$$n = 0.04 \times 0.95 (1.96 / 0.05)^2 = 58$$

The research group should include no less than 58 patients with coronary elongation procedure, which will be supervised for 12 months.

In order to be included in the study, patients became aware and signed the informed consent.

The criteria for inclusion in the study were conditioned by:

- age of patients (18 to 75 years);
- a keratinized gum band not less than 1 mm;
- patients with aesthetic mucous membrane discrepancies and necessitating a request for it;
- teeth with indications for dental extraction, but could be reanimated by means of coronary elongation process (perforations, lack of ferule effect, invasion of biological space etc.).

As exclusion criteria in the group were various forms of uncontrollable marginal periodontitis, as well as unreasonable sacrifices of bone, which compromised both the implantation of the tooth that required the process of coronary lengthening in the bone, and the periodontal status of adjacent teeth.

The basic parameters that were studied were the changes in dimensions occurring at the marginal periodontal level after the coronary elongation process, the secondary were analyzed and clinical parameters such as periodontal sounding values, bleeding at probing, plaque deposition, and dental mobility.

In the study group, a number of 116 teeth were studied in a total number of 61 patients. All these patients benefited from the coronary elongation process for the following reasons – the undermining ferule effect, the invasion of the biological space, clinically short crown, complex aesthetic treatment etc.

Patients were examined intraorally before the coronary elongation process, at 8 weeks, half a year and 12 months post-surgery.

The pre-surgery protocol consisted in the implementation of the complete periodontal status, including the determination of keratinized gum. For its evaluation the Lugol solution was used. Subsequently, the width of the keratinized gum was measured using a periodontal probe. The same method was used in all 4 evaluation stages. Additionally, dental arch fingerprints were obtained, on which the calculations of dimensional changes occurred in the apical-coronary sense at the 4 time intervals.

The surgery protocol consisted in the administration of in-



gie cheratinizată. Același procedeu a fost utilizat la toate cele 4 etape de evaluare. Adicional, au fost obținute amprente ale arcadelor dentare, pe care au fost efectuate calculele de modificări dimensionale, care au survenit în sens apico-coronar la cele 4 intervale de timp.

Protocolul operator a constat în administrarea anesteziei infiltrative (1,7 ml sol. Ubistizin Forte®, 3m ESPE). Ulterior, prin intermediul unui bisturiu 15c, au fost efectuate incizii intrasulculare și o incizie verticală, de descărcare a lamboului. Utilizând un cuțit parodontal, a fost inițiată decolarea lamboului parțial. O atenție deosebită a fost acordată acestei etape, deoarece prezența periostului aderent la osul alveolar face posibilă și predictibilă poziția apicală a lamboului. Odată ce lamboul a fost preparat în totalitate, cu ajutorul dățiștelor și frezelor diamantate, a fost efectuat procedeu de osteotomie și osteoplastie. Utilizând fire nerezorbabile de polipropilenă 5-0 (Premiline®, Braun), ce au fost ancorate la periost, prin intermediul suturii în saltea, modificate interdental, a fost efectuată poziția apicală a lamboului. Suturele au fost înlăturate la 7 zile postoperator.

Protocolul ortopedic a fost inițiat la aproximativ 8 săptămâni după etapa chirurgicală. Timpii respectivi au variat minor, de la caz la caz. Ca și parametru clinic care oferea posibilitatea inițierii acestei etape a fost posibilitatea sondării șanțului gingival la 1 mm. Prepararea bonturilor a fost efectuată prin intermediul frezelor tip torpilă, cu un finisaj apical tip chamfer. Pentru reflectarea zonelor apicale de la marginea finisajului, au fost folosite tehnici de evicție gingivală, cu prelecție tehnica în 2 fire.

Datele sunt exprimate prin medie și deviere standard. Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ. Testul statistic aplicat: t-Student. Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul softului SPSS v.22.

## Rezultate

Din totalul de 61 de pacienți aflați în studiu, 18 pacienți au fost din zona rurală și 43 – din zona urbană, 18 fiind de sex masculin și 43 – de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 74 de ani. Din cei 116 dinți, care au fost supuși procedurii de alungire coronară, 95 de dinți prezentau un parodonțiu marginal gros și 21 de dinți prezentau un parodonțiu subțire. Drept referință a fost luat fenotipul gros, deoarece el se întâlnește în aproximativ 75% din cazuri.

Rezultatele principale ale studiului sunt sumarizate în Tabelele 1 și 2.

Conform rezultatelor cercetării, pacienții care prezentau un biotip parodontal gros, au avut valori minime de 0,3 mm și maxime de 3,03 mm. Pacienții cu biotip parodontal subțire prezentau minime de 0,33 mm și maxime de 2,35 mm. Pentru întregul eșantion de pacienți, valoarea medie de câștig pe segment vestibular a constituit  $1,42 \pm 0,53$  mm.

La etapa de control de 6 luni și, respectiv, 12 luni, au existat, în schimb, diferențe majore între cele 2 grupuri de pacienți. Astfel, pentru suprafețele vestibulare, pacienții care prezentau un biotip parodontal gros, au avut valori maxime de 1,87 mm și minime de 0,06 mm. Pacienții cu biotip parodontal subțire au prezentat valori maxime de 1,34 mm și minime de

filtrative anaesthesia (1.7 ml sol. Ubistizin Forte®, 3m ESPE), subsequently, by means of a 15c scalpel were performed intrasulcular incisions, and a vertical incision of the discharge of the flap. Using a periodontal knife the taking off of the partial flap was initiated. Particular attention was given to this stage, since the presence of the adherent to the alveolar bone periosteum makes the apical reposition of the flap possible and predictable. Once the flap has been fully prepared, with diamond grooves and cutters, the process of osteotomy and osteoplasty was carried out. Using non-reusable polypropylene yarn 5-0 (Premiline®, Braun), which were anchored periostically, through the mattress suture, interdental changed, the apical reposition of the flap was performed. The sutures were removed at 7 post-surgery days.

The orthopaedic protocol was initiated approximately 8 weeks after surgery with minor variations depending on the case, as the clinical parameter providing the possibility of initiating the stage was 1 mm gingival trench sampling possibility. The bonnet preparation was performed through torpedo-type cutters with a chamfer-like apical finish. To reflect the apical areas at the edge of the finish, gingival evicton techniques were used, with a 2-wire technique predominant.

The data are expressed by the mean and standard deviation. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical test applied: t-Student. The statistical analysis was performed using the SPSS v.22 software.

## Results

The total of 61 patients in the study, 18 patients were from the rural area and 43 – from the urban area, 18 being male and 43 female, aged 18 to 74 years. Of the 116 teeth that were subjected to the coronary elongation process, 95 teeth presented a thick marginal periodontium and 21 teeth presented a thin periodontium. As a reference, the thick phenotype was taken because it is met in approximately 75% of the cases.

The main study results are presented in Tables 1 and 2.

According to the results of the research, patients presenting a thick periodontal biotype had minimum values of 0.3 mm and maximum of 3.03 mm. Patients with a thin periodontal biotype presented a minimum of 0.33 mm and a maximum of 2.35 mm. For the whole sample of patients the average value per vestibular amounted to  $1.42 \pm 0.53$  mm.

At the control phase of 6 months and 12 months, respectively, there were major differences between the 2 groups of patients with thick and thin periodontal biotype, so, for vestibular surfaces, patients presenting a thick periodontal biotype had values of 1.87 mm and a minimum of 0.06 mm. Patients with thin periodontal biotype showed maximum values of 1.34 mm and a minimum of 0.07 mm. The average regrowth value for all patients was  $0.67 \pm 0.42$  mm.

For oral surfaces, at the summed analysis of all patients, the average regrowth value was of  $0.44 \pm 0.46$  mm.

For the control phase at 12 months, statistical differences have not been detected.

Thus for the whole batch of the study, at the stage of addressing the size of the keratinized gum had an average value of  $3.57 \pm 1.11$  mm ( $3.8 \pm 1.06$  mm thick periodontium,

**Tabelul 1.** Modificările dimensionale la nivelul marginii gingivale libere.  
**Table 1.** Dimensional changes in the free gingival border.

Parametri Parameters	Margine gingivală liberă / free gingival edge		t	p
	Câștig O-A <sup>†</sup> , mm O-A gain <sup>†</sup> , mm	Relaps, mm Relapse, mm		
Total	1,42±0.53	0.67±0.42	11.945	<0.0001
BG <sup>‡</sup>	1,47±0.53	0.69±0.41	11.346	<0.0001
BS <sup>§</sup>	1,21±0.51	0.55±0.45	4.447	<0.0001

Notă: <sup>†</sup>- câștig în sens ocluzo-apical; <sup>‡</sup>- biotip parodontal gros; <sup>§</sup>- biotip parodontal subțire.

Note: <sup>†</sup>- occluso-apical gain; <sup>‡</sup>- parodontal thick biotip; <sup>§</sup>- thin periodontal biotype.

**Tabelul 2.** Modificările dimensionale la nivelul benzii de gingie cheratinizată.  
**Table 2.** Dimensional changes in the keratinized gum band.

Parametri Parameters	Inițial Initially	Postoperator Postoperative	t	p	6 luni 6 months	12 luni 12 months	t	p
Total, mm	3.57±1.11	3.11±0.94	3.406	0.0008	3.65±0.99	3.82±1.00	1.301	0.1945
BG <sup>‡</sup> , mm	3.80±1.06	3.25±0.90	3.855	0.0002	3.82±0.96	4.01±0.95	1.371	0.1720
BS <sup>§</sup> , mm	2.50±0.73	2.47±0.84	0.124	0.9023	2.87±0.75	2.99±0.74	0.522	0.6046

Notă: <sup>‡</sup>- biotip parodontal gros; <sup>§</sup>- biotip parodontal subțire. Test statistic aplicat: t-Student.

Note: <sup>‡</sup>- thick periodontal biopsys; <sup>§</sup>- thin periodontal biotype. Applied statistical test: t-Student.

0,07 mm. Valoarea medie de recreștere pentru toți pacienții a fost de 0,67±0,42 mm.

Pentru suprafețele orale, la analiza sumată a tuturor pacienților, valoarea medie de recreștere a fost de 0,44±0,46 mm.

Pentru etapa de control la 12 luni, diferențe statistice nu au fost depistate.

Pentru întregul lot de studiu, la etapa de adresare, dimensiunea benzii de gingie cheratinizată a avut o valoare medie de 3,57±1,11 mm (3,8±1,06 mm – parodonțiu gros, 2,5±0,73 mm – parodonțiu subțire). Post procedeu chirurgical, valoarea medie a fost de 3,11±0,94 mm (3,25±0,90 mm – parodonțiu gros, 2,47±0,84 mm – parodonțiu subțire).

La etapa de control de 6 luni, valoarea medie a constituit 3,65±0,99 mm (3,82±0,96 mm – parodonțiu gros și 2,87±0,75 mm – parodonțiu subțire).

La etapa de control de 12 luni, valoarea medie a constituit 3,82±1,00 mm (4,01±0,95 mm – parodonțiu gros și 2,99±0,74 mm – parodonțiu subțire).

Valoarea maximă la etapa de adresare a fost de 6,3 mm și minimă de 1,1 mm; la etapa post PAC, maximul a constat în 5,7 mm și minimul – de 0,9 mm. La 6 luni, maximul a fost de 6,1 mm și minimul de 1,7 mm, iar la 12 luni, maximul a fost 6,3 mm și minimul 1,7 mm.

La etapa de adresare și la cea post PAC, o corelație medie a fost identificată (0,63). La etapa de control la 6 luni, o corelație puternică a fost depistată (0,74), ca și la etapa de control la 12 luni (0,75). Deci, putem spune că avem o diminuare

2.5±0.73 mm thin periodontium), post-surgical average value was 3.11±0.94 mm (3.25±0.90 mm – for thick periodontium, 2.47±0.84 – for thin periodontium).

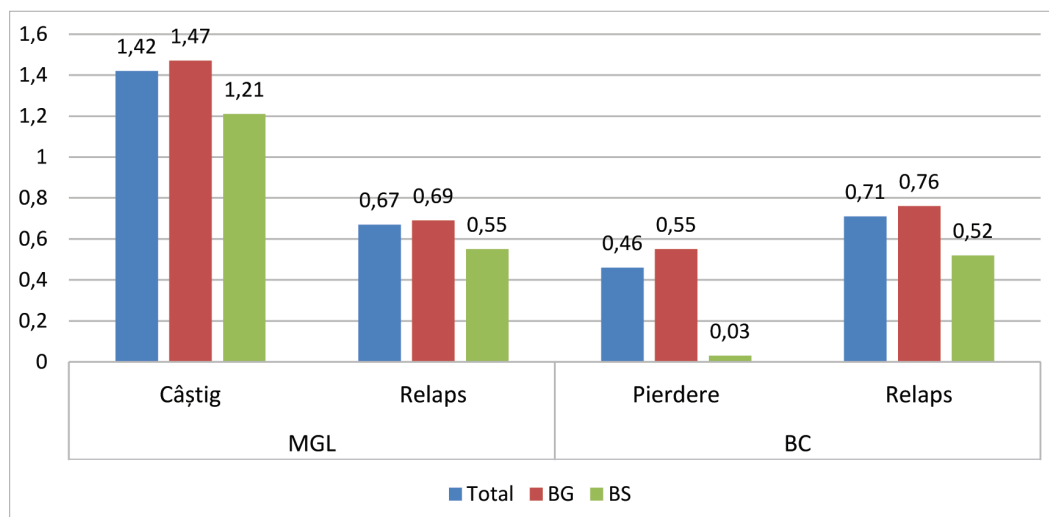
At the 6-month control phase the average value was 3.65±0.99 mm (3.82±0.96 mm – for thick periodontium, and 2.87±0.75 mm – for thin periodontium).

At the 12-month control phase the average value was 3.82±1.00 mm (4.01±0.95 mm – for thick periodontium and 2.99±0.74 mm – for thin periodontium).

The maximum value at the addressing stage was 6.3 mm and a minimum of 1.1 mm, post CAP the maximum was 5.7 mm and the minimum of 0.9 mm, at 6 months the maximum was 6.1 mm and the minimum of 1.7 mm, at 12 months the maximum was 6.3 mm and the minimum 1.7 mm.

At the addressing and post-CAP stage an average correlation could be identified (0.63). At the control phase at 6 months a strong correlation could be detected (0.74), as well as at the control phase at 12 months (0.75). So we can say that we have a decrease in the keratinized gum after the coronary elongation process, which subsequently will undergo tissue remodeling and dimensioned changes so that it will increase in size.

Thus, taking into account the mean value of tissue recreation throughout the group of patients was approximately 0.67 mm and the reorganization of keratinized gum was approximately 0.46 mm the average gain was 1.42 mm, so a displacement of the line at least 1 mm in apical sense. As easily



**Fig. 1** Ilustrarea modificărilor survenite la nivelul benzii de gingie cheratinizată și marginii gingivale libere. MGL – marginea gingivală liberă; BC – banda de gingie cheratinizată; BG – biotip gros; BS – biotip subțire.

*Fig. 1* Illustration of changes in the keratinized gum base and free gingival edge. MGL – free gingival edge; BC – keratinized gum band; BG – thick biotype; BS – thin biotype.

a benzii de gingie cheratinizată după procedeul de elongare coronară care, ulterior, se supune unei remodelări tisulare și modificărilor dimensionate în așa mod, încât aceasta va spori în dimensiune.

Astfel, luând în considerație valoarea medie de recreștere tisulară, pe întreg grupul de pacienți, aceasta a fost de aproximativ 0,67 mm, iar reorganizarea benzii de gingie cheratinizată a fost de aproximativ 0,46 mm. Respectiv, câștigul mediu a fost de 1,42 mm, deci – o dislocare a liniei mucogingivale de, cel puțin, 1 mm în sens apical. Așa cum ușor poate fi observat în Figura 1, relapsul la nivelul marginii gingivale libere corelează cu relapsul la nivelul benzii de gingie cheratinizată.

## Discuții

Decalajul mare dintre valorile maxime și cele minime, obținute ca urmare a procedurii de alungire coronară, poate fi explicat prin necesitățile și varietățile clinice, dar mai mult, prin limitele tehnice și anatomice ale cazurilor clinice care au fost soluționate.

Biotipul parodontal nu influențează etapa chirurgicală în ceea ce ține de scopul trasat prin procedeul de elongare coronară. Un exemplu ar fi necesitatea procedurii de alungire coronară pentru rezolvarea unui caz, în care cuspidul vestibular a fost fracturat. Implicit, procedeul chirurgical a fost impus doar în acest segment și esența PAC nu se schimbă în funcție de biotipul parodontal.

Diferențe statistice semnificative au fost obținute, în schimb, la etapa de control la 6 luni. Pacienții cu biotip parodontal subțire au prezentat valori de recreștere gingivală mai mică în raport cu cei ce prezentau un biotip parodontal gros. Date similare sunt stipulate în lucrările lui Pontoreiro R. (2001) și Arora R. (2013) [5, 6]. Spre deosebire de datele prezentate, valorile de câștig corono-apical, care au fost obținute în cadrul studiului dat, au fost mai mici.

can be seen in Figure 1, the relapse at the free gingival edge correlates with the keratinized gum relapse.

## Discussion

The large gap between the maximum and minimum values obtained as a result of the coronary elongation process can be explained by the clinical needs and varieties, but more by the technical and anatomical boundaries of the clinical cases that have been resolved.

The periodontal biotype does not influence the surgical stage in relation to the purpose of the coronary elongation process, an example would be the necessity of the coronary elongating process for solving a case in which the vestibular cusp was fractured, implicitly the surgical procedure was imposed only in this segment, and the essence of the CAP does not change according to the periodontal biotype.

Significant statistical differences were obtained, however, at the control phase at 6 months. Patients with thin periodontal biotype showed lower gingival regrowth values compared to those presenting thick periodontal biotype. Similar data are stipulated in the works of Pontoreiro R. (2001) and Arora R. (2013) [5, 6]. Unlike the data presented, the corono-apical gain values obtained in this study were lower.

The differences in data are most likely conditional on the methods of calculating the gain. The study published by Pontoreiro R. and Carnevale G. (2001) has as methodological support, the intra-oral calculation, the possibility of obtaining erroneous data, the calculation of dimensions on the model being much more precise, the gain was appreciated immediately after completing the surgical stage. This data does not actually reveal the clinical reality. A minimum period of 8 weeks is usually required to initiate the restoration process, so what is obtained as soon as the sutures have been knotted is not exactly important.

The particularity that captures the most attention, are the

Diferențele respective, cel mai probabil, sunt condiționate de modalitățile de calcul al câștigului. Studiul, publicat de Pontoreiro R. și Carnevale G. (2001), are drept suport metodologic calcularea intraorală, respectiv, posibilitatea obținerii datelor eronate. Calcularea dimensiunilor pe model fiind mult mai exactă adițional, câștigul fiind apreciat imediat după finalizarea etapei chirurgicale. Aceste date nu relevă, de fapt, realitatea clinică. O perioadă minimă de 8 săptămâni este necesară, de obicei, pentru a iniția procedeul restaurator, deci, ceea ce se obține imediat ce suturile au fost înnoadate, nu este tocmai important din punct de vedere clinic.

Particularitatea care captează cel mai mult atenția, sunt modificările care survin la nivelul benzii de gingie cheratinizată. Datele existente sunt contradictorii, astfel, dacă unele studii presupun că banda de gingie cheratinizată nu poate fi modificată prin mijloace chirurgicale [2], studii alternative prezintă date diametral opuse [7], unde dimensiunea benzii de gingie keratinizată poate fi, practic, dublată. Un aspect ce nu este contestat, este mărirea benzii de gingie cheratinizată prin intermediul tehnicilor de augmentare gingivală și repoziției coronare a lamboului [8].

În această ordine de idei, sunt interesante rezultatele care au survenit la perioadele de control la 6 și 12 luni. Astfel, după procedeul de alungire coronară, banda de gingie a fost dimensional diminuată, urmând ca aceasta să se reorganizeze pe durata a 12 luni la valori puțin mai mari decât cele inițiale, în total reorganizarea ei sporind cu o medie de 0,71 mm.

De menționat că, în medie, câștigul pe segmentul vestibular a fost de  $1,42 \pm 0,53$  mm și recreșterea la nivelul gingiei marginale libere a fost de  $0,67 \pm 0,42$  mm. Cu alte cuvinte, este evident că prin intermediul repoziției apicale a lamboului, la 8 săptămâni post intervenție, linia mucogingivală este deplasată apical cu circa 1,42 mm. Ulterior, banda de gingie se reorganizează, crescând în dimensiuni cu circa 0,71 mm. Simultan, are loc și o pierdere din dimensiunea care a fost câștigată prin intermediul procedeului de alungire coronară (circa 0,67 mm), dimensiune care este, practic, identică cu dimensiunea de creștere a benzii de gingie cheratinizată, joncțiunea mucogingivală fiind amplasată la nivelul obținut prin intermediul procedeului chirurgical.

## Concluzii

Fenotipul parodontal subțire a avut un relaps al marginii gingivale libere semnificativ mai mic decât cel gros, dar un câștig similar. Banda de gingie cheratinizată a fost semnificativ mai îngustă postoperator în cazul fenotipului subțire, inclusiv, la etapa de 6 și 12 luni.

În cadrul biotipului parodontal gros, recreșterea la nivelul marginii gingivale libere a fost, dimensional, egală cu creșterea benzii de gingie cheratinizată (0,67 mm). Câștigul la cele 6 luni, consituind 1 mm față de etapa preoperatorie, demonstrează posibilitatea relocării apicale a liniei mucogingivale, existând, astfel, o corelare directă dintre relapsul marginii gingivale libere și modificările în remodelare la nivelul benzii de gingie cheratinizată după procedeul de alungire coronară.

changes that occur at the level of keratinized gum. The existing data are contradictory, so if some studies assume that the keratinized gum band cannot be altered by surgical means [2], alternative studies show diametrically opposed data [7], the size of keratinized gum being possible to be virtually duplicated. An issue that is not disputed is the enlargement of the keratinized gums by means of gingival augmentation techniques and the coronary repositioning of the flap [8].

In this order of ideas are interesting the results that occurred at the control periods at 6 and 12 months. Thus, after the procedure of coronary elongation the gum band was dimensionally diminished, and it would reorganize for 12 months at slightly higher than the initial values, in total reorganization to increase by approximately 0.71 mm on average.

To note that the average gain on the vestibular was  $1.42 \pm 0.53$  mm, and the regrowth at the level of the free marginal gum was  $0.67 \pm 0.42$  mm. In other words, it is evident that through the apical repositioning of the flap, at 8 weeks post-surgery, the mucous membrane line is shifted apically by about 1.42 mm. Subsequently, the gum band reorganizes, increasing in size by about 0.71 mm. Simultaneously there is a loss of the size that has been gained through the coronary elongation process, about 0.67 mm, the size of which is virtually identical to the growing size of keratinized gum, the mucogingival junction being located at the level obtained through the surgical procedure.

## Conclusions

The thin periodontal phenotype had a significantly lower free gingival edge relapse compared to the thick one, but a similar gain. After the surgery the keratinized gum band was significantly narrower in the case of the thin phenotype, including at the stage of 6 and 12 months.

Within the thick periodontal biotype, the regrowth at the level of the free gingival edge was dimensionally equal to the increase of keratinized gum (0.67 mm); the gain at the 6 months of 1 mm from the pre-surgery stage demonstrates the possibility of apical relocation of the mucous membrane line, with a direct correlation between the relapse of the free gum edge and changes in the reshaping of keratinized gum after the coronary elongation process.

## Declaration of conflicting interests

The author declare the lack of any conflicts of interests.



### Declarația conflictului de interese

Autorul declară lipsa oricăror conflicte de interese.

### Referințe / references

1. Ainamo A., Bergenholtz A., Hugoson A., Ainamo J. Location of the mucogingival junction 18 years after apically repositioned flap surgery. *J. Clin. Periodontol.*, 1992; 19 (1): 49-52.
2. Niklaus P., Lindhe J. Clinical periodontology and implant dentistry (p. 21-25). 6<sup>th</sup> Edition, Wiley-Blackwell, 2015.
3. Proceedings of the World Workshop on Periodontics. Consensus report on mucogingival therapy. *Annals of Periodontology*, 1996; 1: 702-706.
4. Sato N. Periodontal surgery: a clinical atlas (p. 127-232). In: *Resective surgery*, 2000.
5. Pontoriero R., Carnevale G. Surgical crown lengthening: a 12-month clinical wound healing study. *J. Periodontol.*, 2001; 72 (7): 841-8.
6. Arora R., Narula S., Sharma R., Tewari S. Evaluation of supracrestal gingival tissue after surgical crown lengthening: a 6-month clinical study. *J. Periodontol.*, 2013; 84 (7): 934-40.
7. Carnio J., Camargo P., Passanezi E. Increasing the apico-coronal dimension of attached gingiva using the modified apically repositioned flap technique: a case series with a 6-month follow-up. *J. Periodontol.*, 2007; 78 (9): 1825-30.
8. Pini Prato G., Magnani C., Chambrone L. Long-term evaluation (20 years) of the outcomes of coronally advanced flap in the treatment of single recession-type defects. *J. Periodontol.*, 2018; 89 (3): 265-274.
9. Ghiabi E., Matthews D. Periodontal practice and referral profile of general dentists in Nova Scotia, Canada. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2012; 78: c55.
10. Mitsuhiro T. Autotransplantation of teeth. *Quintessence Publishing*, 2001, USA.

ARTICOL DE CERCETARE

## Aprecierea satisfacției pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice conform chestionarului PSQ-III: studiu transversal

Natalia Loghin-Oprea<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Disciplina medicină internă-semiologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 15.11.2018

Data acceptării spre publicare: 04.02.2019

### Autor corespondent:

Natalia Loghin-Oprea, doctorand  
Disciplina medicină internă-semiologie  
Departamentul de medicină internă  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
29/1, str. Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025  
e-mail: loghin\_n@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

## Satisfaction assessment of patient with idiopathic inflammatory myopathies according to the PSQ-III questionnaire: cross-sectional study

Natalia Loghin-Oprea

<sup>1</sup>Discipline of internal medicine-semiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 15.11.2018

Accepted for publication on: 04.02.2019

### Corresponding author:

Natalia Loghin-Oprea, PhD student  
Discipline of internal medicine-semiology  
Department of internal medicine  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy  
29/1, Nicolae Testemițanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025  
e-mail: loghin\_n@yahoo.com

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

Gradul de satisfacție al pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice în vederea serviciilor medicale acordate este un domeniu mai puțin studiat.

### Ipoteza de cercetare

Pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice cu durata bolii mai mică de 2 ani au un grad de satisfacție mai înalt decât cei cu durata bolii mai mare de 2 ani.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost efectuat un studiu în care s-a determinat satisfacția față de serviciile medicale prin intermediul chestionarului PSQ-III la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

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

The level of satisfaction of patients with idiopathic inflammatory myopathies for the medical services provided is a less studied field.

### Research hypothesis

Patients with idiopathic inflammatory myopathies with disease duration less than 2 years have higher level of satisfaction than those with disease duration more than 2 years.

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

A study was conducted to determine satisfaction with medical services through the PSQ-III questionnaire in patients with idiopathic inflammatory myopathies.

### Rezumat

**Introducere.** Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII), reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate. Dat fiind faptul că miopatiile inflamatorii idiopatice sunt boli cronice cu implicare multiorganică, ce rezultă în numeroase consecințe și la care se asociază comorbidități, acești pacienți necesită o atenție sporită

### Abstract

**Introduction.** Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) represent a heterogeneous group of rare autoimmune diseases characterized by proximal, symmetrical, slow-progressive muscle weakness and fatigue. Given that idiopathic inflammatory myopathies are chronic diseases with multi-organic involvement that result in many consequences and associated with comorbidities, these patients require increased attention

din partea medicilor ca timp și resurse medicale. Satisfacția pacienților este o noțiune complexă, fiind determinată de multiple variabile așa ca organizarea serviciilor de sănătate, dotarea tehnică a instituțiilor medicale dar, nu în ultimul rând, de abilitățile de comunicare, respect, explicații și informații clare, care sunt mai esențiale decât competențele tehnice ale personalului medical. Percepțiile pacienților, la rândul lor, sunt influențate de statutul socio-cultural, convingerile lor, atitudinile și nivelul lor de înțelegere.

**Material și metode.** A fost efectuat un studiu transversal, în cadrul Departamentului de medicină internă, Disciplina medicină internă-semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza clinică a Institutului de Cardiologie, în perioada mai 2016 – septembrie 2018. În cadrul studiului, au fost incluși 67 de pacienți cu MII, conform criteriilor de clasificare ACR/EULAR 2017. Ulterior, pacienții cercetați au fost divizați în 2 loturi, în funcție de durata bolii: lotul <2 ani și lotul ≥2 ani. Gradul satisfacției pacienților față de serviciile medicale acordate a fost determinat prin utilizarea chestionarului *Patient Satisfaction Questionnaire* (PSQ-III), varianta III.

**Rezultate.** Vârsta medie la momentul cercetării a constituit 53,1±12,5 ani, cu o durată medie a bolii de 99,1±72,6 luni. În lotul de studiu au predominat femeile, cu un raport femei:bărbați de 3,2:1. Nivelul educațional superior a prevalat atât în lotul <2 ani, cât și lotul ≥2 ani. Angajarea în câmpul muncii constatată la pacienții din lotul <2 ani a fost cu precădere prin angajare cu normă întreagă și persoane pensionate în baza atingerii vârstei de pensionare, versus în lotul ≥2 ani – persoane pensionate în baza atingerii vârstei de pensionare. La aplicarea chestionarului PSQ-III, a fost determinat un nivel al satisfacției redus față de media populației generale pe parcursul tuturor domeniilor, în ambele loturi. De asemenea, nu s-au identificat diferențe statistic semnificative între rezultatele pe domenii ale celor 2 loturi.

**Concluzii.** Nivelul de satisfacție al pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice este redus, cele mai mici scoruri au fost pe domeniul de aspecte financiare, vizavi de scoruri mai mari la domeniul comunicare. Gradul de satisfacție pare să nu fie influențat de durata bolii.

**Cuvinte cheie:** miopatii inflamatorii idiopatice, satisfacția pacienților, PSQ-III.

## Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) reprezintă un grup eterogen de maladii autoimune rare, caracterizate prin slăbiciune musculară proximală, simetrică, lent-progresivă și fatigabilitate [1]. Dat fiind faptul că miopatiile inflamatorii idiopatice sunt boli cronice cu implicare multiorganică, ce rezultă în numeroase consecințe și la care se asociază comorbidități, acești pacienți necesită o atenție sporită din partea medicilor ca timp și resurse medicale.

În ultimii 20 de ani, studiile privind gradul de satisfacție al pacienților au prezentat o atenție sporită în domeniul medical, acestea fiind esențiale pentru identificarea lacunelor și elaborarea unui plan de acțiune eficient pentru îmbunătățirea

from physicians as time and medical resources. Patient satisfaction is a complex notion that is determined by multiple variables such as the organization of health services, the technical endowment of medical institutions, but not least the clear communication skills, respect, explanations and information that are more essential and also technical skills of the medical staff. Patient perceptions are influenced by their socio-cultural status, beliefs, attitudes and level of understanding.

**Material and methods.** A cross-sectional study was conducted in the Department of internal medicine, Department of internal medicine and semiology of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, at the clinical base of the Institute of Cardiology, between May 2016 and September 2018. There were 67 patients with MII included in the study according to the ACR/EULAR 2017 classification criteria. Subsequently, the investigated patients were divided into two groups depending on the duration of the disease, lot <2 years and lot ≥2 years. Patient satisfaction with medical services was determined using the Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ III) version III.

**Results.** The mean age at the time of the study was 53.1±12.5 years, mean disease duration was 99.1±72.6 months. Women prevailed in the study group with a 3.2:1 female: male ratio. The higher education level prevailed in both groups. The employment rate found among patients in the group <2 year was mainly by full-time employment and retired people versus in the group ≥2 years – retired people due to retirement age. Obtained scores at the application of PSQ-III questionnaire were lower than those of general population across all domains in both groups. Also, no statistically significant differences were found between the field results of the two lots.

**Conclusions.** The level of satisfaction determined in patients with idiopathic inflammatory myopathies was reduced, the lowest scores were in the financial aspects subscale and highest in the communication domain. The degree of satisfaction does not seem to be influenced by the duration of the disease.

**Key words:** idiopathic inflammatory myopathies, patient satisfaction, PSQ-III.

## Introduction

Idiopathic inflammatory myopathies (MII) represent a heterogeneous group of rare autoimmune diseases characterized by proximal, symmetrical, slow-progressive muscular weakness and fatigued [1]. Given that idiopathic inflammatory myopathies are chronic diseases with multi-organic involvement, resulting in many consequences and associated with comorbidities, these patients require increased attention from physicians as time and medical resources.

Over the last 20 years, patient satisfaction studies have shown increased attention in the medical field that is essential to identify gaps and addressing an effective action plan to improve quality in healthcare organizations. As a catalyst was the publication of the US Institute of Medicine „*Crossing the Quality Chasm, 2001*” survey which set out the six objectives

calității în cadrul instituțiilor de asistență medicală. Catalizator a constituit publicarea raportului Institutului de Medicină din SUA („*Crossing the Quality Chasm*”, 2001), care a stabilit cele șase obiective ale calității sistemului de sănătate: (a) siguranță; (b) echitate, (c) bazat pe dovezi, (d) în timp util, (e) eficiență și (f) centrat pe pacient, iar ultimele trei influențează în mod direct satisfacția pacienților [2].

Deși este identificat ca un indicator important al calității serviciilor de sănătate, deocamdată nu există un consens privind definirea conceptului de satisfacție al pacienților în domeniul asistenței medicale [3]. Astfel, în modelul Donabedian de măsurare a calității, satisfacția pacienților este caracterizată prin 3 categorii: structură, proces și rezultat [4]. Structura descrie contextul în care este acordată îngrijirea, inclusiv, clădirile spitalului, personalul, finanțarea și echipamentul. Procesul denotă tranzacțiile dintre pacienți și furnizori pe parcursul oferirii asistenței medicale. În cele din urmă, rezultatele se referă la efectele asistenței medicale asupra stării de sănătate a pacienților și a populațiilor [5]. Echipa condusă de Jenkinson C. a subliniat faptul că satisfacția pacienților reprezintă, în mare parte, atitudinea față de îngrijire sau aspecte ale îngrijirii, menționate de către pacienți [6]. Mohan R. *et al.* (2011) s-au referit la satisfacția pacienților în ceea ce privește emoțiile, sentimentele și reflectarea subiectivă a acestora privind serviciile medicale furnizate [7]. Pe de altă parte, alți autori au definit satisfacția pacienților ca fiind gradul de congruență între așteptările pacientului privind îngrijirea ideală și percepțiile lor privind îngrijirea reală [8]. Satisfacția pacienților este o noțiune complexă, fiind determinată de multiple variabile, așa ca organizarea serviciilor de sănătate, dotarea tehnică a instituțiilor medicale, dar, nu în ultimul rând, abilitățile de comunicare, respect, explicații și informații clare, care sunt mai esențiale, în unele cazuri, decât competențele tehnice ale personalului medical [3]. Percepțiile pacienților sunt influențate de statutul socio-cultural, convingerile lor, atitudinile și nivelul lor de înțelegere [9]. Rezultatele cercetărilor din țările dezvoltate socioeconomic nu pot fi utilizate integral în țările în curs de dezvoltare. Deși au multiple tangențe, totuși, sunt și variabile unice, care ar putea fi cruciale [3].

Evaluarea gradului de satisfacție a pacientului oferă o perspectivă asupra calității serviciilor medicale [10] și este un instrument valid pentru îmbunătățirea acestora [11], deoarece se bazează pe experiențele utilizatorilor [12].

În acest context, scopul cercetării a fost studierea gradului de satisfacție al pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice cu referire la serviciile medicale acordate.

### Material și metode

A fost efectuat un studiu transversal, descriptiv, în cadrul Departamentului de medicină internă, Disciplina medicină internă-semiologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza clinică a Institutului de Cardiologie, în perioada mai 2016 – septembrie 2018.

Cercetarea a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, procesul verbal nr. 66 din 23 mai 2016.

of the quality of the health system: (a) safety; (b) equity, (c) evidence-based, (d) in time, (e) efficiency and (f) patient centered, and the last three directly involve patient satisfaction [2].

Although it is identified as an important indicator of the quality of health services, there is no consensus on defining the concept of patient satisfaction in the field of healthcare [3]. Thus, in the Donabedian model of quality measurement, patient satisfaction is defined by three categories: structure, process and outcome [4]. The structure describes the context in which care is provided, including hospital buildings, staff, financing and equipment. The process denotes transactions between patients and providers during healthcare. Finally, the outcomes relate to the health effects on patients and populations [5]. The team led by Jenkinson C. emphasized that patient satisfaction is mainly the attitude towards care or aspects of care referred by patients [6]. While Mohan R. *et al.* (2011) referred to patient satisfaction with their emotions, feelings and subjective reflection on the health services provided [7]. On the other hand, other authors have defined patient satisfaction as the degree of congruence between patient expectations for ideal care and their perceptions of actual care [8]. Patient satisfaction is a complex notion that is determined by multiple variables such as the organization of health services, the technical endowment of medical institutions, but not least the ability to communicate, respect, clarity and clear information that are more essential in some cases than technical skills of the medical staff [3]. Patient perceptions are influenced by their socio-cultural status, beliefs, attitudes and level of understanding [9]. Research results from socio-economically developed countries can not be fully utilized in developing countries, although they have multiple tangents, they also have unique variables that could be crucial [3].

Patient satisfaction assessment provides insight into medical service quality [10] and is a valid tool to improve them [11], as it is based on user's experiences [12].

In this context, we considered it appropriate to study the degree of satisfaction of patients with idiopathic inflammatory myopathies with reference to the medical services provided.

### Material and methods

A cross-sectional study was conducted in the Department of internal medicine, Discipline of internal medicine-semiology of *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, at the clinical base of the Institute of Cardiology, between May 2016 and September 2018.

The research received the approval of the *Nicolae Testemițanu* SUMPh Ethics Research Committee, report no. 66 of May 23, 2016.

Inclusion criteria for the study: adult patients with idiopathic inflammatory myopathies who met the ACR/EULAR 2017 classification criteria and who have expressed informed consent to participate in the research. Exclusion criteria from the study were patients with myopathies associated with neoplasms, endocrinopathies, neuromuscular disorders.



Criterii de includere în studiu: pacienți adulți cu miopatii inflamatorii idiopatice, care au întrunit criteriile de clasificare ACR/EULAR 2017. Din studiu au fost excluși pacienții cu miopatii asociate neoplasmelor, endocrinopatiilor, precum și cei cu afecțiuni neuro-musculare. Toți participanții în cercetare și-au exprimat consimțământul informat înainte de înrolare.

Calcularea volumului eșantionului a fost efectuată prin aplicarea formulei pentru studiile descriptive:

$$n = Nt^2Pq / (N\Delta x^2 + t^2Pq)$$

unde

$n$  – mărimea eșantionului reprezentativ;

$N$  – mărimea colectivității generale (71 de pacienți);

$t$  – factorul de probabilitate (=1,96);

$P$  – probabilitatea de apariție a fenomenului (=0,5);

$q$  – contraprobabilitatea (1- $P$ =0,5);

$\Delta x$  – eroarea limită admisă (=0,03);

$n = 71 \times 3,84 \times 0,25 / (71 \times 0,0009 + 3,84 \times 0,25) = 67$  de pacienți.

Parametrii înregistrați au fost: statutul socio-demografic și clinico-statutar.

Parametrul principal de rezultat a fost scorurile obținute la aplicarea chestionarului PSQ-III.

Gradul satisfacției pacienților față de serviciile medicale acordate a fost determinat prin utilizarea chestionarului de satisfacție al pacienților *Patient Satisfaction Questionnaire* (PSQ-III), varianta III. Chestionarul reprezintă un instrument generic, autoadministrat, divizat pe 7 domenii, ce conține 50 de întrebări pentru evaluarea satisfacției generale, satisfacției referitor la calitatea tehnică, aspecte interpersonale, comunicare, aspecte financiare, timpul petrecut cu medicul și pentru compartimentul acces, confort și disponibilitate [13]. Scorurile posibile, publicate de către autori, atât minime, maxime, cât și media pentru populația generală, sunt prezentate în Tabelul 1 [14].

Pacienții cercetați au fost divizați în 2 loturi, în funcție de durata bolii: lotul <2 ani și lotul ≥2 ani.

Sample size calculation was performed by applying the formula for descriptive studies:

$$n = Nt^2Pq / (N\Delta x^2 + t^2Pq)$$

where

$n$  – representative sample size;

$N$  – population size (71 patients);

$t$  – probability factor (=1.96);

$P$  – probability of occurrence of the phenomenon (=0.5);

$q$  – contra probability (1- $P$ =0.5);

$\Delta x$  – admissible error limit (=0.03).

$n = 71 \times 3,84 \times 0,25 / (71 \times 0,0009 + 3,84 \times 0,25) = 67$  patients.

The registered parameters were: socio-demographic and clinico-statutory status.

The main outcome parameter was the scores obtained by applying the PSQ-III questionnaire.

Patient satisfaction with medical services was determined using Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ-III) version III. The questionnaire is a generic, self-administered tool, divided into 7 domains containing 50 questions for general satisfaction assessment, technical quality satisfaction, interpersonal issues, communication, financial aspects, time spent with the doctor and access, comfort and availability section [13]. Possible scores published by authors, both minimum, maximum, and average for the general population are shown in Table 1 [14].

The investigated patients were divided into 2 batches depending on the duration of the disease: the lot <2 years and the lot ≥2 years.

The statistical processing of the data was done through the MedCalc v.1.2 and Excel program, the arithmetic mean, the standard deviation was calculated. The t-Student test was used to test the statistical difference. Correlation analysis was performed by the Pearson test. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Tabelul 1.** Valorile de referință ale scorului PSQ-III.  
**Table 1.** Reference values for PSQ-III scale.

Domeniul <i>Subscale</i>	Minimal <i>Lowest</i>	Maximal <i>Highest</i>	Media <i>Mean</i>	DS <i>SD</i>
Satisfacția generală <i>General satisfaction</i>	6	30	21.24	4.74
Calitatea tehnică <i>Technical quality</i>	10	50	36.72	6.38
Aspecte interpersonale <i>Interpersonal aspects</i>	7	35	27.10	4.47
Comunicare <i>Communication</i>	5	25	19.15	3.63
Aspecte financiare <i>Financial aspects</i>	8	40	29.10	6.90
Timp petrecut cu medicul <i>Time spent with doctor</i>	2	10	7.17	1.88
Acces/disponibilitate/confort <i>Access/availability/convenience</i>	12	60	46.03	7.23

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin programul MedCalc v.1.2 și Excel, a fost calculată media aritmetică, devierea standard. Pentru testarea diferenței statistice a fost utilizat testul t-Student. Analiza de corelație a fost efectuată prin testul Pearson. Valorile  $p < 0,05$  au fost considerate statistice semnificative.

## Rezultate

Caracteristica parametrilor socio-demografici ai pacienților din lotul de studiu a fost afișată în Tabelul 2. Vârsta medie la momentul cercetării a constituit  $53,1 \pm 12,5$  ani, fiind examinați pacienți cu vârsta cuprinsă între 25 și 78 de ani. Vârsta medie la debutul bolii a subiecților din lotul de studiu a fost  $45,0 \pm 13,4$  ani. Durata bolii s-a încadrat în extremele de la 6 până la 324 de luni, având intervale variaționale largi, cu o medie de  $99,1 \pm 72,6$  luni. În lotul de studiu au predominat femeile, cu un raport femei:bărbați de 3,2:1. Nivelul educațional superior a prevalat atât în lotul  $< 2$  ani, cât și lotul  $\geq 2$  ani. Angajarea în câmpul muncii, constatată la pacienții din lotul  $< 2$  ani a fost, cu precădere, prin angajare cu normă întreagă și persoane pensionate în baza atingerii vârstei de pensionare *versus* în lotul  $\geq 2$  ani – persoane pensionate în baza atingerii vârstei de pensionare (Tabelul 2). Rata de spitalizare la pacienții din lotul cercetat a constituit 0,79 pacienți pe an, cea mai frecventă cauză identificată a fost acutizarea MII – 29,4% din cazuri. În cadrul spitalizării, pacienții cu MII au beneficiat de investigații paraclinice așa ca radiografia cutiei toracice, radioscoopia tractului gastrointestinal cu substanță de contrast, ecocardiografie, RMN etc., pentru depistarea consecințelor bolii.

Rezultatele aplicării chestionarului PSQ-III la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice sunt afișate în datele statistice din Tabelul 3. Astfel, a fost determinat un nivel al satisfacției redus față de media populației generale pe parcursul tuturor domeniilor în ambele loturi. De asemenea, nu s-au identificat diferențe statistice semnificative între rezultatele pe domenii ale celor 2 loturi.

În lotul  $< 2$  ani, satisfacția generală a prezentat o corelație directă și strânsă cu domeniul „comunicare”, dar și cu „timpul

## Results

The characteristic of the socio-demographic parameters of the study patients is shown in Table 2. The mean age at the time of the research was  $53.1 \pm 12.5$  years, while patients aged 25-78 years were examined. The mean age at onset of the subjects in the study group was  $45.0 \pm 13.4$  years. The duration of the disease and we determined its oscillation from 6 to 324 months, with wide varied ranges, with an average of  $99.1 \pm 72.6$  months. Women prevailed in the study group with a 3.2:1 female: male ratio. Higher education level prevailed in both: lot  $< 2$  years and the lot  $\geq 2$  years. The employment rate found among patients in the lot  $< 2$  years was mainly by full-time employment and retired people versus in the lot  $\geq 2$  years – retired people due to retirement age (Table 2). The hospitalization rate identified in study patients was 0.79 patients per year, the most frequent cause of IIM was flares – 29.4% of cases. During hospitalization, patients with IIM have received paraclinical investigations such as chest X-ray, radiology of the gastrointestinal tract with contrast substance, echocardiography, MRI etc., to detect the consequences of the disease.

The PSQ-III questionnaire results in patients with idiopathic inflammatory myopathies are shown in the statistical data in Table 3. Thus, the level of satisfaction was lower than the average of the general population across all domains in both groups. Also, no statistically significant differences were found between the subscale results in the two lots.

In the lot  $< 2$  years, the general satisfaction showed a direct and close correlation with the "communication" domain, but also with the "time spent with the doctor" ( $r=0.9$ ,  $r=0.8$ ,  $p < 0.05$ ). Also, a direct relationship, closely related to technical quality, communication, interpersonal aspects and access/comfort/availability, was identified ( $r=0.89$ ,  $r=0.76$ ,  $r=0.8$ , respectively,  $p < 0.05$ ). For patients in the lot  $\geq 2$  years, was established correlations were established between access/comfort/availability and overall satisfaction, technical quality and communication ( $r=0.72$ ,  $r=0.73$ ,  $r=0.66$ , respectively,  $p < 0.05$ ).

**Tabelul 2.** Caracteristica parametrilor socio-demografici ai pacienților din lotul de studiu (n=67).

**Table 2.** Socio-demographic characteristics in the study patients (n=67).

Parametrii evaluați <i>Assessed parameters</i>	Pacienți cu MII, n (%) <i>Patients with IIM, n (%)</i>	Lotul $< 2$ ani <i>Group <math>&lt; 2</math> years</i>	Lotul $\geq 2$ ani <i>Group <math>\geq 2</math> years</i>
Sexul / sex			
▪ femei / women	51 (76.11)	6 (37.5)	45 (88.24)
▪ bărbați / men	16 (23.89)	10 (62.5)	6 (11.76)
Ani de studii/ educational years			
▪ $< 9$ ani / years	5 (7.46)	0 (0)	5 (9.8)
▪ 9-12 ani/ years	29 (43.28)	7 (43.75)	22 (43.14)
▪ $> 12$ ani/ years	33 (49.25)	9 (56.25)	24 (47.06)
Tipul angajării la serviciu / employment			
▪ angajat normă întreagă / full-time	10 (14.93)	5 (31.25)	5 (9.8)
▪ angajat parțial / part-time	9 (13.34)	3 (18.75)	6 (11.76)
▪ șomer / unemployed	7 (10.45)	1 (6.25)	6 (11.76)
▪ casnică / housewife	2 (2.98)	1 (18.75)	1 (1.96)
▪ pensionar / retirement	13 (19.40)	5 (31.25)	8 (15.69)

**Tabelul 3.** Valorile PSQ-III pe domenii la pacienții cu miopatii.  
**Table 3.** PSQ-III subscales values in study patients.

Domeniul Subscale	Lotul <2 ani Group <2 years	Lotul ≥2 ani Group ≥2 years	p
Satisfacția generală General satisfaction	19.19±3.19	18.73±2.77	>0.05
Calitatea tehnică Technical quality	36.44±5.23	34.14±5.21	>0.05
Aspecte interpersonale Interpersonal aspects	24.31±4.80	25.06±3.64	>0.05
Comunicare Communication	18.13±3.90	18.53±3.64	>0.05
Aspecte financiare Financial aspects	20.75±4.61	20.94±4.59	>0.05
Timp petrecut cu medicul Time spent with doctor	6.44±1.09	6.49±1.05	>0.05
Acces/disponibilitate/confort Access/availability/convenience	41.31±8.22	42.27±5.91	>0.05

petrecut cu medicul" ( $r=0,9$ ,  $r=0,8$ ;  $p<0,05$ ). De asemenea, a fost identificată o relație directă, strânsă, pe domeniile: calitatea tehnică, comunicare, aspecte interpersonale și acces/confort/disponibilitate ( $r=0,89$ ,  $r=0,76$ ,  $r=0,8$ , respectiv;  $p<0,05$ ). Pentru pacienții din lotul  $\geq 2$  ani, corelările au fost stabilite între acces/confort/disponibilitate și satisfacția generală, calitatea tehnică și comunicare ( $r=0,72$ ,  $r=0,73$ ,  $r=0,66$ , respectiv;  $p<0,05$ ).

### Discuții

Rezultatele studiului efectuat au demonstrat că pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice au un grad scăzut de satisfacție cu referire la actul medical, iar durata bolii nu influențează semnificativ acest parametru. Scoruri mai înalte pe domeniul „satisfacția generală” a fost determinată în 7,46% din cazuri în lotul <2 ani și la 10,45% din pacienți din lotul  $\geq 2$  ani. Am ținut să comparăm datele obținute cu date relatate în literatură, însă, nu au fost identificate publicații care au avut scop asemănător, explicat prin faptul că miopatiile inflamatorii idiopatice sunt rare și prin existența mai multor chestionare pentru determinarea satisfacției.

Rezultatele obținute au fost comparate cu datele a 2 studii efectuate pe pacienții cu osteoartrroză și lupus eritematos sistemic, maladii care fac parte din grupul patologiilor reumatologice [15, 16]. Astfel, în cazul pacienților cu osteoartrroză, rezultatele obținute au fost mai joase decât mediile disponibile, cu excepția rezultatelor pe domeniul acces/disponibilitate/confort, la care pacienții din lotul studiat au acumulat rezultate peste scorurile propuse pentru populația generală [15]. Datele constatate la pacienții cu lupus eritematos sistemic au fost sub nivelul mediu al scorurilor propuse pe cele 7 domenii [16]. Astfel, scorurile obținute sunt argumentate de specificul patologiei, necesitatea solicitării diverselor servicii medicale performante și costisitoare. Corelările stabilite permit de presupus că pentru lotul <2 ani, satisfacția generală este dictată de o serie de variabile: comunicarea, timpul petrecut cu medicul,

### Discussion

The results of the study showed that patients with idiopathic inflammatory myopathies have a low level of satisfaction with the medical act and the duration of the disease does not significantly affect this parameter, higher scores on the general satisfaction domain were determined in 7.46% of cases in the lot <2 and 10.45% of patients in the lot  $\geq 2$  years. Obtained results were compared to the literature data, but there were no publications that had a similar purpose, explained by the fact that the idiopathic inflammatory myopathies are rare and by the existence of several questionnaires for the determination of satisfaction.

The results were compared with data from 2 studies performed on patients with osteoarthritis and systemic lupus erythematosus, diseases belonging to the group of rheumatologic pathologies [15, 16]. Thus, in the case of osteoarthritis patients, the results were lower than the available media, with the exception of the access/availability/comfort scores, where the patients in the study group have accumulated results above the proposed general population scores [15]. The data found in patients with systemic lupus erythematosus were below the median of scores proposed in all 7 domains [16]. Thus, the obtained scores are justified by the specificity of the pathology, the necessity of requesting the various performing and expensive medical services. The established correlations allow the assumption that for the lot <2 years the general satisfaction is dictated by a number of variables such as communication, time spent with the doctor, interpersonal aspects but also access/comfort/availability to medical services. This can be explained by the complexity of pathology, its chronic and progressive nature, as well as the serious consequences of the illness that lead to increased attention from medical staff and patient needs. For patients in the lot  $\geq 2$  years, the correlations determined between access/comfort/availability and general satisfaction, technical quality

aspecte interpersonale, dar și acces/confort/disponibilitate la serviciile medicale. Acest fapt poate fi explicat prin complexitatea patologiei, caracterul ei cronic și progresiv, precum și consecințele grave ale bolii, care și determină atenția sporită din partea personalului medical, dar și necesitățile pacienților. Pentru pacienții din lotul  $\geq 2$  ani, corelările determinate între acces/confort/disponibilitate și satisfacția generală, calitatea tehnică și comunicare, indică că pentru acești pacienți prevalază comoditatea dictată de condiția fizică, odată cu avansarea bolii.

Importanța determinării satisfacției pacienților permite obiectivizarea aprecierii serviciilor medicale din perspectiva pacienților, ceea ce va putea contribui la ameliorarea calității serviciilor medicale și evaluarea atitudinii față de aspectele financiare ale îngrijirilor pentru sănătate.

### Concluzii

Nivelul de satisfacție al pacienților cu miopatii inflamatorii idiopatice este redus. Cele mai mici scoruri au fost pe domeniul de aspecte financiare, vizavi de scoruri mai mari, la domeniul comunicare. Gradul de satisfacție pare să nu fie influențat de durata bolii. Pentru pacienții din lotul  $< 2$  ani, a fost stabilită o corelație directă și strânsă între domeniul „comunicare” și „timpul petrecut cu medicul”. Pentru pacienții din lotul  $\geq 2$  ani, a fost determinată o relație pozitivă moderată între acces/confort/disponibilitate și satisfacția generală, calitatea tehnică și comunicare.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Referințe/ references

- Lundberg I., Cooper R., Chinoy H. Polymyositis and dermatomyositis. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases*, 2012; p. 568-593.
- Washington DC: National Academy Press, 2001. Committee on Quality of Health Care in America, IOM (pp. 39-40). Crossing the quality chasm: a new health system for the 21<sup>st</sup> Century.
- Al-Abri R., Al-Balushi A. Patient satisfaction survey as a tool towards quality improvement. *Oman Med. J.*, 2014; 29 (1): 3-7
- Oyvind A., Ingeborg S., Hilde H. Overall patient satisfaction with hospitals: effects of patient-reported experiences and fulfillment of expectations. *British Medical Journal Quality Safety*, 2011; Disponibil la adresa: [<http://qualitysafety.bmj.com>] Accesat la 15.11.2018.
- Donabedian, A. The quality of care: how can it be assessed? *JAMA*, 1988; 260 (12): 1743-8.
- Jenkinson C., Coulter A., Bruster S. *et al.* Patients' experience and satisfaction with health care: results of a questionnaire study of specific aspects of care. *Quality Safety Health Care*, 2003; 11: 335-339.
- Mohan R., Kanagaluru S. A study on the satisfaction of patients with reference to hospital services. *International Journal of Business Economics & Management Research*, 2011; 1: 3.
- Iftikhar A., Allah N., Shadiullah K. *et al.* Predictors of patient satisfaction. *Gomal Journal of Medical Sciences*, 2011; 9 (2): 183-188.
- Perron N., Secretan F., Vannotti M., Pecoud A., Favrat B. Patient expectations at a multicultural out-patient clinic in Switzerland. *Oxford Journals Med. Family Prac.*, 2003; 20: 428-33.
- Rao G. How can we improve patient care? *Journal of Community Eye Health*, 2002; 15:1-3.
- DeSilva N., Abeyasekera S., Mendis K., Ramanayake J. Patient satisfaction with consultations in ambulatory care settings in Sri Lanka. *Medicine Today*, 2006; 4: 125.
- Al-Mahtab M., Choudhury N., Murshed K. *et al.* Patient expectation vs. satisfaction: a study from Bangladesh. *Middle East Journal of Family Medicine*, 2007; 5: 52-54.
- Ware J. *et al.* Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Eval. Program. Plann.*, 1983; 6: 247-263.
- Hays R., Davies A., Ware J. Scoring the medical outcomes study Patient Satisfaction Questionnaire: PSQ-III. Disponibil la adresa: [[http://www.rand.org/health/surveys\\_tools/psq.html](http://www.rand.org/health/surveys_tools/psq.html)]. Accesat la 15.11.2018.
- Șalaru V. Impactul osteoartrozei genunchiului asupra stării de sănătate a pacienților. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2014.
- Cebanu M. Afectarea sistemului respirator în lupusul eritematos sistemic. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2015.

and communication indicate that prevails the convenience dictated by physical condition as the disease progresses.

The importance of determining patient satisfaction makes it possible to focus on the assessment of medical services from a patient perspective, which will help improve the quality of health services and assess attitudes towards the financial aspects of health care.

### Conclusion

The level of satisfaction determined in patients with idiopathic inflammatory myopathies was reduced, the lowest scores were in the financial aspects subscale and highest in the communication domain. The degree of satisfaction does not seem to be influenced by the duration of the disease. A direct and close correlation between the domain of “communication” and “time spent with the doctor” has been established for patients in the lot  $< 2$  years. For patients in the lot  $\geq 2$  years, a moderate positive relationship between access/comfort/availability and overall satisfaction, technical quality and communication.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.





ARTICOL DE CERCETARE

## Impactul calității controlului glicemic asupra sindromului de insuficiență pancreatică exocrină la pacienții cu diabet zaharat tip I: studiu de tip caz-control

Natalia Porcereanu<sup>1\*</sup>, Eugen Tcaciuc<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Secția de endocrinologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Disciplina gastroenterologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 13.12.2018

Data acceptării spre publicare: 11.03.2019

### Autor corespondent:

Natalia Porcereanu, medic endocrinolog

Secția de endocrinologie

Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”

str. Alecu Russo, 11, Chișinău, Republica Moldova, MD-2068

e-mail: nataliaporcereanu@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

## The impact of quality of glycaemic control on exocrine pancreatic insufficiency syndrome in patients with type I diabetes mellitus: case-control study

Natalia Porcereanu<sup>1\*</sup>, Eugen Tcaciuc<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology unit, Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime”, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Discipline of gastroenterology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 13.12.2018

Accepted for publication on: 11.03.2019

### Corresponding author:

Natalia Porcereanu, endocrinologist

Endocrinology unit

Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime”

11, Alecu Russo str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2068

e-mail: nataliaporcereanu@yahoo.com

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

Este insuficient elucidată cauza prevalenței majorate a insuficienței pancreatice exocrine (IPE) la pacienții cu diabet zaharat (DZ), cât și factorii predispozanți.

### Ipoteza de cercetare

Poate exista o corelație între complicațiile microvasculare ale DZ și IPE, aceasta din urmă fiind o consecință a neuropatiei diabetice autonome, care ar putea fi influențată favorabil de către o compensare glicemică satisfăcătoare.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat faptul că existența complicațiilor microvasculare ale DZ și compensarea lui nesatisfăcătoare au o valoare predictivă importantă pentru dezvoltarea IPE la pacienții cu DZ tip I.

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

The cause of the increased prevalence of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with diabetes mellitus (DM) and predisposing factors is insufficiently elucidated.

### Research hypothesis

There may be a correlation between microvascular complications of DM and PEI, the latter being a consequence of autonomic diabetic neuropathy, which could be favorably influenced by satisfactory glycaemic compensation.

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

It has been shown that the existence of microvascular complications of DM and the compensation of unsatisfactory DM have an important predictive value for the development of PEI in patients with type I DM.

### Rezumat

**Introducere.** Diabetul zaharat tip I este o patologie metabolică autoimună care afectează persoanele tinere, cu consecințe importante asupra calității vieții, morbidității și mortalității. Pe lângă complicațiile microvasculare binecunoscute, conduita terapeutică a cărora este ghidată pornind de la o bază solidă de date științifice, există și condiții patologice lega-

### Abstract

**Introduction.** Type I diabetes is an autoimmune metabolic pathology that affects young people, with significant consequences on quality of life, morbidity and mortality. In addition to well-known microvascular complications, the therapeutic management of which is guided by a solid scientific data base, there are pathological conditions related to DM less investi-

te de DZ mai puțin cercetate. Insuficiența pancreatică exocrină (IPE) are o prevalență înaltă la pacienții cu DZ, chiar și în lipsa unei patologii organice a pancreasului. Dereglarea proceselor digestiei și absorbției micronutrienților drept consecință a IPE nedepistate și netratate, rezultă în alterarea calității vieții pacienților și influențează nefavorabil prognosticul persoanelor cu DZ. Scopul cercetării a fost elucidarea interrelațiilor dintre IPE și complicațiile microvasculare diabetice, cât și gradul compensării metabolismului glucidic la pacienții cu DZ și IPE.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu de tip caz-control, care a inclus un număr de 138 de pacienți cu DZ tip I, fără patologie organică a sistemului digestiv. Lotul de bază a fost constituit din 67 de pacienți cu DZ tip I și IPE (elastaza pancreatică în materii fecale  $\leq 200 \mu\text{g/g}$ ), iar lotul de control a fost reprezentat de 71 de pacienți cu DZ tip I, cu funcția exocrină a pancreasului intactă. Au fost evaluate complicațiile microvasculare ale DZ: neuropatia diabetică autonomă cardiovasculară, nefropatia diabetică, retinopatia diabetică, neuropatia diabetică periferică. Ancheta folosită a cuprins datele anamnestice: vârsta la momentul cercetării, vârsta la debutul DZ, durata DZ, regularitatea autocontrolului glicemic, ajustarea sistematică a dozelor de insulină, frecvența complicațiilor acute diabetice (stări de hipoglicemie și cetoacidoză). Au fost evaluați parametrii biochimici: peptidul C, hemoglobina glicată (HbA1c) și glicemia bazală.

**Rezultate.** A fost demonstrată o prevalență mai mare a complicațiilor microvasculare ale DZ în lotul cu IPE, comparativ cu lotul fără IPE. Au fost obținute diferențe statistice semnificative între loturile de cercetare în ceea ce privește durata DZ, vârsta pacienților la momentul cercetării, aceste valori fiind mai mari în lotul cu IPE. Vârsta pacienților la debutul DZ nu a corelat cu disfuncția exocrină a pancreasului. Pacienții din lotul cu IPE au avut o compensare glicemică mai proastă, comparativ cu lotul fără IPE, valoarea hemoglobinei glicate ( $8,36 \pm 0,17$  vs.  $7,80 \pm 0,13$  mmol/l;  $p < 0,05$ ) și a glicemiei bazale fiind mai mari în lotul cu IPE ( $8,41 \pm 0,33$  vs.  $7,21 \pm 0,19$  mmol/l;  $p < 0,01$ ).

**Concluzii.** Insuficiența pancreatică exocrină la pacienții cu DZ are drept una dintre principalele cauze neuropatia diabetică autonomă. La aceasta contribuie compensarea nesatisfăcătoare a DZ și un control glicemic precar. Există o dependență între IPE și complicațiile microvasculare ale DZ, cât și durata diabetului.

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, peptid C, hemoglobină glicată, insuficiență pancreatică exocrină, neuropatie diabetică autonomă.

## Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii, au fost elucidate mai multe aspecte ale interacțiunilor porțiunii exocrine și endocrine ale pancreasului, fenomen cunoscut sub termenul „axa insulin-acinară”. Cercetările de ultimă oră, făcute asupra țesuturilor pancreatice, au demonstrat influența hormonilor insulari asupra pancreasului exocrin, primele cercetări de acest fel fiind efectuate la pacienții cu DZ. IPE este o condiție patologică în-

gated. PEI has a high prevalence in DM patients even in the absence of an organic pathology of the pancreas. Dereglarea proceselor digestiei și absorbției micronutrienților drept consecință a IPE nedepistate și netratate, rezultă în alterarea calității vieții pacienților și influențează nefavorabil prognosticul persoanelor cu DZ. Scopul cercetării a fost elucidarea interrelațiilor dintre IPE și complicațiile microvasculare diabetice, cât și gradul compensării metabolismului glucidic la pacienții cu DZ și IPE.

**Material and methods.** A case-control study was performed on 138 patients with type I DM without organic digestive pathology. The baseline (PEI) group consisted of 67 patients with type I DM and PEI (faecal pancreatic elastase  $\leq 200 \mu\text{g/g}$ ), and the non-PEI group consisted of 71 patients with type I DM with intact pancreatic exocrine function. The microvascular complications of DM have been evaluated such as: autonomic cardiovascular diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, peripheral diabetic neuropathy. The survey used included the anamnestic data: age at the time of research, age at onset DM, DM term; regular glycemic control, systemic adjustment of insulin doses, frequency of acute diabetic complications (hypoglycaemic and ketoacidosis conditions). biochemical parameters: peptide C, glycated hemoglobin (HbA1c) and basal glycaemia were evaluated.

**Results.** A higher prevalence of microvascular complications of DM in the PEI group was demonstrated compared to the non-PEI group. Significant statistical differences were obtained between the research groups in terms of age of the patients at the time of research, DM, these values being higher in the PEI group. The age of patients at the onset of DM did not correlate with exocrine dysfunction of the pancreas. Patients in the PEI group had a poorer glycemic compensation compared to the non-PEI group, glycated hemoglobin ( $8.36 \pm 0.17$  vs.  $7.80 \pm 0.13$  mmol/l;  $p < 0.05$ ) and basal glycaemia being higher in the PEI group ( $8.41 \pm 0.33$  vs.  $7.21 \pm 0.19$  mmol/l;  $p < 0.01$ ).

**Conclusions.** Exocrine pancreatic insufficiency in patients with DM is one of the main causes of autonomic diabetic neuropathy. To this contributes unsatisfactory compensation of DM and poor glycemic control. There is a dependence between PEI and microvascular complications of DM and the duration of diabetes.

**Key words:** diabetes mellitus, peptide C, glycated hemoglobin, exocrine pancreatic insufficiency, autonomic diabetic neuropathy.

## Introduction

Over the past decades, several aspects of the interactions of the exocrine and endocrine portion of the pancreas have been elucidated, a phenomenon known as the “insulin-acinar axis”. Recent research on pancreatic tissues has demonstrated the influence of insulin hormones on exocrine pancreas, the first such research being performed in patients with DM. PEI is a pathological condition commonly found in patients with

tâlnită frecvent la pacienții cu DZ în lipsa unei afectări organice a pancreasului. Incidența IPE a fost depistată la 50% din pacienții cu DZ tip 2 și la 40-73% la pacienții cu DZ tip I [1].

Unele cercetări demonstrează asocierea IPE cu durata mare a DZ. Mai multe studii confirmă dependența IPE de debutul precoce al DZ și de gender, existând o prevalență a IPE mai mare la bărbați, deși alte cercetări aduc rezultate contradictorii. Sunt destul de controversate și datele privitoare la eficiența controlului glicemic.

Efectul trofic local al insulinei a fost considerat mult timp unul dintre mecanismele principale ale IPE la pacienții cu DZ tip I. A fost descrisă reducerea dimensiunilor pancreasului la pacienții cu DZ, această reducere corelând cu reducerea FEC-1, sugerând o legătură între reducerea dimensiunilor pancreasului și funcția exocrină [2]. Morfometria computerizată a pancreasului exocrin demonstrează atrofie acinară, reducerea dimensiunilor celulelor acinare. Posibil, lipsa efectului trofic al insulinei reprezintă un important mecanism al involuției porțiunii exocrine pancreatice.

Micșorarea stimulării neurohormonale endogene și alterarea reflexelor enteropancreatice ca rezultat al neuropatiei autonome diabetice ar putea reprezenta principală cauză a IPE la pacienții cu DZ. Neuropatia diabetică este o complicație frecventă a DZ, afectând până la 50% dintre pacienți și este mai frecvent asociată cu DZ tip I decât cu DZ tip II (60% la tip I și 35% la tip II). La pacienții cu neuropatie autonomă, prin afectarea reflexelor enteropancreatice, se dereglează reacția secreției pancreatice la colecistokinină și analogii ei. La pacienții cu DZ se observă o deviere în excreția polipeptidului pancreatic, hormonilor intestinali (motilina), peptidele intestinale vasoactive, care influențează funcția exocrină pancreatică. Dereglarea în activitatea sistemului nervos enteric și celulelor interstițiale Cajal, independente de sistenu nervos autonom și miopatia celulelor musculare netede, sunt o altă consecință a DZ. Mai multe cercetări demonstrează reducerea numărului de celule interstițiale Cajal în stomac, intestin subțire și colon la pacienții cu DZ [3]. Gastropareza diabetică este cea mai frecventă manifestare a neuropatiei autonome digestive. Întârzierea evacuării gastrice se întâlnește la 25-50% din pacienții cu DZ tip I cu o durată a bolii mai mare de 10 ani. Testele cu radioizotopi evidențiază întârzierea evacuării gastrice la 30-50% dintre pacienții cu DZ tip I sau II cu o durată lungă de evoluție. Aceasta coexistă cu alte manifestări ale neuropatiei autonome – hipotensiunea ortostatică, tahicardia. Gradul afectării nu este proporțional cu simptomatologia, existând pacienți asimptomatici cu gastropareză pronunțată [4].

Importanța crucială a funcției exocrine pancreatice este legată de maldigestia și malabsorbția care pot surveni ca rezultat al unei IPE netratate [5]. IPE are ca și consecință sindromul insuficienței nutriționale, o multitudine de modificări trofice ca rezultat al insuficienței proteice și de vitamine, dereglări ale metabolismului lipidic, carbohidraților, mineralelor, cu importante consecințe fiziopatologice [9]. Acestea includ modificările morfofuncționale în organele digestive (atrofia mucoaselor, alterarea conținutului florei microbiene), labilitatea circulației sanguine, imunodeficit și dereglările endocrine [6]. De rând cu factori cunoscuți ai riscului cardiovascular ca și tabagis-

DM în absența de organice pancreas damage. The incidence of PEI was detected in 50% of patients with type 2 DM and in 40-73% of patients with type I DM [1].

Some research demonstrates the association of PEI with the long duration of DM. Several studies confirm PEI's dependence on early DM and gender onset, with a higher prevalence of PEI in males, although other research has contradictory results. Data on the effectiveness of glycemic control are also quite controversial.

The local trophic effect of insulin has long been considered one of the main mechanisms of PEI in patients with type I DM. A reduction in pancreas dimensions in patients with DM has been described, this reduction correlates with FEC-1 reduction, suggesting a link between diminishing pancreas size and exocrine function [2]. Computed morphometry of the exocrine pancreas demonstrates atrial atrophy, reducing the size of the acinar cells. The possible lack of the trophic effect of insulin is an important mechanism of involution of the exocrine pancreatic portion.

Decreasing endogenous neurohormonal stimulation and alteration of enteropancreatic reflexes as a result of autonomic diabetic neuropathy could be the main cause of PEI in patients with DM. Diabetic neuropathy is a common complication of DM affecting up more than 50% of patients and is more commonly associated with type I DM than type II DM (60% for type I and 35% for type II). In patients with autonomic neuropathy by affecting enteropancreatic reflexes, the pancreatic secretion reaction to cholecystokinin and its analogues is deregulated. In patients with DM, there is a difference in the excretion of pancreatic polypeptide, intestinal hormones (motilin), vasoactive intestinal peptides, which influence pancreatic exocrine function. Deregulation in the activity of the enteric nervous system and Cajal interstitial cells, independent of the autonomic nervous system, and myopathy of smooth muscle cells are another consequence of DM. Several researches demonstrate a reduction in the number of Cajal interstitial cells in the stomach, small intestine and colon in patients with DM [3]. Diabetic gastroparesis is the most common manifestation of autonomic digestive neuropathy. The delay in gastric emptying occurs in 25-50% of patients with type I DM with a disease term greater than 10 years. Radioisotope tests reveal delay in gastric emptying in 30-50% of patients with type I or II DM with a long term of evolution. It coexists with other manifestations of autonomic neuropathy: orthostatic hypotension, tachycardia. The degree of impairment is not commensurate with symptomatology, because there are asymptomatic patients with pronounced gastroparesis [4].

The crucial importance of pancreatic exocrine function is related to maldigestion and malabsorption that may occur as a result of an untreated PEI [5]. PEI has as a consequence nutrient deficiency syndrome, a multitude of trophic changes as a result of protein and vitamin deficiency, lipid, carbohydrates, minerals metabolism disorders with important pathophysiological consequences [9]. These include morpho-functional changes in digestive organs (atrophy mucous membranes, alteration of the microbial flora content), lability of blood circulation, immunodeficiency, and endocrine disruptions [6]. To-

mul și hipertensiunea arterială, IPE este considerat un factor de risc independent care se asociază cu majorarea frecvenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu pancreatită cronică și IPE [7]. Rezultatele studiului de cohortă prospectiv EuroOOPS au demonstrat importanța depistărilor stărilor de denutriție și a managementului nutrițional al pacienților spitalizați. NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening*) a fost utilizat pentru screening-ul subnutriției și aprecierea riscului de progresare a subnutriției la pacienții spitalizați, cât și depistarea asocierilor dintre denutriție și rezultatele clinice. Pacienții cu un risc nutrițional sporit conform NRS-2002 au avut o durată mai mare de spitalizare (9 zile vs. 6 zile), au dezvoltat mai multe complicații pe parcursul spitalizării (30,6% vs. 11,3%) și au înregistrat o rată sporită de mortalitate (12,1% vs. 1%) [8]. Este confirmată importanța stării de nutriție și a markerilor nutriționali drept factori predictori ai supraviețuirii la pacienții hemodializați [10].

Studiile retrospective au cercetat influența DZ tip I asupra mortalității, a fost comparat efectul DZ cu efectul altor patologii asupra anilor de viață pierduți (YLL). Studiul australian, care a inclus pacienți cu DZ tip I cu vârsta la debut sub 45 de ani, în perioada 1997-2010, a demonstrat reducerea speranței la viață comparativ cu populația generală cu 12,2 ani (11,6 ani bărbați și 12,5 ani femei) [11]. Datele din 1984-2000 din *National Health Interview Surveys* (SUA) demonstrează că speranța la viață a pacienților cu DZ tip I diagnosticați la 10 ani este redusă cu 19 ani [12].

Elucidarea aspectelor etiopatogenice ale IPE și ale factorilor de risc asociați acestei dereglări la pacienții cu DZ tip I ar permite optimizarea conduitei terapeutice a pacienților cu DZ tip I și IPE asociată, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și majorarea speranței la viață la pacienții cu DZ tip I [13].

## Material și metode

A fost efectuat un studiu tip caz-control, care a inclus pacienți cu DZ tip I, spitalizați în Secția de endocrinologie din cadrul SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2014-2016.

Cercetarea a fost aprobată la ședința Comitetului de Etică a Cercetării a USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 20 din 10 martie 2014, președinte CEC – Prof. Mihail Gavrițiu, dr. hab. șt. med.). Participarea în studiu a fost benevolă, în baza acordului informat, prin semnarea formularului de acceptare.

Criterii de includere au fost: DZ tip I (diagnosticat conform criteriilor ADA 2013); durata DZ mai mare de 3 ani. Criteriile de excludere au fost: stare somatică gravă, DZ dezechilibrat (hiperglicemie sau hipoglicemie), patologie primară a sistemului digestiv, abuz de alcool, tabagism, sarcină.

Cercetarea inclus un număr de 138 de pacienți cu DZ tip I: 85 (61,6%) de bărbați și 53 (38,4%) de femei. Lotul de bază a fost constituit din 67 pacienți cu DZ tip I și IPE (lot cu IPE), iar lotul de control a fost reprezentat de 71 pacienți cu DZ tip I cu funcția exocrină a pancreasului intactă (lot fără IPE). Pacienții din lotul cu IPE au avut valoarea elastazei pancreatice în materiile fecale (FEC-1)  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$ , iar pacienții din lotul fără IPE au avut valoarea FEC-1  $> 200$   $\mu\text{g/g}$ . Conform datelor ultimilor ani, aprecierea FEC-1 este un test cu o înaltă specificitate și sensi-

gether with known cardiovascular risk factors such as tobacco and high blood pressure, PEI is considered an independent risk factor associated with increased cardiovascular events in patients with chronic pancreatitis and PEI [7]. The outcomes of the EuroOOPS prospective cohort study demonstrated the importance of nutrition status and nutritional management of hospitalized patients. NRS-2002 (*Nutritional Risk Screening*) was used to screen for malnutrition and assess the risk of progression of malnutrition in hospitalized patients as well as to identify associations between denaturing and clinical outcomes. Patients with increased NRS-2002 nutritional risk had a longer duration of hospitalization (9 days versus 6 days), developed more complications during hospitalization (30.6% vs. 11.3%) and had a higher rate of hospitalization mortality (12.1% vs. 1%) [8]. The importance of nutritional status and nutritional markers is confirmed as predictors of survival in haemodialysis patients [10].

Retrospective studies investigated the influence of type I DM on mortality, the effect of DM on the years of life lost (YLL) was compared with the effect of other pathologies on YLL. The Australian study, which included patients with type I DM with a starting age less than 45 years, between 1997 and 2010, showed a reduction in life expectancy compared to the general population by 12.2 years (11.6 years for men and 12.5 years for women) [11]. The 1984-2000 data from the National Health Interview Surveys (US) show that the life expectancy of patients with type I DM diagnosed at 10 years is reduced by 19 years [12].

Elucidation of the etiopathogenetic aspects of PEI and the risk factors associated with this disorder in patients with type I DM would allow for the optimization of the therapeutic course of patients with type I and associated PEI patients, contributing to improving the quality of life and increasing life expectancy in patients with type I DM [13].

## Material and methods

We performed a case-control study that included patients with type I DM hospitalized in the Endocrinology unit of the Clinical Municipal Hospital “Sfanta Treime” during the 2014-2016 period.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPh (minutes no. 20 from 10 of March, 2014, Chairman of the REC – Prof. Mihail Gavrițiu, PhD). Participation in the study was voluntary, based on the informed signed consent.

The inclusion criteria were: type I DM (diagnosed according to ADA 2013 criteria), DM term longer than 3 years. Exclusion criteria were: serious somatic state, unbalanced DM (hyperglycaemia or hypoglycaemia), primary digestive system pathology, alcohol abuse, smoking, pregnancy.

The research included 138 subjects with type I DM: 85 (61.6%) men and 53 (38.4%) women. The PEI group consisted of 67 patients with type I DM and PEI, and the non-PEI group consisted of 71 patients with type I DM with intact pancreatic exocrine function. Patients in the research group had a faecal elastase (FEC-1) value of  $\leq 200$   $\mu\text{g/g}$  and patients in the



bilitate, efectuat prin metoda imunoenzimatică. Specificitatea metodei este de 90-100%, iar sensibilitatea – de 93-98% [14].

Pacienții incluși în cercetare au fost chestionați cu ajutorul anchetei elaborate cu acest scop, care a inclus date ce țin de eficiența controlului glicemic, date care permit evaluarea gradului de compensare a DZ: regularitatea autocontrolului glicemic și ajustarea dozelor insulinei, frecvența apariției complicațiilor acute ale DZ – stări de hipoglicemie și hiperglicemie. A fost evaluată glicemia bazală și hemoglobina glicată (HbA1c).

A fost cercetată prezența complicațiilor microvasculare ale DZ: neuropatie diabetică periferică (NDP), retinopatie diabetică (RD), nefropatie diabetică, neuropatie autonomă cardiovasculară (NAC). Scorul Toronto (TCNS) a fost utilizat pentru a diagnostica NDP și a aprecia severitatea acesteia. Evaluarea scorului clinic permite corelarea acestuia cu leziunile structurale ale nervilor periferici [15]. Fiecare componentă a scorului a fost apreciată cu 0-1 puncte, în dependență de prezență sau absență, cu excepția reflexelor, care au fost apreciate cu 0, cu 1 sau 2 puncte (normal, redus sau absent). Scorul de 0-5 puncte semnifică lipsa NDP, 6-8 puncte denotă NDP ușoară, 9-11 puncte găsim în cazul NDP moderate, iar peste 12 puncte atestă NDP severă. Scorul maximal poate constitui 19 puncte.

Pentru evaluarea NAC am utilizat testele funcționale vegetative, cunoscute drept bateria de teste a lui Ewing: variația frecvenței cardiace la hiperpnee, răspunsul frecvenței cardiace la trecerea la ortostatism, variația frecvenței cardiace la manevra Valsalva, răspunsul TA la ortostatism și răspunsul TA la contracția izometrică a mâinii.

Pentru depistarea retinopatiei diabetice (RD), a fost efectuat examenul oftalmoscopic de către medicul oftalmolog, cercetarea fiind efectuată în Secția de oftalmologie din cadrul SCM „Sfânta Treime”. Examenul oftalmoscopic a permis stadializarea RD conform criteriilor *International Council of Ophthalmology* (ICO): retinopatie diabetică neproliferativă minimă, moderată sau severă, retinopatie diabetică proliferativă [16].

A fost evaluată microalbuminuria la subiecții incluși în cercetare prin testul calitativ, valoarea pozitivă a microalbuminuriei a fost considerat un criteriu pentru estimarea cantității nictimerale de proteină din urină. Funcția renală a fost evaluată folosind rata estimată a filtrării glomerulare [17]. Stadializarea bolii cronice de rinichi a fost făcută conform clasificării KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*), care stabilește 5 stadii pentru boala cronică de rinichi în cadrul ghidului practic „*Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*”. Rata filtrării glomerulare (RFG) a fost determinată prin formula MDRD.

Radioscopia digestivă superioară cu masă baritată a fost efectuată pentru a evalua motilitatea gastrică și intestinală. Au fost examinate ecografic organele cavității abdominale. Aceasta a permis aprecierea dimensiunilor pancreasului, cât și examinarea organelor digestive cu scopul depistării unei eventuale patologii organice și evidențierii unor eventuale criterii morfologice specifice pancreatitei cronice [18]. Ecografia

pancreatic exocrine pancreatic group had FEC-1 >200 μg/g. According to recent years, FEC-1 assessment is a test with high specificity and sensitivity, performed by the immunoenzymatic method. Specificity of the method is considered 90-100% and sensitivity 93-98% [14].

Enrolled patients were questioned. The primary data recording sheet included information on the regular glycaemic control and adjustment of insulin doses, frequency of acute complications of DM – hypoglycaemia and hyperglycaemia. Basal blood glucose and glycated haemoglobin (HbA1c) were evaluated.

The presence of microvascular complications of DM has been investigated: peripheral diabetic neuropathy (PDN), diabetic retinopathy (DR), diabetic nephropathy, autonomic cardiovascular neuropathy (ACN). The Toronto Score (TCNS) was used to diagnose PDN and assess its severity. Clinical score evaluation allows correlation with structural lesions of the peripheral nerves [15]. Each score component was rated 0-1 points depending on presence or absence, except for reflexes that were rated 0, 1 or 2 points (normal, low or absent). The score of 0-5 points signifies the absence of PDN, 6-8 points denotes light PDN, 9-11 points in the case of moderate PDN, and over 12 points attests to severe PDN. The maximum score may be 19 points.

For the ACN evaluation, was used the vegetative functional tests known as Ewing's test battery: variation of heart rate at hyperpnoea, heart rate response to orthostatism, variation of heart rate at Valsalva manoeuvre, blood pressure response to orthostatism, and blood pressure response to isometric hand contraction.

For the diagnosis of diabetic retinopathy the ophthalmoscopic examination was performed by the ophthalmologist and the research was performed in the Ophthalmology unit of the CMH “Sfanta Treime”. The ophthalmoscopic examination allowed DR staging according to the International Council of Ophthalmology (ICO) criteria: minimal, moderate or severe non-proliferative diabetic retinopathy; proliferative diabetic retinopathy [16].

Microalbuminuria was evaluated in the subjects included in the research by qualitative testing, the positive value of microalbuminuria was considered a criteria for estimating the amount of nictemeral protein in the urine. Renal function was evaluated using the estimated glomerular filtration rate [17]. Staging of chronic kidney disease was performed according to the KDOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) classification that sets five stages for chronic kidney disease in the „*Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification*”. The glomerular filtration rate (GFR) was determined by the formula MDRD.

Upper gastrointestinal tract radiography was performed to evaluate gastric and intestinal motility. The organs of the abdominal cavity were examined by ultrasound. This allowed the assessment of the pancreas dimensions as well as the examination of the digestive organs in order to detect a possible organic pathology and to highlight possible morphological criteria specific to the chronic pancreatitis [18]. The abdominal ultrasonography of the abdomen *à jeun*, after a minimum

abdomenului efectuată *à jeun*, după un repaos alimentar de minim 8 ore, a permis identificarea încetirii pasajului gastric prin depistarea conținutului stomacal.

A fost cercetată valoarea peptidului C în sânge la pacienții incluși în cercetare. Peptidul C reprezintă porțiunea de mijloc a insulinei și rezultă din clivajul proteolitic al moleculei precursora proinsulina. Evaluarea peptidului C reprezintă o metodă relevantă de apreciere a secreției restante endogene de insulină la pacienții cu DZ tip I [19].

Datele de tip categorie sunt prezentate drept valoare absolută și relativă. Testul statistic aplicat pentru compararea între loturi:  $\chi^2$ . Datele de tip continuu sunt prezentate drept medie și eroare standard. Testul statistic aplicat: t-Student bicaudal nepereche. Gradul de corelare dintre două variabile a fost estimat prin prisma criteriului Pearson. Un  $p < 0,05$  a fost considerat a fi statistic semnificativ. Analiza statistică a fost efectuată cu softul SPSS v. 22.

## Rezultate

Pacienții din lotul cu IPE au avut o durată medie a DZ de  $17,8 \pm 1,3$  ani, pe când subiecții din lotul fără IPE, au avut o durată medie a bolii de  $9,8 \pm 0,7$  ani. O vârstă mai tânără au avut pacienții fără IPE ( $31,1 \pm 0,9$  ani), comparativ cu cei cu IPE ( $37,5 \pm 1,3$  ani), vârsta medie constituind  $34,2 \pm 0,8$  ani. Vârsta medie la debutul DZ a constituit  $20,5$  ani ( $\pm 0,8$ ), în lotul fără IPE pacienții având o vârstă mai mică ( $19,6 \pm 1,1$  ani), comparativ cu lotul fără IPE ( $21,3 \pm 1,0$  ani), fără a fi depistată vreă diferență statistic semnificativă. Nu au fost depistate diferențe semnificative statistic pe sexe între loturile studiate. În Tabelul 1, au fost prezentate caracteristicile generale ale loturilor de cercetare.

Examinarea oftalmoscopică a permis diagnosticul retinopatiei diabetice în loturile de cercetare. Majoritatea pacienților din lotul cu IPE, 53 (79,1%) de persoane, aveau modificări retiniene specifice RD. În lotul fără IPE, la 31 (43,7%) de persoane s-au depistat oftalmoscopic modificări retiniene. Un singur pacient din lotul fără IPE avea RD proliferativă, iar în lotul cu IPE au fost 15 pacienți cu RD proliferativă. Majoritatea

8-hour food rest period, allowed the identification of slowing the stomach passage by detecting stomach contents.

We investigated the value of peptide C in the blood in patients included in the research. The peptide C represents the middle portion of the insulin and results from the proteolytic cleavage of the proinsulin precursor molecule. Peptide C evaluation is a relevant method of assessing endogenous insulin secretion in patients with type I DM [19].

Category data are presented as an absolute and relative value. The statistical test applied for comparison between groups:  $\chi^2$ . Continuous type data are presented as average and standard error. Applied statistical test: two tailed unpaired t-Student test. The degree of correlation between two variables was estimated by Pearson criterion. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The statistical analysis was performed with the SPSS v. 22 software.

## Results

Patients in the IPE group had an average DM duration of  $17.8 \pm 1.3$  years, while subjects in the non-PEI group had an average disease duration of  $9.8 \pm 0.7$  years. Patients without PEI were younger ( $31.1 \pm 0.90$  years) than those with PEI ( $37.5 \pm 1.3$  years), the average age being  $34.2 \pm 0.8$  years. The average age at onset of DM was  $20.5$  years ( $\pm 0.8$ ), in the IPE group, patients were younger ( $19.6 \pm 1.1$  years) compared to the non-PEI group ( $21.3 \pm 1.0$  years), with no significant statistical difference. No statistically significant gender differences were found between the groups studied. Table 1 presents the general characteristics of the research batches.

Ophthalmoscopic examination allowed the diagnosis of diabetic retinopathy in the research groups. A number of 53 (79.1%) persons in the base group had DR-specific retinal changes. In the non-PEI group, retinal ophthalmoscopic changes were detected in 31 (43.7%) patients. One patient in the non-PEI group had proliferative DR, and in the research group there were 15 patients with proliferative DR. The majority of subjects with light non-proliferative DR (18 patients) and moderate non-proliferative DR (9 patients) belonged to

**Tabelul 1.** Caracteristicile generale ale loturilor de cercetare.

**Table 1.** General characteristics of study groups.

Parametri Parameters	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
Vârsta, ani Age, years	$37,5 \pm 1,3$	$31,1 \pm 0,9$	$<0,001^\dagger$
Vârsta la debutul DZ, ani Age of DM onset, years	$19,5 \pm 0,91$	$21,3 \pm 0,67$	$>0,05^\dagger$
Durata DZ, ani DM duration, years	$17,8 \pm 1,2$	$9,8 \pm 0,7$	$<0,001^\dagger$
Bărbați, n Mens, n	40 (59,7%)	45 (63,4%)	$>0,05^\#$
Femei, n Women, n	20 (40,3%)	26 (36,6%)	$>0,05^\#$

Notă: test statistic aplicat:  $^\dagger$  - t-Student bicaudal nepereche;  $^\#$  -  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $^\dagger$  - unpaired two tailed t-Student;  $^\#$  -  $\chi^2$ .

**Tabelul 2.** Stadiile retinopatiei diabetice în loturile de cercetare.**Table 2.** Stages of diabetic retinopathy in study groups.

Stadiile retinopatiei diabetice Stages of diabetic retinopathy	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
RD neproliferativă ușoară Mild non-proliferative DR	13 (24,5%)	18 (29%)	
RD neproliferativă moderată Moderate non-proliferative DR	7 (13,2%)	9 (29%)	
RD neproliferativă severă Severe non-proliferative DR	18 (34%)	3 (9,7%)	<0,01
RD proliferativă Non-proliferative DR	15 (28,3%)	1 (3,2%)	

Notă: test statistic aplicat:  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $\chi^2$ .

subiecților cu RD neproliferativă ușoară (18 pacienți) și RD neproliferativă moderată (9 pacienți) aparțineau lotului fără IPE, pe când pacienții din lotul cu IPE și cu RD, aveau, predominant, stadii mai avansate ale RD (18 pacienți cu RD neproliferativă severă și 15 pacienți cu RD proliferativă). Stadiile RD, pe loturi, sunt prezentate în Tabelul 2.

Edem retinal a fost depistat la 26 (18,8%) dintre toți pacienții înrolați, cu o prevalență semnificativă în lotul cu IPE (32,8% vs. 5,6%,  $p < 0,001$ ).

Prezența microalbuminuriei și proteinuriei a fost constată la 79 (57,2%) de pacienți din numărul total, cu o predominanță semnificativă în lotul cu IPE – 48 (71,6%) de pacienți. În lotul fără IPE, proteinuria a fost depistată la 31 (43,7%) de pacienți ( $p < 0,01$ ). La pacienții din lotul cu IPE, s-au depistat valori mai mari ale proteinei urinare, comparativ cu media proteinuriei în lotul fără IPE ( $0,07 \pm 0,017$  g/24 ore vs.  $0,50 \pm 0,12$  g/24 ore,  $p < 0,01$ ). A fost depistată o corelare negativă slabă între proteinurie și FEC-1 ( $r = -0,263$ ;  $p < 0,01$ ).

Stadializarea nefropatiei diabetice (ND), în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG) conform clasificării KDOQI, a permis evidențierea unei corelații strânse dintre ND și IPE, cu o predominanță semnificativă a stadiilor avansate ale ND la pacienții cu IPE ( $p < 0,001$ ). Din numărul total de pacienți incluși în cercetare, o valoare a RFG sub 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> au avut-o 80 de pacienți. Majoritatea făceau parte din lotul cu IPE, în lotul fără IPE înregistrându-se, predominant, valori ale RFG peste 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Stadii avansate ale ND, cu RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, s-au depistat la 21 de pacienți. Dintre acestea, 18 (26,9%) au fost pacienți din lotul cu IPE, dintre care, 2 aveau BCR gr. V și se aflau la tratament cronic cu hemodializă. În lotul fără IPE, doar 3 (4,2%) pacienți erau cu stadii avansate de ND (BCR stadiul III KDOQI). Repartizarea pacienților cercetați în funcție de RFG, conform stadializării KDOQI a BCR, este reprezentată în Tabelul 3.

NAC a fost depistată la 94 (68,2%) dintre persoanele cercetate. Majoritatea celor cu NAC făceau parte din lotul cu IPE (58,1% vs. 49,3%,  $p < 0,001$ ). O NAC severă au înregistrat 17 (25,4%) pacienți din lotul cu IPE și 3 (4,2%) – din lotul fără IPE. O NAC moderată a fost depistată la 27 (40,3%) de subiecți din lotul cu IPE vs. 9 (12,7%) – din lotul fără IPE. Doar 8

the non-PEI group, while patients with predominantly advanced DR status belonged to the research group (18 patients with severe non-proliferative DR and 15 patients with Proliferative DR). DR's stages were shown in the research batches in Table 2.

Retinal oedema was detected in 26 of the patients enrolled in research, representing 18.8% of the total, with a significant prevalence in the PEI group compared to the non-PEI group (32.8% vs. 5.6%,  $p < 0.001$ ).

The presence of microalbuminuria and proteinuria was found in 79 (57.2%) patients with a significant predominance in the PEI group, where the prevalence of microalbuminuria and proteinuria was 71.6% (48 patients). In the non-PEI group, proteinuria was detected in fewer patients (31 patients or 43.7%,  $p < 0.01$ ). In the PEI group, patients had higher protein values in the urine compared to the average proteinuria level in the non-PEI group ( $0.07 \pm 0.017$  g/24 hours vs.  $0.50 \pm 0.12$  g/24 h,  $p < 0.01$ ). A poor negative correlation between proteinuria and FEC-1 ( $r = -0.263$ ;  $p < 0.01$ ) was found.

Staging the DN according to the glomerular filtration rate (GFR) in the classification KDOQI allowed a strong correlation of DN and PEI with a significant predominance of advanced DN stages in PEI patients ( $p < 0.001$ ). Eighty patients of the total number enrolled in research, had GFR below 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In the non-PEI group predominant GFR values were above 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. The advanced stages of DN with GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> were found in 21 patients: 18 (26.9%) patients in the PEI group (of whom 2 patients had end-stage chronic kidney disease (CKD) and were in chronic haemodialysis treatment and 3 (4.2%) patients from the non-PEI group, with CKD III stage KDOQI. The distribution of patients from the GFR-dependent research groups according to KDOQI staging of CKD is shown in Table 3.

ACN was detected in 94 (68.2%) persons from the number included in the research. Most ACN subjects were part of the PEI group (58.1% vs. 49.3%,  $p < 0.001$ ). Severe ACN recorded 17 (25.4%) patients in the research group and 3 (4.2%) patients in the non-PEI group. Moderate ACN was detected in 27 (40.3%) subjects in the research group and 9 (12.7%) subjects in the non-PEI group. Only 8 (11.9%) patients in the research

**Tabelul 3.** Rata filtrării glomerulare în funcție de valoarea FEC-1.**Table 3.** Glomerular filtration rate according to FEC-1 value.

Rata filtrării glomerulare, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Glomerular filtration rate, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
▪ ≥90	15 (22,4%)	43 (60,6%)	<0,01
▪ 69-89	34 (50,7%)	25 (35,2%)	<0,01
▪ 30-59	16 (23,9%)	3 (4,2%)	<0,01
▪ <30	2 (4,6%)	0	<0,01

Notă: test statistic aplicat:  $\chi^2$ .

Note: applied statistical test:  $\chi^2$ .

(11,9%) pacienți din lotul cu IPE nu au înregistrat NAC vs. 36 (47,9%) – din lotul fără IPE.

Evaluând neuropatia diabetică periferică la pacienții din lotul cu IPE, a fost obținut un scor Toronto de 8,0±0,71 puncte, ceea ce corespunde unei neuropatii periferice moderate-ușoare. Scorul calculat pentru lotul fără IPE a constituit 2,2±0,37 puncte, cu extreme între 0 și 5 puncte, semnificând lipsa neuropatiei periferice. Diferența dintre scorurile Toronto ale loturilor de cercetare a fost statistic semnificativă ( $p<0,001$ ).

Evaluarea neuropatiei autonome digestive a fost efectuată prin cercetarea motilității gastrice și depistarea semnelor de hipochinezie gastrică. Radioscopia digestivă superioară cu masă baritată a permis depistarea încetării evacuării gastrice a masei baritate la 40 (35,7%) de persoane. În lotul cu IPE, au fost 33 (63,5%) de persoane cu prelungirea timpului de evacuare gastrică, iar în lotul fără IPE – 7 (11,7%),  $p<0,001$ . Conținut gastric pe nemâncate a fost depistat la 21 (18,6%) din persoanele cercetate, majoritatea (15 pacienți) făcând parte din lotul cu IPE. În lotul de control, doar 6 (10%) pacienți au avut semne de conținut gastric pe nemâncate ( $p<0,05$ ). Dischinezie gastrică hipomotorie a fost depistată la 40 (35,4%) de pacienți din loturile cercetate. În lotul cu IPE, au fost 32 (60,4%) de pacienți cu dischinezie hipomotorie, iar în lotul fără IPE – 8 (13,3%) pacienți ( $p<0,01$ ).

Ecografia organelor abdominale a permis evidențierea conținutului gastric pe nemâncate după o perioadă de minim 8 ore de repaos alimentar. Semne de încetinire a evacuării gastrice au fost depistate la 20 (15,2%) de pacienți, cu o prevalență mai mare la pacienții cu IPE – 14 (22,2%) vs. 6 (8,7%),  $p<0,05$ .

În Tabelul 4, au fost reprezentate caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare. Valoarea medie a glicemiei bazale a constituit 7,79±0,194 mmol/l. În lotul cu IPE s-au înregistrat valori mai mari ale glicemiei bazale, comparativ cu lotul fără IPE (8,41±0,33 mmol/l vs. 7,21±0,19 mmol/l,  $p<0,01$ ). Corelarea dintre valoarea glicemiei bazale și FEC-1 a fost slab negativă ( $r=-0,227$ ;  $p<0,01$ ).

Un control glicemic mai prost în lotul cu IPE a fost confirmat și de către valorile HbA1c, care au fost semnificativ mai mari decât în lotul fără IPE. Valoarea medie a HbA1c în lotul cu IPE a fost de 8,36±0,17%, iar cel fără IPE – de 7,80±0,131%. Valoarea medie a HbA1c a tuturor pacienților incluși în studiu

group did not report ACN, while in the non-PEI group the proportion of patients without ACN was significantly higher (36 persons, 47.9%).

We obtained a Toronto score of 8.0±0.71 points assessing peripheral diabetic neuropathy in patients in the PEI group, which corresponds to a moderate-light peripheral neuropathy. The score for the non-PEI group was 2.2±0.37 points, scores between 0 and 5 points signifying the absence of peripheral neuropathy. The difference between the Toronto scores of the research groups was statistically significant ( $p<0.001$ ).

Evaluation of autonomic digestive neuropathy was performed by gastric motility research and gastric hypokinesia signs. Superior digestive radioscopia with barite mass allowed the detection of gastric emptying of the barite mass at 40 (35.7%) subjects. In the PEI group there were 33 persons with prolonged gastric emptying time, and in the non-PEI group there were 7 persons (63.5% vs. 11.7%,  $p<0.001$ ). The gastric content was found in 21 (18.6%) patients, the majority (15 patients) being part of the PEI group; in the non-PEI group only 6 patients had signs of gastric emptying (28.3% vs. 10%,  $p<0.05$ ). Hypomotor gastric dyskinesia was detected at 40 (35.4%) patients of the investigated groups. In the PEI group there were 32 (60.4%) patients with hypomotoric dyskinesia and in the non-PEI group there were 8 (13.3%) patients with hypomotoric dyskinesia ( $p<0.01$ ).

Ultrasound of the abdominal organs allowed the gastric contents to be displayed on an empty stomach after a minimum of 8 hours of resting. Signs of slowing gastric emptying were detected at 20 (15.2%) patients, with a higher prevalence of PEI patients – 14 (22.2%) patients of the PEI group, compared to the non-PEI group – 6 (8.7%) patients ( $p<0.05$ ).

Table 4 illustrates glycaemic control characteristics in the research batches. The average level of glucose was 7.79±0.194 mmol/l. In the research group we recorded higher baseline blood glucose levels compared to the non-PEI group (8.41±0.33 mmol/l vs. 7.21±0.19 mmol/l,  $p<0.01$ ). The correlation between basal and baseline FEC-1 was poorly negative ( $r=-0.227$ ;  $p<0.01$ ).

A lower glycaemic control in the research group was also confirmed by HbA1c values, which were higher compared to the non-PEI group ( $p<0.05$ ). The average level of HbA1c in the baseline consisted of 8.36±0.17%, and the HbA1c of



**Tabelul 4.** Caracteristicile controlului glicemic în loturile de cercetare.  
**Table 4.** Characteristics of glycaemic control in study groups.

Parametri Parameters	Lot cu IPE / EPI group (n=67)	Lot fără IPE / non-EPI group (n=71)	p
Autocontrol glicemic >2 ori/zi Glycaemic autocontrol >2 per day	29,9%	46,5%	<0,01 <sup>#</sup>
Autocontrol glicemic 1-2 ori/zi Glycaemic autocontrol 1-2 per day	29,9%	40,8%	<0,01 <sup>#</sup>
Autocontrol glicemic <1 dată/zi Glycaemic autocontrol <1 per day	40,5%	12,7%	<0,01 <sup>#</sup>
Cetoacidoză ≤1 episod/an Ketoacidosis ≤1 episode per year	70,1%	85,7%	>0,05 <sup>#</sup>
Cetoacidoză 1-2 ori/an Ketoacidosis 1-2 episodes per year	26,9%	14,3%	>0,05 <sup>#</sup>
Cetoacidoză >2 ori/an Ketoacidosis >2 episodes per year	3%	0%	>0,05 <sup>#</sup>
Ajustarea regulată a dozelor de insulină Regular adjustment of insuline doses	47,8%	78,9%	<0,001 <sup>#</sup>
HbA1c, % HbA1c, %	8,36±0,17	7,8±0,131	<0,05 <sup>†</sup>
Glicemia bazală, mmol/l Basal blood glucose, mmol/l	8,41±0,33	7,21±0,19	<0,01 <sup>†</sup>

Notă: test statistic aplicat: <sup>†</sup>- t-Student bicaudal nepereche, <sup>#</sup>-  $\chi^2$ .  
 Note: applied statistical test: <sup>†</sup>- unpaired two tailed t-Student; <sup>#</sup>-  $\chi^2$ .

a constituit 8,09±0,10%. A existat o corelare slab negativă dintre valoarea HbA1c și FEC-1 ( $r=-0,255$ ;  $p<0,01$ ).

Dintre pacienții incluși în cercetare, o ajustare a dozelor de insulină au confirmat 88 (63,8%) de persoane, 56 (78,9%) fiind din lotul fără IPE ( $p<0,001$ ). Din lotul cu IPE, și-au ajustat dozele de insulină 32 (47,8%) de persoane.

Autocontrolul glicemic mai mult de 2 ori în zi au menționat 53 (38,4%) dintre pacienții incluși în cercetare. Ponderea mai mare a pacienților cu un control glicemic mai intensiv au constituit-o pacienții din lotul fără IPE, comparativ cu cei din lotul fără IPE (46,5% vs. 29,9%;  $p<0,01$ ). Au fost 29,9% din pacienți din lotul cu IPE și 40,8% - din lotul fără IPE, care au menționat un control glicemic de 1-2 ori pe zi. Absența controlului glicemic zilnic, cu o frecvență de câteva ori în săptămână, au declarat 40,5% din pacienții lotului cu IPE și 12,7% - din lotul fără IPE.

Episoade rare de cetoacidoză (<1 episod/an), sau lipsa lor, au menționat 107 (78,1%) de pacienți din numărul total. Frecvența episoadelor rare de cetoacidoză în lotul cu IPE a fost 70,1%, pe când în lotul de control - 85,7%. Episoade mai frecvente de cetoacidoză, de 1-2 ori/an, au raportat 18 (26,9%) pacienți din lotul cu IPE și 10 (14,3%) pacienți din lotul fără IPE. Episoade frecvente (>2 episoade/an) au raportat doar 2 (3%) pacienți, ambii din lotul cu IPE.

Valoarea medie a peptidului C a constituit 0,352±0,014 ng/ml (0,391±0,02 ng/ml vs. 0,314±0,019 ng/ml,  $p<0,01$ , în lotul cu IPE și respectiv, fără IPE).

7,8±0,131% was determined in the non-PEI group. The mean HbA1c score at the patients included in the study was 8,09±0,1%. There was a poor negative correlation between HbA1c and FEC-1 ( $r=-0,255$ ;  $p<0,01$ ).

Eighty eight (63.8%) subjects from the non-PEI group confirmed the adjustment of the insulin dose ( $p<0,001$ ). The 78.9% of the patients (56 persons) of the non-PEI group are adjusting the insulin dose. Of the baseline, 32 (47.8%) people adjusted the insulin dose.

Fifty three (38.4%) of the patients included in the research reported that they did glycaemic self-control more than 2 times a day. The higher proportion of patients with more intense glycaemic control was the non-PEI group compared to subjects in the PEI group (46.5% vs. 29.9%,  $p<0,01$ ). There were 29.9% of patients in the research group and 40.8% of the non-PEI group who reported glycaemic control 1-2 times a day. The absence of daily glycaemic control, with a frequency of several times a week, was reported by 40.5% of the patients in the research group and 12.7% of the non-PEI group.

Rare episodes of ketoacidosis, less than 1 episode/year, or absence, reported 107 patients (78.1% of the total). The frequency of rare ketoacidosis episodes in the research group was 70.1%, while in the non-PEI group - 85.7%. More frequent episodes of ketoacidosis, 1-2 times a year, reported 18 (26.9%) patients in the IPE group and 10 (14.3%) patients in the non-PEI group. Frequent episodes, more than 2 episodes/year, reported only 2 (3%) patients, being part of the research group.

The mean C-peptide was 0.352±0.014 ng/ml and we obtained a higher value in the non-PEI group (0.391±0.02 ng/ml) compared to the PEI group (0.314±0.019 ng/ml,  $p<0,01$ ).

## Discuții

Cu toate că insuficiența pancreatică exocrină este o condiție patologică frecvent întâlnită la pacienții cu DZ, nu există un consens referitor la prevalența și patogenia acestei complicații. Pacienții cu DZ întrunesc mai multe condiții care predispun la apariția IPE: atrofia pancreasului exocrin în rezultatul reducerii efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină și al microangiopatiei; degradarea enzimatică prematură, ca rezultat al reducerii timpului de contact în dismotilitatea intestinală și sindromul intestinului subțire contaminat (l. engl. *overgrowth syndrome*); afectarea autoimună a pancreasului exocrin. Una dintre cele mai importante cauze ar fi micșorarea stimulării neurohormonale endogene și alterarea reflexelor entero-pancreatice, determinate de neuropatia autonomă diabetică.

La pacienții din lotul cu IPE a fost depistată o prevalență mai mare a complicațiilor DZ. Existența IPE este asociată cu cea a neuropatiei diabetice periferice. Un grad mai avansat de neuropatie periferică a fost asociat cu o reducere mai semnificativă a FEC-1. Un stadiu mai avansat al nefropatiei diabetice și valoarea proteinuriei mai mare a fost depistată în lotul pacienților cu IPE. S-a constatat predominarea gradelor severe de NAC în lotul cu IPE, de asemenea – predominarea formelor severe de RD.

Examinarea tranzitului digestiv prin radioscoopia digestivă superioară cu masă baritată a demonstrat încetinirea evacuării gastrice la pacienții din lotul cu IPE, comparativ cu lotul fără IPE. Examenul ecografic al abdomenului a permis depistarea unei staze gastrice predominant în lotul cu IPE. Aceste date ne permit să stabilim existența unei legături dintre IPE și complicațiile microvasculare ale DZ tip I, IPE fiind consecința neuropatiei diabetice autonome sau complicația DZ.

Rolul principal în etiopatogenia neuropatiei diabetice îl are hiperglicemia cronică. Această afirmație a fost susținută de o serie de cercetări de amploare. Pacienții din lotul cu IPE au avut parametri ai controlului glicemic care indică o compensare de calitate inferioară a DZ, comparativ cu lotul fără IPE. Autocontrolul glicemic neregulat și neajustarea dozelor de insulină sunt premisele unui control glicemic insuficient. Un control glicemic calitativ este asociat cu reducerea ratei complicațiilor microvasculare diabetice. Pacienții din lotul cu IPE au avut o frecvență redusă a autocontrolului glicemic, comparativ cu lotul fără IPE. Valoarea HbA1c mai mare în lotul cu IPE confirmă o compensare metabolică mai puțin satisfăcătoare. Valoarea HbA1c <7% este recomandată pentru majoritatea pacienților cu DZ tip I pentru prevenirea complicațiilor DZ, iar anumitor pacienți, care nu prezintă risc de hipoglicemie, poate fi recomandată o HbA1c <6,5% [21]. Aceste recomandări, elaborate de ADA în 2017, sunt bazate pe rezultatele studiului clinic randomizat controlat prospectiv DCCT, cât și studiul EDIC, care au venit să confirme persistența beneficiului microvascular al controlului glicemic intensiv la pacienții cu DZ tip I [20].

## Discussion

PEI is a pathological condition commonly encountered at patients with DM, there is more controversial data on the prevalence and pathogenesis of this complication. Patients with DM have multiple conditions predisposed to PEI: exocrine pancreas atrophy as a result of reducing the trophic effect of high local insulin concentrations and microangiopathy; premature enzyme degradation as a result of reduced contact time in intestinal dysmotility and overgrowth syndrome; autoimmune disorder of exocrine pancreas. One of the most important causes would be the reduction of endogenous neurohormonal stimulation and the alteration of entero-pancreatic reflexes as a result of autonomic diabetic neuropathy.

At patients in the PEI group, we found a higher prevalence of DM complications. The presence of PEI is correlated with peripheral diabetic neuropathy, a more advanced degree of peripheral neuropathy being associated with a more significant reduction in FEC-1. A more advanced stage of diabetic nephropathy and higher proteinuria was found in the batch of PEI patients. There was a predominance of severe ACN grades in the PEI group and the predominance of severe DR in the PEI group.

Examination of digestive transit by radioscopy demonstrated slowing of gastric emptying at patients in the PEI group compared to the non-PEI group. The abdominal ultrasound examination allowed a predominant gastric stasis to be found in the PEI group. These data allow us to establish a link between PEI and microvascular complications of type I DM, PEI being a consequence of autonomic diabetic neuropathy or a DM complication.

The main role in the etiopathogenesis of diabetic neuropathy is chronic hyperglycaemia. This statement was supported by a number of large-scale applications. Patients in the PEI group had glycaemic control parameters indicating a lower DM compensation compared to the non-PEI group. Incorrect glycaemic control and non-adjustment of insulin doses are the premises of insufficient glycaemic control. Good glycaemic control is associated with reducing the rate of diabetic microvascular complications. Patients in the PEI group had a reduced frequency of glycaemic self-control compared to the non-PEI group. Higher HbA1c at the base group confirms less satisfactory metabolic compensation. The HbA1c <7% is recommended for the most patients with type I DM for the prevention of DM complications, and some patients who are at risk of hypoglycaemia may be recommended for HbA1c <6.5% [21]. These ADA recommendations from 2017 are based on the results of the DCCT prospectively controlled clinical trial, and the EDIC study has confirmed the persistence of the microvascular benefit of intensive glycaemic control in patients with type I DM [20].

## Conclusions

PEI is a pathological condition with significant prevalence at patients with type I DM, often asymptomatic. The importance of early diagnosis of this deficiency results from the

## Concluzii

IPE este o condiție patologică cu o prevalență înaltă la pacienții cu DZ tip I, evoluând, deseori, asimptomatic. Importanța diagnosticării cât mai precoce a IPE rezultă din acțiunea ei negativă asupra echilibrului nutrițional și celui metabolic, cu consecințe nefavorabile pe termen lung.

Pacienții cu DZ tip I cu durată mare a bolii, cu complicații microvasculare diabetice și cu un control glicemic precar, sunt acei care ar trebui investigați în vederea depistării IPE. În aceste circumstanțe, evaluarea FEC-1 reprezintă o metodă de diagnostic simplă și accesibilă. Terapia enzimatică de substituție, indicată în cazurile de IPE severă, ar aduce beneficii pe termen lung, ameliorând calitatea vieții și majorând speranța la viață a pacienților.

## Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

## Contribuția autorilor

Ambii autori au contribuit în mod egal la elaborarea manuscrisului și au aprobat versiunea lui finală.

## Referințe / references

- Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T., Zhang L., Matveyenko A., Kudva Y., Chari S. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. *Pancreas*, 2016; 45: 1104-110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833980>.
- Philippe M., Benabadi S., Barbot-Trystram L., Vadrot D., Boitard C., Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas*, 2011; 40 (3): 359-63. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182072032>.
- Long Q., Fang D., Shi H., Luo Y. Gastro-electric dysrhythm and lack of gastric interstitial cells of cajal. *World J. Gastroenterol.*, 2004; 10: 1227-1230.
- Kong M., Horowitz M., Jones K., Wishart J., Harding P. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*, 1999; 22: 503-507.
- Keller J., Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*, 2005; 54: 61-28.
- Kim M., Basharat A., Santosh R. *et al.* Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. *Diabetes Metab. Res Rev.*, 2018; e3072. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3072>.
- de la Iglesia D., Vallejo-Sendra N., López-López A., Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018; <https://doi.org/10.1111/jgh.14460>.
- Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schiesser M., Krähenbühl L., Meier R. *et al.* EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin. Nutr.*, 2008; 27: 340-349.
- Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013; 28 (4): 99-102.
- Leavey S., Strawderman R., Jones C., Port F., Held P. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 1998; 31: 997-1006.

negative impact of the PEI on the nutritional and metabolic balance with long-term adverse effects.

Patients with long-term type I DM, with diabetic microvascular complications and poor glycaemic control are those who should be investigated for PEI detection, and the FEC-1 assessment is a simple and accessible diagnostic method. Substitution enzyme therapy indicated when needed in severe PEI cases would bring long-term benefits, improving quality of life and increasing life expectancy.

## Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

## Authors' contribution

Both authors contributed equally to the elaboration of the manuscript. The final version has been read and approved by both authors.

- Huo L., Harding J., Peeters A., Shaw J., Magliano D. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*, 2016; 59: 1177-1185.
- Narayan K., Boyle J., Thompson T., Sorensen S., Williamson D. Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 2003; 290: 1884-1890.
- Dominguez-Muñoz J. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (5): 349-354.
- Vanga Rohini R. *et al.* Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2018; 16 (8): 1220-1228.
- Bril V., Perkins B. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 2002; 25 (11): 2048-52.
- International Council of Ophthalmology (ICO) Guidelines for Diabetic Eye Care, 2017.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Group (KDIGO) Work Group KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*, 2013; 3:1-150.
- Ito T., Ishiguro H., Ohara, H. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.*, 2016; 51: 85. <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1149-x>.
- Palmer J., Fleming G., Greenbaum C., Herold K., Jansa L., Kolb H., Lachin J., Polonsky K., Pozzilli P., Skyler J., Steffes M. C-peptide is the appropriate outcome measure for Type 1 diabetes clinical trials to preserve  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, 2004; 53 (1): 250-264.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up. *Diabetes Care*, 2016; 39: 686-693.
- Chamberlain J., Kalyani R., Leal S., Rhinehart A., Shubrook J., Skolnik N., Herman W. Treatment of type 1 diabetes: synopsis of the 2017 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 167: 493-498. <https://doi.org/10.7326/M17-1259>.

ARTICOL DE CERCETARE

## Caracteristicile clinico-ecografice ale femeilor cu iminență de avort spontan și hematoame retrocoriale din regiunea Lugansk, Ucraina

Iryna Romanenko<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Centrul Ucrainian Științifico-Practic de Chirurgie Endocrină, Transplant de Organe și Țesuturi Endocrine al Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 01.11.2018

Data acceptării spre publicare: 04.03.2019

**Autor corespondent:**

Iryna Yuriivna Romanenko, dr. șt. med., conf. univ.  
Departamentul de medicină și chirurgie reproductivă  
Centrul Ucrainian Științifico-Practic de Chirurgie Endocrină, Transplant de Organe și Țesuturi Endocrine al Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina, cod poștal 01021  
e-mail: iryna.roman2017@gmail.com

RESEARCH ARTICLE

## Clinical and echographic characteristics of women with threatened miscarriages and retrochorial hematomas in the Lugansk region, Ukraine

Iryna Romanenko<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Manuscript received on: 01.11.2018

Accepted for publication: 04.03.2019

**Corresponding author:**

Iryna Yuriivna Romanenko, PhD, assoc. prof.  
Department of reproductive medicine and surgery  
Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, zip code 01021  
e-mail: iryna.roman2017@gmail.com

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

Profilul de risc al iminenței de avort spontan la femeile gravide în primul trimestru de sarcină cu hematom retrocorial nu este complet elucidat. De asemenea, sunt insuficient studiate cauzele care conduc la formarea hematomului retrocorial.

**Ipoteza de cercetare**

O serie de factori de risc favorizează apariția hematomului retrocorial care, la rândul lui, devine un marker precoce al insuficienței placentare și al iminenței de avort spontan în primul trimestru de sarcină.

**Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

Pierderile reproductive, bolile inflamatorii cronice ale anexelor uterine, infecțiile sexual transmisibile în anamneză ar trebui considerate factori de risc pentru dezvoltarea hematomului retrocorial în cazul unei sarcini ulterioare. Hematomul retrocorial, la rândul lui, este un marker clinic timpuriu al insuficienței placentare, care crește riscul complicațiilor precoce și tardive ale sarcinii.

**Rezumat**

**Introducere.** Hematomul retrocorial (HRC) este cea mai frecventă cauză asociată cu hemoragia din primul trimestru de sarcină. La examenul ecografic în primul trimestru, HRC este diagnosticat în 4-22% din toate sarcinile. Potrivit

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

The risk profile of the imminence of spontaneous abortion in pregnant women in the first trimester of pregnancy with retrochorial hematoma is not fully elucidated. The causes leading to the formation of the retrochorial hematoma are also insufficiently studied.

**Research hypothesis**

A number of risk factors favor the appearance of retrochorial hematoma, which in turn becomes an early marker of placental failure and imminence of spontaneous abortion in the first trimester of pregnancy.

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

Reproductive losses, chronic inflammatory diseases of the uterine annexes, anamnesis of sexually transmitted infections should be considered risk factors for the development of retrochorial hematoma in the event of a subsequent pregnancy. Retrochorial hematoma, in turn, is an early clinical marker of placental insufficiency, which increases the risk of early and late complications of pregnancy.

**Abstract**

**Introduction.** The retrochorial hematoma (RCH) is the most common cause of bleeding in the first trimester of pregnancy. RCH is diagnosed in 4-22% of the number of all pregnancies during the ultrasound examination in the first trimester.



cercetătorilor, sarcina cu HRC se termină des cu avort spontan, pacientele cu HRC au un risc mai mare de a dezvolta complicații materne și neonatale. Scopul studiului: studierea caracteristicilor clinice, de laborator și ecografice ale femeilor în primul trimestru de sarcină cu iminență de avort spontan și hematoame retrocoriale pentru ameliorarea metodelor terapeutice și preventive, precum și profilaxia complicațiilor obstetricale și perinatale.

**Material și metode.** Au fost studiate 22 de femei în primul trimestru de sarcină, cu iminențe de avort spontan și prezența HRC, din regiunea Lugansk (lotul I). Lotul de control a constat din 32 de femei însărcinate, cu anamnezic neagravată, evoluție fiziologică a sarcinii, aceeași vârstă gestațională, fără modificări patologice ecografice (lotul II). A fost efectuat un examen clinic, de laborator și ecografic complet. Statistică descriptivă.

**Rezultate.** La femeile în primul trimestru de sarcină cu iminență de avort spontan, hematumul retrocorial a fost depistat în 16,42% din cazuri. Prezența HRC a fost însoțită de simptomele iminenței de avort în primul trimestru la toate femeile examinate. Pierderile reproductive anterioare din anamnezic (avort spontan și sarcină oprită în evoluție), antecedentele de boli inflamatorii cronice ale anexelor uterine și infecțiile sexual transmissibile sunt semnificativ mai frecvente la femeile cu HRC (de 2,17, 2,1, 2,4 și 2,9 ori, respectiv). Dereglarea microbiotei vaginale, vaginita nespecifică și vaginita bacteriană au fost de 2,4 și de 1,7 ori mai frecvente la femeile gravide cu HRC. Prezența HRC afectează negativ cursul celui de-al doilea trimestru: la femeile gravide din lotul I, se observă o incidență mai mare a iminenței de avort spontan, insuficienței cervico-istmice și placentei previa, respectiv, de 8,74, 22,73 și 8,74 ori. Frecvența preeclampsiei și placentei previa la femeile gravide cu HRC în primul trimestru nu s-a deosebit de lotul de control, în timp ce frecvența nașterii premature a fost de 4,36 ori mai mare. Cazurile de decolare de placentă, patologia delivrenței, ruptura prematură a membranelor fetale înainte de 37 de săptămâni de gestație au fost înregistrate doar în lotul I.

**Concluzii.** Prezența hematomului retrocorial permite identificarea gravidelor din grupul de risc crescut pentru apariția complicațiilor gestaționale, cu scopul aplicării metodelor profilactice și de tratament în timp util.

**Cuvinte cheie:** sarcină, iminență de avort spontan, hematumul retrocorial.

## Introducere

Hematumul retrocorial (HRC) este cea mai frecventă cauză asociată cu hemoragia în primul trimestru de sarcină [1, 2, 3]. La examinarea ecografică în primul trimestru, HRC este diagnosticat în 4-22% din sarcini [4, 5]. Potrivit cercetătorilor, sarcina cu HRC se termină cu avort spontan într-un procent ridicat de cazuri [3, 6, 7]. Pacientele cu HRC au un risc mai mare de a dezvolta complicații materne și neonatale: întârzierea creșterii fetale, nașterea fătului mort, ruptura prematură a membranelor fetale, detașarea prematură a placentei localizate normal, nașterea prematură, distress fetal, aspirația meconială [6-10]. Din cauza frecvenței relativ ridicate a HRC și

ter. According to researchers, pregnancy with RCH often ends with miscarriage, patients with RCH having a higher risk of developing maternal and neonatal complications. The purpose of this research was to study the clinical, laboratory and echographic characteristics of women in the first trimester of pregnancy with a threatened miscarriage (TM) and the RCH with the aim to improve treatment and preventive measures and to prevent obstetric and perinatal complications in such women.

**Material and methods.** The study included 22 women in the first trimester with TM and RCH, living in the Lugansk region (group I). The control group consisted of 32 pregnant women with uncomplicated obstetric anamnesis, physiological course of pregnancy, a similar gestational period of pregnancy and no pathological changes found at the ultrasound examination (USE) (group II). A comprehensive clinical, laboratory and ultrasound examination was carried out.

**Results.** In women in the first trimester of pregnancy with TM, RCH was noted in 16.42%. The presence of RCH was accompanied by a manifestation of TM in the first trimester in all the women under examination. History of reproductive loss (spontaneous abortion and missed miscarriage), anamnesis of chronic inflammatory diseases of the uterine annexes and sexually transmitted infections were significantly more frequent in women with RCH – 2.17, 2.1, 2.4 and 2.9 times higher, respectively. Pregnant women with RCH were more predisposed to the development of vaginal microbiota, such as non-specific vaginitis and bacterial vaginosis, 2.4 and 1.7 times, respectively. The presence of the RCH had an adverse effect on the second trimester: the pregnant women from group I had a higher incidence of TM, cervical incompetence, *placenta praevia* – 8.74, 22.73 and 8.74 times, respectively. In pregnant women with RCH in the first trimester, the pre-eclampsia prevalence rate did not differ from that of the control group, while the frequency of preterm labor was 4.36 times higher. Cases of placental abruption, abnormal delivery and premature rupture of fetal membranes before 37 weeks of gestation were noted only in group I.

**Conclusions.** The presence of RCH contributes to the identification of the pregnant women who are at high risk of development of gestational complications, with the aim of applying proper prophylactic measures and timely treatment.

**Key words:** pregnancy, threatened miscarriage, retrochorial hematoma.

## Introduction

The retrochorial hematoma (RCH) is the most common cause associated with haemorrhage in the first trimester of pregnancy [1, 2, 3]. During the first trimester screenings, RCH is diagnosed in 4-22% of pregnancies [4, 5]. According to the researchers, pregnancies with RCH end in spontaneous abortions in a high percentage of cases [3, 6, 7]. Patients with RCH have a higher risk of developing maternal and neonatal complications: delayed fetal growth, stillbirth, premature rupture of fetal membranes, premature placental abruption, premature delivery, fetal distress, meconium aspiration [6-10]. Due to the relatively high frequency of RCH and its negative

a efectului negativ asupra evoluției sarcinii, problema prevenirii complicațiilor perinatale la femeile gravide cu HRC este una relevantă [4]. Scopul studiului a fost studierea caracteristicilor clinice, de laborator și ecografice ale femeilor în primul trimestru de sarcină cu iminență de avort spontan și hematoame retrocoriale, pentru ameliorarea metodelor terapeutice, preventive ale complicațiilor obstetricale și perinatale.

### Material și metode

După examinarea a 134 de femei gravide în primul trimestru de sarcină, internate cu iminență de avort spontan în spitalele din Rubezhnoye și Lisichansk, regiunea Lugansk, în 2015-2017, au fost depistate hematoame retrocoriale la 22 de femei, care au constituit lotul de studiu. Lotul de control (grupul II), a constat din 32 de femei însărcinate, cu anamnezic neagravată, cu evoluția fiziologică a sarcinii, cu aceeași vârstă gestațională, fără modificări patologice ecografice. Înainte de începerea studiului, fiecare respondent a semnat consimțământul informat pentru diagnostic, tratament și prelucrarea datelor cu caracter personal.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost prezența simptomelor iminenței de avort spontan, perioada de gestație, corespunzătoare primului trimestru de sarcină, prezența hematoamelor retrocoriale la ecografie.

Supravegherea și examinarea clinică a femeilor a fost efectuată în conformitate cu recomandările stabilite în ordinea Ministerului Sănătății al Ucrainei nr. 417 din 15 iulie 2011 „Cu privire la organizarea îngrijirii obstetricale și ginecologice ambulatorii în Ucraina” și nr. 624 din 3 noiembrie 2008 (protocolul clinic „Pierderea sarcinii”).

Toate gravidele au fost supuse unui examen clinic și de laborator detaliat (colectarea anamnezei, examinarea clinică și obstetricală, examinarea clinică și biochimică a sângelui, coagulograma, studiul proteinelor placentare  $\beta$ -hCG și PAPP-A, analiza generală a urinei, examinarea microscopică și bacteriologică a secrețiilor vaginale și cervicale), ecografia organelor pelvine în primul trimestru, ecografia fetală și doppler în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Datele categoricale sunt prezentate drept valori absolute și relative. Datele de tip ordinal sunt prezentate drept mediană (Me) cu intervalul percentilelor 25-75% (Q1-Q3). Normalitatea distribuției datelor a fost testată prin criteriul Shapiro-Wilk. Diferențele semnificative au fost evaluate utilizând testul non-parametric Mann-Whitney pentru probe independente. Semnificația statistică a asocierilor dintre indicatorii calitativi ai frecvenței apariției factorilor a fost evaluată utilizând testul Pearson  $\chi^2$  sau testul exact Fisher. Un  $p < 0,05$  a fost considerat statistic semnificativ. Analiza statistică a datelor a fost efectuată, utilizând softul SPSS 17.0.

### Rezultate

Vârsta medie a femeilor din lotul I a fost de 26 (22-33) de ani, din lotul II – 27,5 (23-32) de ani. Majoritatea pacientelor aveau vârsta de 20-30 de ani (63,64% și 68,75%, respectiv, pe loturi), adică făceau parte din populația activă și capabilă de

effect on the evolution of pregnancy, the problem of perinatal complications prevention among pregnant women with RCH is relevant [4]. Purpose of the study: to point out the clinical, laboratory and ultrasound characteristics of women in the first trimester of pregnancy with threatened miscarriage and retrochorial hematoma for enhancing the therapeutic and preventive methods and for the prophylaxis of obstetric and perinatal complications in such women.

### Material and methods

After examining 134 pregnant women in the first trimester of pregnancy, hospitalized with threatened miscarriage in hospitals from Rubezhnoye and Lisichansk, Lugansk region, in 2015-2017, retrochorial hematomas were detected in 22 women, forming the study group. The control group (group II) consisted of 32 pregnant women with uncomplicated medical history, physiological evolution of pregnancy, same gestational age and without pathological ultrasound changes. Prior to the start of the study, each respondent signed the informed consent for the diagnosis, treatment and processing of personal data.

The inclusion criteria of the study group were the following: the symptoms of threatened miscarriage, the gestational period corresponding to the first trimester of pregnancy, and the presence of retrochorial hematomas on the ultrasound.

The surveillance and clinical examination of women was carried out in accordance with the recommendations established in the orders of the Ministry of Health of Ukraine on July 15, 2011, no. 417 “On the organization of ambulatory obstetric and gynecological care in Ukraine” and on November 3, 2008 – no. 624 (Clinical Protocol “Pregnancy loss”).

All the pregnant women underwent a detailed clinical and laboratory examination (medical history taking, clinical and obstetrical examination, clinical and biochemical blood test, coagulation tests, study of  $\beta$ -hCG and PAPP-A placental proteins, urinalysis, microscopic and bacteriological examination of vaginal and cervical secretions), ultrasound of the pelvic organs in the first trimester, fetal ultrasound and Doppler ultrasound in the second and third trimesters of pregnancy.

Categorical type data are presented as absolute and relative values. Ordinal data are presented as median (Me) with the 25-75% percentile interval (Q1-Q3). The normality of the data distribution was tested by the Shapiro-Wilk criterion. Significant differences were evaluated using the Mann-Whitney non-parametric assay for independent samples. The statistical significance of the associations between qualitative indicators of the frequency of occurrence of factors was evaluated using the Pearson  $\chi^2$  test or the Fisher’s exact test. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical data analysis was performed using the SPSS 17.0 software.

### Results

The mean age of the women from group I was 26 (22-33) years and from group II – 27.5 (23-32) years. Most of the patients were 20-30 years old – 14 (63.64%) and 22 (68.75%), respectively, i.e. they were part of the active and working population. Most women were in a registered marriage – 19 (86.36%) and 27 (84.36%), respectively.

muncă. Majoritatea femeilor se aflau într-o căsătorie înregistrată – 19 (86,36%) și 27 (84,36%), respectiv.

IMC din lotul I a fost de 24,06 (20,90-30,41) kg/m<sup>2</sup>, în lotul de control – de 21,61 (19,71-25,91) kg/m<sup>2</sup> (p=0,245). Istoricul trombotic familial a fost neagravată în ambele loturi.

Vârsta medie a menarhei în grupurile examinate a fost de 13,0 (12,0-14,0) ani. La femeile gravide s-au înregistrat următoarele maladii somatice: afecțiuni respiratorii – la 4 (18,18%) și la 5 (15,63%) femei respectiv, boli ale tractului urinar – la 2 (9,01%) și 1 (3,13%) paciente, respectiv; hiperplazia glandei tiroide de gradul I-II, cu eutiroidism – la 3 (13,64%) și la 1 (3,13%) paciente, polinoză – la 3 (13,64%) și la 3 (9,38%) femei, respectiv.

Anamneză de avort spontan, sarcină oprită în evoluție a fost înregistrată semnificativ mai frecvent la femeile gravide din lotul I (Tabelul 1).

Conform datelor din Tabelul 1, bolile inflamatorii cronice ale anexelor uterine, infecțiile sexual transmisibile (IST), miomul uterin, s-au întâlnit semnificativ mai frecvent la femeile gravide din lotul I, comparativ cu femeile însărcinate din lotul de control. Nu a existat o diferență statistică semnificativă în incidența bolilor neinflamatorii ale colului uterin, endometriozii genitale, în ambele loturi.

Analiza parametrilor hemostazei a evidențiat diferențe semnificative pentru indicele protrombinic (PTI): în lotul I – de 84,0 (82,0-88,0)%, în lotul II – de 89,5 (87,0-97,5)% (p=0,016), ceea ce poate indica la o stare de hipocoagulare a sângelui la femeile gravide cu HRC. A existat, de asemenea, o tendință spre valori ridicate ale fibrinogenului în lotul I, comparativ cu lotul II: 3,44 (3,33-3,55) g/l și 3,2 (3,02-3,54) g/l, respectiv (p=0,056).

The BMI was 24.06 (20.90-30.41) kg/m<sup>2</sup> in the study group and 21.61 (19.71-25.91) kg/m<sup>2</sup> in the control group (p=0.245). The family thrombotic history was uncomplicated in both the groups.

The mean age of the menarche in both the examined groups was 13.00 (12.00-14.00) years. In pregnant women, the following somatic diseases were registered: respiratory diseases – 4 (18.18%) and 5 (15.63%) women, respectively, signs of urinary tract diseases – 2 (9.01%) and 1 (13%), 1<sup>st</sup>-2<sup>nd</sup> degree thyroid gland hyperplasia with euthyroidism – 3 (13.64%) and 1 (3.13%), pollinosis – 3 (13.64%) and 3 (9.38%) women, respectively.

History of spontaneous abortion, missed miscarriage, was recorded much more frequently in the pregnant women from group I (Table 1).

According to the data from the table, chronic inflammatory diseases of the uterine annexes, sexually transmitted infections (STIs) and uterine fibroids occurred significantly more frequently in the pregnant women from the study group, compared to the pregnant women from the control group. There was no significant statistical difference in the incidence of non-inflammatory cervical diseases and genital endometriosis in both the groups.

The analysis of hemostasis parameters revealed significant differences for the prothrombin index (PI): in the 1<sup>st</sup> group, PI (%) was 84.0 (82.0-88.0)%, in the 2<sup>nd</sup> group – 89.5 (87.0-97.5)% (p=0.016), which may indicate hypocoagulation in pregnant women with RCH. There was a trend towards high fibrinogen values in group I compared to group II: 3.44 (3.33-3.55) g/l and 3.2 (3.02-3.54) g/l, respectively (p=0.056).

**Tabelul 1.** Datele anamnezei obstetricale și ginecologice în loturile de studiu.

**Table 1.** Obstetrical and gynecological history data in the study groups.

Parametri Parameters	Lotul I // Group I (n=22)	Lotul II // Group II (n=32)
Nașteri în anamneză History of births	13 (59%)	17 (53%)
Avort artificial în anamneză History of induced abortion	9 (41%)	12 (38%)
Avort spontan în anamneză History of spontaneous abortion	3 (14%)*	2 (6%)
Sarcină oprită în evoluție Missed miscarriage	2 (2%)	0
Infecții cronice ale anexelor uterine Chronic infections of the uterine annexes	5 (23%)*	4 (9%)
Infecții sexual transmisibile în anamneză History of STIs	4 (18%)*	2 (6%)
Afecțiuni neinflamatorii ale colului uterin Non-inflammatory conditions of the cervix	6 (27%)	7 (22%)
Miom uterin Uterine myoma	2 (9%)	0
Endometrioză genitală Genital endometriosis	1 (5%)	1 (3%)

Notă: \* – p<0,05 (testul Fisher exact).

Note: \* – p<0.05, (Fisher's exact test).

La efectuarea screening-ului biochimic în primul trimestru, inclusiv, determinarea gonadotropinei corionice ( $\beta$ -hCG) și proteinei serice asociată cu sarcina (PAPP-A), concentrația proteinelor placentare, nu a fost semnificativ diferită. Așadar, multiplul de mediană (MoM) pentru indicatorul PAPP-A, în lotul I a fost de 1,50 (0,63-2,01), în lotul II – de 1,22 (0,77-1,69) ( $p=0,078$ ), iar pentru indicatorul  $\beta$ -hCG, acesta a constituit, pe loturi, 1,33 (0,83-1,43) și, respectiv, 1,42 (0,95-1,91) ( $p=0,24$ ).

Datele examenului ecografic de la internare al tuturor femeilor este redat în Tabelul 2.

Conform datelor prezentate, la femeile însărcinate din lotul de control, cea mai frecventă localizare a corionului este pe peretele anterior (71,88%), în timp ce la femeile gravide din lotul I, localizarea corionului pe peretele anterior al uterului a fost doar în 31,82%, pe peretele posterior al uterului – 36,36%, pe fundul uterin – 4,55% și acoperind endocervixul – 27,27% din cazuri. Placenta previa a fost depistată semnificativ mai frecvent la femeile gravide din lotul I ( $p=0,018$ ).

Hematoamele retrocoriale au avut volume de 1,50 (0,34-1,61)  $\text{cm}^3$ . O localizare corporală a fost înregistrată în 15 (68,18%) cazuri, supracerical – în 7 (31,82%) cazuri, descrie ca hematom neorganizat – în 10 (45,45%) cazuri, cu semne de organizare – în 8 (36,36%) cazuri și hematom organizat – în 4 (18,18%) cazuri.

Toate femeile însărcinate din lotul I, la internare, și toate femeile însărcinate din lotul II, în condiții de ambulatoriu, au fost supuse examinării bacterioscopice și bacteriologice a secreției vaginale, ceea ce a făcut posibilă determinarea stării microbiotei în loturile de studiu (Tabelul 3).

After performing the biochemical screening in the first trimester, including chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A), the placental protein concentration was not significantly different. The PAPP-A, multiple of the median (MoM) indicator was 1.50 (0.63-2.01) in group I, and 1.22 (0.77-1.69) in group II ( $p=0.078$ ); the  $\beta$ -hCG, MoM indicator constituted 1.33 (0.83-1.43) and 1.42 (0.95-1.91), respectively ( $p=0.24$ ).

Upon admission to hospital, all the pregnant women were subjected to an ultrasound; the data are shown in Table 2.

Based on the presented data, the most common location of the chorion among the pregnant women from the control group is on the anterior wall (71.88%), while the pregnant women from group I enlisted the location on the anterior wall of the uterus in 31.82%, the posterior wall of the uterus in 36.36%, the uterine fundus in 4.55% and the endocervix in 27.27% of the cases. Placenta previa was found significantly more frequently in the pregnant women from group I ( $p=0.018$ ).

Retrochorial haematomas had the volume of 1.50 (0.34-1.61)  $\text{cm}^3$ , the corpus localization was recorded in 15 (68.18%) cases, the supracerical localization – in 7 (31.82%) cases. The RCH were described as unorganized in 10 (45.45%) cases, with signs of organization in 8 (36.36%) cases, and organized in 4 (18.18%) cases.

Upon admission, all the pregnant women from group I, and the pregnant women from group II, who were in outpatient conditions, were subjected to the bacterioscopic and bacteriological examination of the vaginal discharge, which made it possible to determine the status of the microbiota in the study groups (Table 3).

**Tabelul 2.** Datele examinării ecografice ale gravidelor din loturile de studii.

**Table 2.** Ultrasound examination data of the pregnant women from the study groups.

Datele ecografice // Ultrasound data	Lotul I // Group I (n=22)	Lotul II // Group II (n=32)
Localizarea corionului // Location of the chorion		
▪ Peretele anterior uterin // Anterior uterine wall	7 (32%)*	23 (72%)
▪ Peretele posterior uterin // Posterior uterine wall	8 (36%)	7 (22%)
▪ Fundul uterin // Uterine fundus	1 (5%)	1 (3%)
▪ Acoperă total orificiul intern al colului uterin // Completely covers the internal os of the cervix	6 (27%)*	1 (3%)

Notă: \* –  $p < 0,05$  (testul Fisher exact).

Note: \* –  $p < 0.05$ , (Fisher's exact test).

**Tabelul 3.** Microbiota vaginală la gravidele din loturile de studiu.

**Table 3.** Vaginal microbiota of the pregnant women from the study groups.

Microbiota vaginală Vaginal microbiota	Lotul I // Group I (n=22)	Lotul II // Group II (n=32)
Vulvovaginită // Vulvovaginitis	5 (23%)*	3 (9%)
Vaginoză bacteriană // Bacterial vaginosis	7 (32%)*	4 (13%)
Candidoză vaginală // Vaginal candidosis	4 (18%)	3 (9%)
Microbiotă normală vaginală // Normal vaginal microbiota	6 (27%)*	22 (69%)

Notă: \* –  $p < 0,05$  (testul Fisher exact).

Note: \* –  $p < 0.05$ , (Fisher's exact test).



**Tabelul 4.** Dezvoltarea complicațiilor în trimestrul II la gravidele din loturile de studiu.**Table 4.** Development of complications in the second trimester of pregnancy in the study groups.

Complicații // Complications	Lotul I // Group I (n=22)	Lotul II // Group II (n=32)
Iminență de avort spontan // Threatened miscarriage	6 (27%)*	1 (3%)
Insuficiență cervico-istmică // Cervical incompetence	5 (23%)	0

Notă: \*-  $p < 0,05$  (testul Fisher exact).

Note: \*-  $p < 0.05$ , (Fisher's exact test).

**Tabelul 5.** Frecvența complicațiilor trimestrului trei, nașterilor la gravidele din loturile de studiu.**Table 5.** Frequency of third trimester complications and births among the pregnant women from the study groups.

Complicații // Complications	Lotul I // Group I (n=22)	Lotul II // Group II (n=32)
Preeclampsia // Pre-eclampsia	2 (9%)	1 (3%)
Placenta previa // Placenta previa	2 (9%)	1 (3%)
Decolare de placentă // Placental abruption	1 (5%)	0
Patologia delivrenței // Abnormal delivery	1 (5%)	0
RPMF <37 săpt. de gestație // PRFM <37 wks of gestation	1 (5%)	0
Naștere prematură // Premature birth	3 (14%)*	1 (3%)

Notă: \*-  $p < 0,05$  (testul Fisher exact).

Note: \*-  $p < 0.05$ , (Fisher's exact test).

În lotul I studiu, semnificativ mai frecvent, au fost depistate vulvovaginita (22,73%), vaginoza bacteriană (31,82%), în lotul control – microbiota normală vaginală (68,75%).

Analizând evoluția ulterioară a sarcinii la femeile cu HRC în primul trimestru, se poate observa că, în al doilea trimestru au prezentat, mai des, iminență de avort spontan și insuficiență cervico-istmică (Tabelul 4).

Analiza trimestrului trei și a nașterii la femeile gravide, care au avut în stadiile incipiente HRC, a arătat că frecvența preeclampsiei și a placentei previa nu diferă de lotul de control, în timp ce frecvența nașterii premature a fost mai mare ( $p=0,038$ ). Cazurile de decolare de placentă, patologia delivrenței, ruptura prematură a membranelor fetale (RPMF) înainte de 37 de săptămâni de gestație au fost înregistrate doar în lotul I (Tabelul 5).

## Discuții

În studiul nostru, la femeile din primul trimestru de sarcină cu iminență de avort spontan, a fost depistat hematom retrocorial în 16,42%, ce corespunde datelor lui Xiang L. și colab. [3], dar depășește datele lui Peixoto A. și colab. [4]. Prezența HRC a constituit iminență de avort spontan în primul trimestru la toate femeile examinate.

Diferențe statistic semnificative în prevalența afecțiunilor extragenitale la femeile gravide din ambele loturi nu au fost depistate, ceea ce sugerează că aceste boli somatice nu reprezintă un fundal inițial pentru dezvoltarea HRC. Pierderi reproductive anterioare, din anamnezic (avort spontan și sarcină oprită în evoluție), antecedente de boli inflamatorii cronice ale anexelor uterine, infecții sexual transmisibile, sunt semnificativ mai frecvente la femeile cu HRC (de 2,17, 2,1, 2,4 și 2,9 ori, respectiv), ceea ce ne permite să le considerăm un factor de risc pentru dezvoltarea HRC, în cazul unei sarcini ulterioare.

In the study group I, vulvovaginitis and bacterial vaginosis were detected much more frequently in the control group – 22.73% and 31.82%, respectively, compared to the normal vaginal microbiota – 68.75%.

Analyzing the subsequent course of pregnancy in women with RCH in the first trimester, it may be noticed that they were more likely to experience threatened miscarriage and cervical incompetence in the second trimester (Table 4).

The third trimester and pregnancy analysis in pregnant women with RCH showed that the frequency of pre-eclampsia and placenta praevia did not differ from the control group, while the rate of premature delivery was higher ( $p=0.038$ ). Cases of placental abruption, abnormal labor and premature rupture of fetal membranes (PRFM) before 37 weeks of gestation were recorded only in the main group (Table 5).

## Discussion

In our study, retrochorial hematoma was detected in 16.42% of the women in the first trimester of pregnancy with threatened miscarriage, which corresponds to the data of Xiang L. et al. [3], but exceeds Peixoto A. et al. data [4]. The presence of RCH resulted in threatened miscarriage in the first trimester among all the women examined.

Statistically significant differences in the prevalence of extragenital disorders in pregnant women from both groups were not found, suggesting that these somatic diseases are not an initial background for RCH development. History of reproductive losses (spontaneous abortion and missed miscarriage), anamnesis of chronic inflammatory diseases of the uterine annexes, sexually transmitted infections are significantly more common in women with RCH (2.17, 2.1, 2.4 and 2.9 times, respectively), which allows us to consider them as a risk factor for RCH development in the event of a later preg-

Datele noastre corespund cu cele ale lui Soldo V. *et al.* [5], dar sunt, parțial, contrare datelor lui Yamada T. și colab. [11].

Nu s-au depistat diferențe semnificative pentru IMC în loturile examinate, ceea ce confirmă opinia lui Peixoto A. și colab. [4]. La analiza parametrilor hemostazei, a fost evidențiată o scădere semnificativă spre nivelul inferior al valorilor de referință ale PTI în lotul I, ceea ce poate indica o tendință spre hipocoagulare la femeile gravide cu HRC. A existat o tendință spre valori ridicate ale fibrinogenului în lotul I, ce nu contrazice rezultatele lui Hackney D. și colab. [1]. În timpul screenin-gului biochimic în primul trimestru, inclusiv, determinarea  $\beta$ -hCG și PAPP-A, concentrația proteinelor placentare în grupurile examinate nu a fost semnificativ diferită.

Conform datelor studiului nostru, dereglarea microbiotei vaginale a fost înregistrată semnificativ mai frecvent la femeile gravide cu HRC: vaginita nespecifică și vaginita bacteriană au fost de 2,4 și de 1,7 ori mai frecvente, ceea ce este în concordanță cu rezultatele obținute de Yamada T. și colab. [11].

Rezultatele studiului nostru au arătat că prezența hematomului retrocorial afectează negativ cursul celui de-al doilea trimestru. La femeile gravide din lotul I, a fost observată o incidență mai mare a iminenței de avort spontan, insuficienței cervico-istmice, placentei previa, de 8,74, 22,73 și, respectiv, 8,74 ori.

În studiul nostru, s-a demonstrat că frecvența preeclampsiei, placentei previa la femeile gravide cu HRC în primul trimestru, nu s-a deosebit de lotul de control, în timp ce frecvența nașterii premature a fost de 4,36 ori mai mare. Cazurile de decolare de placentă, patologia delivrenței, ruptura prematură a membranelor fetale (RPMF) înainte de 37 de săptămâni de gestație au fost observate numai în grupul principal, ce corespunde datelor lui Tuuli M. și colab. [7], dar nu coincide cu opinia lui Peixoto A. și colab. [4], Biesiada L. și colab. [12].

### Concluzii

La femeile aflate în primul trimestru de sarcină cu iminență de avort spontan, hematomul retrocorial se întâlnește în 16,42% din cazuri. Antecedentele de pierderi reproductive în anamneză (avortul spontan și sarcina oprită în evoluție), antecedentele de boli inflamatorii cronice ale anexelor uterine, infecțiile sexual transmisibile ar trebui considerate un factor de risc pentru dezvoltarea HRC în cazul unei sarcini ulterioare.

Hematomul retrocorial este un marker clinic timpuriu al insuficienței placentare, care crește riscul complicațiilor precoce și tardive ale sarcinii: iminența de avort spontan, insuficiența cervico-istmică, nașterea prematură, decolarea de placentă, patologia delivrenței, ruptura prematură a membranelor fetale. Prezența hematomului retrocorial permite identificarea gravidelor din grupul de risc crescut pentru apariția complicațiilor gestaționale cu scopul aplicării metodelor profilactice și de tratament în timp util.

### Declarația de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictelor de interes în pregătirea acestui articol.

nancy. Our data correspond to Soldo V. *et al.* [5], but are partly contrary to those of Yamada T. *et al.* [11].

No significant differences were found for BMI in the examined lots, which confirms Peixoto A. *et al.* opinion [4]. When analyzing hemostasis parameters, a significant decrease towards the lower level of baseline PI values in group I was noted, which may indicate a tendency towards hypocoagulation in pregnant women with RCH. There was an inclination towards high levels of fibrinogen in group I, which did not refute the results of Hackney D. *et al.* [1]. During the first trimester biochemical screening, including the determination of  $\beta$ -hCG and PAPP-A, the placental protein concentration in the examined groups was not significantly different.

According to our study data, vaginal microbiota alteration was significantly more common in pregnant women with RCH: non-specific vaginitis, bacterial vaginosis were 2.4 and 1.7 times more common, which is consistent with the results of Yamada T. *et al.* [11].

The results of our study have shown that the presence of the retrochorial hematoma negatively affects the course of the second trimester. In pregnant women from group I, a higher incidence of threatened miscarriage, cervical incompetence and placenta praevia was observed – 8.74, 22.73 and 8.74 times more, respectively. An informative method for estimating the pregnancy evolution is the ultrasound.

In our study, it was shown that the frequency of pre-eclampsia, placenta praevia in pregnant women with RCH in the first trimester did not differ from the control group, while the preterm birth rate was 4.36 times higher. The cases of placental abruption, the abnormal delivery, premature rupture of fetal membranes (PRFM) before 37 weeks of gestation were observed only in the main group, corresponding to the data of Tuuli M. *et al.* [7], but not agreeing with the opinions of Peixoto A. *et al.* [4] and Biesiada L. *et al.* [12].

### Conclusions

Among the women in the first trimester of pregnancy with threatened miscarriage, the retrochorial hematoma occurs in 16.42% of cases. History of pregnancy loss (spontaneous abortion and missed miscarriage), anamnesis of chronic inflammatory diseases of the uterine annexes and sexually transmitted infections should be considered as risk factors for the development of RCH in the event of a subsequent pregnancy.

The retrochorial hematoma is an early clinical marker of placental insufficiency, increasing the risk of early and late complications of the pregnancy: threatened miscarriage, cervical incompetence, premature birth, placental abruption, abnormal delivery, premature rupture of fetal membranes. The presence of retrochorial hematoma allows the identification of pregnant women at high risk for the development of gestational complications in order to apply prophylactic and treatment methods in a timely manner.

### Declaration of conflicting interests

The author states the lack of conflicts of interest in the preparation of this article.

**Referințe / references**

1. Hackney D., Miller R., Pressman E., Francis C., Simhan H. Vaginal bleeding in early pregnancy and circulating markers of thrombin generation. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012; 25 (8): 1479-1482. doi:10.3109/14767058.2011.644602.
2. Hackney D., Glantz J. Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity. *J. Mat. Fetal Neonat. Med.*, 2011; 24: 778-786.
3. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS ONE*, 2014; 9(11): e111676.
4. Peixoto A., Caldas T., Petrini C., Romero A., Júnior L., Martins W., Araujo Júnior E. The impact of first-trimester intrauterine hematoma on adverse perinatal outcomes. *Ultrasonography*, 2018; 37(4): 330-336. doi: 10.14366/usg.18006.
5. Soldo V., Cutura N., Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2013; 40 (4): 548-50.
6. Kyser K. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes. *Proceedings in Obstetrics and Gynecology*, 2012; 2 (4): 4.
7. Tuuli M., Norman S., Odibo A., Macones G., Cahill A. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.*, 2011; 117 (5): 1205-12. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de.
8. Chhabra A., Lin E. Subchorionic hemorrhage imaging. *Medscape.com: website*. – WebMD LLC, 1994-2016. <http://emedicine.medscape.com/article/404971-overview> [Accessed on: 19.05.2015].
9. McPherson J., Odibo A., Shanks A., Roehl K., Macones G., Cahill A. Adverse outcomes in twin pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013; 208 (1): 56.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.875.
10. Palatnik A., Grobman W. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015; 213 (3): 403.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.019.
11. Yamada T., Atsuki Y., Wakasaya A., Kobayashi M., Hirano Y., Ohwada M. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 2012; 38 (1): 180-4. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x.
12. Biesiada L., Krekora M., Krasomski G. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion. *Ginekol. Pol.*, 2010; 81 (12): 902-6.

ARTICOL DE CERCETARE

## Prevalența anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale: studiu prospectiv, descriptiv

Cristina Poștaru<sup>1\*</sup>, Svetlana Melnic<sup>1</sup>, Mihail Postnikov<sup>2</sup>, Diana Uncuța<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Catedra de stomatologie pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină, Samara, Federația Rusă.

Data primirii manuscrisului: 19.09.2018

Data acceptării spre publicare: 04.03.2019

### Autor corespondent:

Cristina Poștaru, doctorand

Catedra de propedeutică stomatologică „Pavel Godoroja”

Clinica Stomatologică Universitară

str. Mihai Viteazu 1A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2009

e-mail: c\_railean@yahoo.com

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

Nu este cunoscută, deocamdată, prevalența anomaliilor dentomaxilare la copii în trei planuri de referință, în asociere cu dereglările de vedere, auz și cele motorii.

### Ipoteza de cercetare

Copiii cu dizabilități de vedere, auz și motorii prezintă anomaliile dentomaxilare în proporții semnificativ diferite.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Prevalența estimată a anomaliilor dentomaxilare la copii cu necesități speciale a fost de 67,5%. Anomaliile dentomaxilare în plan sagital au fost constatate la 20,4% de copii, în plan vertical – la 53,4% și transversal – la 26,2% de copii. În funcție de vârstă, cei mai afectați au fost copiii de 12-15 ani (33,7%), urmând cei de 9-12 ani (28,3%), apoi – cei de 7-9 ani (22,6%).

### Rezumat

**Introducere.** Copiii cu necesități speciale și, anume, cei slabvăzători, hipoacuzici sau surzi, cu dereglări motorii, în special, cu paralizie cerebrală infantilă, sunt considerați copii cu probleme de sănătate în procesul de adaptare socială, din cauza unor condiții fizice sau mentale. Determinarea prevalenței anomaliilor dentomaxilare la acești copii, care, ulterior, ar putea avea un mecanism unic în debutul anomaliilor respective, este puțin studiată.

**Material și metode.** Au fost examinați, cu acordul Minis-

RESEARCH ARTICLE

## Prevalence of malocclusions in children with special needs: prospective, descriptive study

Cristina Postaru<sup>1\*</sup>, Svetlana Melnic<sup>1</sup>, Mihail Postnikov<sup>2</sup>, Diana Uncuța<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of propedeutical stomatology “Pavel Godoroja”, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Chair of pediatric dentistry, State University of Medicine, Samara, Russian Federation.

Manuscript received on: 19.09.2018

Accepted for publication on: 04.03.2019

### Corresponding author:

Cristina Postaru, PhD fellow

Chair of propedeutical stomatology „Pavel Godoroja”

University Dental Clinic

1A, Mihai Viteazu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: c\_railean@yahoo.com

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

The prevalence of malocclusions in three reference planes is not known in children with motor, visual and hearing disabilities.

### Research hypothesis

Children with auditory, visually and motor disabilities shows malocclusion in significantly different proportions.

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

The estimated prevalence of dentomaxillary abnormalities in children with special needs was 67.5%. Dentomaxillary anomalies in the sagittal plane were found in 20.4% of children, vertically – in 53.4% and transversely – in 26.2% of children. According to age, the most affected were the children of 12-15 years (33.7%), following those of 9-12 years (28.3%), then – those of 7-9 years (22.6%).

### Abstract

**Introduction.** Children with special needs, especially with auditory, visually and physically (cerebral palsy) impairment are considered children with health problem, especially, in the process of social adaptation, due to mental or physical conditions. Determining the prevalence of malocclusion in these children that could then have a unique mechanism in onset of malocclusions is less studied.

**Material and methods.** Were examined, with permission of Ministry of Health of the Republic of Moldova and of



terului Sănătății al Republicii Moldova și al Direcției municipale pentru protecția drepturilor copilului, 2057 de copii cu necesități speciale (dereglări motorii, tulburări de auz sau de vedere) din diferite centre de plasament temporar, școli auxiliare și gimnazii speciale din raioanele Hâncești, Soroca și Orhei din Republica Moldova. Durata studiului: anii 2016-2017. Vârsta copiilor a fost în limitele 7-15 ani. Examinarea clinică a inclus: oglindă stomatologică de unică folosință, creion chimic, elipsograf, spatulă din lemn, lumină portabilă. Statistică descriptivă.

**Rezultate.** Prevalența anomaliilor dentomaxilare la copii cu necesități speciale a fost de 1388/2057 cazuri (67,5%). Anomaliile dentomaxilare în plan sagital s-au asociat la 283 (20,4%) de copii, în plan vertical – la 741 (53,4%) și transversal – la 364 (26,2%) de copii. Mai frecvent, se evidențiau la copiii cu dereglări motorii, în plan vertical – 309/524 (59,0%) cazuri, la slabvăzători – în plan transversal – 125/360 (34,7%) și la 105/504 (20,8%) copii cu hipoacuzie sau surzi. În funcție de vârstă, cei mai afectați au fost copiii de 12-15 ani – 467/1388 (33,7%) cazuri, urmând cei de 9-12 ani – 393/1388 (28,3%), apoi – cei de 7-9 ani – 314/1388 (22,6%) cazuri.

**Concluzii.** Spasticitatea musculară la copiii cu tulburări motorii, hipoacuzici și slabvăzători poate fi considerată unul din predictorii esențiali și factor de risc major pentru debutul anomaliilor dentomaxilare la aceștia. Pacienții cu necesități speciale tolerează tratamentul ortodontic în funcție de vârstă și de caracterul complicației secundare.

**Cuvinte cheie:** anomalii dentomaxilare, copii, necesități speciale, tratament ortodontic.

## Introducere

Gama vastă de anomalii dentomaxilare este determinată de particularitățile anatomotopografice ale maxilarelor la copiii de diferită vârstă. Este cunoscut faptul că la copiii cu necesități speciale, atât manifestările clinice, cât și particularitățile imagistice ale anomaliilor dentomaxilare, au o frecvență mai mare și evoluează mai sever. Ca parte componentă a practicii medicale stomatologice, anomaliile dentomaxilare la copiii de diferită vârstă, cu diverse necesități speciale, au devenit obiectul de studiu al mai multor domenii științifice, precum chirurgia oromaxilofacială, ortodonția, terapia stomatologică, neurologia și genetica medicală.

Concomitent, crește și necesitatea tratamentului ortodontic la acești copii care, conform cercetătorului Birgit Th. (2001), se dovedește a fi în raport cu vârsta copilului. Astfel, către vârsta de 12-15 ani, în funcție de anomalia dentomaxilară în cauză, acesta este necesar la 24,4% dintre copii [1, 2].

Evaluarea morbidității provocate prin anomaliile dentomaxilare la copii rămâne una dintre preocupările principale ale serviciilor stomatologice pediatrice, deoarece depistarea timpurie a problemelor respective reprezintă un component de bază al profilaxiei eficiente. La adulți, cazurile netratate în copilărie se manifestă prin diverse complicații [3, 4].

Identificarea anomaliilor dentomaxilare depinde de calitatea organizării screeningului și măsurilor de diagnostic, pre-

the Municipal direction for the protection of children's rights 2057 of children with special needs (physically/motor, visually, auditory impairments) from different temporary placement centers, auxiliary schools and special gymnasiums from Hancesti, Soroca and Orhei districts. Duration of the research: 2016-2017 years. Age of the children was between 7 and 15 y.o. Clinical examination of children included: disposable dental mirror, chemical pencil, wooden spatula, caliper, portable light. Descriptive statistic.

**Results.** The prevalence of malocclusions in children with special needs was 1388/2057 cases (67.5%). In sagittal plan malocclusion was associated in 283 (20.4%) children, in vertical plan – 741 (53.4%) children, in transversal plane – in 364 (26.2%). Mostly, malocclusion have been detected in physically handicapped children – 309/524 (59.0%) in vertical plane, in visually handicapped children – 125/360 (34.7%) in transversal plane, and in 105/504 (20.8%) – in auditory handicapped children. According to the age, the most affected was the age group of 12-15 y.o.: 467/1388 (33.7%) of children, the group of 9-12 y.o. – 393/1388 (28.3%) of children, and 7-9 y.o. group – 314/1388 (22.6%) of children.

**Conclusions.** Muscle spasticity in physically, visually and auditory disorders children can be considered as key predictors and risk factors in appearance of malocclusion in children. Children with special needs may be treated according to the age and the nature of malocclusion.

**Key words:** malocclusion, children, special care needs, orthodontic treatment.

## Introduction

The wide range of malocclusion is due to anatomical-topographic features of the maxilla in children with different age. It is known that children with special needs have a higher frequency and more severely develop both the clinic and imagistic features of malocclusions. As a part of dental medical practice malocclusion in children with special needs at different age has become a subject of study of several scientific fields such as maxilla-facial surgery, orthodontic, restorative dentistry, neurology and genetics.

At the same time the various need of the orthodontic treatment increase in these children. According to the Birgit Th. (2001), this increase turns out to be based on the child's age. Thus, at the age 12-15 years old children according to the type of malocclusions it reaches a level of 24.4% of children [1, 2].

The assessment of morbidity of malocclusions remains one of the major concerns of pediatric dental medical services, because the early detection of this problems is the basic component of effective prophylaxis. In adult's, untreated cases in childhood are maintained in different complications forms [3, 4].

The recognition of the new cases depends on the diagnosis of the orthodontic care system and on the choice of orthodontic criteria [5, 6]. Epidemiological researches have increased particularly in recent years [7, 8].

cum și de stabilirea corectă a criteriilor de tratament [5, 6]. În ultimii ani, cercetările epidemiologice în ortodonție au luat amploare [7, 8].

Evaluarea incidenței și a prevalenței anomaliilor dentomaxilare pune în evidență faptul că odată cu vârsta, la copii crește probabilitatea agravării stării sistemului dentomaxilar prin apariția ocluziei dezechilibrate [9, 10]. Aceasta orientează spre diferite ipoteze etiologice. De exemplu, lipsa de variabilitate a unei anomalii este un indicator al unei anumite caracteristici genetice. Din contră, o variabilitate importantă a anomaliei presupune influența factorilor nongenetici [11].

Perfecționarea continuă a metodelor de examinare și accesibilitatea lor la vârsta de copil permit evaluarea unui spectru larg de entități patologice, deseori asociate și mascate [12].

Mediul joacă un rol important în accentuarea sau limitarea acestor anomalii existente. Un tratament ortodontic inițiat precoce va putea influența pozitiv evoluția unor anomalii.

Problema ortodontică nerezolvată este precizarea, care dintre entitățile patologice sunt determinate genetic și care – induse de mediu. Prevenirea și tratarea corectă a acestor anomalii presupune, mai întâi, cunoașterea temeinică a factorilor etiologici [13, 14, 15].

În acest context, obiectivul principal al studiului a fost determinarea incidenței anomaliilor dentomaxilare (în planurile sagital, vertical și transversal) la copiii cu necesități speciale în diferite perioade de vârstă, în procesul de adaptare socială. Alt obiectiv al studiului a constat în evaluarea gradului de asociere dintre anomaliile dentomaxilare și tulburările motorii, de auz și cele de vedere la copiii cu dizabilități, în scopul optimizării tratamentului lor ortodontic.

## Material și metode

Studiul epidemiologic s-a efectuat în perioada anilor 2016-2017 și a vizat copiii instituționalizați în casele de copii cu necesități speciale, școlile auxiliare și gimnaziile speciale pentru slabvăzători, hipoacuzici sau surzi, sau pentru cei cu deficit intelectual.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 42 din 14.12.2016). Colectarea datelor a fost posibilă în baza acordului dat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova și al Direcției municipale pentru protecția drepturilor copilului.

Drept *criterii de includere în studiu* au fost: copiii aflați în perioada de dentiție mixtă și început de perioadă de dentiție permanentă, care nu urmau vreun tratament ortodontic.

În studiu nu au fost incluși copiii care creșteau în mediu familial, copiii cu dentiție temporară, cei cu despicături labiomaxilopalatine și copiii care urmau un tratament ortodontic.

Examinarea ortodontică s-a efectuat în încăpere separată. Copiii au fost așezați pe scaun, cu capul fixat în poziție verticală și au fost examinați cu următoarele instrumente: oglindă stomatologică de unică folosință, creion chimic, elipsograf, spatulă din lemn.

Anomaliile dentomaxilare s-au evaluat conform metodei descrise de Bjork A. și colab. (1964, 1972) [6]. Au fost

Evaluation of the incidence and prevalence of malocclusions reveals the fact with age in children increase the probability of worsening the state of dental system by unbalanced occlusion [9, 10]. It can serve as an important method to distinguish different etiological factors. For example, the lack of variability of a malocclusion is an indicator of many genetic features. While others involve nongenetic factors in existence of many variables malocclusions [11].

The continuous improvement of examination methods and their extension over large population, especially their accessibility at the child's age, make it possible to evaluate a wide range of pathological entities often associated and masked [12].

The environmental factors play an important role in accentuating or limiting these existing malocclusions. An early orthodontic treatment can positive influence the development of these malocclusions.

The orthodontic problems that remains to be resolved is to determine which of the various pathological entities are due to genetic differences and which depend on the environmental factors. Preventing and treating these malocclusions requires a knowledge of the etiological factors [13, 14, 15].

In this context, the aim of the study was to determine the incidence of the malocclusions in children with special needs at different ages in the process of social adaptation. Another objective of research was to evaluate the degree of association between different types of malocclusions in sagittal, vertical and transversal plane and children with auditory, visually and physical disorders in order to optimize orthodontic treatment.

## Material and methods

Epidemiological research was made in the period of 2016-2017 years and included children with special needs from orphanages, auxiliary schools and special gymnasiums for visually, auditory and physically handicapped children

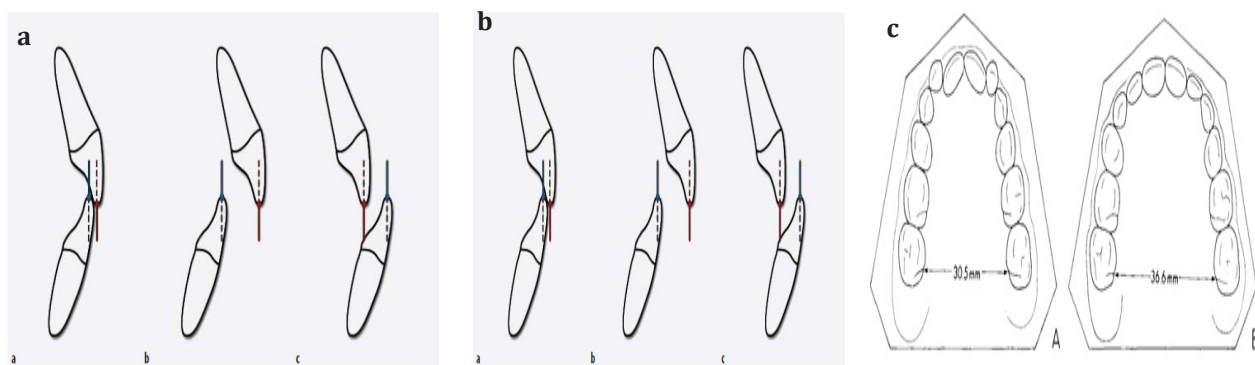
The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemițanu* SUMPh (minutes no. 42 from 14.12.2016). Data collection was possible, based on the permission of the Ministry of Health of Republic of Moldova and of the Direction for protection of the child's rights.

As *inclusion criteria* were: children during mixed dentition and early permanent dentition not following orthodontic treatment. The research didn't include children growing up in a familiar environment, children with temporary dentition, children with cleft palate and lip, children who were in orthodontic treatment.

The orthodontic examination was performed in private room. The children was seated in the chair with the head fixed in the vertical position and included the following types of tools disposable dental mirror, chemical pencil, wooden spatula, caliper.

For assessment of malocclusions it was used Bjork and coll. method (1964, 1972) [6]. Malocclusions were assessed in sagittal, vertical and transversal planes.

The measurement overjet and reverse overjet was made



**Fig. 1** Relații anormale la nivelul incisivilor în plan sagital (a), în plan vertical (b) și transversal (c), conform Bjork A. (1972) [6].

**Fig. 1** Abnormal relations at the incisor level in sagittal plane (a), in vertical plane (b) and transversal plane (c), according to Bjork A. (1972) [6].

documentate anomaliile dentomaxilare în planurile sagital, vertical și transversal.

Inocluzia sagitală și inocluzia sagitală inversă au fost măsurate cu o riglă gradată și, anume, distanța de la cel mai proeminent punct de pe suprafața vestibulară a incisivilor superiori până la suprafața vestibulară a incisivilor inferiori în ocluzia centrică (Figura 1a).

Ocluzia adâncă și cea deschisă au fost măsurate, de asemenea, în ocluzia centrică. Gradul de supraacoperire al incisivilor superiori de către cei inferiori a fost marcat cu ajutorul unui creion pe suprafața vestibulară, utilizând marginea tăioasă a incisivului superior ca reper pentru creionul poziționat paralel planului de ocluzie. În cazul ocluziei deschise, inocluzia sagitală a fost măsurată direct, înregistrându-se cea mai apropiată mărime (Figura 1b).

Ocluzia încrucișată anterioară a fost evaluată prin contactul invers al unuia, doi sau trei incisivi superiori cu cei inferiori în regiunea frontală. Ocluzia inversă posterioară a fost evaluată după Bjork A., Skieller V. (1972), atât pe dreapta, cât și pe stânga la nivelul caninilor, premolarilor și molarilor, prin contactul palatal al cuspizilor vestibulari ai dinților superiori față de dinții inferiori, precum și prin linia mediană deviată (Figura 1c). Parametrii au fost înregistrați în contextul persistenței relațiilor anormale la nivelul incisivilor în plan sagital (a), vertical (b) și transversal la copiii slabvăzători, hipoacuzici sau surzi și cu patologia sistemului nervos, asociată cu tulburări motorii.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softului *STATISTICA 8.0*. Variabilele categoriale au fost comparate utilizând testul Chi-pătrat. Datele sunt prezentate drept valori absolute și relative sau medie și deviere standard. Drept valoare statistic semnificativă a fost considerat un  $p < 0,05$ .

## Rezultate

Prevalența anomaliilor dentomaxilare în rândul copiilor examinați a fost de 67,5% (1388/2057). Din cei 1388 de copii cu anomalii dentomaxilare identificate, 812 (58,5%) erau băieți și 576 (41,5%) – fete ( $\chi^2=79,6$ ;  $p < 0,0001$ ). Conform metodei de evaluare după Bjork și colab., s-au evidențiat trei loturi de copii cu anomalii dentomaxilare:

a) în plan sagital – 283/1388 (20,4%) de copii. Dintre aceș-

with the aid of millimeter graded ruler and measured the distance from the most prominent surface of the labial surface of upper central incisor and labial surface of lower central incisor in centric occlusion (Figure 1a).

The overbite and open bite was measured while the subject in a centric occlusion. The amount of vertical overlap of the upper incisor on the lower incisor is marked with pencil on the labial surface of the lower incisor using the incisor edge of the upper incisor to guide the pencil with the sharpened point of the pencil itself parallel to the subject's occlusal plane. In case of open bite, the amount of open bite is measured directly and recorded to the nearest whole millimeter (Figure 1b).

Anterior open bite was recorded in which one, two or three of the upper incisor occlude lingual to the lowers. Posterior cross bite was also recorded according to Bjork A., Skieller V. (1972), for each side for canine and premolar section and for molar section when the buccal cusp of the upper tooth occludes lingual to the buccal cusp of the corresponding lower tooth as well as midline deviation (Figure 1c). The measured parameters were recorded in the context of the persistence of abnormal relations at the incisor level in sagittal plane (a), vertical plane (b) and transversal plane in auditory, visually and physical handicapped children.

The statistical analysis was done using the software *STATISTICA 8.0*. The qualitative variables were compared using *Chi-square* test. Data are presented as absolute (relative) values or as mean and standard deviation. The significant value for  $p$  was considered  $< 0.05$ .

## Results

The prevalence of malocclusions among the examined children was 67.5% (1388/2057 of examined children). From 1388 children, 812 (58.5%) were boys and 576 (41.5%) – girls ( $\chi^2=79.6$ ;  $p < 0.0001$ ). According to Bjork and coll., have been highlighted three groups of the children with malocclusions:

a) in sagittal plane – 283/1388 (20.4%) children. Of these, 105/283 (37.1%) had auditory disorders, 91/283 (32.2%) had visual disorders, and 87/283 (30.7%) – physical disorders;

b) in vertical plane – 741 (53.4%) children. Of these,

tea, 105/283 (37,1%) au fost hipoacuzici sau surzi, 91/283 (32,2%) – slabvăzători și 87/283 (30,7%) – cu dereglări motorii;

b) în plan vertical – 741 (53,4%) de copii. Dintre acestea, 309/741 (41,7%) au fost cu dereglări motorii, 288/741 (38,9%) – cu hipoacuzie sau surzi și 144/741 (19,4%) – slabvăzători;

c) în plan transversal – 364 (26,2%) de copii. Dintre acestea, 128/364 (35,2%) au fost cu dereglări motorii, 111/364 (30,5%) – cu hipoacuzie sau surzi, 125/364 (44,3%) – slabvăzători.

În funcție de cele cinci categorii de vârstă, anomaliile dentomaxilare la copiii cu necesități speciale au fost întâlnite la 56/1388 (4,0%) de copii cu vârsta mai mică de 7 ani, la 314/1388 (22,6%) de copii de 7-9 ani, la 393/1388 (28,3%) – de 9-12 ani, la 467/1388 (33,7%) – de 12-15 ani și la 158/1388 (11,4%) de copii mai mari de 15 ani.

Vârsta pacienților de sex masculin, la momentul diagnos-

309/741 (41,7%) had physical disorders, 288/741 (38,9%) – auditory disorders, and 144/741 (19,4%) – visual disorders;

c) in transversal plane – 364/1388 (26,2%) children. Of these, 128/364 (35,2%) had physical disorders, 111/364 (30,5%) – auditory disorders, and 125/364 (44,3%) – visual disorders.

Depending on standardized five age groups, malocclusions in children with special needs were distributed as following: younger than 7 y.o. – 56/1388 (4,0%); 7-9 y.o. – 393/1388 (28,3%); 9-12 y.o. – 393/1388 (28,3%); 12-15 y.o. – 467/1388 (33,7%) and older than 15 y.o. – 158/1388 (11,4%) of children.

The average age of male patients at the time of diagnosis of malocclusions was  $9.8 \pm 0.3$  years, and females' age was  $13.8 \pm 0.7$  years at the time of diagnosis ( $p=0.08$ ).

A slightly increased malocclusion rate was found in urban dwellers (59,4%), compared to the rural dwellers (48,5%).

The distribution of dentomaxillary abnormalities in children with special needs is presented in Table 1. It is easy to

**Table 1.** Distribuția anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale.

**Table 1** Distribution of dentomaxillary abnormalities in children with special needs.

Anomalii dentomaxilare în plan: Dentomaxillary abnormalities in the plane:	copii / children with			$\chi^2$	p
	slabvăzători poor eye sight n=360 (25,9%)	hipoacuzici sau surzi hearing impaired or deaf n=504 (36,3%)	dereglări motorii motor disorders n=524 (37,8%)		
Sagital / sagittal	91 (25,3%)	105 (20,8%)	87 (16,6%)	9,99	0,0068
Vertical / vertical	144 (40,0%)	288 (57,1%)	309 (59,0%)	35,34	0,0001
Transversal / transversal	125 (34,7%)	111 (22,1%)	128 (24,4%)	18,91	0,0001

Notă: Testul statistic aplicat –  $\chi^2$ .

Note: Applied statistical test –  $\chi^2$ .

**Table 2.** Distribuția anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale în funcție de tipul de inocluzie.

**Table 2.** Distribution of dentomaxillary abnormalities in children with special needs according to inoclusion type.

Tipul de inocluzie Inoclusion type	copii / children with			$\chi^2$	p
	slabvăzători poor eyesight n=360 (25,9%)	hipoacuzici sau surzi hearing impaired or deaf n=504 (36,3%)	dereglări motorii motor disorders n=524 (37,8%)		
în plan sagital / in sagittal plane (n=283/1388; 20,4%)					
Inocluzia sagitală Sagittal inoclusion	67 (73,6%)	79 (75,2%)	78 (89,7%)	2,31	0,3144
Inocluzia sagitală inversă Inverse sagittal inoclusion	24 (26,4%)	26 (24,8%)	9 (10,3%)	14,45	0,0007
în plan vertical / in vertical plane (n=741/1388; 53,4%)					
Ocluzia adâncă Deep bite	121 (84,0%)	200 (69,4%)	261 (84,5%)	24,64	0,0001
Ocluzia deschisă Open bite	23 (16,0%)	88 (30,6%)	48 (15,5%)	29,75	0,0001
în plan transversal / in transversal plane (n=364/1388; 26,2%)					
Ocluzia încrucișată Cross bite	104 (83,2%)	76 (68,5%)	111 (86,7%)	24,19	0,0001
Laterodeviația Midline deviation	21 (16,8%)	35 (31,5%)	17 (13,3%)	7,38	0,025

Notă: Testul statistic aplicat –  $\chi^2$ .

Note: Applied statistical test –  $\chi^2$ .



ticării anomaliilor dentomaxilare, constituia  $9,8 \pm 0,3$  ani, comparativ cu persoanele de sex feminin, care au avut o vârstă de  $13,8 \pm 0,7$  ani ( $p=0,08$ ).

S-a atestat o pondere ușor crescută a cazurilor de anomalii dentomaxilare nou-diagnosticate în rândul copiilor proveniți din mediul urban (59,4%), comparativ cu mediul rural (48,5%).

Distribuirea anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale este prezentată în Tabelul 1. Este ușor de observat că prevalența factorilor de comorbiditate (tulburările de vedere, de auz sau cele motorii) este înaltă și variabilă în diferite grupuri de pacienți.

În lotul copiilor cu necesități speciale s-a atestat o frecvență înaltă a anomaliilor dentomaxilare în plan sagital, în special a inocluziei sagitale. Proporțiile inocluziei sagitale, ocluziei adânci și ocluziei încrucișate au variat semnificativ în funcție de tipul de dizabilitate a copiilor; în schimb, inocluzia sagitală inversă, ocluzia deschisă și laterodeviația au avut o proporție relativ stabilă (Tabelul 2).

În anomaliile dentomaxilare în plan vertical la copiii cu necesități speciale, ocluzia adâncă prevalează față de ocluzia deschisă. Ocluzia adâncă a fost caracteristică pentru pacienții cu tulburări motorii (84,5%) și slabvăzători – 84,0% dintre cazuri (Tabelul 2).

Ocluzia încrucișată a demonstrat o diferență statistic semnificativă la copiii cu necesități speciale. Pierderea prematură a dinților temporari din cauza neglijării și lipsei tratamentelor dentare, precum și pierderea accidentală a dinților, a condus la deplasarea lor spre medial, distal, la blocarea spațiului pentru erupția dinților. În consecință, mandibula s-a deviat spre dreapta sau spre stânga, îndeosebi, la copiii cu tulburări motorii (13,3%) și cei slabvăzători (16,8%), mai mult – la cei cu hipoacuzie și surzi (31,5%) (Tabelul 2).

Copiii cu necesități speciale sunt considerați a fi copii normali, care ar putea urma un tratament timpuriu pentru menținerea spațiilor pierdute de pe arcadă sau ar putea beneficia de aparate ortodontice de recâștigare a spațiului. Controlul eficient al anomaliilor dentomaxilare printre copiii cu tulburări de vedere, motorii și de auz va necesita, de asemenea, o bună colaborare interdisciplinară.

Din studiul realizat, se evidențiază prevalența anomaliilor dentomaxilare în planurile vertical și transversal la copiii cu dereglări de vedere la vârsta de 12-15 ani, față de cei cu vârsta de 9-12 ani și 7-9 ani. Pe când anomaliile dentomaxilare în plan sagital, din contră, au predominat la vârsta de 7-9 ani față de alte grupuri de vârstă. Anomaliile dentomaxilare în plan vertical la copiii cu hipoacuzie sau surzi s-au întâlnit, mai des, la vârsta de 9-12 ani, comparativ cu alte grupuri. Însă, la copiii cu tulburări motorii, în toate perioadele de vârstă, au predominat anomaliile dentomaxilare în plan vertical. Anomaliile în plan sagital au predominat la vârsta de 7-9 ani, pe când cele în plan transversal au fost mai frecvente la copiii de 12-15 ani (Tabelul 3).

## Discuții

Examinarea ortodontică a copiilor cu necesități speciale, în funcție de vârstă, sex, mediul de proveniență și caracterul

see that the prevalence of comorbidity factors (vision, hearing or motor disorders) is high and variable in different patient groups.

In the group of children with special needs assessed a high frequency of malocclusions in the sagittal plane, especially maxillary overjet. The proportions of maxillary overjet, deep bite and cross bite varied significantly depending on the type of children's disability, while reverse overjet, open bite and midline deviation had a relatively stable proportion (Table 2).

In vertical dentomaxillary anomalies in children with special needs, deep occlusion prevails over open occlusion. The deep occlusion was characteristic for patients with motor disorders (84.5%) and poor vision – 84.0% of the cases (Table 2).

Cross bite showed a significant difference in children with special needs. Early loss of temporary teeth due to neglect and lack of dental treatment as well as accidental loss of the teeth led to their movement to the left, right, space closing for permanent teeth thus, deviate the mandible to the left or right mainly in children with physical (13.3%) and visually (16.8%), disorders and more in children with auditory (31.5%) disorders (Table 2).

Children with special needs are considered normal children who may be receiving early treatment for space maintaining or could benefit from a removable appliance to regain space. An effective control of malocclusions among children with visually, auditory and physical disorders will still require good interdisciplinary approach.

From the study, the prevalence of dentomaxillary anomalies in the vertical and transverse planes is evident in children with vision disorders at the age of 12-15 years, compared with those aged 9-12 years and 7-9 years. While the dentomaxillary anomalies in the sagittal plane, on the contrary, prevailed at the age of 7-9 years compared to other age groups. Vertical dentomaxillary abnormalities in children with hearing loss or deafness were more frequent at the age of 9-12 years, compared to other groups. However, in children with motor disorders, in all age periods, dentomaxillary abnormalities predominated vertically. Sagittal abnormalities predominated at the age of 7-9 years, whereas transverse abnormalities were more frequent in children 12-15 years (Table 3).

## Discussion

Clinical examination of the children with special needs according to the age, gender, location and the nature of underlying neurological disease, showed that the problem with malocclusions is a part of the issues of orthodontics, which need an earlier possible stable diagnosis and a permanent concern of the orthodontist. Neurological background pathology clinically manifested by muscular tone disturbances especially spasticity can be considered a deviation from normal development of the body in general and especially dento-maxillary system, probably having a unique etiopathogenetic mechanism.

The more and more knowledge about physiopathological particularities of the malocclusions in children with special needs is of fundamental importance in the therapeutic behavior applied by the pediatric orthodontist [1].

**Tablelul 3.** Distribuția anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale, în funcție de vârstă.  
**Table 3.** Distribution of dentomaxillary abnormalities in children with special needs according to the age.

Categorii de vârstă <i>Age categories</i>	Anomalii dentomaxilare / <i>dentomaxillary abnormalities</i> n=1388 (100%)			$\chi^2$	p
	în plan sagital <i>in sagittal plane</i> n=283/1388 (20,4%)	în plan vertical <i>in vertical plane</i> n=741/1388 (53,4%)	în plan transversal <i>in transversal plane</i> n=364/1388 (26,2%)		
Copii slabvăzători / <i>children with poor eyesight</i> n=360/1388 (25,9%)					
<7 ani / <i>y.o.</i>	7 (7,7%)	6 (4,1%)	2 (1,6%)	4,90	0,0865
7-9 ani / <i>y.o.</i>	35 (38,5%)	33 (22,9%)	27 (21,6%)	9,20	0,0101
9-12 ani / <i>y.o.</i>	19 (20,9%)	39 (27,1%)	41 (32,8%)	3,77	0,1515
12-15 ani / <i>y.o.</i>	19 (20,9%)	42 (29,2%)	52 (41,6%)	11,05	0,0040
>15 ani / <i>y.o.</i>	11 (12%)	24 (16,7%)	3 (2,4%)	14,73	0,0006
<i>Total</i>	<i>91 (100%)</i>	<i>144 (100%)</i>	<i>125 (100%)</i>	-	
Copii hipoacuzici sau surzi / <i>children with hearing impaired or deaf</i> n=504/1388 (36,3%)					
<7 ani / <i>y.o.</i>	6 (5,7%)	9 (3,4%)	6 (5,4%)	1,84	0,3987
7-9 ani / <i>y.o.</i>	20 (19,1%)	67 (23,2%)	22 (19,8%)	0,72	0,6975
9-12 ani / <i>y.o.</i>	27 (25,7%)	100 (34,7%)	29 (26,1%)	4,413	0,1068
12-15 ani / <i>y.o.</i>	38 (36,2%)	76 (26,2%)	43 (38,8%)	7,268	0,0264
>15 ani / <i>y.o.</i>	14 (13,3%)	36 (12,5%)	11 (9,9%)	0,694	0,7068
<i>Total</i>	<i>105 (100%)</i>	<i>288 (100%)</i>	<i>111 (100%)</i>	-	
Copii cu dereglări motorii / <i>children with motor disorders</i> n=524/1388 (37,8%)					
<7 ani / <i>y.o.</i>	6 (6,9%)	11 (3,6%)	3 (2,4%)	3,06	0,2165
7-9 ani / <i>y.o.</i>	16 (18,4%)	69 (22,3%)	25 (19,5%)	0,853	0,6527
9-12 ani / <i>y.o.</i>	23 (26,4%)	80 (25,9%)	35 (27,3%)	0,10	0,9516
12-15 ani / <i>y.o.</i>	32 (36,8%)	110 (35,6%)	55 (43,0%)	2,125	0,3456
>15 ani / <i>y.o.</i>	10 (11,5%)	39 (12,6%)	10 (7,8%)	2,10	0,3499
<i>Total</i>	<i>87 (100%)</i>	<i>309 (100%)</i>	<i>128 (100%)</i>	-	

Notă: Testul statistic aplicat –  $\chi^2$ .

Note: Applied statistical test –  $\chi^2$ .

maladiei neurologice de bază, arată că problema anomaliilor dentomaxilare face parte din problemele stringente ale ortodonției pediatrice, care necesită un diagnostic stabilit cât mai devreme posibil și o preocupare permanentă a medicului-ortodont.

Patologia neurologică de fond, manifestată, clinic, prin dereglări de tonus muscular, în special, spasticitate, poate fi considerată o abatere de la dezvoltarea generală normală a organismului, în general, și a aparatului dentomaxilar, în special, având, probabil, un mecanism etiopatogenetic unic.

Cunoașterea din ce în ce mai aprofundată a particularităților fiziopatologice ale anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale are o importanță fundamentală în conduita terapeutică aplicată de ortodontul-pediatru [1].

Cel mai mare interes științific, care rezultă din studiu, îl prezintă incidența și tipul de anomalii dentomaxilare la copiii cu dereglări motorii, care au tulburări de tonus muscular,

The highest scientific interest in the study shows the incidence and type of malocclusions in children with physical disorders who have muscle tone disorders, predominantly spasticity, especially muscles in maxillo-facial region. It is also important to highlight the consequences of the disturbances at different ages, according to their duration and gender of the children. Thus, increased frequency of malocclusions in sagittal, vertical and transversal plane is probably conditioned by abnormal muscle contraction caused by long periods of tooth eruptions which are subjected to abnormal mastication and swallowing as well as abnormal positioning of muscles especially the tongue.

Orthodontic studies about malocclusions in sagittal plane, especially, maxillary overjet highlights important interferences in understanding pathogenetic mechanism. Muscle spasticity, as a risk factor of malocclusions can be complicated in its turn with age according to the gender, vascular disorders be-

predominant spasticitate, în special, a musculaturii regiunii oromaxilofaciale. De asemenea, este importantă evidențierea consecințelor dereglărilor în diferite perioade de vârstă, în funcție de durată acestora și de sexul copiilor. Această frecvență sporită a anomaliilor în planurile sagital, vertical și transversal este condiționată, probabil, de contracția musculară anormală cauzată de perioadele lungi de erupție a dinților permanenți, care sunt supuși atât unei masticații și deglutiții anormale, cât și funcției anormale de poziționare a musculaturii, în special a limbii.

Studiile ortodontice în plan sagital, în special, ale inocluziei sagitale, evidențiază interferențe importante în înțelegerea mecanismelor patogenetice. Spasticitatea musculară, ca factor declanșator al anomaliilor, se poate complica, la rândul ei, odată cu vârsta, în funcție de sex, de dereglările vasculare locale, fiind însoțite, în majoritatea cazurilor, de un proces inflamator local ori generalizat. Astfel, în dezvoltarea unor strategii noi de tratament și profilaxie, are o importanță majoră implicarea specialiștilor din diferite domenii clinice: ortodonție, neurologie, pediatrie, stomatologie pediatrică.

Diagnosticul anomaliilor dentomaxilare în plan vertical la copiii cu necesități speciale implică o diagnosticare diferențială. Se cere, de asemenea, o clasificare nouă a acestor anomalii. Studiul efectuat, în acest sens, pune în evidență faptul că la copiii cu necesități speciale spasticitatea musculară este predominantă în examenul neurofiziologic și cel imagistic, și este asociată cu dereglări vasculare și inflamatorii locale și, uneori, generalizate.

Datele studiului reprezintă un sumar al datelor epidemiologice și în ceea ce privește prevalența ocluziei încrucișate la copiii cu necesități speciale. S-a constatat că ocluzia încrucișată predomină asupra laterodeviației. Aceasta înseamnă că la pacienții cu dereglări motorii, slabvăzători sau hipoacuzici există o tensiune anormală a musculaturii oromaxilofaciale și a limbii, care ar putea conduce la expansiunea insuficientă și patologică a maxilarului superior.

Prevalența anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale a fost raportată și de Hayder S. (2011) [18]. Autorul prezintă o incidență a anomaliilor dentomaxilare depistate în 74,1% cazuri la copiii cu dereglări motorii. Pe când la cei cu dereglări de auz sau de vedere atestă o frecvență mai mare a anomaliilor dentomaxilare, comparativ cu studiul nostru. Această diferență, raportată de Hayder S., poate fi explicată prin utilizarea materialului diferit în studiile respective.

Perioada dentiției mixte timpurii este mult mai afectată de anomaliile dentomaxilare în planurile sagital și vertical, în comparație cu planul transversal, în special, la copiii cu dereglări motorii. Cauza rezidă în frecvența mult mai mare a plăcii bacteriene, a leziunilor carioase și a dinților temporari pierduți prematur, a neglijării sau lipsei igienei dentare. Dereglările în dezvoltarea ocluziei sunt cauzate de deplasarea mezială a dinților, ceea ce provoacă blocarea procesului de erupere a dinților permanenți.

În perioada dentiției permanente, la copiii cu dereglări motorii, spre deosebire de alți copii, se atestă o frecvență mai mare a anomaliilor în plan vertical, fapt demonstrat și de rezultatele studiilor similare, efectuate de alți autori [6, 8, 20].

ing accompanied in the most cases by a local or generalized inflammatory process. So, in the development of new strategies for treatment and prophylaxis it is of major importance the involvement of specialists from different clinical fields: orthodontist, neurologist, pediatric, dental pediatric.

Diagnosis of malocclusions in vertical plane in children with special needs involves a differential diagnosis. A new classifications of malocclusions also is required. Study carried out in this regard highlight the fact that in children with special needs the muscular spasticity is predominant in the neurophysiological and imagistic examination and is associated with vascular disorders and local inflammation and sometimes generalized.

The study data are a summary of the epidemiological data and regarding the prevalence of cross-occlusion in children with special needs. Cross-occlusion has been found to predominate over laterodeviation. This means that in patients with motor, weak or hypoacusical disorders there is an abnormal tension of the oromaxilofacial muscles and tongue, which could lead to insufficient and pathological expansion of the upper jaw.

Prevalence of malocclusions in children with special needs also was reported by Hayder S. (2011) [18]. The author shows an incidence of malocclusions detected in 74.1% cases in children with physical disorders. While those with visually or auditory disorders confirm higher frequency of malocclusions compared to our study. This difference, reported by Hayder S. could be explained by using different material in these studies.

The early mixed dentition is much more affected by malocclusions in sagittal and vertical plane compare to transversal plane especially in children with physical disorders. The cause is in higher frequency of bacterial plaque, dental caries and early loss of temporary teeth, neglect or lack of oral hygiene. Disturbance in development of malocclusions are caused by mesial movement of teeth that caused retention of permanent teeth during eruption.

During permanent dentition in children with physical disorders unlike other children there is a higher frequency of malocclusions in vertical plane, demonstrated by the results of similar studies by other authors [6, 8, 20].

Our study demonstrate two important thing:

1) physical, visually and auditory disorders can be considered as basic predictors of pathogenesis and the main risk factors for the onset of malocclusions in children;

2) children with special needs tolerate well orthodontic treatment that is done according to the age and the stage of pathophysiological disorders of the underlying disease.

At the same time, there was a decrease prevalence of malocclusions in urban areas possibly as a results of the effectiveness of screening tools in children with special needs in recent years and increasing addressability to medical specialty services. In rural areas, the prevalence remained almost constant throughout the examined period.

Of the pathological entities of the underlying disease favoring the occurrence of malocclusions mostly appeared to be physical, visually and auditory disorders.

This situation can be explained by the onset of the adoles-

Din datele studiului nostru, se desprind două momente importante:

1) tulburările motorii, de auz și de vedere pot fi considerate predictorii de bază în patogenie și principalii factori de risc pentru debutul anomaliilor dentomaxilare la copii;

2) copiii cu necesități speciale tolerează bine tratamentul ortodontic, aplicat în funcție de vârstă și de etapa dereglărilor fiziopatologice ale maladiei de bază.

Concomitent, s-a observat o tendință descendentă a prevalenței anomaliilor dentomaxilare în mediul urban, posibil, ca urmare a eficientizării mijloacelor de screening al copiilor cu necesități speciale în ultimii ani și a creșterii adresabilității către serviciile medicale de specialitate. În mediul rural, prevalența a rămas aproape constantă pe parcursul perioadei analizate.

Dintre entitățile patologice ale maladiei de bază, favorizante pentru apariția anomaliilor dentomaxilare, au prevalat tulburările motorii, urmate de hipoacuzie și vedere slabă.

Această situație poate fi explicată prin debutul perioadei de adolescență, precum și printr-un control mai amplu al complicațiilor secundare la această vârstă, asociate anomaliilor dentomaxilare [17, 18]. Complicațiile secundare, inițial, au origine musculară. Nefiind tratate, la distanță, acestea devin o verigă patogenică mixtă, asociată cu tulburări vasculare și inflamatorii. În cele din urmă, ele devin o problemă socială la diferite vârste, cel mai frecvent, prin dereglări motorii, auditive și vizuale [19].

Necesitatea tratamentelor dentare la acești copii, în diferite perioade de dezvoltare a ocluziei, este una stringentă, fiind o parte componentă a preocupării generale de sănătatea lor, pentru a atinge un nivel maxim de adaptare funcțională socială [20, 21].

Abordarea diferențiată a anomaliilor dentomaxilare în lotul copiilor selectați, cu statut special în societate, demonstrează că evaluarea sănătății dentare este obligatorie. Inițierea timpurie a tratamentului ortodontic este asociată cu un control ameliorat al funcțiilor masticatorii și cu reducerea complicațiilor pe termen lung [22, 23].

Tratamentul ortodontic în monoterapie la pacientul cu anomalii dentomaxilare are o eficiență evidentă, în funcție de comorbidități, de anumite entități patologice, de contraindicații sau de intoleranța la medicația orală.

### Concluzii

1) Cel mai frecvent, anomalii dentomaxilare s-au depistat la copiii cu dereglări motorii, din cauza necoordonării mișcărilor atât la nivelul corpului, cât și la nivel de mandibulă, prin dereglarea funcției de masticație, comparativ cu pacienții cu dereglări de auz sau de vedere.

2) Anomalia în plan transversal, și anume, ocluzia încrucișată, s-a observat, mai ales, la copiii cu dereglări motorii. Însă, aceasta poate fi asociată, deseori, cu deplasarea mandibulei, în special, la pacienții slabvăzători.

3) Frecvența anomaliilor dentomaxilare la copiii cu necesități speciale au fost semnificativ mai frecvente la băieți decât la fete.

cence as well as by wider control of secondary complications at this age, associated with malocclusions [17, 18]. Secondary complications initially, have muscular origin. Not being treated they become a mixed pathogenic link associated with vascular and inflammatory disorders. Finally, they become a social problem at different age most often through physical, auditory and visually disorders [19].

Treatment need in these children, in different period of development of occlusion is a stringent one being a component part of their general health concern to achieve a maximum level of social functional adaptation [20, 21].

The differential approach of malocclusions in the group of selected children with special status in society demonstrates that dental health assessment is mandatory. Early orthodontic treatment is associated with a good control of masticatory functions and long-term complications reduction [22, 23].

Orthodontic treatment alone in patient with malocclusions has a clear efficacy depending on the general disease, of certain pathological entities, of contraindications or intolerance of oral medication.

### Conclusions

1) More often malocclusions have been seen in children with physical disorders due to non-coordination of movements both at the body and at the mandibular level by disordering masticatory function compare to the children with visually and auditory disorders.

2) Malocclusions in transversal plane, namely cross bite, have been seen in children with physical disorders. But this can be associated with midline deviation, especially in children with visually disorders.

3) The frequency of dentomaxillary anomalies in children with special needs was significantly more common in boys than in girls.

### Declaration of conflicting interests

The authors mention no conflicts of interests.

### Author's contribution

The authors have participated equally in design of the study, data collection, in writing of the article. The authors have read and finally version being accepted.



## Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la designul studiului, colectarea datelor, scrierea articolului. Autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

## Referințe / references

- Birgit T., Lucia P., Clementina I. *et al.* Prevalence of malocclusion and orthodontic treatment need in children and adolescents in Bogota, Colombia. An epidemiological study related to different stages of dental development. *European Journal of Orthodontics*, 2001; 23 (2): 153-166.
- Bjork A., Skiller V. Facial development and tooth eruption. *Am. J. Orthod.*, 1972; 62 (4): 339.
- Celikoglu M., Akpınar S., Yavuz I. The pattern of malocclusion in a sample of orthodontic patients from Turkey. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 2010; 15 (5): 791-796.
- Zegan G. *Ortodonție și ortopedie dentofacială*. Iași: Editura Tehnopress, 2005.
- Aynar T., Galan A.F., Marin I., Dominguez A. Dental arch diameters and relationships to oral habits. *Angle Orthod.*, 2006; 76 (3): 441-445.
- Björk A., Krebs A., Solow B. A method for epidemiological registration of malocclusion. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1964; 22: 27-41.
- Souza D., Semeghini T., Kroll L., Berzin F. Oral myofunctional and electromyographic evaluation of the orbicularis oris and mentalis muscles in patients with class II/1 malocclusion submitted to first premolar extraction. *J. Appl. Oral Sci.*, 2008; 16 (3): 226-231.
- Bhayya D., Shyagali T., Dixit U. Study of occlusal characteristics of primary dentition and the prevalence of malocclusion in 4 to 6 years old children in India. *Dent. Res. J. (Isfahan)*, 2012; 9 (5): 619-623.
- Carvalho A., Paiva S., Viegas C. *et al.* Impact of malocclusion on oral health-related quality of life among brazilian preschool children: a population-based study. *Braz. Dent. J.*, 2013; 24 (6): 655-661.
- Dorobăț V., Stanciu D. *Ortodonție și ortopedie dentofacială*. București: Editura Medicală, 2011.
- Vernon M. Fifty years of research on the intelligence of deaf and hard of hearing children: review of literature and discussion of implications. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 2005; 10 (3): 252-260.
- Lin J., Gu Y. Preliminary investigation of nonsurgical treatment of severe skeletal Class III malocclusion in the permanent dentition. *Angle Orthod.*, 2003; 73: 401-410.
- Cattoni D., Fernandes F. Facial measurements and proportions in children: contributions to orofacial myofunctional evaluation. *Pro fono*, 2004; 16 (1): 7-18.
- Drevensek M., Papic J. The influence of the respiration disturbances on the growth and the development of the orofacial complex. *Coll. Antropol.*, 2005; 29 (1): 221-225.
- Menzes V., Leal R., Moura M. *et al.* Influence of socio-economic and demographic factors in determining breathing patterns: a pilot study. *Rev. Bras. Otorhinolaringol.*, 2007; 73 (6): 826-834.
- Proffit W. *Contemporary Orthodontics*. 2<sup>th</sup> edition. St. Louis: Mosby Co, 2000.
- Lessa F., Enoki C., Ferres M. *et al.* Breathing mode influence in craniofacial development. *Rev. Bras. Otorhinolaringol.*, 2005; 71 (2): 156-160.
- Hayder S. Al-Atabi, Fakhri Abid Ali. Prevalence of malocclusion in mentally, physically, auditory and visually handicapped patients in Sammawa City aged years old. *J. Bagh College Dentistry*, 2011; 23 (1): 107-111.
- Lopatiene K., Babarskas A. Malocclusion and upper obstruction. *Medicina*, 2002; 38 (3): 277-283.
- Menzes V., Leal B., Pessoa R., Pontes R. Prevalence and factors related to mouth breathing in school children at the Santo Amaro project – Recife 2005. *Rev. Bras. Otorhinolaringol.*, 2006; 72 (3): 394-399.
- Sousa R., Pinto-Monteiro A., Martins C. *et al.* Malocclusion and socioeconomic indicators in primary dentition. *Braz. Oral Res.*, 2013; 28 (1): 54-60.
- Valera F., Travitzki L., Matta S. *et al.* Muscular, functional and orthodontic changes in preschool with enlarged adenoids and tonsils. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2003; 67 (7): 761-770.
- Yata R., Motegi E., Ueda K. *et al.* A lip seal study of Japanese children with malocclusion. *Bull. Tokyo Dent. Coll.*, 2001; 42 (2): 73-78.

ARTICOL DE CERCETARE

## Rujeola în megapolis. Principalele particularități ale procesului epidemic în diferite strategii de prevenire și control a situației în condiții moderne

Alla Golubkova<sup>1,3</sup>, Tatiana Platonova<sup>1,4</sup>, Olga Olshvang<sup>2</sup>,  
Svetlana Smirnova<sup>1,3</sup>, Svetlana Kovyazina<sup>5</sup>,  
Angela Paraschiv<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină din Ural, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>2</sup>Departamentul de limbi străine, Universitatea de Stat de Medicină din Ural, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>3</sup>Centrul metodologic științific pentru infecții asociate asistenței medicale din Ural și Siberia, Institutul de Cercetare în Infecții Virale din Ekaterinburg al Rospotrebnadzor, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>4</sup>UMMC-Health LTD, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>5</sup>Departamentul de Supraveghere Epidemiologică, Directoratul Rospotrebnadzor în regiunea Sverdlovsk, Ekaterinburg, Federația Rusă;

<sup>6</sup>Catedra de epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 08.12.2018

Data acceptării spre publicare: 12.03.2019

### Autor corespondent:

Alla Golubkova, dr. șt. med.

Departamentul de epidemiologie

Universitatea de Stat de Medicină din Ural

str. Ilya Repin nr. 3, Ekaterinburg, Federația Rusă

e-mail: allagolubkova@yandex.ru

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

Până în prezent, nu au fost efectuate studii aprofundate privind dezvoltarea procesului epidemic prin rujeolă începând cu perioada prevaccinală și până la eliminarea infecției în orașele cu număr mare de populație, cât și apreciate particularitățile de formare a erupțiilor la etapa eliminării infecției.

### Ipoteza de cercetare

Studiul factorilor determinanți ai procesului epidemic în rujeolă în megapolisuri în contextul istoric, permite elaborarea unor măsuri pentru a controla situația în condițiile moderne.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost descrisă evoluția morbidității prin rujeolă în unul din orașele industriale mari, pe o perioadă de 67 de ani și propuse măsuri pentru controlul procesului epidemic în condiții actuale.

RESEARCH ARTICLE

## Measles in the city. Main particularities of the epidemic process in different strategies for prevention and control of the situation in modern conditions

Alla Golubkova<sup>1,3</sup>, Tatiana Platonova<sup>1,4</sup>, Olga Olshvang<sup>2</sup>,  
Svetlana Smirnova<sup>1,3</sup>, Svetlana Kovyazina<sup>5</sup>,  
Angela Paraschiv<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of epidemiology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Department of foreign languages, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>3</sup>Ural and Siberian scientific methodological center for HAI prevention, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections of Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>4</sup>UMMC-Health LTD, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>5</sup>Department of epidemiological surveillance, Directorate of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Russian Federation;

<sup>6</sup>Chair of epidemiology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 08.12.2018

Accepted for publication on: 12.03.2019

### Corresponding author:

Alla Golubkova, PhD

Department of epidemiology

Ural State Medical University

3, Ilya Repin str., Yekaterinburg, Russian Federation

e-mail: allagolubkova@yandex.ru

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

To date, no comprehensive detailed study of the epidemic process of measles was conducted from the period before vaccination to the elimination of the infection in the city, and the features of the formation of the outbreaks were not assessed at the stage of elimination of the infection.

### Research hypothesis

The study of the determinants of the epidemic process of measles in the large city in the historical context allows to develop measures to control the situation in the modern conditions.

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

In the process of the study the incidence of measles was retrospectively analyzed in a large industrial city for 67 years and the interventions to control the epidemic process at the present stage were suggested.

## Rezumat

**Introducere.** Rujeola ramâne a fi actuală în legătură cu înregistrarea în condițiile actuale a erupțiilor în diferite teritorii. Scopul cercetării a fost de a caracteriza procesul epidemic în rujeolă pe modelul unui oraș mare industrial, în condițiile aplicării diferitor strategii de vaccinare, pentru a adopta noi decizii administrative privind controlul infecției la etapa eliminării acesteia.

**Material și metode.** Cercetarea se bazează pe datele rapoartelor statistice privind morbiditatea prin rujeolă în orașul Ekaterinburg, perioada anilor 1950-2016. Manifestările procesului epidemic au fost studiate cu referire la șase perioade: perioada prevaccinală (1950-1961), perioada de vaccinare selectivă (1962-1965), vaccinarea planificată a copiilor cu vârsta de până la 8 ani (1966-1972), vaccinarea copiilor cu vârsta de până la 14 ani (1973-1986), introducerea revaccinării planificate a copiilor (1987-2001) și perioada de vaccinoprofilaxie planificată la etapa de eliminare a infecției (2002-2016).

**Rezultate.** În perioada prevaccinală, morbiditatea medie anuală prin rujeolă a constituit  $1381,7 \pm 162,9^0/_{0000}$ . Creșterea sezonieră a morbidității a fost înregistrată în perioada decembrie-mai, cu predominarea copiilor în structura grupurilor de vârstă. În perioada de imunizare selectivă, a avut loc o ușoară scădere a morbidității, până la  $1082,8 \pm 189,1^0/_{0000}$ . Dinamica anuală și distribuția pe grupele de vârstă a cazurilor de rujeolă a fost similară perioadei prevaccinală. În perioada vaccinării de rutină a copiilor cu vârsta de până la 8 ani, s-a determinat o scădere semnificativă a morbidității prin rujeolă până la nivelul de  $219,8 \pm 110,8^0/_{0000}$ , observat în toate grupele de vârstă, cu excepția copiilor în vârstă de 10-14 ani și a adulților. Manifestările sezoniere ale procesului epidemic sunt similare cu perioadele anterioare. În perioada vaccinării de rutină a copiilor cu vârsta de până la 14 ani, a fost înregistrată o scădere suplimentară a morbidității până la  $89,9 \pm 39,1^0/_{0000}$ . Introducerea celei de-a doua vaccinări la copiii cu vârsta de 6 ani înainte de școală a permis atingerea nivelului sporadic de morbiditate și modificarea parametrilor de manifestare ale procesul epidemic, caracteristic în perioadele anterioare. Cu toate acestea, în anul 2016 au fost raportate erupții de rujeolă, în care au fost afectate 72 de persoane. Erupția a fost cauzată de importul și răspândirea virusului rujeolic al genotipului D8 în instituțiile medicale, înregistrat în rândul copiilor nevaccinați și al adulților.

**Concluzie.** La etapa actuală, pentru a controla procesul epidemic în rujeolă, este necesar de a redefini criteriile de evaluare a siguranței epidemiologice a teritoriului în ceea ce privește extinderea indicațiilor pentru screeningul pacienților cu erupții cutanate, la prezența anticorpilor împotriva rujeolei, controlul strict al imunizării la timp a contingentului decretat (copiii cu vârsta de 1 an și 6 ani) și introducerea revaccinării planice a persoanelor cu vârsta sub 50 de ani, la fiecare 10 ani.

**Cuvinte cheie:** rujeolă, proces epidemic, strategie de vaccinare.

## Introducere

Până la mijlocul secolului al XX-lea, rujeola a fost cea mai frecventă infecție pediatrică, incidența acesteia fiind identică cu cea a natalității. În anul 1967, implementarea vaccinării îm-

## Abstract

**Introduction.** Measles infection is still relevant in connection with the registration of the outbreaks of this disease in different territories. The purpose of the research was to characterize the epidemic process of measles in a large industrial city in terms of different strategies for its vaccination, in order to adopt new administrative decisions on infection control at the stage of its elimination.

**Material and methods.** The research is based on data of statistical reports on the incidence of measles in Yekaterinburg from 1950 to 2016. The manifestations of the epidemic process were analyzed for six periods: the period before vaccination (1950-1961), the period of selective immunization (1962-1965), routine vaccination of children up to 8 years (1966-1972), routine vaccination of children up to 14 years (1973-1986), the introduction of mass revaccination of children (1987-2001) and the period of the generalized vaccination at the stage of elimination of the infection (2002-2016).

**Results.** In the period before vaccination the mean annual incidence was  $1381.7 \pm 162.9^0/_{0000}$ , the seasonal rise of incidence was in December-May, children prevailed in the structure of the age groups. In the period of selective immunization there was a slight decline in the incidence to  $1082.8 \pm 189.1^0/_{0000}$ , the dynamics within the year and the age distribution of cases was similar to the period before vaccination. During vaccination of children up to 8 years there was significant decrease in morbidity to the level of  $219.8 \pm 110.8^0/_{0000}$ , which was observed in almost all age groups except for children aged 10-14 years and adults. Seasonal manifestations of the epidemic process were similar to the previous periods. During vaccination of children up to 14 years there was a further decrease in the incidence to  $89.9 \pm 39.1^0/_{0000}$ , but in some years, the outbreaks of the infection were reported. The introduction of the second vaccination to children aged 6 years before school allowed to achieve the sporadic incidence and to change the basic parameters describing the epidemic process in all previous periods. However, against this background, a measles outbreak was reported in 2016 when 72 people were affected. The outbreak was caused by introduction and spread of measles virus of genotype D8 mainly in the medical settings among unvaccinated children and adults.

**Conclusion.** At the present stage, in order to control the epidemic process of measles, it is necessary to redefine the criteria for the evaluation of epidemiological safety of the territory in terms of expansion of indications for screening for antibodies to measles among patients with exanthema, strict control of timeliness of immunization of the decreed population (children aged 1 year and 6 years) and the introduction of routine revaccination of persons under the age of 50 years every 10 years.

**Key words:** measles, epidemic process, the strategy of vaccination.

## Introduction

Until the mid-20<sup>th</sup> century measles was the most common pediatric infection, the incidence of which was identical to the birth rate. In 1967 the introduction of vaccination against

potriva rujeolei în practica medicală a schimbat semnificativ situația epidemiologică: incidența, letalitatea și mortalitatea prin această infecție au diminuat. Totodată, s-au înregistrat modificări atât în distribuția pe grupe de vârstă a cazurilor de rujeolă cât și a indicelui de focalitate [1-5].

Datorită creșterii constante a gradului de acoperire cu vaccinare a populației, la finele secolului al XX-lea – începutul secolului XXI, a existat o tendință constantă de scădere a incidenței în majoritatea țărilor lumii și chiar încetarea circulației virusului în anumite perioade de timp [1-5].

Cu toate acestea, începând cu anul 2013, unele țări au raportat o creștere a morbidității prin rujeolă, cu implicarea activă a adolescenților și adulților în procesul epidemic, precum și erupții de rujeolă în colectivități. În unele teritorii administrative ale Federației Ruse, de exemplu, au fost înregistrate cazuri de import de rujeolă, cu răspândirea și formarea focarelor epidemice cu multiple cazuri înregistrate în familii, instituții medicale și instituții de învățământ [6-11].

Situația creată, referitoare la rujeolă, necesită studierea în continuare a manifestărilor procesului epidemic din punct de vedere istoric, determinându-i legăturile principale de manifestare și a factorilor determinanți, pentru a îmbunătăți sistemul de supraveghere epidemiologică și control al infecției rujeolice la etapa de eliminare a acesteia.

Astfel, scopul studiului a fost determinarea particularităților procesului epidemic prin rujeolă în unul din orașele industriale mari, în contextul implementării diferitor strategii de vaccinare, pentru luarea unor noi decizii de management privind controlul infecției la etapa ei de eliminare.

## Material și metode

Pentru realizarea studiului, au fost analizate date statistice privind morbiditatea prin rujeolă în orașul Ekaterinburg, perioada anilor 1950-2016: note explicative la rapoartele anuale ale stațiilor sanitaro-epidemiologice „*Despre evoluția bolilor infecțioase*”, Formularul nr. 85 (39), formularele de înregistrare statistică nr. 1 și 2 „*Informații privind bolile infecțioase și parazitare*” (60), precum și fișele de notificare urgentă 058/y (1221).

Studiul privind dinamica multianuală și anuală a morbidității, inclusiv, pe anumite grupe de vârstă, a fost efectuat în șase perioade distincte: prevaccinală (1950-1961), vaccinare selectivă (1962-1965), vaccinarea planificată a copiilor până la 8 ani (1966-1972), vaccinarea copiilor cu vârsta de până la 14 ani (1973-1986), implementarea revaccinării planificate a copiilor (1987-2001) și perioada de vaccinare planificată la etapa de eliminare a infecției (2002-2016).

Pentru a caracteriza procesul epidemic, s-a calculat: morbiditatea medie anuală și tempoul mediu de creștere/scădere al morbidității. Pentru evaluarea gradului de stohasticitate a seriilor de timp a morbidității, s-a folosit indicele de normare a șirului (indicele Hurst calculat). Rândul a fost considerat antipersistent în cazul când  $H < 0,5$  (creșterea morbidității a fost urmată de scădere, iar scăderea – urmată de creștere); tendință stabilă, dacă  $0,5 < H \leq 1,0$  (după creșterea morbidității a urmat creștere, după scădere – scădere). Atunci când  $H = 0,5$ ,

measles in the healthcare practice significantly changed the situation: the incidence, lethality and mortality from this infection decreased, there were changes in the age distribution of cases and focality [1-5].

Due to the constant increase in vaccination coverage of the population, in the late 20<sup>th</sup> – the early 21<sup>st</sup> century there was a steady downward trend in the incidence in most countries of the world and even the cessation of virus circulation in particular periods of time [1-5].

However, since 2013, some countries have reported an increase in the incidence of measles with active involvement of adolescents and adults in the epidemic process, with outbreaks of measles in groups and focality. In some administrative territories of the Russian Federation the cases of measles introduction were also recorded with the spread and the formation of the epidemic foci with multiple illnesses in the families, medical settings and educational institutions [6-11].

The situation for measles requires further study of the manifestations of the epidemic process in the historical perspective, identifying its main patterns and determinants, in order to improve the system of epidemiological surveillance and infection control at the stage of its elimination.

The purpose of the research was to characterize the epidemic process of measles in a large industrial city in terms of different strategies for its vaccination, in order to adopt new administrative decisions on infection control at the stage of its elimination.

## Material and methods

In the research the data of statistical reports on the incidence of measles in Yekaterinburg from 1950 to 2016 were analyzed. The explanatory note to the annual reports of the sanitary and epidemiological stations “*On the movement of infectious diseases*”, f. 85 (39), forms of Federal state statistical observation no. 1, 2 “*Information about infectious and parasitic diseases*” (60), as well as emergency notices, f. 058/y (1221).

A study of the annual dynamics of the incidence and morbidity of certain age groups within a year was carried out for six periods: the period before vaccination (1950-1961), the period of selective immunization (1962-1965), routine vaccination of children up to 8 years (1966-1972), vaccination of children up to 14 years (1973-1986), the introduction of mass revaccination of children (1987-2001) and the period of the generalized vaccination of children and adults at the stage of elimination of the infection (2002-2016).

The mean annual incidence, the average annual rate of growth/reduction of morbidity were calculated to characterize the epidemic process. The index of the standardized range (estimated Hurst exponent) was used to assess the degree of stochasticity of the time series of incidence. The number was considered to be anti-persistent, if  $H < 0.5$  (the rise was followed by the decline, the decline was followed by the rise); with a stable trend, if  $0.5 < H \leq 1.0$  (the rise was followed by the rise, the decline was followed by the decline). When  $N = 0.5$ , the trend of the dynamics of the process was considered to be uncertain or random.



legitatea dinamicii procesului epidemic a fost considerat nedeterminat sau întâmplător.

În cadrul studiului, au fost utilizate metodele de cercetare epidemiologică și statistică. Studiul poartă un caracter retrospectiv. Pentru a evalua rezultatele obținute, s-au utilizat tehnici statistice obișnuite. Calculele au fost efectuate utilizând pachetul aplicativ al programului Microsoft Office 2007. Semnificația diferențelor a fost evaluată prin testul t-Student. Diferențele au fost considerate semnificative la un  $p < 0,05$ .

## Rezultate

În perioada prevaccinală, a fost constatată o periodicitate a morbidității prin rujeolă (Figura 1). Anii de creștere s-au alternat cu anii de declin, iar intervalul dintre perioadele de creștere a morbidității a constituit 1-2 ani. Indicele mediu al morbidității prin rujeolă în anii 1950-1961 a constituit  $1381,7 \pm 162,9$  la 100 mii de locuitori și a fost egal cu cel al natalității. Curba tendinței morbidității în perioada respectivă atestă prezența unei stabilizări, cu alternări a undelor epidemice ( $T = +0,1\%$ ). Indicele Hurst a constituit 0,472, ceea ce a făcut posibilă caracterizarea dinamicii morbidității ca fiind antipersistentă.

Morbiditatea prin rujeolă începe să crească în luna septembrie, atingând nivelul maxim în luna februarie, după care, urmează o scădere treptată a morbidității până în luna august. În rezultatul analizei structurii de vârstă a bolnavilor, s-a stabilit că în perioada prevaccinală, rujeola a fost înregistrată în toate grupele de vârstă, la copii și adulți sub 30 de ani. În marea majoritate a cazurilor, s-au îmbolnăvit copiii ( $99,7 \pm 0,05\%$ ),

The study used epidemiological and statistical research methods. The research was retrospective. The conventional statistical techniques were used for the evaluation of the results. The calculations were carried out using the software package Microsoft Office 2007. The significance of differences was assessed by student's test. The differences were considered to be significant at  $p < 0.05$ .

## Results

The periodicity in the incidence of measles (Figure 1) was observed in the period before vaccination on the territory of the city. The years of rise were followed by the years of decline, the interval between the periods of rise in incidence was 1-2 years. In 1950-1961 the mean annual incidence was  $1381.7 \pm 162.9$  per 100 thousand people and was equal to the birth rate.

The trend curve of incidence over the studied period suggested the presence of a stabilizing trend in the alternation of epidemic waves ( $T = +0.1\%$ ). The estimated Hurst exponent was 0.472, which allowed to characterize the dynamics of infection as anti-persistent.

The incidence began to increase in September, reaching a maximum level in February, then there was a gradual decrease until August. When analyzing the age structure of cases, it was established that measles were reported in all age groups of children and adults up to 30 years in the period before vaccination. Among the cases, the vast majority was children ( $99.7 \pm 0.05\%$ ); adults had only isolated cases of measles ( $0.3 \pm 0.01\%$ ).

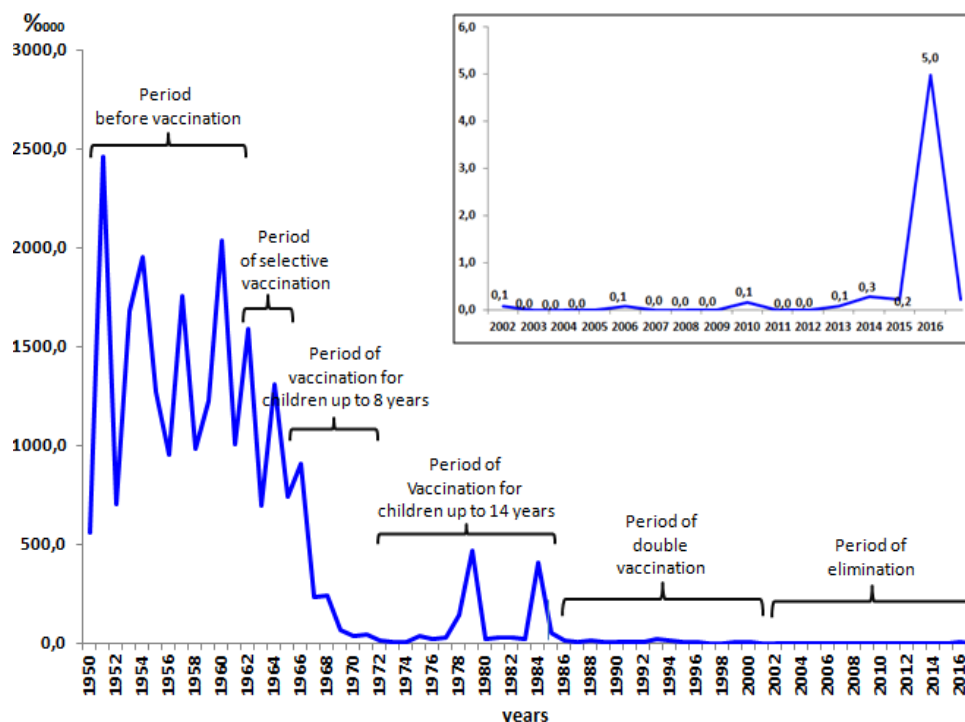


Fig. 1 Morbiditatea prin rujeolă în or. Ekaterinburg, în condițiile diferitor strategii de vaccinoprofilaxie (1950-2016).

Fig. 1 The incidence of measles in Yekaterinburg in conditions of different vaccination strategies (1950-2016).

iar la adulți fiind înregistrate doar cazuri sporadice de rujeolă ( $0,3 \pm 0,01\%$ ).

În anul 1962, pentru imunizarea grupurilor limitate de copii, în contextul experienței epidemiologice din oraș, a fost implementat vaccinul rujeolic viu. Ca rezultat al vaccinării, în această perioadă, s-a înregistrat o ușoară scădere a morbidității (Figura 1). Indicele mediu anual al morbidității a constituit  $1082,8 \pm 189,1^0/_{0000}$ . Pentru prima dată în această perioadă, s-a înregistrat o tendință de scădere a morbidității, cu un tempou mediu anual de  $-17,9\%$ , fapt ce este confirmat și prin evaluarea cantitativă a indicelui șirului standardizat ( $0,644$ ). Periodicitatea, sezonalitatea și distribuția pe vârstă a bolnavilor au corespuns perioadei prevaccinale.

În anul 1966, a fost implementată vaccinarea în mod programat a copiilor de până la 8 ani. În această perioadă, s-a înregistrat o tendință pronunțată de scădere a morbidității (Figura 1). Tempoul mediu anual de scădere a constituit  $53,0\%$ . Indicele Hurst calculat, egal cu  $0,529$ , a permis aprecierea tendinței dinamicii multianuale a morbidității pe parcursul acestor ani ca fiind stabilă. Indicele morbidității medii a constituit  $219,8 \pm 110,8^0/_{0000}$ , ceea ce este de  $6,3$  ori mai scăzut, comparativ cu perioada prevaccinală ( $t=5,9$ ,  $p<0,05$ ). Scăderea morbidității a fost înregistrată, practic, în toate grupele de vârstă, cu excepția grupului de copii cu vârsta cuprinsă între  $10$  și  $14$  ani, și adulți, printre care, s-a observat o creștere ușoară a morbidității (de  $4,9 \pm 0,2$  față de  $1,9 \pm 0,09$  la  $1000$  copii de  $10-14$  ani și de  $0,5 \pm 0,02$  față de  $0,3 \pm 0,01$  la  $1000$  adulți). Comparativ cu perioadele anterioare, dinamica anuală a morbidității a rămas neschimbată.

În anul 1973, ca măsură corectivă, a fost extinsă vârsta de vaccinare a copiilor până la  $14$  ani. Ca rezultat al acoperirii cu vaccin a copiilor de vârste mai mari, morbiditatea a diminuat până la  $89,9 \pm 39,1^0/_{0000}$ . Cu toate acestea, în unii ani din această perioadă, au fost înregistrate creșteri ale morbidității prin rujeolă (anul 1979 și 1984), cu implicarea activă în procesul epidemic a copiilor cu vârste de peste  $7$  ani și înregistrarea erupțiilor epidemice în școli și alte instituții de învățământ. Morbiditatea prin rujeolă în această perioadă a căpătat, din nou, un caracter antipersistent ( $H=0,381$ ).

Distribuția anuală a cazurilor de rujeolă este puțin diferită de cea din anii precedenți. Luna cu cel mai mare număr zilnic mediu de cazuri a fost aprilie, iar luna cu cel mai mic număr de cazuri a fost septembrie. Creșterea sezonieră s-a manifestat prin două valuri: primul val a fost înregistrat în lunile ianuarie-februarie, iar al doilea – în lunile martie-aprilie. Analiza distribuției morbidității în funcție de vârsta bolnavilor a constatat o scădere a morbidității prin rujeolă în grupurile de vârstă de până la  $10$  ani, iar în rândul copiilor cu vârsta de  $10-14$  ani și adulți, a persistat tendința de creștere a morbidității.

Introducerea revaccinării rujeolei în anul 1987, în scopul corectării defectelor în vaccinarea primară, a permis reducerea semnificativă a intensității procesului epidemic (Figura 1). Nivelul mediu al morbidității s-a redus până la  $5,7 \pm 1,60^0/_{0000}$ , ceea ce a fost semnificativ mai mic în comparație cu perioadele anterioare ( $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ). Cu toate acestea, s-a înregistrat o creștere nesemnificativă a morbidității în unii ani (1988, 1991, 1993, 2000). Periodicitatea morbidității a variat între

În 1962, live measles vaccine started to be used for immunization of limited groups of children, in terms of epidemiological experience in the city. There was a slight decrease in the incidence under the influence of vaccination in this period (Figure 1). The average annual incidence was  $1082.8 \pm 189.1^0/_{0000}$ . For the first time in this period, it tended to decline, with an average annual rate of decline  $-17.9\%$ , which is confirmed by the quantitative evaluation of the index of standardized range ( $0.644$ ). The frequency, seasonality and age distribution of cases corresponded to the period before vaccination.

Since 1966, the city began planning the vaccination of children up to 8 years of age. An evident trend towards reduction in morbidity was observed in the period of routine vaccination (Figure 1). The average annual rate of reduction was  $-53.0\%$ . The estimated Hurst exponent equal to  $0.529$  allowed to characterize long-term dynamics of morbidity as a stable trend within these years. The mean annual incidence rate was  $219.8 \pm 110.8^0/_{0000}$ , which is  $6.3$  times lower compared to the period before vaccination ( $t=5.9$ ,  $p<0.05$ ). The decline in incidence rates was reported in almost all age groups, except groups of children aged  $10-14$  years and adults, among which there was even some increase in morbidity ( $4.9 \pm 0.2$  vs.  $1.9 \pm 0.09$  per  $1,000$  children aged  $10-14$  years and  $0.5 \pm 0.02$  vs.  $0.3 \pm 0.01$  per  $1,000$  adults). Compared to previous periods the dynamics of morbidity within a year remained unchanged.

In 1973, a decision was made on the prolongation of the age for vaccination to  $14$  years as a remedial action. The incidence dropped to  $89.9 \pm 39.1^0/_{0000}$  as a result of immunization coverage of children in older age groups. However, its significant rises were reported in some years of this period (1979 and 1984), with active involvement of persons over the age of  $7$  years in the epidemic process, the outbreaks in schools and other educational institutions. In this period the incidence of measles became anti-persistent again ( $H=0.381$ ).

The distribution of measles cases within a year differed from that in previous years. April was the month with the highest average daily number of cases, and September was the month with the lowest number of cases. The seasonal rise had two waves: the first wave was in January-February, the second one was in March-April. In the analysis of age-specific distribution of cases, a further decrease in the incidence of measles was established in age groups of up to  $10$  years. There was a tendency to incidence rise among children aged  $10-14$  years and adults.

In 1987, the introduction of revaccination against measles, aimed to correct defects of primary vaccination resulted in a significant reduction in the intensity of the epidemic process (Figure 1). The mean annual incidence decreased to  $5.7 \pm 1.6^0/_{0000}$ , which was significantly lower than in all previous periods ( $t > 2$ ,  $p < 0.05$ ). However, in some years there was still an increase in incidence, although it was small (in 1988, 1991, 1993, and 2000). The frequency of incidence ranged from one year up to 4 years.

The estimated Hurst exponent was  $0.381$  which confirmed anti-persistent morbidity, the alternation of rise and decline. Overall in this period there was a downward trend in incidence with an average annual rate of decline  $-6.1\%$ . In the dy-

unu și patru ani. Indicele Hurst calculat a atins 0,381, ceea ce a confirmat antipersistența morbidității, alternanța creșterii și scăderii morbidității. În general, în această perioadă, s-a înregistrat o tendință de scădere a morbidității, cu un tempou mediu de scădere anual de -6,1%. În dinamica anuală, creșterea sezonieră a morbidității a fost înregistrată în lunile februarie-iunie, iar în structura de vârstă se observă o predominare a adulților.

În perioada de eliminare a infecției (2001-2015), morbiditatea a înregistrat un nivel sporadic ( $0,06 \pm 0,020^0 /_{0000}$ ). Au fost înregistrate cazuri unice, importate din alte regiuni, dar fără răspândirea infecției în teritoriu. Importul infecției a avut loc atât din teritoriile Federației Ruse (Moscova, Sankt Peterburg, Kemerovo) cât și din alte state (Ucraina, Kârgâzstan, Uzbekistan, Croația, Sri Lanka). În doar 15 ani, au fost raportate 12 cazuri de rujeolă importate, confirmate clinic și de laborator.

Cu toate acestea, o perioadă îndelungată, pe fondul absenței cazurilor de rujeolă indigene, în anul 2016, în or. Ekaterinburg, a fost înregistrată o erupție de rujeolă cu 72 de cazuri ( $5,0 \pm 0,6^0 /_{0000}$ ). În structura de vârstă a morbidității, au predominat copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani (68,1%), cota adulților a constituit 31,9%. Vârsta medie a copiilor bolnavi a fost de 3,8 ani, în timp ce printre adulți – de 33,2 ani. Nu s-au constatat diferențe semnificative în structura de gen a cazurilor de rujeolă.

Conform anamnezei, 68,1% dintre bolnavi nu au fost vaccinați, anterior, împotriva rujeolei, inclusiv, din cauza refuzului la vaccinare (38,8%), contraindicațiilor medicale (34,7%), vârstei (16,3%). În 10,2% din cazuri, anamneza vaccinală nu a fost cunoscută. Printre bolnavii cu rujeolă, vaccinați anterior, 30,4% dintre ei au fost vaccinați o singură dată, în 47,9% – de două ori și în 21,7% – de trei ori.

Conform analizei de laborator prin ELISA, s-au detectat anticorpi specifici de tip M la toți pacienții. La examinarea bolnavilor prin metoda PCR, a fost izolat antigenul virusului rujeolic D8, care a circulat în Asia de Sud-Est în timpurile anterioare, iar în anul 2015 – în Europa și Rusia.

În timpul erupției, au fost constatate 59 de focare locale cu numeroase victime, dintre care, 36 de focare au fost înregistrate în familii, 14 – în instituții organizate și 9 – în instituții medicale. Răspândirea cea mai intensă a infecției a avut loc în cadrul instituțiilor medicale, unde indicele focalității a constituit 7,1, coeficientul focalității constituind 55,6%, iar rata de reproducere a infecției a atins cifra de 10,2. Răspândirea infecției în instituțiile medicale a fost asociată atât cu prezența copiilor și a adulților, care nu au fost vaccinați, anterior, împotriva rujeolei, cât și cu diagnosticarea tardivă a rujeolei la primii pacienți și organizarea ineficientă a măsurilor antiepidemice.

## Concluzie

Procesul epidemic în rujeolă, sub influența vaccinării, a suferit modificări semnificative: scăderea morbidității, modificarea periodicității, atenuarea sezonității, precum și extinderea structurii de vârstă a bolnavilor. Cu toate acestea, în condițiile vaccinării realizate o perioadă îndelungată de timp, se păstrează riscul potențial de apariție a erupțiilor de rujeolă în

namics within a year there was a shift in the seasonal rises of morbidity to February-June, and adults began to prevail in the age structure.

In the period of elimination of the infection (2001-2015), the incidence corresponded to a sporadic level ( $0.06 \pm 0.02^0 /_{0000}$ ); there was isolated introduction of measles from other regions, but without infection spread. The infection was introduced from other territories of the Russian Federation (Moscow, Sankt Peterburg, Kemerovo region) as well as from other countries (Ukraine, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Croatia, Sri Lanka). For 15 years there were only 12 clinically and laboratory confirmed cases of measles.

However, after many years of absence of indigenous measles in 2016 in Yekaterinburg there was an outbreak of infection with 72 cases ( $5.0 \pm 0.6^0 /_{0000}$ ). In the age structure of cases there have been children and adolescents up to 18 years (68.1%), the adults accounted for 31.9%. The average age of affected children was 3.8 years; the average age of affected adults was 33.2 years. No differences were found in the gender profile of cases of measles.

As for the vaccination history, 68.1% of patients were not previously vaccinated against measles, including by reason of refusal of vaccination (38.8%), medical contraindication (34.7%), and age (16.3%). In 10.2% of cases the vaccination history was not known. Among the cases of measles in previously vaccinated people, 30.4% were vaccinated once, 47.9% were vaccinated twice and 21.7% were vaccinated three times.

Laboratory tests using ELISA in all patients revealed class M specific antibodies. When examined using PCR method, the antigen of measles virus of genotype D8 was isolated, which had been circulating in South-East Asia in previous seasons, and it was in Europe and Russia in season 2015.

During the outbreak, 59 local foci emerged with different number of affected persons, including 36 family housing, 14 persons in the organized groups and 9 cases in medical settings. The most active spread of the infection took place in medical settings, where the focality index was 7.1, the focality rate was 55.6%, and the reproduction rate of the infection reached 10.2. The spread of the infection in medical settings was linked to the presence of children and adults which had not been previously vaccinated against measles, late diagnosis of measles in the first and subsequent cases and violations of anti-epidemic measures in the institution.

## Conclusion

Under the influence of vaccination, the epidemic process of measles has undergone significant changes: the incidence has decreased; the frequency, the seasonality of infection and the age structure of cases have changed. However, in the context of long-term routine vaccination, the possibility of outbreaks of measles among unvaccinated children and adults remains which requires rethinking the criteria for the evaluation of epidemiological safety of the territory in terms of expansion of indications for screening for antibodies to measles among patients with exanthema, strict control of timeliness of immunization of the decreed population (children aged 1 year and

rândul copiilor nevaccinați și adulți, ceea ce impune revederea criteriilor de evaluare a siguranței epidemiologice, inclusiv, a indicațiilor de screening pentru anticorpi la rujeolă în rândul bolnavilor cu erupții cutanate, controlul strict al imunizării la timp al contingentelor decretate (copii cu vârsta de 1 an și 6 ani), precum și introducerea unei revaccinări planificate a persoanelor cu vârsta sub 50 de ani la intervalul de 10 ani. Este necesar de a studia problema necorespunderii genotipului virusului rujeolic „sălbatic“, care a provocat erupții de rujeolă în ultimii ani, cu cel al virusului „vaccinal“.

### Declarația de conflict de interese

Autorii declară absența unui potențial conflict de interese, care poate avea o influență directă sau indirectă asupra procesului de pregătire sau publicare al articolului.

### Contribuția autorilor

Toți autori au contribuit în mod egal la efectuarea studiului și la scrierea manuscrisului.

### Mulțumiri

Autorii aduc mulțumiri personalului Direcției Centrale din Ekaterinburg a Oficiului Serviciul de Supraveghere de Stat (Роспотребнадзор) din regiunea Sverdlovsk (Losevskaya O. L., Nesgovorova G. D.) și filialei centrale Ekaterinburg a Centrului de Igienă și Epidemiologie din regiunea Sverdlovsk (Karimova N. G.) pentru asistență în colectarea materialelor pentru cercetare.

6 years) and the introduction of routine revaccination of persons under the age of 50 years every 10 years. The issue of inconsistency of genotype of „wild“ measles virus which caused outbreaks of measles in recent years, and „vaccine“ measles virus shall be studied.

### Declaration of conflicting interests

The authors declare no potential conflict of interest that may have direct or indirect impact on the process of preparation or publication of the article.

### Authors' contribution

All authors had equal contribution in the research and writing the manuscript.

### Acknowledgement

The authors acknowledge the assistance of staff of Central Yekaterinburg Department of Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk region (Losevskaya O. L., Nesgovorova G. D.) and the Central Yekaterinburg branch of Center of hygiene and epidemiology in the Sverdlovsk region (Karimova N. G.) in gathering material for the research.

### Referințe / references

1. Tsvirkun O. The epidemic process of measles in different periods of vaccination: Abstract of Doctor of Medical Sciences thesis. Moscow; 2014. [http://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(tsvirkun\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/avtoref1(tsvirkun).pdf).
2. Tsvirkun O., Tikhonova N., Yushchenko G., Gerasimova A. The epidemic process of measles in different periods of vaccination. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2015; 2 (81): 80-87. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/43>.
3. Tsvirkun O., Gerasimova A., Tikhonova N., Turaeva N., Pimenova A. The structure of cases of measles in the period of elimination. *Epidemiology and vaccine prevention*, 2012; 2: 21-25. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/342>.
4. National action plan for the implementation of the program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016-2020). [http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968).
5. The program «Elimination of measles and rubella in the Russian Federation» (2016-2020). [http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968).
6. Golubkova A., Platonova T., Kharitonov A., Rybinskova E., Lelenkova E., Yuzhanina T. Measles. Characteristic of epidemic process and its determinants in real time (the case of measles outbreak in Yekaterinburg in 2016). *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017; 6 (97): 54-58. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/342>.
7. Golubkova A., Platonova T., Kharitonov A., Sergeev A., Lelenkova E., Yuzhanina T. The epidemic process of measles in the period of its elimination and strategic direction for monitoring in real time. *Perm Medical Journal*, 2017; 4: 67-73. <https://journals.eco-vector.com/PMJ/article/view/6977>.
8. Scriabina S., Kovyazin S., Kuzmin S., Yurovskikh, A., Tsvirkun O., Gerasimova A. *et al.* The measles outbreak in the Sverdlovsk region. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017; 2 (99): 50-56. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/430>.
9. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S., Mankertz A., Sagebiel D. Large measles outbreak introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, October 2014 to August 2015. *Eurosurveillance*, 2017; 22 (34): 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857043>.
10. Magurano F., Baggieri M., Filia A., Manso M., Lazzarotto T., Amendola, A. *et al.* Towards measles elimination in Italy: Virological surveillance and genotypes trend (2013-2015). *Virus Research*, 2017; 236: 24-29. <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/towards-measles-elimination-in-italy-virological-surveillance>.
11. Gibney K., Brahmi A., O'Hara M., Morey R., Franklin L. Challenges in managing a school-based measles outbreak in Melbourne, Australia, 2014. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2017; 41: 80-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960246>.





ARTICOL DE SINTEZĂ

## Revascularizarea coronariană la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă ischemică: articol de sinteză

Olga Yepanchintseva<sup>1</sup>, Natalia Ivanyuk<sup>1</sup>,  
Yulia Borkhalenko<sup>1</sup>, Oleg Zharinov<sup>2\*</sup>, Borys Todurov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Cardiologie al Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina;

<sup>2</sup>Academia Națională Medicală de Educație Postuniversitară „P. L. Shupik” a Ministerului Sănătății al Ucrainei, Kiev, Ucraina.

Data primirii manuscrisului: 08.10.2018

Data acceptării spre publicare: 04.03.2019

### Autor corespondent:

Dr. Oleg Zharinov

Academia Națională Medicală de Educație Postuniversitară „P. L. Shupik” a Ministerului Sănătății al Ucrainei

str. Dorohozhytska, 9, Kiev, Ucraina, cod poștal 04112

e-mail: oleg\_zharinov@hotmail.com

REVIEW ARTICLE

## Coronary revascularization in patients with ischemic left ventricular dysfunction: review article

Olga Yepanchintseva<sup>1</sup>, Natalia Ivanyuk<sup>1</sup>,  
Yulia Borkhalenko<sup>1</sup>, Oleg Zharinov<sup>2\*</sup>, Borys Todurov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cardiology of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education “P. L. Shupyk” of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Manuscript received on: 08.10.2018

Accepted for publication: 04.03.2019

### Corresponding author:

Dr. Oleg Zharinov

National Medical Academy of Postgraduate Education “P. L. Shupyk” of the Ministry of Health of Ukraine

9, Dorohozhytska str., Kyiv, Ukraine, zip code 04112

e-mail: oleg\_zharinov@hotmail.com

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

Avantajele intervenției chirurgicale cu grefă bypass a arterei coronare (CABG) în tratamentul disfuncției ventriculare stângi de origine ischemică nu sunt întotdeauna evidente, comparativ cu alte metode de tratament, în special, cel medicamentos optimizat și stentarea percutană.

### Ipoteza de cercetare

Anumite categorii de pacienți se bucură de un beneficiu sporit după realizarea CABG, comparativ cu alte metode de tratament ale disfuncției ventriculare stângi de origine ischemică.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

La indicații exacte, după stratificarea atentă a riscurilor, CABG devine o metodă de elecție a tratamentului disfuncției ventriculare stângi de origine ischemică pentru unele categorii de pacienți. Foarte importantă pentru succes este rezerva miocardului viabil al pacientului.

### Rezumat

**Introducere.** Cardiomiopatia ischemică (CI) este cauza dominantă a disfuncției ventriculare stângi (DVS) în societatea contemporană. Prognosticul de supraviețuire și evoluția insuficienței cardiace (IC) la pacienții cu CI sunt mai nefavorabile, comparativ cu alte tipuri de cardiomiopatie non-ischemică. Grație ameliorării tehnologiei chirurgiei cardiace și formă-

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

The benefits of coronary artery bypass graft (CABG) surgery in the treatment of left ventricular ischemic dysfunction are not always evident, compared to other treatment methods, in particular, optimized drug treatment and percutaneous stenting.

### Research hypothesis

Certain categories of patients have an increased benefit after CABG, compared to other methods of treating left ventricular dysfunction of ischemic origin.

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

At precise indications, after careful stratification of risks, CABG becomes a method of choice for the treatment of left ventricular dysfunction of ischemic origin for some categories of patients. Very important for success is the patient's viable myocardial reserve.

### Abstract

**Introduction.** Ischemic cardiomyopathy (IC) is the main cause of left ventricular dysfunction (LVD) in the contemporary society. The survival prognosis and evolution of heart failure (HF) in IC patients are more unfavorable compared to other types of non-ischemic cardiomyopathies. Thanks to the improvement of cardiac surgery technology and the develop-

rii unei baze de evidențe adecvate, importanța revascularizării la pacienții cu CI și cu fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) redusă a crescut semnificativ.

**Material și metode.** Articolul dat rezumă ideile existente despre posibilitățile și alegerea metodei optime de revascularizare la pacienții cu CI și DVS. A fost realizată o analiză a literaturii de specialitate, folosind motorul de căutare PubMed și revistele în limbile engleză și rusă din 1975 până în 2019. Au fost utilizate cuvintele-cheie: „revascularizare miocardică” și „disfuncție ventriculară stângă”. Prin urmare, au fost identificate și evaluate 1900 de articole. Articolele au fost selectate în funcție de relevanța lor, rezultând o bibliografie finală, ce conține 38 de surse.

**Rezultate.** Medicina bazată pe dovezi a demonstrat că este posibil și recomandabil să se efectueze o intervenție chirurgicală cu grefă bypass a arterei coronare (CABG) drept o modalitate eficientă de creștere a FEVS, de ameliorare a evoluției IC și a prognosticului supraviețuirii. CABG este indicată pentru pacienții cu stenoză a arterei coronare stângi, leziune trivasculară sau leziune bivasculară, incluzând artera descendentă anterioară, luând în considerație severitatea leziunii pe scala SYNTAX. Stentarea este inferioară revascularizării chirurgicale în ceea ce privește influența asupra obiectivelor primare, dar îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu CI și FEVS redusă.

**Concluzii.** Ateroscleroza coronariană este cea mai întâlnită cauză a scăderii FEVS și apariției IC. La pacienții cu DVS ischemică, revascularizarea chirurgicală poate oferi o îmbunătățire a funcției de pompă a inimii, cu condiția că există o cantitate suficientă de miocard viabil. Evaluarea viabilității miocardului poate avea o importanță suplimentară pentru decizia privind utilitatea CABG în cazul bolii coronariene multivasculară, care este asociată cu o scădere accentuată a FEVS.

**Cuvinte cheie:** cardiomiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, fracție de ejeție a ventriculului stâng redusă, revascularizare miocardică.

## Introducere

Insuficiența cardiacă (IC), împreună cu fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) redusă, determină un prognostic nefavorabil pentru supraviețuire și este asociată cu spitalizări frecvente, cauzate de decompensarea circulației sanguine. Conform studiului Framingham, speranța medie de viață a pacienților cu FEVS mai mică de 20% și cu manifestări clinice ale insuficienței cardiace este de 1,7 ani la bărbați și de 3,2 ani la femei [1]. Ateroscleroza coronariană este cauza dominantă a disfuncției sistolice ventriculare stângi (DSVS), iar prognosticul de supraviețuire la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (CI) este mai rezervat, comparativ cu alte tipuri de cardiomiopatie non-ischemică [2]. În același timp, spre deosebire de multe alte cauze ale DVS, la pacienții cu CI există o posibilă șansă de recuperare a funcției contractile miocardice după revascularizare.

La pacienții cu FEVS redusă, frecvent este depistată afecțiunea coronariană multivasculară, concomitent cu diabetul zaharat – argumente puternice în favoarea revascularizării

ment of evidence-based medicine, the importance of revascularization in patients with CI and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) has increased significantly.

**Material and methods.** This article summarizes the existing methods of cardiac revascularization, as well as the choice of the optimal options of revascularization in patients with IC and LVD. We reviewed the literature using the PubMed search engine and journals in English and Russian from 1975 to 2019. We used the key words: „coronary revascularization” and „left ventricular dysfunction”. There were 1900 articles assessed. The articles were selected according to their relevance, resulting in a final bibliography of 38 sources.

**Results.** Evidence-based medicine has shown that it is possible and advisable to undertake coronary artery bypass graft surgery (CABG) as an effective way to increase LVEF and improve the HF progression and the prognosis of survival. CABG is indicated for patients with left coronary artery stenosis, three-vessel or two-vessel disease, including the anterior descending artery, taking into account the severity of the lesion on the SYNTAX scale. Stenting is inferior to surgical revascularization regarding the influence on primary objectives, but it improves the quality of life of the patients with IC and reduced LVEF.

**Conclusions.** Coronary atherosclerosis is the most common cause of LVEF decrease and HF onset. Surgical revascularization may improve the heart pump function, with the condition that there is a sufficient amount of viable myocardium, in patients with ischemic LVD. The assessment of myocardial viability may be of supplementary importance when making decisions regarding the utility of CABG in multivascular coronary artery disease, which is associated with a severe decrease in LVEF.

**Key words:** coronary artery disease, heart failure, reduced left ventricular ejection fraction, myocardial revascularization.

## Introduction

Heart failure (HF), along with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), leads to a poor survival prognosis and is associated with frequent hospitalizations due to blood circulation decompensation. According to the Framingham study, the mean life expectancy of patients with LVEF less than 20% and with clinical signs of heart failure is 1.7 years in males and 3.2 years in females [1]. Coronary atherosclerosis is the main cause of left ventricular systolic dysfunction (LVSD), the prognosis of survival in patients with ischemic cardiomyopathy (IC) being more limited compared to other non-ischemic cardiomyopathies [2]. At the same time, unlike many other causes of LVD, there is a chance of recovering the myocardial contractile function after revascularization in patients with IC.

Frequently, the reduced LVEF is due to the multivascular coronary disease associated with diabetes mellitus, which are strong arguments for surgical myocardial revascularization. On the other hand, LVD is associated with a certain increase

chirurgicale a miocardului. Pe de altă parte, DVS de fond este asociată cu o anumită creștere a riscului de chirurgie cardiacă „majoră”, fiind considerată contraindicație pentru efectuarea acesteia. Primele tentative de tratament chirurgical al pacienților cu CI și DVS au fost făcute cu aproape o jumătate de secol în urmă [3]. Inițial, la pacienții cu DVS, CABG era însoțită de mortalitate crescută (de la 1,4 la 18,6%) și de multe complicații postoperatorii [4]. Totuși, datorită dezvoltării rapide a tehnicilor chirurgicale cardiace și formării unei baze de evidențe adecvate, rolul revascularizării la pacienții cu DVS ischemică a crescut treptat [5, 6, 7]. Cu toate acestea, conform unei revizuri recente a practicii clinice, incidența ventriculografiei coronariene (VGC) la pacienții cu IC nou diagnosticată este încă insuficientă [8]. În plus, există o serie de întrebări deschise privind selectarea pacienților și monitorizarea eficacității revascularizării, în special, posibilitatea de a corecta DVS după intervenția chirurgicală. Acest articol rezumă înțelegerea actuală a posibilităților și alegerea metodei optime de revascularizare la pacienții cu DVS ischemică și semne de IC.

#### **Cardiomiopatia ischemică și viabilitatea miocardului**

În 1970, Burch G. a propus termenul de „cardiomiopatie ischemică”, prin care se subînțelege evoluția bolii coronariene ischemice cu afectare multivasculară, mărirea dimensiunii ventriculilor și simptomele clinice ale insuficienței cardiace congestive [9]. Cauza disfuncției miocardice la acești pacienți este scăderea fluxului sanguin în zonele subendocardice. Scăderea progresivă a disponibilității compușilor macroergici și acidoza determină creșterea rigidității miocardice, iar supraîncărcarea cu volum a cordului cauzează dilatarea camerelor sale. O caracteristică importantă a CI este reversibilitatea potențială a DVS la nivel regional și global.

Termenul „miocard viabil” reprezintă zona ischemică a miocardului cu o capacitate funcțională redusă, ce poate avea o cantitate limitată de țesut cicatricial, care, la rândul său, determină posibilitatea de restabilire a funcției după revascularizare. În contextul evoluției DVS, viabilitatea miocardică este asigurată prin limitarea semnificativă a cheltuielilor energetice, adică, starea de hibernare. Hibernarea trebuie distinsă de conceptul de „miocard inhibat” – o condiție a DVS post-ischemice, care persistă după reperfuzie, în pofida restaurării fluxului sanguin coronarian [10].

Determinarea procentului de miocard viabil folosind ecocardiografia de stres, scintigrafia de perfuzie sau imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast poate fi utilă în cazul candidaților pentru revascularizare sau transplant cardiac, după ce au suferit un infarct miocardic extins, cu anevrism al ventriculului stâng, și la pacienții cu CI și FEVS mai mică de 35%, în absența unei cicatrice mari. De menționat că, la mulți pacienți cu aceste caracteristici clinice și instrumentale, dispneea este, adesea, echivalentă cu angina pectorală, fiind dificilă determinarea priorităților tratamentului. Cu toate că au fost dovedite în mod convingător perspective mai bune de supraviețuire pentru pacienții cu miocard viabil, nu s-au obținut, deocamdată, dovezi directe privind rolul evaluării viabilității în alegerea dintre terapia medicamentoasă și revascularizarea chirurgicală [11].

of the risk of a “major” cardiac surgery, being considered as a contraindication. The first attempts at surgical treatment of patients with IC and LVD were made almost half a century ago [3]. Initially, in patients with LVD, CABG was accompanied by increased mortality (from 1.4 to 18.6%) and many postoperative complications [4]. However, due to the rapid development of cardiac surgical techniques and the formation of an adequate evidence base, the role of revascularization in patients with ischemic LVD has gradually increased [5, 6, 7]. Still, according to a recent review of clinical practice, the incidence of coronary ventriculography (CVG) in patients with a newly diagnosed HF is insufficient [8]. In addition, there is a number of open questions about patient selection and the monitoring of the revascularization effectiveness, especially the possibility of LVD correction after surgery. This article summarizes the current understanding of the possibilities and the choice of the optimal revascularization method in patients with ischemic LVD and signs of HF.

#### **Ischemic cardiomyopathy and myocardial viability**

In 1970, Burch G. suggested the term “ischemic cardiomyopathy”, meaning the development of coronary ischemic disease with multivessel involvement, ventricular enlargement, and clinical symptoms of congestive heart failure [9]. The cause of myocardial dysfunction in these patients is the decrease of blood flow in subendocardial areas. The progressive decrease in the availability of macroergic compounds and acidosis leads to increased myocardial rigidity, and the heart overloading causes the expansion of its chambers. An important feature of IC is the potential reversibility of the LVD at the regional and global level.

The term “viable myocardium” characterizes an ischemic area of the myocardium with a reduced functional capacity, which may have a limited amount of scar tissue, with the possibility of the function recovery after the revascularization. In the context of the LVD evolution, the myocardial viability is assured by the significant decrease of the energy consumption, also called hibernation. Hibernation should be distinguished from the concept of “inhibited myocardium” – a post-ischemic LVD condition that persists after reperfusion, despite the coronary blood flow recovery [10].

The determination of the area of viable myocardium using the stress echocardiography, infusion scintigraphy, or contrast magnetic resonance imaging may be useful for candidates for revascularization or cardiac transplantation, who have undergone an extended myocardial infarction with left ventricular aneurysm, and patients with IC and LVEF less than 35%, in the absence of a large scar.

It is important to mention that in many patients presenting these clinical and instrumental signs, dyspnea is often equivalent to angina pectoris, making it difficult to determine the treatment priorities. Although there is strong evidence of better survival rates among patients with viable myocardium, no direct proof of the role of viability assessment when choosing between medication and surgical revascularization has been detected [11].

### **CABG comparativ cu terapia medicamentoasă**

Rezultatele mai multor studii indică la posibilitatea îmbunătățirii supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu CI și DVS după revascularizarea chirurgicală, comparativ cu terapia medicamentoasă [12, 13]. În 1994, Yusuf și colab., a efectuat o analiză cumulativă a datelor din cele mai mari șapte studii la acea dată, comparând efectele CABG și terapiei medicamentoase asupra supraviețuirii la 10 ani (n=2650). Mai mult de 50% dintre pacienți au fost diagnosticați cu o leziune tri-vasculară a arterelor coronare. În grupul CABG, a fost observat un efect pozitiv asupra supraviețuirii și simptomelor, comparativ cu terapia medicamentoasă: mortalitatea peste 10 ani a fost de 26,4% și, respectiv, 30,5% (p=0,03). Beneficiul absolut al revascularizării chirurgicale a fost maxim la pacienții cu DVS, la care mortalitatea a fost aproape înjumătățită [14].

Trebuie remarcat faptul că în primele studii de revascularizare, pacienții din lotul de control nu au putut primi o mare parte din medicamentele moderne. Pe atunci, statinele și blocanții sistemului renină-angiotensină nu erau încă disponibili; alți agenți cu efecte prognostice benefice dovedite, cum ar fi agenții antiplachetari, beta-blocantele și antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi, nu erau utilizați în mod obișnuit. Desigur, această caracteristică limitează, oarecum, posibilitatea extrapolării datelor la populația actuală de pacienți cu CI și DVS. Cu toate acestea, conform medicinei bazate pe dovezi, date noi, convingătoare au apărut recent în favoarea CABG la pacienții cu DVS, care au primit terapie optimă medicamentoasă [15, 13].

În studiul STICH, 1212 pacienți cu CI și FEVS  $\leq 35\%$  (media fiind de 27%), au fost randomizați în grupuri CABG și terapie optimă medicamentoasă. După 5 ani, frecvența deceselor din toate cauzele nu a fost diferită în grupurile comparate. În același timp, analiza unui număr de criterii secundare de eficacitate (decesul cauzat de toate cauzele sau spitalizarea pentru IC, decesul cauzat de toate cauzele sau spitalizarea din motive cardiovasculare, moartea din toate cauzele sau necesitatea de revascularizare) a depistat cele mai bune rezultate în grupul CABG [13]. Rezultatele a 10 ani de monitorizare în cadrul STICHES au arătat o creștere absolută a speranței de viață a pacienților după CABG cu 1,44 ani (7,73 versus 6,29 ani, respectiv). Rezultatele obținute reprezintă un argument convingător în favoarea implementării CABG la pacienții cu CI și DVS [16].

Studiul STICH a relevat o dependență evidentă a supraviețuirii pacienților de volumul de miocard viabil. Viabilitatea păstrată a demonstrat, în general, perspective mai bune de supraviețuire atât după CABG, cât și în timpul tratamentului conservativ, dar nu a constituit un indicator specific al beneficiilor potențiale ale revascularizării chirurgicale [11]. Evident, inconsistența datelor obținute se datorează numărului relativ mic de evenimente cardiovasculare din grupurile comparate și lipsei unei metodologii unificate pentru determinarea viabilității miocardului. În general, evaluarea viabilității poate fi considerată într-o clinică modernă drept un criteriu suplimentar pentru precizarea rezultatelor CABG la pacienții cu funcție de pompă a VS inițial redusă [17].

### **CABG versus medical therapy**

The results of several studies have shown the possibility of improving the long-term survival rate in patients with IC and LVD after surgical revascularization, compared to medical therapy [12, 13]. In 1994, Yusuf *et al.* have performed a cumulative analysis of the data from the seven largest studies at that time, comparing the effects of CABG and drug therapy on the survival rate in 10 years (n=2650). More than 50% of patients were diagnosed with a three-vessel coronary disease. In the CABG group, a positive effect on the survival rate and symptoms was registered, compared to the medical therapy: the mortality in 10 years being 26.4% and 30.5%, respectively (p=0.03). The absolute benefit of surgical revascularization was maximal in patients with LVD, whose mortality was almost two times lower [14].

It is worth mentioning that in the first revascularization studies, patients in the control group could not receive most of the modern medicine. Back then, the statins and blockers of the renin-angiotensin system were not available yet; other agents with proven beneficial prognostic effects, such as antiplatelet agents, beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists, were not routinely used. Of course, this particularity limits the possibility of extrapolating data to the current patient population with HF and LVD. However, according to evidence-based medicine, new, convincing data have recently emerged in the favor of CABG in LVD patients who received optimal drug therapy [15, 13].

In the STICH study, 1212 patients with IC and LVEF  $\leq 35\%$  (mean 27%) were randomized to CABG and optimal drug therapy. In 5 years, the incidence of deaths of any cause was not different in the compared groups. Meanwhile, the analysis of a number of secondary efficacy criteria (death of any cause or hospitalization for HF, death of any cause or hospitalization for cardiovascular reasons, death of any cause or need for revascularization) found the best results in the CABG group [13]. The 10-year STICHES follow-up showed an absolute increase of the patients' life expectancy after CABG by 1.44 years (7.73 versus 6.29 years, respectively). The obtained results are a convincing reason for the CABG implementation in patients with IC and LVD [16].

The STICH study revealed the obvious dependence of the patient survival on the viable myocardium volume. Preserved viability has generally shown a better survival rate after both CABG and conservative treatment, but did not represent a specific indicator of the potential benefits of surgical revascularization [11]. Obviously, the inconsistency of the obtained data is due to the relatively small number of cardiovascular events in the compared groups and the lack of a unified methodology for determining the viability of the myocardium. Overall, the viability assessment in a modern clinic can be considered as an additional criterion for predicting CABG outcomes in patients with initially reduced LV pump function [17].

### **CABG versus coronary artery stenting**

According to evidence-based medicine, the results of surgical revascularization and coronary artery stenting in IC and



### **CABG comparativ cu stentarea arterelor coronariene**

Conform medicinei bazate pe dovezi, rezultatele revascularizării chirurgicale și ale stentării arterelor coronariene la pacienții cu CI și DVS au fost comparate într-un număr mic de studii clinice randomizate și observaționale retrospective. Într-o meta-analiză a 19 studii, cu implicarea a 4766 de pacienți cu FEVS mai mică de 40%, care au suportat intervenții percutane, ratele de mortalitate spitalicească și anuale după stentare nu s-au deosebit de cele din studiile CABG [18]. Alt studiu nu a constatat vreo diferență semnificativă în supraviețuire la pacienții cu CI și DVS (FEVS mai mică de 35% pentru 446 de pacienți), după CABG și stentare timp de 36 de luni de urmărire (72% vs. 69%, respectiv) [19]. În studiul HEART, a fost efectuată stentare sau CABG la pacienții cu DVS ischemică și miocard viabil. După 4 ani, în grupurile comparate, nu s-a constatat vreo diferență în mortalitatea din toate cauzele, precum și în indicatorii calității vieții pacienților. În același timp, un studiu de 138 de pacienți nu a fost suficient de puternic pentru a evalua diferențele dintre grupuri cu privire la efectul asupra rezultatelor „solide” [20]. Avantajele CABG, comparativ cu stentarea arterelor coronariene la pacienții cu DVS, sunt identificate în studiile observaționale pe termen lung, cu număr mare de pacienți [21, 22]. În același timp, stentarea este o modalitate de îmbunătățire a calității vieții pacienților cu indicații anatomice adecvate.

Beneficiul CABG este cel mai vizibil la pacienții cu leziuni mai pronunțate și mai complexe ale stenozelor coronariene. Conform analizei subgrupului pacienților cu leziuni „stem” din studiul SYNTAX, avantajul rezultatelor CABG, comparativ cu stentarea, a fost evident la pacienții cu leziuni coronariene moderate sau severe, determinate conform scalei SYNTAX [23]. În studiul FREEDOM, efectul benefic al CABG asupra supraviețuirii a fost dovedit la pacienții cu diabet zaharat, care au frecvent boală arterială coronariană difuză [24]. De aceea, prezența diabetului zaharat la pacienții cu leziuni ale două sau mai multe artere coronariene (inclusiv, cu CI și FEVS redusă) este un argument puternic în favoarea CABG, decât stentarea [25].

### **Revascularizarea conform recomandărilor consensuale**

În primul rând, în recomandările europene pentru diagnosticarea și tratamentul IC, sunt prezentate indicațiile pentru VGC la pacienții cu IC [26]. În special, VGC este recomandată pacienților cu angină pectorală, la care revascularizarea miocardică este posibilă. În plus, indicațiile pentru VGC sunt aritmii ventriculare simptomatice sau anamnestice de stop cardiac cu resuscitare reușită. VGC ar trebui, de asemenea, să fie luată în considerare la pacienții cu IC și cu probabilitatea moderată sau pretestată de CI, și dovezi ale ischemiei la efectuarea testelor de stres neinvazive.

La pacienții cu CI stabilă, decizia de efectuare a revascularizării se bazează pe criterii angiografice și clinice, iar scopul revascularizării este îmbunătățirea prognosticului supraviețuirii și/sau al calității vieții [6]. Ambele obiective sunt, cu siguranță, relevante pentru pacienții cu DVS de etiologie ischemică. Este important să se țină cont de absența unui prag inferior al FEVS, atunci când se evaluează oportunitatea revascularizării.

LVD patients were compared in a small number of randomized and observational retrospective clinical trials. In a meta-analysis of 19 studies, involving 4766 patients with LVEF less than 40%, who underwent percutaneous interventions, hospital and annual mortality rates in patients with stents did not differ from those included in CABG studies [18]. Another study did not find any significant difference in the survival of patients with IC and LVD (LVEF less than 35% for 446 patients), after CABG and stenting, during a 36-months period of follow-up (72% vs. 69%, respectively) [19]. In the HEART study, stenting or CABG was performed in patients with ischemic LVD and viable myocardium. After 4 years, in the compared groups, there was no difference in mortality of any cause, as well as in the patients' life quality. At the same time, a study of 138 patients was not strong enough to assess the differences between groups regarding their effect on “solid” outcomes [20]. The advantages of CABG, compared to coronary artery stenting in LVD patients, are identified in long-term observational studies with a large number of patients [21, 22]. At the same time, stenting represents a way of improving the quality of life of patients with adequate anatomical indications.

The benefit of CABG is most noticeable in patients with more prominent and more complex lesions of coronary stenoses. According to the analysis of the subgroup of patients with “stem” lesions in the SYNTAX study, the advantage of CABG results, compared to stenting, was evident in patients with moderate or severe coronary lesions, determined with the SYNTAX scale [23]. In the FREEDOM study, the positive effect of CABG on the survival rate was demonstrated in the diabetic patients, who frequently present the diffuse coronary artery disease [24]. Therefore, the presence of diabetes in patients with lesions of two or more coronary arteries (including reduced IC and LVEF) is a strong argument in favor of CABG, rather than stenting [25].

### **Revascularization according to the consensus recommendations**

Firstly, European recommendations for the diagnosis and treatment of IC include indications for CVG in patients with HF [26]. Particularly, CVG is recommended for patients with angina pectoris, in whom myocardial revascularization is possible. Other indications for CVG are symptomatic ventricular arrhythmias or cardiac arrest history with successful resuscitation. CVG should also be considered in patients with HF and with moderate or high pre-tested IC risk and evidence of ischemia in non-invasive stress tests.

In patients with stable IC, the decision to perform revascularization is based on angiographic and clinical criteria, the purpose of revascularization being the improvement of the survival prognosis and/or quality of life [6]. Both objectives are, of course, relevant for patients with LVD of ischemic etiology. It is important to take into account the absence of a lower threshold for LVEF when assessing the possibility of revascularization. Moreover, the improvement of disease progression and prognosis after CABG is most pronounced in patients with ischemic LVD.

Mai mult, îmbunătățirea evoluției și prognosticului bolii după CABG este cea mai pronunțată la pacienții cu DVS ischemică.

La alegerea metodei optime de revascularizare este necesar să se țină cont nu doar de severitatea aterosclerozei arterelor coronariene subepicardice, dar și de starea canalului distal, precum și de fluxul sanguin colateral. DVS ischemică este, frecvent, însoțită de o leziune multivasculară, iar FEVS scade odată cu creșterea leziunii totale a vaselor coronariene [27]. În conformitate cu recomandările europene [6], CABG este indicată pentru pacienții cu stenoză a arterei coronare stângi, leziune trivasculară sau leziune bivasculară, incluzând artera descendentă anterioară, luând în considerație severitatea leziunii pe scala SYNTAX. În baza rezultatelor studiului STICH (care nu include pacienții cu leziuni stem și clase funcționale anginoase III-IV), CABG este recomandată pacienților cu IC și FEVS  $\leq 35\%$ , leziuni ale arterei descendente anterioare stângi sau leziuni multi-vasculare, pentru a reduce mortalitatea și spitalizările din cauze cardiovasculare [26]. DVS este un argument suplimentar puternic în favoarea efectuării unei intervenții chirurgicale de by-pass în prezența unor modificări corespunzătoare în anatomia vaselor coronariene și a simptomelor clinice, deoarece anume în categoria pacienților cu FEVS redusă se obțin cele mai convingătoare dovezi ale efectului benefic al revascularizării asupra supraviețuirii [5, 14, 28, 29].

Recomandările americane referitor la CABG indică, de asemenea, că prezența și severitatea DVS este unul dintre factorii clinici care influențează alegerea metodei optime de revascularizare. Potrivit autorilor, baza de date existente are anumite limitări, în special, la pacienții cu DVS severă, dar datele privind eficacitatea CABG sunt mai convingătoare, comparativ cu stentarea. Parametrii clinici, cum ar fi anatomia arterelor coronariene, prezența diabetului zaharat sau a bolii renale cronice, precum și opinia pacientului, sunt importanți în alegerea strategiei de management a pacienților cu IC și DVS, decizia finală este luată, în comun, de cardiologul intervenționist și de cardiochirurg [5].

În cazurile de scădere semnificativă a FEVS, decizia finală privind utilitatea CABG poate fi bazată pe evaluarea viabilității miocardului. În special, lipsa dovezilor convingătoare a ischemiei recurente, în asociere cu o porțiune mică de miocard viabil, este considerată un argument împotriva tratamentului chirurgical. În general, criteriile de selecție a pacienților pentru revascularizare, în funcție de starea de viabilitate a miocardului, nu au fost, deocamdată, definite clar din lipsă de probe și a unei metodologii coerente de cercetare. Trebuie menționat, de asemenea, că pacienții cu IC terminală ar putea fi candidați pentru un transplant de inimă.

#### **Criteriile de eficacitate a revascularizării**

Spre deosebire de studiile randomizate, în care efectul revascularizării este evaluat prin rezultate „solide”, în practica clinică, principalele criterii pentru eficacitatea intervenției sunt schimbările în funcția de pompă a inimii și calitatea vieții, determinate, în primul rând, de simptomele clinice. Creșterea FEVS, la rândul său, influențează favorabil evoluția și prognosticul bolii [30]. Datele celor mai multe studii indi-

Choosing the optimal revascularization method, it is necessary to take into account not only the severity of subepicardial coronary artery atherosclerosis, but also the distal channel state, as well as the collateral blood flow. Ischemic LVD is frequently accompanied by a multivessel lesion, and LVEF decreases with the concomitant increase of the total lesion area of coronary vessels [27]. According to European recommendations [6], CABG is indicated for patients with left coronary artery stenosis, three-vessel or two-vessel disease, including the anterior descending artery, taking into account the severity of the lesion on the SYNTAX scale. Based on the results of the STICH study (not including patients with stem lesions and III-IV angina functional classes), CABG is recommended for patients with CI and LVEF  $\leq 35\%$ , lesions of the left anterior descending artery or multi-vessel disease, in order to reduce mortality and hospitalizations for cardiovascular causes [26]. LVD is a strong additional indication in favor of the bypass surgery in the presence of appropriate changes in coronary artery anatomy and clinical symptoms, because it is the category of patients with reduced LVEF where the most convincing evidence of the beneficial effect of revascularization on the survival is obtained [5, 14, 28, 29].

The American recommendations on CABG also indicate that the presence and severity of LVD is one of the clinical factors that influence the choice of the optimal revascularization method. According to the authors, the existing database has some limitations, especially in patients with severe LVD, but the data on CABG efficacy are more reliable than the available information on cardiac stenting. Clinical parameters, such as the anatomy of coronary arteries, the presence of diabetes mellitus or chronic renal disease, as well as the patient's opinion, are important in choosing the management strategy of patients with IC and LVD, the final decision being taken by consensus of both the interventionist and the cardiac surgeon [5].

In cases of significant decrease in LVEF, the final decision on the utility of CABG may be based on the evaluation of myocardial viability. In particular, the lack of convincing evidence of recurrent ischemia in association with a small area of viable myocardium is considered an argument against surgical treatment. Overall, patient selection criteria for revascularization, depending on the state of myocardial viability, have not yet been clearly defined because of the lack of evidence and the lack of a coherent research methodology. It should also be mentioned that patients with terminal HF may be candidates for heart transplantation.

#### **Revascularization effectiveness criteria**

Unlike in the randomized trials, where the effect of revascularization is assessed by “solid” results, in clinical practice, the main criteria for the effectiveness of the intervention are the changes in the heart pump function and the quality of life, primarily determined by clinical symptoms. The increase in LVEF positively influences the evolution and prognosis of the disease [30]. The majority of studies have shown a positive ef-

că un efect pozitiv al revascularizării asupra funcției globale de pompă a inimii și a contractilității locale în zona șunturilor funcționale la pacienții cu FEVS mai mică de 40-30% [31, 32, 33]. Creșterea mai mare a FEVS a fost înregistrată după revascularizarea miocardică la pacienții cu indicii inițiali mai slabi ai fracției de ejeție a ventriculului stâng [34]. În același timp, la pacienții cu FEVS păstrată inițial, s-a observat o ușoară scădere a FEVS în perioada postoperatorie [35]. În studiul inițial al autorilor (n=111), mediana FEVS, la 6-12 luni de la CABG, a crescut de la 35% (IQR 30-39%) la 42% (IQR 35-45%), în medie – cu 18,9% (IQR 5,3-32,4%) [36]. Mai mult, în majoritatea cazurilor, creșterea fracției de ejeție a ventriculului stâng a început să fie observată nu imediat, dar de la sfârșitul primei luni după intervenție. Cu extinderea duratei de monitorizare postoperatorie, ameliorarea FEVS obținută în primul an de urmărire, ulterior nu mai crește, indicatorul FEVS ajungând, de obicei, la „platou” [37]. Evident, rămâne necesitatea studierii predictorilor dinamicii favorabile sau negative a FEVS la pacienții cu boală coronariană după CABG.

Un alt indicator sensibil al rezultatului intervenției de revascularizare este reducerea simptomelor clinice și îmbunătățirea calității vieții, asociate cu starea de sănătate a pacienților. Acest aspect la pacienții cu CI și DVS poate fi determinat nu numai de FEVS și de clasa funcțională IC conform clasificării NYHA, dar și de vârstă, sex și boli concomitente. Selectarea corectă a pacienților pentru revascularizarea chirurgicală ne permite să așteptăm o îmbunătățire a indicatorilor calității vieții după intervenție la marea majoritate a pacienților, iar această îmbunătățire este mai evidentă decât doar terapia medicamentoasă [38]. Stentarea arterelor coronariene are avantaje pe termen scurt după intervenție privind influențarea calității vieții, iar avantajele CABG devin aparente la 6-12 luni după intervenția chirurgicală.

## Concluzii

Actualmente, ateroscleroza coronariană este cea mai întâlnită cauză a scăderii FEVS și apariției IC. La pacienții cu DVS ischemică, revascularizarea chirurgicală poate oferi o îmbunătățire a funcției de pompă a inimii, cu condiția că există o cantitate suficientă de miocard viabil. Conform medicinei bazate pe dovezi, eficacitatea CABG la pacienții cu leziuni multi-vasculare ale patului coronarian și DVS a fost dovedită prin corectarea FEVS, îmbunătățirea evoluției bolii și prognosticului supraviețuirii, în comparație cu tratamentul medicamentos. Intervenția percutană este inferioară revascularizării chirurgicale în ceea ce privește efectul ei asupra punctelor finale „solide”, dar poate oferi o îmbunătățire a calității vieții pacienților cu DVS ischemică. Evaluarea viabilității miocardului poate avea o importanță suplimentară pentru decizia privind utilitatea CABG în prezența afectării coronariene multivasculare, care este asociată cu scăderea accentuată a FEVS.

## Declarația conflictului de interes

Nimic de declarat.

fect of the revascularization on the global heart pump function and local contractility in the functional shunt area of patients with LVEF less than 40-30% [31, 32, 33]. Higher LVEF increase was recorded after myocardial revascularization in patients with poorer initial indices of the left ventricular ejection fraction [34]. In the same time, in patients with initially preserved LVEF, a slight decrease in LVEF was observed in the postoperative period [35]. In the initial study of the authors (n=111), LVEF median 6-12 months after CABG increased from 35% (IQR 30-39%) to 42% (IQR 35-45%) on average – by 18.9% (IQR 5.3-32.4%) [36]. Moreover, in most cases, the increase in LVEF was noticed not immediately, but at the end of the first month after the surgery has been performed. With the extension of the postoperative monitoring period, the LVEF improvement achieved in the first follow-up year does not increase, the LVEF indicator usually reaching “plateau” [37]. Obviously, it is still necessary to study the predictors of positive or negative dynamics of LVEF in patients with coronary artery disease after CABG.

Another sensitive indicator of the revascularization outcome is the reduction of clinical symptoms and the improvement of the quality of life associated with the patients' health. This aspect of the patients with IC and LVD can be determined not only by LVEF and HF functional class according to NYHA classification, but also by age, gender and comorbidities. The appropriate selection of patients for surgical revascularization allows us to expect an improvement in post-interventional life quality indicators in the great majority of patients, and this improvement is more evident than that based on medication solely [38]. Coronary artery stenting has a greater positive influence on the quality of life shortly after the intervention, while the CABG has rather a long-term benefit, which is apparent 6-12 months after surgery.

## Conclusions

Coronary atherosclerosis is, at this moment, the most common cause of LVEF decrease and HF onset. Surgical revascularization may improve the heart pump function, with the condition that there is a sufficient amount of viable myocardium, in patients with ischemic LVD. According to evidence-based medicine, the efficacy of CABG surgery in patients with multi-vascular lesions of the coronary bed and LVD has been shown by LVEF correction, progression and prognosis improvement, compared to medical treatment. Percutaneous intervention is inferior to surgical revascularization in terms of its effect on “solid” outcomes, but can provide an improvement in the quality of life of patients with ischemic LVD. The assessment of myocardial viability may give additional information on the utility of CABG in the presence of multivasculare coronary heart disease, which is associated with a severe LVEF decrease.

## Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.



## Contribuția autorilor

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Toți autorii au citit și au acceptat versiunea finală a articolului.

## Referințe / references

- Lloyd-Jones D. The risk of congestive heart failure: sobering lessons from the Framingham heart study. *Current Cardiology Reports*, 2001; 3 (3): 184-190.
- Felker G., Thompson R., Hare J. *et al.* Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2000; 342 (15): 1077-1084.
- Oldham H., Kong I., Bartel A. *et al.* Risk factors in coronary artery bypass surgery. *Arch. Surg.*, 1972; 86: 525.
- Topkara V., Cheema F., Kesavaramanujam S. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation*, 2005; 112: 344-350.
- Hillis L., Smith P., Anderson J. *et al.* ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 2011; 58 (24): 1-90.
- Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A. *et al.* 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal*, 2018; 1-96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Pyka Ł., Hawranek M., Gašior M. Revascularization in ischemic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The impact of complete revascularization. *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.*, 2017; 14 (1): 37-42.
- Doshi D., Ben-Yehuda O., Bonafede M. *et al.* Underutilization of coronary artery disease testing among patients hospitalized with new-onset heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2016; 68: 450-458.
- Burch G., Giles T., Colcolough H. Ischemic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 1970; 79: 291-292.
- Ferrari R., La Canno G., Giubbini R. *et al.* Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1992; 6: 287-297.
- Bonow R., Maurer G., Lee K. *et al.* STICH Trial investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 1617-1625.
- Filsoufi F., Jouan J., Chilkwe J. *et al.* Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass graft surgery in patient with ejection fraction less than 20%. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2008; 101 (9): 547-556.
- Velazquez E., Lee K., Deja M. *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 1607-1616.
- Yusuf S., Zucker D., Passamani E. *et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the coronary artery bypass graft surgery trialists collaboration. *Lancet*, 1994; 344 (8922): 563-570.
- Reibis R., Salzwedel A., Bonaventura K., Völler H., Wegscheider K. Improvement of left ventricular ejection fraction in revascularized postmyocardial infarction patients: indication for statistical fallacy. *BMC Res. Notes.*, 2017; 10 (1): 244.
- Velazquez E., Lee K., Jones R. *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 374 (16): 1511-20.
- Allman K., Shaw L., Hachamovitch R., Udelson J. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *JACC*, 2002; 39 (7): 1151-1158.
- Kunadian V., Pugh A., Zaman A., Qui W. Percutaneous coronary intervention among patients with left ventricular systolic dysfunction: a review and meta-analysis of 19 clinical studies. *Coron. Artery Dis.*, 2012; 23 (7): 469-479.
- Sedlis S., Ramanathan K., Morrison D. *et al.* Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcome with bypass (the AWESOME randomized trial and registry). *Am. J. Cardiol.*, 2004; 94: 118-120.
- Cleland J., Calvert M., Freemantle N. *et al.* The Heart Failure Revascularization Trial (HEART). *Eur. J. Heart Fail.*, 2011; 13 (2): 227-233.
- Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z., Blecker S., Hannan E. Revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction: everolimus-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 2016; 133 (22): 2132-40.
- Iribarne A., DiScipio A., Leavitt B. *et al.*, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparative effectiveness of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in a real-world Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trial population. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2018; 156 (4): 1410-1421.
- Head S., Davierwala P., Serruys P., Redwood S., Colombo A., Mack M., Morice M., Holmes D. Jr, Feldman T., Stähle E., Underwood P., Dawkins K., Kappetein A., Mohr F. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 2821-2830.
- Farkouh M., Domanski M., Sleeper L., Siami F., Dangas G., Mack M. *et al.*, FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 367: 2375-2384.
- Nagendran J., Bozso S., Norris C. *et al.* Coronary artery bypass surgery improves outcomes in patients with diabetes and left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71: 819-827.

## Authors` contribution

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



26. Ponikowski P, Voors A, Anker S. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 2016; 37: 2129-2200.
27. Bokeria L, Rabotnikov V, Buziashvili Iu. Ishemicheskaya bolezni' serdtsa u bol'nykh s nizkoy sokratitel'noy sposobnost'yu miokarda levogo zheludochka (diagnostika, taktika, lecheniya). *Izdatel'stvo NTSSSKH im. A.N. Bakuleva*, 2001; 126. [Article in Russian]
28. Hawranek M, Zembala M, Gasior M, Hrapkowicz T, Pyka Ł, Cieśła D, Zembala M. Comparison of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention in patients with heart failure with reduced ejection fraction and multivessel coronary artery disease. *Oncotarget*, 2018; 9 (30): 21201-21210.
29. Peng D, Liu J. Improvement of LVEF in patients with HFrEF with coronary heart disease after revascularization – a real-world study. *J. Interv. Cardiol.*, 2018; 31 (6): 731-736.
30. Kalogeropoulos A, Fonarow G, Georgiopoulou V. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.*, doi:10.1001/jamacardio.2016.1356.
31. Adachi Y, Sakakura K, Wada H, Funayama H, Umemoto T, Fujita H, Momomura S. Determinants of left ventricular systolic function improvement following coronary artery revascularization in heart failure patients with reduced ejection fraction. *Int. Heart J.*, 2016; 57 (5): 565-72.
32. Sohn G, Yang J, Choi S, Song Y, Hahn J, Choi J, Gwon H, Lee S. Long-term outcomes of complete versus incomplete revascularization for patients with multivessel coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction in drug-eluting stent era. *J. Korean Med. Sci.*, 2014; 29 (11): 1501-6.
33. Todurov B, Shevchenko V, Zelenchuk O. *et al.* The immediate results of coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction of left ventricle. *Polish Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2011; 8: 24-25.
34. Haxhibeqiri-Karabdic I, Hasanovic A, Kabil E, Straus S. Improvement of ejection fraction after coronary artery bypass grafting surgery in patients with impaired left ventricular function. *Med. Arh.*, 2014; 68 (5): 332-334.
35. Koene R, Kealhofer J, Adabag S, Vakil K, Florea V. Effect of coronary artery bypass graft surgery on left ventricular systolic function. *J. Thorac. Dis.*, 2017; 9 (2): 262-270.
36. Ivanyuk N, Zharinov O, Mikhalev K, Yepanchintseva O, Todurov B. Izmeneniya fraktsii vybroza levogo zheludochka u patsiyentov s ishemicheskoy kardiomiopatiyey posle aortokoronarnogo shuntirovaniya. *Ukrainskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016; 4: 45-54. [Article in Russian]
37. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E. *et al.* Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (6): 591-601.
38. Mark D, Knight J, Velazquez E. *et al.* Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2014; 161 (6): 392-399.

ARTICOL SPECIAL

## Hipotermia incidentală perioperatorie în chirurgia pediatrică non cardiacă: prevalență, factori de risc, consecințe, management, prevenire

Natalia Belii<sup>1\*</sup>

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

Data recepționării manuscrisului: 28.11.2018

Data acceptării spre publicare: 11.03.2019

### Autor corespondent:

Natalia Belii, dr. șt. med., asistent universitar  
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com

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

Paradoxal, dar ghiduri, recomandări practice sau normative ale managementului termic perioperator al pacientului pediatric, deocamdată, nu există.

### Ipoteza de cercetare

Publicațiile care abordează managementul termic perioperator al pacientului pediatric, în particular, evitarea hipotermiei incidentale intraoperatorii, ar fi suficiente pentru formularea unor recomandări practice sistematizate.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul însumează o sinteză a articolelor recent publicate referitoare la managementul termic perioperator în practica pediatrică.

### Rezumat

**Introducere.** Hipotermia (temperatura centrală <36,0°C) incidentală perioperatorie (HIP) este un risc asociat intervenției chirurgicale, cu o prevalență cuprinsă între 4,2% și 60%. Responsabilitatea prevenirii acestei complicații ține de întreaga echipă, care are în grijă pacientul în perioada perioperatorie. Din cauza capacității termoreglatorii mai puțin eficiente, populația chirurgicală cu vârste extreme (copilul și vârstnicul) este susceptibilă în mod deosebit acestui risc. HIP are efecte

SPECIAL ARTICLE

## Perioperative incidental hypothermia in paediatric non cardiac surgery: incidence, risk factors, consequences, management and prevention

Natalia Belii<sup>1\*</sup>

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

Manuscript received on: 28.11.2018

Accepted for publication on: 11.03.2019

### Correspondent author:

Natalia Belii, PhD, assistant professor  
Chair of anaesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy  
165, Stefan cel Mare si Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: natalia.belii.med@gmail.com

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

Interestingly, but there exist no guides, practical recommendations or norms of perioperative thermic management of paediatric patient.

### Research hypothesis

Literature reviews on perioperative thermic management of the paediatric patient, especially on preventing intraoperative unplanned hypothermia, could be sufficient to summarise tendencies and synthesize certain clinical recommendations.

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

The article summarizes certain recommendations synthesized from recent textbooks and study reports on perioperative thermic management in paediatric practice.

### Abstract

**Introduction.** Perioperative inadvertent hypothermia (PIH) (central temperature <36.0°C) is a risk associated with surgery with an incidence between 4.2% and 60%. Prevention of this complication is the responsibility of the entire team that takes care of the patient during the perioperative period. Due to less efficient thermoregulation capacity, surgical patients with extreme ages (child and elderly patients) are especially vulnerable of this risk. PIH has multiple physio-pathological

fiziopatologice multiple: inducerea coagulopatiilor și, în consecință, a necesității de transfuzie, încetinirea metabolizării medicamentelor, creșterea prevalenței infecției de plagă operatorie și este asociată cu durate sporite de spitalizare. Deocamdată, nu există vreun ghid sau recomandare practică, care ar aborda managementul termic și prevenirea HIP la pacientul pediatric.

**Material și metode.** A fost dată o căutare în *PubMed*, inclusiv, în datele bibliografice ale articolelor accesate. Totodată, s-au efectuat căutări pe paginile electronice ale Societăților Franceze, Canadiene, Americane, Australiene de Anesteziologie pentru ghiduri și protocoale de prevenire a hipotermiei incidentale perioperatorii la pacientul pediatric. Au fost căutate surse din ultimii 10 ani în limba engleză, cu următoarele cuvinte cheie: „*perioperative hypothermia in children*”, „*preventing perioperative hypothermia in children guidelines*”, „*unplanned hypothermia in children*”, „*incidental hypothermia in children*”.

**Rezultate.** Au fost detectate 90 de publicații, dintre care, 5 articole, 16 reviste a literaturii și 2 ghiduri de prevenire a hipotermiei incidentale intraoperatorii, toate însă, referitoare la pacientul adult. Despre pacientul pediatric, nu au fost găsite ghiduri sau recomandări pentru prevenirea hipotermiei perioperatorii, însă motoarele de căutare au identificat studii episodice despre prevalența, factorii de risc, metodele de monitorizare, importanța preîncălzirii și consecințele hipotermiei la pacientul pediatric. Informația găsită a fost analizată și sintetizată în prezentul articol.

**Concluzii.** Elaborarea unui ghid sau recomandări practice referitoare la managementul hipotermiei incidentale perioperatorii, cu recomandări consensuale clare, fundamentate pe evidențe științifice, este de o necesitate stringentă. De asemenea, se cer studii de evaluare a impactului prevenirii hipotermiei incidentale perioperatorii asupra morbidității perioperatorii precoce și tardive în chirurgia pediatrică non-cardiacă.

**Cuvinte cheie:** hipotermie incidentală perioperatorie, preîncălzire, termoreglare, populație chirurgicală pediatrică.

## Introducere

În general, sala de operație nu este considerată a fi un mediu extremal. Însă, în anumite circumstanțe, ea poate căpăta această caracteristică. Pacienții chirurgicali se plâng, adesea, de frigul din sala de operație. Temperatura ambientală este factorul critic ce influențează pierderea de căldură, iar diferența de temperatură determină amploarea fenomenului. Însă, temperatura ambientală care ar menține confortul pacientului este caracterizată de către personalul medical al sălii de operație ca „deranjantă”. Cei mai vulnerabili sunt medicii chirurghi și asistenta medicală instrumentară, ei purtând echipament adițional – halate și mănuși sterile, care sunt impermeabile atât pentru lichide, cât și pentru cedarea căldurii [1, 2].

Orice pacient, beneficiar al intervenției chirurgicale, este supus riscului de hipotermie incidentală [3]. Populația chirurgicală pediatrică, în special, nou născuții și copiii până la vârsta de 1 an, sunt în grupul de risc major pentru hipotermia intraanestezică [4]. Prevalența hipotermiei intraanestezice in-

effects: induce coagulopathies and, by this, rises transfusion requirements, prolongs duration of drug's metabolism, multiplies the incidence of postsurgical infection, prolongs duration of hospitalization etc. For now, it does not exist a guide or practical recommendation that could assist the specialist in practical approach of PIH prevention in paediatric patient.

**Material and methods.** It was performed a search in PubMed, inclusive in references of the found articles. In the same time, it was performed a search on electronic pages of French, Canadian, American and Australian Societies of Anaesthesiology for perioperative hypothermia prevention in children guidelines and protocols. There were used the following key words: „*perioperative hypothermia in children*”, „*preventing perioperative hypothermia in children guidelines*”, „*unplanned hypothermia in children*”.

**Results.** It was detected 90 citations: 5 clinical trials, 16 literature reviews and 2 hypothermia prevention in adult patient guidelines. Regarding paediatric patient, there were not found clinical practice guidelines for perioperative hypothermia prevention, but searching browsers offered results of episodic studies reporting PIH in children incidence, some risk factors that make paediatric patients especially susceptible, methods of temperature monitoring, the importance of prewarming, hypothermia consequences in children. All the results were analysed and synthetized in the present literature review.

**Conclusions.** At the moment there exists a stringent necessity to elaborate a guideline or practical recommendations regarding PIH, with clear consensual statements, evidence based. Also, further evidence is needed to determine the impact of hypothermia prevention on early and tardive perioperative morbidity in pediatric non-cardiac surgery.

**Key words:** inadvertent intraanesthetic hypothermia, prewarming, thermoregulation, paediatric surgical population.

## Introduction

Usually, the operating room is not considered an extremal environment. Anyway, in some circumstances it can gain such a characteristic. Surgical patients frequently complain of cold temperature in the operating room. Ambient temperature is the critical factor that influences heat loss and the temperature difference determines the magnitude of phenomena. Most operating room staff find the ambient temperatures required for maintaining normothermia as “uncomfortably” warm. The most vulnerable are surgeons and surgical nurse because they must wear special equipment – sterile gloves and gowns – which are waterproof, exchanging air poorly and, in consequence, prevents dissipation of body heat [1, 2].

Every patient benefiting from surgical treatment is exposed to risk of hypothermia [3]. Paediatric surgical population, especially neonates and infants under 1 year old are in the group of special risk of intraanesthetic hypothermia [4]. Accidental intraanesthetic hypothermia rates are variable: in

cidentale este variabilă: la adulți – de la 20% [5, 7] la 52% [6], la copii – de la 4,2% la 60% [8].

Hipotermia (<36,0°C) triplează riscul de infecție a plăgii postoperatorii și alterează hemostaza, diminuează perfuzia tisulară, inhibă funcția plachetară, deprimă imunitatea (se reduce activitatea celulelor *Natural Killer*). De asemenea, hipotermia încetinește metabolismul medicamentelor de două ori pentru fiecare 10°C de reducere a temperaturii corporale [2, 9]. În pofida la toate efectele adverse cunoscute ale hipotermiei incidentale perioperatorii (HIP), deocamdată, nu există vreun ghid sau recomandare practică, care ar aborda managementul termic și prevenirea ei la pacientul pediatric. Respectiv, scopul articolului dat a fost căutarea și sistematizarea informației, referitoare la prevenirea HIP la pacientul pediatric.

### Material și metode

A fost dată o căutare în *PubMed*, inclusiv, pe paginile site-urilor oficiale ale Societăților Franceze, Canadiene, Americane, Australiene de Anesteziologie pentru identificarea ghidurilor și protocoalelor de prevenire a HIP la pacientul pediatric. Au fost selectate surse publicate în ultimii 10 ani în limba engleză, cu aplicarea următoarelor cuvinte cheie: „*perioperative hypothermia in children*”, „*preventing perioperative hypothermia in children guidelines*”, „*unplanned hypothermia in children*”. De asemenea, a fost studiată și bibliografia publicațiilor selectate, pentru a extinde aria de căutare a informației relevante scopului propus.

Din rândul publicațiilor identificate de motoarele de căutare, a fost efectuată o selecție în materie de corespondere a titlului și rezumatului cu itemul de căutare, disponibilitatea textului integral și existența, în conținut, a recomandărilor clinice referitoare la prevenirea HIP la pacientul pediatric. Parametrii căutați în mod special au fost: factorii de risc pentru HIP, fundamentarea deciziei în alegerea metodelor de monitorizare și de menținere a temperaturii corporale, în funcție de circumstanțe, valorile termice, precauții și atenționări speciale.

### Rezultate

Au fost detectate 90 de publicații, dintre care: 5 studii clinice, 16 reviste de literatură și 2 ghiduri de prevenire a HIP la pacientul adult [10, 11]. Din păcate, pentru pacientul pediatric nu au fost găsite recomandări oficiale pentru prevenirea hipotermiei perioperatorii. Motoarele de căutare au identificat studii episodice despre prevalența, factorii de risc, metodele de monitorizare a temperaturii, importanța preîncălzirii, consecințele hipotermiei pacientului pediatric și reducerea prevalenței HIP la copii după implementarea unor proceduri operaționale standardizate. De asemenea, au fost găsite și protocoale separate pentru managementul hipertermiei maligne. Rezultatele obținute au fost analizate și sintetizate. Bibliografia finală este fundamentată pe 40 de referințe.

### Repere de biofizică

Transferul de căldură de la pacient către mediu are loc prin 4 mecanisme de bază [2, 3, 9]:

- *conducție (3%)* – transferul de căldură între obiectele aflate în contact direct. Pierderile depind de diferența

adults – from 20% [5, 7] to 52% [6], in children – from 4.2 to 60% [8].

Hypothermia (<36.0°C) can threefold increase in the frequency of surgical site infections and alter coagulation cascade, reduce tissue perfusion, inhibits thrombocyte's function and causes immunosuppression (via *Natural Killer* cells reduced activity). Also, hypothermia reduces twice metabolism of drugs for every 10°C reduced body temperature [2, 9]. In spite of all known consequences of perioperative incidental hypothermia (PIH), for the moment, there exist no guides or practical recommendations on thermic management or PIH prevention in paediatric patient. Respectively, the goal of the present article was to search and systematise the information regarding PIH prevention in paediatric patient.

### Material and methods

It was performed a search in *PubMed* and on electronic pages of French, Canadian, American and Australian Societies of Anaesthesiology for PIH prevention in children guidelines and protocols. There were selected scientific publications in English over the last 10 years. There were used the following key words: „*perioperative hypothermia in children*”, „*preventing perioperative hypothermia in children guidelines*”, „*unplanned hypothermia in children*”. Also, it was studied, including a search by hand, the list of references of the selected articles, in an effort to extend the search area of the needed information.

From the literature identified by searching browsers, it was made a further selection, based on title and abstract correspondence to the searched items, full text availability and clear statement, in the content, of clinical recommendations regarding PIH prevention in paediatric patient. The searched parameters were: risk factors for the occurrence of PIH, clinical judgement in choosing monitoring and patient normothermia maintenance methods, according to clinical situation, the values range in maintaining temperature, special concerns and recommendations.

### Results

It was detected 90 citations, of which: 5 clinical trials, 16 literature reviews and 2 PIH prevention in adult patient guidelines [10, 11]. Unfortunately, regarding paediatric patient, there were not found clinical practice guidelines for PIH prevention. Searching browsers offered results of episodic studies reporting PIH incidence in children, some risk factors that make paediatric patients especially susceptible, methods of temperature monitoring, the importance of pre-warming, hypothermia consequences in children, reduced PIH incidence after implementation of local institutional protocols for hypothermia prevention. Also, there were found separated protocols for malignant hyperthermia. All the results were analysed and synthesized. The final bibliography is based on 40 citations.

### Biophysical milestones

The heat transfers from the patient to the ambience occur through 4 basic mechanisms [2, 3, 9]:



dintre temperaturile obiectelor și suprafața lor de contact.

- *evaporare (24%)* – căldura care este pierdută prin evaporarea latentă a apei sau a oricărui alt lichid de pe suprafața corpului – transpirația de pe piele, evaporarea din plaga chirurgicală deschisă, suprafața mucoaselor. Cu atenționare la mucoase, pierderile de căldură pot atinge o cotă de peste 30% în cazul copilului ventilat cu aer uscat. Evaporarea devine principalul mecanism atunci când temperatura mediului extern depășește 37°C. De la acest prag, disiparea căldurii prin radiație nu este suficientă.
- *convecție (34%)* – pierderea căldurii de la un corp spre molecule aflate în mișcare (aer, lichid), prin curenții de aer. Cantitatea de căldură pierdută este proporțională cu temperatura aerului ambiant și cu viteza cu care se mișcă acesta.
- *radiație (39%)* – pierdere de căldură între obiectele care nu se află în contact direct, de ex., între copil și pereții reci ai sălii de operație (sau orice alt obiect din sală), geamul deschis, pereții mai reci ai incubatorului.

#### **Fiziologia termoreglării pacientului pediatric**

Termoreglarea este o adevărată provocare pentru ființa umană, în special, pentru pacientul pediatric. Există diferențe semnificative între termoreglarea copilului cu vârsta mai mică de 1 an, a copilului de vârstă fragedă și a adolescentului – toți cei enumerați fiind pacienți potențiali ai anesteziei și terapiei intensive pediatrice.

Vulnerabilitatea termică a nou-născuților rezidă în particularitățile lor anatomice și fiziologice: (1) capul proporțional mai mare, adesea, cu o circumferință ce o depășește pe cea a toracelui; (2) raportul crescut dintre suprafața pielii și masa corporală: ≈1 la nou-născut, comparativ cu 0,4 la adult, cauză din care, cea mai mare parte de căldură se pierde prin radiație; (3) pierderi reduse prin mecanismul de evaporare, comparativ cu adultul, datorită conținutului redus în keratină al dermei; (4) pierderi în proporție mai mare prin conducție din cauza unui strat mai subțire de țesut adipos subcutanat izolant [2].

Termogeneza fără producere de frison se datorează metabolismului țesutului adipos brun, care constituie circa 2-6% din greutatea corpului unui nou-născut la termen, acesta păstrându-se până la vârsta de circa 5 luni [2], după alte surse – până la 2 ani [9]. Țesutul este numit „brun” datorită caracteristicii cromatice pe care o capătă la colorarea numeroaselor mitocondrii din citoplasmă. Acestea au capacitatea de a decupla fosforilarea oxidativă și a genera căldură prin producerea de ATP, dar și prin recrutarea de flux sanguin adițional (până la 25% din debitul cardiac), vascularizația fiind mai bogată – fiecărui adipocit aparte revenindu-i câte un capilar – prin această manevră transferând direct căldură în circulație. Anatomic, țesutul adipos brun este concentrat în aria interscapulară, axile, mediastin și retroperitoneul paranefric. Astfel, în condiții normale, copilul mai mic de un 1 an, poate să-și dubleze, la necesitate, rata metabolismului bazal. Această capacitate se deprimă semnificativ intraanestezic [2], indiferent dacă sunt utilizate anestezice inhalatorii sau intravenoase [9].

Din cauza imaturității sistemului musculoscheletal și a ma-

- *conduction (3%)* – heat loss between objects that are in direct contact. The amount of heat loss depends on temperature gradient and surface of contact areas.
- *evaporation (24%)* – heat loss by slow evaporation of water or some any other liquid evaporating on the body surface – sweating on the skin, evaporation on the surgical wound, from mucosal surfaces. Regarding mucosal surfaces, heat loss can reach more than 30% in a child ventilated with dry air. Evaporation becomes the main mechanism when the ambient temperature exceeds 37°C. From this point, the radiation mechanism becomes insufficient.
- *convection (34%)* – heat loss from a body to moving molecules (air, liquid), via air currents, the extent of heat loss is proportional to the air temperature and speed of movement.
- *radiation (39%)* – heat loss between the objects that are not in direct contact, e.g., between the child and cool wall (or any other object from operating room), opened window, colder wall of incubator.

#### **Physiology of paediatric patient's thermoregulation**

Thermoregulation is a real challenge for human beings, especially for paediatric patient. There exist differences between thermoregulation of a child under 1-year-old, toddler and teenager – all of them being potential patients of paediatric anaesthesia or intensive care unit.

Thermic vulnerability of neonates lies in anatomical and physiological differences with the adult [2]: (1) a proportional bigger head, frequently with a circumference exceeding that of chest; (2) a high skin surface area to body mass rate: ≈1 in neonate, in comparison with 0.4 in adult, and, with this, the most part of heat loss by radiation; (3) reduced heat loss by evaporation in comparison with adults, due to reduced keratin layer in derma; (4) more heat loss via conduction due to thinner layer of subcutaneous insulating tissue [2].

Non-shivering thermogenesis is a metabolic process that occurs in brown fat which constitutes 2-6% of term neonate body mass, maintaining up to about 5 months [2], according to other sources – up to 2 years old [9]. The fat tissue is called “brown” due to chromatic characteristic gained after colouring of numerous mitochondria in the cell's cytoplasm. They have propriety to uncouple oxidative phosphorylation and generate heat over ATP production. Moreover, they recruit additional local blood flow (up to 25% of cardiac output), being preferentially vascularized – every single adipocyte receives a capillary – thus directly transferring heat to the circulation. Anatomically, the so called “brown” fat tissue is concentrated in the area between the scapulae, the axillae, the mediastinum, and the perinephric retroperitoneum. So, in usual conditions, children under 1 year old can double their basal metabolic rate, capacity that is significantly reduced under anaesthesia [2], with no difference either inhalational or intravenous anaesthesia is practiced [9].

Because of the musculoskeletal system immaturity and its relatively small mass, shivering thermogenesis does not contribute significantly to preservation of body heat in the

sei lui reduse, termogeneza cu producere de frison nu contribuie semnificativ la menținerea normotermiei la nou-născut [2] și la copilul mai mic de 1 an [9]. Copiii de vârstă fragedă frisează între 35,0°C și 35,3°C, dar efectul este neglijabil pentru a menține temperatura centrală [9]. Intraanestezic, mecanismul termogenezei prin frison este abolit.

### **Efectele anesteziei asupra termoreglării**

Comparativ cu pacientul adult, transferul de căldură la copii are loc, preponderent, prin conducție și radiație, din cauza cantității reduse de țesut adipos subcutanat cu proprietăți izolante și a unui raport crescut dintre suprafața și volumul corpului. Intraanestezic, producerea de căldură prin metabolism bazal se reduce cu 20-30%, fapt valabil pentru întreg spectrul de vârste. Adicional, nou născuții intubați orotraheal pierd capacitatea de a genera căldură prin efortul respirator. De asemenea, are loc inhibiția termoreglării centrale, cu întârzierea vasoconstricției ca răspuns la reducerea temperaturii centrale, iar mecanismele de sporire a termogenezei cu și fără frison sunt abolite.

Pentru nou născut, hipotermia este un stres major cu eliberare de noradrenalină, creșterea consumului de oxigen și de substrat nutritiv. Activarea, pe această cale, a sistemului nervos simpatic, duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare, creșterea șuntului dreapta-stânga, reducerea perfuziei periferice și livrării oxigenului, acidoză. Se afectează farmacocinetica și farmacodinamica medicamentelor administrate, în special, a miorelaxanților și anestezielor inhalatorii. Călea fiziopatologică finală a hipotermiei și consumului crescut de oxigen este acidoza metabolică și disfuncția de organ.

Anestezia generală afectează termogeneza prin redistribuirea „căldurii centrale” spre periferie, prin vasodilatate [2, 9]. De asemenea, se reduce cu 30% producerea de energie prin metabolismul bazal, se inhibă termoreglarea centrală. Intervențiile de lungă durată impun o expunere prelungită a corpului la un mediu mai rece. Mai mult, soluțiile perfuzate intravenos, fluxul de aer proaspăt cu care este ventilat copilul și instrumentele chirurgicale cu care se realizează intervenția, sunt mult mai reci decât temperatura corpului acestuia [2]. Unicele răspunsuri termoreglatorii funcționale intraanestezic sunt vasoconstricția și termogeneza fără frison. Capacitatea vasoconstrictorie este similară la pacientul în stare de veghe și în timpul anesteziei generale, cu remarcă că intraanestezic, pragul pentru vasoconstricție este redus [9].

Deși în timpul anesteziei locale se păstrează termoreglarea centrală, sensibilitatea termică (la rece, cald) în ariile anesteziate este abolită, din care cauză fluxul sanguin se redistribuie prin vasodilatate [9].

### **Consecințele hipotermiei**

Valorile temperaturii centrale de 36-38°C sunt considerate, convențional, normotermie. În condiții obișnuite de mediu, temperatura centrală a adultului variază între 36,5-37,5°C, a nou-născutului – între 36,5-37,7°C.

Hipotermia este definită ca temperatura centrală sub 36,0°C și poate avea trei grade: incipientă (36,0-33,9°C), moderată (33,8-32,2°C) și severă (sub 32,2°C). De menționat că semnele și simptomele hipotermiei – frisonul, piloerecția și

neonate [2] or child under 1 year old [9]. Toddlers are shivering between 35.0°C and 35.3°C; but the effect is neglectable for central temperature maintenance [9]. Anyway, shivering thermogenesis is shut down under anaesthesia.

### **Effects of anaesthesia on the thermoregulation**

In comparison with adults, in children heat loss takes place, preponderantly through conduction and radiation mechanisms, due to reduced isolating subcutaneous fat tissue and a high skin surface to body mass rate. Heat production due to basal metabolic rate is reduced 20-30% under anaesthesia, for all patient's ages. The intubated neonates lose their capacity to generate heat via respiratory effort. Also, central thermoregulation is inhibited, with a delayed vasoconstriction response to central temperature lowering, with significantly depressed mechanisms of thermogenesis: with and without shivering.

For a neonate, hypothermia represents a major stress with noradrenaline release, raised oxygen and nutritive substrate consumption. Activated by this pathway sympathetic nervous system leads to increase of pulmonary vascular resistance, increasing right to left shunts, reduced peripheral perfusion and oxygen delivery, acidosis. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the administered drugs are affected, especially neuromuscular blocking agents and inhalational volatile anaesthetics. The final common pathway of hypothermia and increased oxygen consumption is metabolic acidosis and organ dysfunction.

General anaesthesia affects thermogenesis due to redistribution to the periphery of the "central heat" via vasodilatation [2, 9], reducing with 30% heat production due to basal metabolic rate, central thermoregulation inhibition. Long surgical interventions imply prolonged exposing of the body to colder ambient temperatures. Also, intravenous infusion solutions, fresh gas flow used for intraanesthetic ventilation and surgical instruments used by surgeons are much colder than the child's body temperature [2]. The only thermoregulatory responses that are functional under anaesthesia are vasoconstriction and non-shivering thermogenesis. Vasoconstriction capacity is similar in the awake and anaesthetised patient, but the threshold for vasoconstriction is reduced [9].

Although under loco-regional anaesthesia central thermoregulation is preserved, areas that are anaesthetised cannot sense temperature (cold, warm) and that's why have inappropriate redistribution of blood flow via vasodilatation [9].

### **Consequences of hypothermia**

Central temperature between 36-38°C are considered, by convention, as normothermia. In condition of ambient normality, adult's core temperature varies between 36.5-37.5°C, neonate's – between 36.5-37.7°C. Hypothermia is defined as core temperature below 36.0°C and can be mild (33.9-36.0°C), moderate (33.8-32.2°C) or severe <32.2°C). Such signs and symptoms like shivering, piloerection and peripheral vasoconstriction can be found in the presence of a normal body temperature.

Normothermia maintenance in paediatric patients for non-cardiac surgery is a real challenge. Study in adult patients

vasoconstricția periferică pot fi constatate și în prezența unei temperaturi normale a corpului.

Menținerea normotermiei pacientului pediatric în chirurgia non-cardiacă este o adevărată provocare. Studiile pe pacienții adulți aduc dovezi clare că chiar și o hipotermie intraanestezică moderată se asociază cu rezultate adverse postoperatorii. Mai multe studii de referință, care au urmărit diverse tipuri de intervenții – „necontaminate” (hernioplastie) [12] și „contaminate” (chirurgia colorectală) [13], au demonstrat asocierea hipotermiei intraanestezice cu prevalențe crescute ale infecției plăgii postoperatorii [14]. Alte consecințe: prelungirea duratei de metabolizare a medicamentelor [3], risc crescut de evenimente adverse cardiace postoperatorii [7, 15], disconfort termic [3], hipoglicemie [7], acidoză [7], coagulopatii și necesitate crescută de transfuzii [7, 16-18], durate totale de spitalizare mai mari [13, 15, 19], durate sporite de aflare pe terapie intensivă [19]. Prin urmare, HIP este o problemă multidisciplinară.

Cu referire la pacientul pediatric, studiile sunt epizodice, inclusiv, din motivele etice ale randomizării „cu hipotermie” și „fără hipotermie/încălziți”. Astfel, studiul observațional al lui Pearce B. și coaut. (2010), a urmărit în postoperator copiii, ale căror temperatură intraanestezică a fost menținută peste 36°C și a celor care au intrat în hipotermie [6]. Autorii respectivi au raportat o prevalență a HIP de 52%, grupul dat de pacienți suportând pierderi sanguine crescute, cu o necesitate sporită de transfuzie.

Hipotermia moderată poate cauza apnee la pacientul mai mic de 1 an [2], încetinește metabolismul medicamentelor administrate [20], induce dereglări de coagulare [21]. De asemenea, suntem în așteptarea rezultatelor unui studiu prospectiv, observațional, de cohortă, „*Hipotermia perioperatorie la copii*”, efectuat de Shu Ying Lee (KK Women's and Children's Hospital, Singapore), care se va finaliza în anul 2020, în prezent, fiind, deja, înrolați peste 4400 de pacienți. Rezultate așteptate: date despre prevalența și durata HIP, evenimente adverse asociate cu metodele de încălzire activă a pacientului (eventual, hipertermie, traumă termică), spectrul de complicații imediate (de ex., pierderi sanguine intraoperatorii, aritmii, frison postoperator, disconfort, durate sporite de ședere) și tardive (de ex., durată spitalizării, infecții ale plăgii postoperatorii) [22].

Există situații clinice pentru care hipotermia se induce în mod deliberat [2]. Astfel, hipotermia este o necesitate pentru realizarea by-pass-ului cardiopulmonar [23, 24]. Sunt studiate potențialele beneficii ale hipotermiei moderate, induse la nou născuții în asfixie, în scopul minimizării consecințelor neurologice [25, 26]. Însă, efectele protective ale hipotermiei nu au fost confirmate în cazul traumatismului craniocerebral și a stopului cardiac la copii [27, 28].

#### **Monitorizarea continuă a temperaturii pacientului pediatric**

Există mai multe metode de determinare a temperaturii centrale și periferice (Tabelul 1).

Temperatura centrală poate fi monitorizată într-o varietate de modalități: nazofaringe, esofag, rect, artera temporală, vezica urinară, membrana timpanică, vas sanguin [29].

report that even moderate intraanesthetic hypothermia associates with postoperative adverse outcomes. Many landmark studies [12, 13, 14] have demonstrated an association between hypothermia in patients undergoing both – clean, “uncontaminated” surgery (hernia repair) [12] and contaminated surgery (colorectal surgery) [13] – an increased incidence of surgical site infection. Other consequences: prolonged drug metabolising periods [3], postoperative adverse cardiac events [7, 15], thermic discomfort [3], hypoglycaemia [7], acidosis [7], coagulopathies and increased transfusion requirements [7, 16-18], increased length of hospital stay, in general [13, 15, 19] and in intensive care unit, in particular [19]. By this, we conclude that PIH is a multidisciplinary problem.

Regarding paediatric patient, studies are episodic, inclusively due to bioethical implications of creating trials “with hypothermia” and “warmed”. In their observational study Pearce B. *et al.* (2010) followed outcome in children whose intraoperative temperature stayed more than 36°C, and in those with hypothermia [6]. They reported an incidence of PIH of 52%, with increased blood loss and blood product requirement in this group.

In children under 1 year old moderate hypothermia can cause apnea [2], slower metabolism of the administered drugs [20], induce coagulopathies [21]. Also, we are expecting results of a prospective observational cohort study “*Perioperative hypothermia in children*”, coordinated by Shu Ying Lee (KK Women's and Children's Hospital, Singapore), which will finish in 2020, with 4400 patients enrolled. Expected outcomes: PIH incidence and duration, adverse events linked with active heating methods (eventually, hyperpyrexia, burns), immediate (e.g., blood loss, arrhythmia, post-anaesthesia shivering, discomfort from cold, prolonged intensive care unit stay) and tardive (e.g., surgical site infection and hospitalization stay) complications [22].

In some clinical situations hypothermia is induced deliberately [2]. So, hypothermia is a necessity for cardiopulmonary by-pass [23, 24]. There continue to be studied the potential benefits of moderate hypothermia in an effort to minimise neurological consequences in neonates with asphyxia [25, 26]. However, the protective effects of hypothermia have not been confirmed in the case of brain trauma and cardiac arrest in children [27, 28].

#### **Continuous temperature monitoring in paediatric patient**

There are many methods of estimating both core and peripheral temperature in paediatric patients. (Table 1).

Core temperature can be monitored in several modalities: nasopharynx, oesophagus, rectum, temporal artery, bladder, tympanic membrane and blood measurement [29].

Peripheral (non-core) temperature measurement can be realised using axillary thermometry, with condition that the accuracy depends on the device being in continuous close proximity to the axillary artery [29]. A study reported that temperature monitoring with the probe placed over de carotid artery skin equates to the nasopharynx in paediatric population [30].



**Tabelul 1.** Metode de monitorizare a temperaturii corporale.

Locul măsurării	Caracterizare și aplicabilitate clinică
Artera pulmonară	Cea mai exactă, însă argumentarea aplicării ei clinice e limitată, în special, la copii.
Nazofaringe	Exactitate înaltă (poziționare cât mai aproape de palatul moale), corelând strâns cu temperatura din artera pulmonară în terapia intensivă pediatrică [33]. Acuratețea estimării poate fi afectată de efectul de răcire al gazelor, în cazul ventilării pacientului cu tub orotraheal fără manjetă, cu pierderi semnificative în jurul tubului sau a măștii laringiene. Complicații: lezarea țesuturilor la locul de inserție (sonda se plasează orb, după inducția în anestezie a copilului) [29].
Timpan	Estimează radiația termică din canalul auditiv și echivalează cu temperatura sângelui care perfuzează hipotalamusul. La copii, inexactitățile apar din cauza dimensiunilor mici ale canalului auditiv, care nu permite inserarea probei în imediata proximitate a membranei timpanice, cu subestimarea valorilor reale [29, 31].
Esofag	Pe modelul chirurgiei cardiace [32], temperatura estimată în esofag este apropiată de cea din artera pulmonară. Poziționare: 1/3 inferioară a esofagului. Erori de estimare: valori reduse ale temperaturii la prolabarea în stomac; în timpul toracotomiei. Tendință redusă spre răcire, comparativ cu dispozitivele nazofaringiene, datorită poziționării senzorului termic dincolo de faringe [29].
Rect	Utilizată când plasarea senzorului în nazofaringe nu este posibilă. Acuratețea estimării poate fi afectată de fluxul sanguin regional și prezența maselor fecale (supraestimarea temperaturii), la plasarea în imediata apropiere de peritoneu, fiind influențată de irigațiile abdominale reci sau calde. Temperatura centrală rectală „întârzie” să se modifice, comparativ cu celelalte localizări de monitorizare, mai ales atunci când variațiile termice sunt rapide [29, 33].
Veziică urinară	Temperatura e identică cu cea din artera pulmonară atât în chirurgia cardiacă a adultului [32, 33], cât și în cea pediatrică [33]. Necesită, însă, un flux urinar constant. În caz de oligurie, temperatura se apropie de cea rectală [29].
Fosă axilară	Exactitatea depinde de plasarea corectă a senzorului sau termometrului în imediatata proximitate a arterei brahiale.
Proiecția carotidei	Plasarea pe pielea desupra arterei carotide echivalează cu temperatura în nazofaringe la copii [30].

Temperatura periferică poate fi măsurată prin termometrie în fosa axilară, cu condiția că termometrul sau senzorul este plasat în imediatata proximitate a arterei axilare [29]. Un studiu a demonstrat că măsurarea temperaturii pe piele, deasupra arterei carotide, echivalează cu temperatura în nazofaringe la copii [30].

Totuși, temperatura centrală este elementul de control decisiv al termoreglării la mamifere, anume el fiind declanșatorul răspunsului centrului hipotalamic. De aceea, intraanestezic, temperatura centrală este mult mai relevantă decât cea periferică.

Alegerea modalității de monitorizare va depinde de pacient și de tipul de chirurgie. Din păcate, nu există o metodă ideală și universală de măsurare a temperaturii [29].

De obicei, la adulți, temperatura monitorizată la piele este cu 2°C mai mică decât cea centrală [34]. De aceea, valorile hi-

**Table 1.** Body temperature monitoring methods.

Site of measuring	Characteristics and clinical practicalities
Pulmonary artery	The most accurate, but argumentation of clinical apply is limited, especially in children.
Nasopharynx	High accuracy (if positioned in immediate proximity to the soft palate), equates closely to pulmonary artery blood temperature in children in intensive care [33]. Estimation's accuracy may be affected by cooling effect of the inspired gases, in case of an un-cuffed tracheal tube or supra-glottis airway, with significant leak. Complications: local trauma on insertion (nasopharyngeal probes are usually placed blind, once the child is asleep) [29].
Tympanic membrane	Estimates thermal radiation from the ear canal, and equate to the temperature of blood bathing the hypothalamus. In children, inaccuracies can appear when the ear canal is too small to permit the probe to sit in close proximity to the tympanic membrane, when the probe is likely to under-read [29, 31].
Oesophagus	In cardiac surgery [32] temperature estimated in oesophagus is close to that from pulmonary artery. Probe position: inferior 1/3 of oesophagus. Estimation inaccuracies: false low values if the probe is advanced in stomach; during thoracotomy. But are less prone to cooling than nasopharyngeal probes due to their advanced position beyond the pharynx [29].
Rectal	Used when nasopharynx temperature monitoring is not possible. Estimation's accuracy can be influenced by regional blood flow or presence of stool (false high temperature); if placed in immediate proximity of peritoneum can be affected by cold or warm abdominal irrigations. Also, have been shown that rectal temperature „delays” to change, lagging behind other core temperature measurements, particularly during rapid temperature variations [29, 33].
Bladder	Equates to the pulmonary artery temperature in both: adult cardiac surgery [32, 33] and paediatric cardio-surgical intensive care [33], but requires a reasonable flow of urine, in case of oliguria, they may equate more closely with rectal temperature [29].
Axillary	Estimation's accuracy depends on the device being in continuous close proximity to the axillary artery.
Carotid projection	Estimating temperature of skin lying directly over the carotid artery equates closely with nasopharyngeal temperature in children [30].

However, the core temperature is the decisive control element of human thermoregulation, being the trigger of the hypothalamic central response. Therefore, under anaesthesia, the core temperature is much more relevant than the peripheral.

The type of monitoring decision will depend on patient and surgical factors. Unfortunately, does not exist an ideal and universal method of temperature monitoring [29].

Usually, in adults, monitored skin temperature is lower with 2 degrees in comparison with core temperature [34]. Given this fact, may be hypothermia values should be specified depending on the monitoring methodology. Many studies have reported difficulties in finding clinical hypothermia due to the variability of monitoring methods [34-36]. Drake-Brockman T. *et al.* (2014) compared different temperature methods in paediatric patient. Thus, temperatures varied depending on the location of the monitoring [36]. The average difference be-



potermiei ar trebui specificate în funcție de metodologia de monitorizare. Mai multe studii raportează dificultăți la constatarea hipotermiei clinice din cauza variabilității metodelor de monitorizare [34-36]. Drake-Brockman T. și coaut. (2014), au comparat diverse metode de monitorizare a temperaturii pacientului pediatric. Astfel, temperaturile au variat în funcție de locul monitorizării [36]. Diferența medie dintre temperatura nazofaringiană și cea timpanică, la artera temporală, axilară și cutanată (torace) a fost de +0,24; +0,35; -0,38 și -1,7°C, respectiv. De asemenea, monitorizarea temperaturii timpanice și la nivelul arterei temporale a fost net superioară în detectarea hipotermiei moderate, comparativ cu monitorizarea în fosa axilară. Înțelegerea importanței acestor variații este importantă pentru interpretarea corectă a temperaturii obținute.

### **Termoneutralitatea**

Termoneutralitatea este definită ca temperatura ambiantă la care necesarul de oxigen și termogeneza prin metabolism sunt minime. În același timp, șunturile arterio-venoase sunt deschise și fluxul sanguin tegumentar este maximal. Temperaturile aproximative sunt de 28°C pentru un adult neîmbrăcat, 32°C – pentru nou-născut, 34°C – pentru un prematur, cu remarcă, că nu este definită o anumită temperatură a încăperii, care ar putea asigura termoneutralitatea pentru fiecare situație clinică imaginabilă. Diferența de temperatură dintre piele și mediu este mult mai relevantă clinic decât diferența dintre temperatura centrală și mediul ambiant. Experimental, o diferență de temperatură dintre piele și mediu de 2-4°C reduce consumul de oxigen. Copiii sănătoși răspund stresului provocat de frig prin creșterea debitului cardiac și a metabolismului țesutului adipos brun (termogeneza fără frison). Pentru unele maladii, însă, creșterea debitului cardiac poate avea o rezervă restrânsă, iar termogeneza fără frison este abolită de anestezicele volatile [2].

### **Factori de risc pentru hipotermia incidentală perioperatorie pediatrică**

Principalii factori de risc ce condiționează hipotermia perioperatorie a pacientului pediatric sunt: vârsta mică (nou născut, copil mai mic de 1 an), chirurgia majoră (invazivă > minim invazivă), durata intervenției [4, 6, 11], pacientul cu malnutriție [11], temperatura scăzută în sala de operație și/sau sala de trezire, condiții speciale preexistente (plăgi deschise, combustii, maladii endocrine, patologii vasculare periferică) [11, 16], urgența intervenției (se omite preîncălzirea în preoperator) [10], risc ASA înalt [10], perfuzare intravenoasă mai mult de 30 ml/kg sau necesitatea transfuziei [29].

### **Prevenirea hipotermiei perioperatorii a pacientului pediatric**

Prevenirea pierderii de căldură prin *conducție* se realizează prin acoperirea capului (care, la copilul mai mic de un 1 an echivalează cu 20% din suprafața totală a corpului) cu o căciuliță, încălzirea soluțiilor perfuzate, saltele încălzite (eficiente mai mult pentru nou-născut), plapume.

Prevenirea pierderii de căldură prin *evaporare* se realizează prin umidificarea și încălzirea gazelor inspirate, iar pentru

tween nasopharyngeal and tympanic temperatures, measured at the temporal, axillary and cutaneous (thoracic) artery was +0.24; 0.35; -0.38 and -1.7°C, respectively. Also, tympanic and temporal temperatures showed net superior efficiency in detecting moderate hypothermia compared to axillary monitoring. Understanding these variations is important for interpreting the monitored temperatures.

### **Thermoneutrality**

Thermoneutrality is defined as the ambient temperature at which oxygen demand and metabolic heat production are minimal. At the same time, the cutaneous arteriovenous shunts are open and skin blood flow is maximum. The approximately temperature's values are: 28°C for an unclothed adult, 32°C – for neonate, and 34°C – for the preterm infant, with the remark that there is no defined room temperature that assures thermoneutrality in all clinical scenarios that one can imagine. The most clinically relevant is the temperature gradient from skin to environment, rather than that from core to environment. It was experimentally established that a skin-to-environment gradient of 2-4°C minimize oxygen consumption. Healthy infants respond to cold stress by increasing both cardiac output and brown fat metabolism (non-shivering thermogenesis). In some comorbidities, the rising reserve of cardiac output can be restricted and non-shivering thermogenesis is severely attenuated by volatile anaesthetics [2].

### **Risk factors for intraanaesthetic hypothermia in children**

The most important risk factors that can contribute to perioperative hypothermia in paediatric patient are: small age (neonate, child under 1 year old), major surgery (invasive > non-invasive), duration of surgery [6, 4, 11], malnutrition [11], operating/recovery room temperature, special pre-existent conditions (open wounds, burns, endocrine pathologies, peripheral vascular pathology) [11, 16], emergent cases (bypass the pre-warming step) [10], high ASA risk [10], intravenous infusion more than 30ml/kg or transfusion necessity [29].

### **Prevention of perioperative hypothermia in paediatric patient**

Prevention of heat loss via *conduction* mechanism is realized by covering the head (which for a child under 1 year old equates with 20% of total body surface area) with a hat, warming the infused solutions, warming blankets (more efficient for neonates), drapes or blankets.

Prevention of heat loss through *evaporation* mechanism can be ensured by heating and humidifying the inspired gases. Also, for premature child (<28-30 weeks) exist plastic bags for wrapping the preterm.

Prevention of heat loss via *radiation* mechanism can be realized by using a radiant warmer, forced air warmers, pre-warming of the operating room or the incubator at the transport between operating room and neonatal intensive care unit.

Prevention of heat loss via *convection* is possible by continuous maintaining of thermoneutral environment (operating room, incubator), warming blankets [9].

nou născuții prematuri (<28-30 de săptămâni) există pungi speciale, care conservează căldura.

Prevenirea pierderii de căldură prin *radiație* se realizează prin sursă de încălzire radiantă, sursă de încălzire cu aer cald, încălzirea prealabilă a sălii de operație sau a incubatorului la transferul din sală, înfășurarea nou născutului.

Prevenirea pierderii de căldură prin *convecție* se realizează prin menținerea continuă a temperaturii încăperii (sălii de operație, incubatorului), saltele încălzite [9].

Dincolo de metodele active de „încălzire” a pacientului, sunt disponibile metode simple de a reduce pierderile de căldură – în cazul distanțelor lungi dintre secția de profil și blocul operator – pacientul va purta căciulă, ciorapi, va fi învelit în pături. Copiii de vârstă mai mare vor fi încurajați să meargă pe jos [29]. Temperatura pacientului se va monitoriza în dimineața intervenției, cu 30 de minute înainte de intervenție și nemijlocit înainte de inducția în anestezie [11]. Engorn B. și coaut. (2017), raportează reducerea prevalenței (de la 23% până la 6%) hipotermiei nou născuților la admiterea pe Terapie Intensivă din sala de operație după aplicarea metodelor de încălzire în timpul transportării intraspitalicești [37]. Este necesară menținerea temperaturii în sala de operație între 20-23°C [29]. Temperaturile mai mari sunt favorabile prevenirii hipotermiei (>25°C), în special, la nou născuți (temperatura optimă în sală fiind de 26,6°C), dar ar putea incomoda echipa chirurgicală [2]. Studiul lui Duryea E. și coaut. (2016) raportează reducerea prevalenței hipotermiei nou născuților până la 5%, atunci când sala de naștere a fost încălzită până la 23°C, comparativ cu 19% în lotul de referință, unde temperatura ambientală a fost de circa 20°C [38].

Ghidurile pentru adulți recomandă menținerea temperaturii ambientale de 21°C pe parcursul expunerii pacientului, iar odată cu inițierea metodelor de încălzire activă, temperatura sălii de operație poate fi redusă până la atingerea confortului termic al echipei chirurgicale [10, 11]. Se va evita expunerea unor suprafețe mari de piele, în special, umedă, în așteptarea momentului începerii intervenției propriu-zise. Gazele utilizate pentru ventilarea pacientului ar trebui umidificate cu filtre schimbătoare de căldură și umiditate – filtre HME (l. engl.: *heat and moisture exchange, HME*) [29]. Poziționat între tubul endotraheal și circuitul ventilatorului, în circumstanțe corecte, filtrul HME menține temperatura și umidificarea gazelor anestezice inspirate, însă nu poate contribui la creșterea temperaturii corpului pacientului. Chiar și cel mai mic filtru HME mărește spațiul mort și rezistența în circuitul respirator, în special, la nou născuți, aplatisând capnograma până la configurații aproape indescifrabile [2]. Cu toate acestea, filtrele HME sunt utile în prevenirea contaminării echipamentului atașat de dispozitivele de protezare a căii aeriene. Umidificatoarele instalate pe unul dintre brațele circuitului respirator sunt mai eficiente în menținerea normotermiei, comparativ cu filtrele HME, însă au o tendință spre supraîncălzire a amestecului gazos, formând condensat. De asemenea, există riscul pierderii de gaz în cazul conectării incorecte sau modificării volumelor respiratorii [2].

Cu scopul prevenirii hipotermiei incidentale perioperatorii la adult, ghidul Institutului Național de Evidență Clinică al

In addition to active patient’s warming methods, there are simple measures which can be taken to reduce heat – in cases when they are transferred long distances through the hospital to theatre – efforts should be made to keep children warm, for example using hats, sheets, blankets and socks. When situation allows, older children should be encouraged to walk to operating theatre [29]. Patient’s temperature should be monitored in the morning of the surgery, 30 minutes before surgery and immediate before induction in anesthesia [11]. Engorn B. *et al.* (2017) reported reduced hypothermia prevalence (from 23% to 6%) in neonates on neonatal intensive care admission from the operating room after implementation of the heating measures during intrahospital transportation [37]. It is mandatory to maintain operating room temperature between 20-23°C [29]. Higher temperature values are favourable for hypothermia prevention (>25°C), especially in neonates (optimal operating temperature 26.6°C), but it can cause discomfort for the surgical team [2]. The study of Duryea E. *et al.* (2016) on maternal and neonatal hypothermia reports reducing of neonate’s hypothermia incidence in case of pre-warming the delivery room up to 23°C (5%), in comparison with other group of patients where environment temperature was 20°C (19%) [38].

Guidelines for adult patients recommend maintenance of the ambient temperature at 21°C while exposing patient and after initiating of active warming measures, the temperature can be reduced up to the thermic comfort of the surgeons [10, 11]. It will be avoided exposing of big and wet skin surface areas expecting the moment when surgical intervention will finally start. Fresh flow gases used for patient’s ventilation should be warm and humidified by using heat and moisture exchange filters (HME filters) [29]. In correct circumstances, when interposed between endotracheal tube and ventilator circuit, HME filter maintain the temperature and humidity of inspired anaesthetic gases, but cannot contribute directly to rise the patient’s temperature. We should note that that even the smallest HME filter expand the death space and resistance in the respiratory circuit, blunting the capnogram until it is almost uninterpretable [2]. In spite of this, HME filters are efficient for preventing the contamination of devices attached to the airway. Heated humidifiers or heated breathing circuits are placed within one limb of the breathing circuit are more efficient in normothermia maintenance in comparison with HME filters, but are prone overheating, condensation, changes in the volume of the circuit, leaks in the tubing, in case if are not connected correctly [2].

National Institute of Clinical Excellence (NICE) of the United Kingdom and Northern Ireland guideline for adult patient, suggests that for preventing inadvertent intraanesthetic hypothermia, adults undergoing surgery with anaesthesia lasting more than 30 minutes should be warmed from the very beginning, from induction, using a forced air warming device. For patients who are at higher risk of hypothermia (for example: combined regional and general anaesthesia) or those at risk of cardiovascular complications, forced air warmers are indicated for even shorter procedures less than 30 minute. Also, is contraindicated to start induction of elective anaesthesia in

Regatului Unit al Marii Britanii și al Irlandei de Nord (l. *engl.*: *National Institute for Health and Clinical Evidence, NICE*), sugerează pornirea dispozitivelor de încălzire activă cu aer cald în momentul inducției în anestezie, dacă durata estimată a intervenției chirurgicale depășește 30 de minute. Pentru pacienții cu risc sporit de hipotermie incidentală (de ex., combinarea anesteziei locoregionale cu cea generală) sau a celor cu risc de complicații cardiovasculare, dispozitivele de încălzire activă cu aer cald vor fi conectate în momentul inducției, chiar dacă durata estimată a intervenției este mai mică de 30 de minute. De asemenea, este contraindicată inducția anesteziei pentru chirurgia electivă în cazul constatării hipotermiei pacientului. Se va menține o temperatură centrală de, cel puțin, 36,5°C [10].

Referitor la pacientul pediatric, deocamdată nu există niciun ghid oficial, care ar trece în revistă factorii de risc sporit pentru hipotermia incidentală perioperatorie sau să stipulze, ce dispozitive medicale ar fi mai indicate pentru prevenirea ei. Se presupune a fi benefică începerea „încălzirii” pacientului pediatric chiar în sala preoperatorie sau cea de operație, în special, în cazul intervențiilor de lungă durată sau atunci când tipul de chirurgie necesită expunerea suprafețelor mari de tegument. Studiul lui Gorges M. și colab. (2013), constată corelarea dintre utilizarea dispozitivelor de încălzire cu aer cald și reducerea prevalenței HIP la beneficiarii chirurgiei spinale pediatrice [39]. Beedle S. și colab. (2019), raportează reducerea prevalenței HIP a copilului până la 1,8%, comparativ cu 16,3%, după implementarea metodelor speciale de încălzire și monitorizare a temperaturii pe artera temporală. De menționat că Procedura Operațională Standardizată respectivă a fost elaborată de către un grup de asistente medicale de la Spitalul de Copii din Midwestern [8].

Dispozitivele de încălzire cu aer cald reduc pierderile de căldură prin radiație prin crearea unei bariere între piele și aerul ambiant [40]. Poziționate sub pacient, astfel încât aerul cald să circule în jur, reduc atât pierderile prin radiație, cât și prin conducție. Este necesară o vigență maximă la cearșaful aflat sub copil: îndată ce una dintre extremități blochează uniformitatea fluxului de aer cald, expunem copilul unui risc de leziune termică; pacientul va fi poziționat, întotdeauna, la mijlocul cearșafului. Atenție la eventuala scurgere pe pacient a soluțiilor aplicate pentru dezinfectarea câmpului operator: evaporarea lor va contribui la pierderi adiționale de căldură [29].

Cu scopul prevenirii hipotermiei pacientului adult, ghidul NICE recomandă utilizarea dispozitivelor de încălzire a soluțiilor perfuzate (până la 37°C) în cazul când volumul perfuzat programat este mai mare de 500 ml sau este indicată transfuzia de componente sau preparate sanguine. De asemenea, se recomandă preîncălzirea soluțiilor de irigare intraoperatorie până la 38-40°C [10].

Pentru practica pediatrică, din păcate, nu există valori de referință similare. În articolul tutorial din 2014, Haberman E. recomandă la pacientul pediatric utilizarea dispozitivelor de încălzire a perfuzabilului pentru perfuzii mai mari de 30 ml/kg [29]. Extrapolând experiența clinică din practica anestezică a pacientului adult, în cazul copiilor, soluțiile vor fi încălzite atunci când este necesar de perfuzat volume mari (de ex., chi-

case if hypothermia is installed. It will be maintained a central temperature of at least 36.5°C [10].

Regarding paediatric patient, at the moment, does not exist yet an official guideline which stipulates risk factors for intra-operative hypothermia, or what kind of warming devices should be used to avoid this risk. It is suggested that starting “warming” of the paediatric patient in the pre-anaesthesia unit or operating room is beneficial, especially for long duration surgery or when type of surgery necessitates big surface areas of skin exposure. Study of Gorges M. and colleagues (2013) find a high correlation between forced air warmers and reduced rates of intra-operative hypothermia in spinal paediatric surgery [39]. Beedle S. and colleagues (2019) report reduction of intra-anaesthetic paediatric hypothermia rate to 1.84%, comparative with 16.3%; after implementation of patient’s warming methods and temperature monitoring on skin over temporal artery, according to the guideline elaborated by a group of nurses from Midwestern Children’s Hospital [8].

Forced air warmers reduce radiant heat loss by providing a barrier between skin and ambient air [40]. By placing them underneath the child, we allow warm air to circulate around the child and reduce both, radiation and conductive heat loss. Regarding under body blankets a high level vigilance should be taken that the whole child is on the blanket, as limbs extending beyond the edge may obstruct uniform air flow, and, by this, become exposed to the risk of burns. Also, medical staff must pay attention at the cleaning fluids and ensure that this does not pool around patient, because this will then evaporate, causing cooling effect [29].

Also, in an effort to prevent PIH in adults, NICE guideline indicates to use a fluid warmer in patients receiving  $\geq 500$  ml of intravenous fluids (up to 37°C), or any blood products should have used. Also, it is recommended to pre-warm intra-operative irrigation solutions up to 38-40°C [10].

There is no such guidance to date for paediatric practice. In the tutorial article from 2014, Haberman E. suggests that for infusion volumes greater than 30 ml/kg fluid, a fluid warmer should be considered [29]. Extrapolating clinical experience from adult patient anaesthetic practice, in case of children, solutions should be warmed when there are planned big volume infusions (e.g., open abdominal surgery) and when blood products are likely to be required. According to the same NICE guideline [10], in immediate postoperative period, it is suggested to evaluate and document the temperature at least once in 15 minutes, one of the criteria of discharge from recovery room being normothermia. Further, in surgical ward, temperature will be routinely monitored once in 4 hours. In case of hypothermia, there will be initiated warming measures and body temperature will be monitored once in 30 minutes [10].

On the other side, paediatric patient benefiting of active warming procedures for normothermia maintenance is susceptible to risk of over-heating and hyperthermia. Therefore, in case when we use medical warming devices continuous temperature monitoring is mandatory. Medical devices with non-uniform warming of patient can cause induced hyperthermia and burns. The effects of hyperthermia are: increased localised blood flow (skin and muscles), increased vascular

rurgia abdominală laparotomică), precum și în cazul transfuziei componentelor de sânge. Conform aceluiași ghid NICE, în perioada postoperatorie imediată, temperatura se va evalua și documenta, cel puțin, o dată la 15 min, unul dintre criteriile de externare din sala de trezire fiind normotermia. În continuare, în secția de referință, temperatura va fi evaluată, implicit, la fiecare 4 ore. În cazul constatării hipotermiei, se va iniția încălzirea pacientului, iar temperatura va fi măsurată la fiecare 30 de minute [10].

Pe de altă parte, pacientul pediatric, fiind încălzit cu dispozitive speciale, este susceptibil riscului de supraîncălzire. Prin urmare, în cazul utilizării dispozitivelor de încălzire, monitorizarea intraanestezică continuă a temperaturii este obligatorie. Dispozitivele medicale cu încălzire neuniformă a pacientului ar putea induce hipertermie și provoca combustii. Efectele hipertermiei iatrogene sunt creșterea localizată a fluxului sanguin în piele și mușchii adiacenți, cu permeabilizare vasculară, edem, moarte celulară și până la disfuncție de organ. Hipertermia indusă intraoperator necesită monitorizare și diagnostic diferențiat cu: hiperpirexia iatrogenă, hipertermia malignă, infecția bacteriană sau virală, artrogripoza, osteogeneza imperfectă, disfuncția imună Riley-Day, criza tireotoxică, feocromocitom, sindromul neuroleptic malign, administrarea de meperidină concomitent cu inhibitorii de monoaminoxidază [2].

### Concluzii

Pacientul pediatric este susceptibil riscului sporit de hipertermie perioperatorie. Durata mare a intervenției, chirurgia majoră, nou născutul și copilul de până la 1 an, malnutriția, urgența intervenției, riscul ASA III-V și volumul estimat al perfuziei intravenoase care depășește 30 ml/kg sunt factori care contribuie semnificativ la instalarea HIP.

Este stringent necesară elaborarea unui ghid de practică clinică, care explorează particularitățile fiziologice ale HIP pediatrice, cu recomandări clare, fundamentate pe evidențe științifice, aplicabile „la patul pacientului”. De asemenea, sunt necesare studii prospective pentru a defini impactul prevenirii hipotermiei asupra rezultatelor postoperatorii în chirurgia pediatrică. Până atunci, alegerea metodei de monitorizare și de menținere a normotermiei pacientului pediatric rămâne, deocamdată, în mâinile medicului-anestezist.

### Declarația de conflict de interese

Autoarea declară lipsa conflictului de interes, financiar și nonfinanciar, asociat cu subiectul acestei lucrări.

### Referințe / references

1. Hart S., Bordes B., Hart J., Corsino D., Harmon D. Unintended perioperative hypothermia. *The Ochsner Journal*, 2011; 11: 259-270.
2. Cote C., Lerman J., Anderson B. (eds). In: A practice of anesthesia for infants and children. 6<sup>th</sup> ed., Philadelphia, PA: Saunders, 2019; pp. 4963-4971.
3. Sessler D. Temperature regulation and monitoring. In: Miller R., Eriksson L., Fleisher L., Wiener-Kronish J., eds. *Miller's Anesthesia*. 7<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Churchill Livingstone / Elsevier, 2010; pp.1533-1536.

permeability, with oedema, cell death and organ dysfunction. The intraanaesthetic installed hypothermia necessitates close monitoring and differential diagnostic with the following states: iatrogenic hyperpyrexia, malignant hyperthermia, viral or bacterial infection, arthrogryposis, osteogenesis imperfecta, immune dysfunction Riley-Day, thyrotoxic crisis, pheochromocytoma, neuroleptic malign syndrome, administration of meperidine with monoamine oxidase inhibitors [2].

### Conclusions

Paediatric patient is more susceptible for risk of perioperative hypothermia. Long lasting surgery, major surgery, neonate and child under 1 year old, malnutrition, emergent cases, ASA III-V risk and total intravenous infusion of more than 30 ml/kg are factors that can significantly contribute to PIH installation.

At the moment there exists a stringent necessity to elaborate a guideline that explores physiologic particularities of PIH in paediatric patients, with very clear recommendations, evidence based, but, at the same time, a practical approach, at „the patient's bed”. Also, further evidence is needed to determine the impact of PIH prevention on perioperative outcomes in paediatric surgery. Until then, the type of temperature monitoring and normothermia maintenance chosen are, for now, up to the anaesthesiologist.

### Declaration of conflicting interests

The author has no financial or nonfinancial disclosures to declare.

4. Tander B., Baris S., Karakaya D., Ariturk E., Rizalar R. *et al.* Risk factors influencing inadvertent hypothermia in infants and neonates during anesthesia. *Paediatric Anaesthesiology*, 2005; 15: 574-579.
5. Kurz A. Physiology of thermoregulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2008; 22 (4): 627-644.
6. Pearce B., Christensen R., Voepel-Lewis T. Perioperative hypothermia in the pediatric population: prevalence, risk factors and outcomes. *Journal of Anesthesia and Clinical Research*, 2010; 1 (1): 1-4.



7. Bajwa S. and Swati. Peri-operative hypothermia in pediatric patients: diagnosis, prevention and management. *Anaesthesia Pain & Intensive Care*, 2014; 18 (1): 97-100.
8. Beedle S., Phillips A., Wiggins S., Struwe L. Preventing unplanned perioperative hypothermia in children. *AORN J.*, 2017; 105 (2): 170-183.
9. Holzman R., Mancuso T., Cravero J., DiNardo J. (eds.). In: *Pediatric Anesthesiology Review*. 2<sup>nd</sup> ed., Springer Ed., 2017; pp.667-680.
10. National Institute for Health and Clinical Evidence. Clinical practice guideline: The management of inadvertent perioperative hypothermia in adults. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG65Guidance.pdf>. (accesat 28.10.2018).
11. ASPAN's (American Society of PeriAnesthesia Nurses) clinical guideline for the prevention of unplanned perioperative hypothermia. ([http://or.org/pdf/HYPOTHERMIA\\_GUIDELINE10-02.pdf](http://or.org/pdf/HYPOTHERMIA_GUIDELINE10-02.pdf)) (accesat: 28.10.2018).
12. Melling A., Ali B., Scott E., Leaper D. Effect of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2001; 358 (9285): 876-80.
13. Kurz A., Sessler D., Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *New England Journal of Medicine*, 1996; 334 (19): 1209-1215.
14. Mauermann W., Nemergut E. The anesthesiologist's role in the prevention of surgical site infections. *Anesthesiology*, 1996; 105: 413-421.
15. Frank S., Fleisher L., Breslow M. *et al.* Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA*, 1997; 277 (14): 1127-1134.
16. Schmied H., Kurz A., Sessler D., Kozek S., Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 1996; 347 (8997): 289-292.
17. Rajagopalan S., Mascha E., Na J., Sessler D. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*, 2008; 108: 71-77.
18. Sakellaris G., Blevrakis E., Petrakis I. *et al.* Acute coagulopathy in children with multiple trauma: a retrospective study. *Journal of Emergency Medicine*, 2014; 47 (5): 539-545.
19. Lenhardt R., Marker E., Goll V. *et al.* Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology*, 1997; 87 (6): 1318-1323.
20. Wildschut E., van Saet A., Pokorna P. *et al.* The impact of extracorporeal life support and hypothermia on drug disposition in critically ill infants and children. *Pediatric Clinics of Northern America*, 2012; 59 (5): 1183-1204.
21. Trckova A., Stourac P. Influence of perioperative hypothermia on blood clotting in children. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2018; 119 (5): 294-297.
22. Peri-operative hypothermia in children. NCT03770364. (accesat 28.10.2018).
23. Whiting D., Yuki K., DiNardo J. Cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 2015; 29 (2): 241-256.
24. DiNardo J. Normothermic CPB for pediatric cardiac surgery, not ready for prime time. *Paediatric Anaesthesia*, 2015; 25 (2): 111-112.
25. Shankaran S., Laptook A., Ehrenkranz R. *et al.* Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2005; 353 (15): 1574-1584.
26. Gluckman P., Wyatt J., Azzopardi D. *et al.* Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*, 2005; 365 (9460): 663-670.
27. Moler F., Silverstein F., Holubkov R. *et al.* Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in children. *New England Journal of Medicine*, 2015; 372 (20): 1898-1908.
28. Slomine B., Silverstein F., Christensen J. *et al.* Neurobehavioral outcomes in children after out-of-hospital cardiac arrest. *Pediatrics*, 2016; 137: e20153412.
29. ATOTW 305 – Temperature management in children. Anaesthesia tutorial of the week 305; 2014. (accesat 28.10.2018).
30. Jay O., Molgat-Seon Y., Chou S., Murto K. Skin temperature over the carotid artery provides an accurate noninvasive estimation of core temperature in infants and young children during general anaesthesia. *Paediatric Anaesthesia*, 2013; 23: 1109-1116.
31. Leduc D., Woods S.; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. POSITION STATEMENT. Temperature measurement in paediatrics. <http://www.cps.ca/en/documents/position/temperature-measurement>. (accesat 28.10.2018).
32. Robinson J., Charlton J., Seal R., Spady D., Joffres M. Oesophageal, rectal, axillary, tympanic and pulmonary artery temperatures during cardiac surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1998; 45: 317-323.
33. Maxton F., Justin L., Gillies D. Estimating core temperature in infants and children after cardiac surgery: a comparison of six methods. *Journal of Advanced Nursing*, 2004; 45 (2): 214-22.
34. Langham G., Maheshwari A., Contrera K., You J., Mascha E. *et al.* Noninvasive temperature monitoring in postanesthesia care units. *Anesthesiology*, 2009; 111: 90-96.
35. Craig J., Lancaster G., Taylor S., Williamson P., Smyth R. Infrared ear thermometry compared with rectal thermometry in children: a systematic review. *Lancet*, 2002; 360: 603-609.
36. Drake-Brockman T., Hegarty M., Chambers N., von Ungern-Sternberg B. Monitoring temperature in children undergoing anaesthesia: a comparison of methods. *Anaesthesia Intensive Care*, 2014; 42 (3): 315-20.
37. Engorn B., Kahntroff S., Frank K., Singh S. *et al.* Perioperative hypothermia in neonatal intensive care unit patients: effectiveness of a thermoregulation intervention and associated risk factors. *Paediatric Anaesthesia*, 2017; 27 (2): 196-204.
38. Duryea E., Nelson D., Wyckoff M. *et al.* The impact of ambient operating room temperature on neonatal and maternal hypothermia and associated morbidities: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2016; 214: 505-507.
39. Gorges M., Ansermino J., Whyte S. A retrospective audit to examine the effectiveness of preoperative warming on hypothermia in spine deformity surgery patients. *Paediatric Anaesthesia*, 2013; 23: 1054-61.
40. Sessler D. Forced-air warming in infants and children. *Paediatric Anaesthesia*, 2013; 23: 467-468.

## IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

## Expresii pulmonare multiple – marca unui pacient imunocompromis

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>1,2</sup>, Eugenia Scutaru<sup>1\*</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

<sup>2</sup>Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 21.01.2019

Data acceptării spre publicare: 18.02.2019

### Autor corespondent:

Eugenia Scutaru, asistent universitar

Disciplina de pneumologie și alergologie

Departamentul de medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

Pacient de 25 de ani, nefumător, emigrant de muncă, spitalizat pentru dispnee la efort fizic moderat (mMRC II), tuse cu expectorații mucoase în cantitate minimă și subfebrilitate, toate apărute de 2 săptămâni. Mai menționează scădere ponderală 15 kg în ultimele luni. Anterior internării, urmează 7 zile de antibioticoterapie combinată (ceftriaxon și levofloxacină), pentru o bronhopneumonie comunitară pe stânga. Pe tratament, fără ameliorare clinică, dar cu deteriorare radiologică (Figura 1A, 1B).

La examenul obiectiv, subponderal (IMC – 17 kg/m<sup>2</sup>), frecvența respiratorie – 18 rpm, SpO<sub>2</sub> – 89% (aer atmosferic) frecvența contracțiilor cardiace – 94 bpm, tensiunea arterială – 110/80 mmHg, la auscultație murmur vezicular bilateral. Biologic se atestă limfopenie (limfocite 2,6×10<sup>3</sup> μl<sup>-1</sup>) și proteină C reactivă (PCR) crescută de 3 ori (18 mg/l). A fost confirmată infecția HIV, cu un nivel al celulelor CD<sub>4</sub><sup>+</sup> mult redus – 3 μl<sup>-1</sup>. Testele funcționale respiratorii relevă modificări ventilatorii mixte (VEMS – 66%, CVF – 59%, VEMS/CVF – 96%, VR – 171%, CPT – 94%) și reducerea difuziunii alveolare (DLCO – 50%).

### Întrebări:

1) Care sunt modificările de pe radiografia (Figura 1A) și computer tomografia (CT) toracice (Figura 2)?

2) Considerând datele clinice și tabloul imagistic, care ar fi cel mai probabil diagnostic?

3) Ce investigații recomandați pentru confirmarea diagnosticului suspectat?

4) Care alte pattern-uri imagistice sunt caracteristice pentru această nosologie?

## IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

## Multiple lung involvements – a landmark in immunocompromised patient

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>1,2</sup>, Eugenia Scutaru<sup>1\*</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Discipline of pneumology and alergology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

<sup>2</sup>Phthisiopneumology Institute „Chiril Draganiuc”, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 21.01.2019

Accepted for publication on: 18.02.2019

### Corresponding author:

Eugenia Scutaru, assistant professor

Discipline of pneumology and alergology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: evghenia.scutaru@usmf.md

A 25 years old nonsmoker man, known as migrant worker, was admitted for dyspnea (mMRC II), low fever, cough with minimal mucous sputum (for 2 weeks) and weight loss (15 kg over previous 2 months). Seven days prior current admission he was diagnosed with left side bronchopneumonia and treated with combined antibiotics (ceftriaxone and levofloxacin). On treatment no clinical improvement and even radiological worsening, was observed (Figure 1A, 1B).

On admission, physical examination revealed a body mass index of 17 kg/m<sup>2</sup>, respiratory rate – 18 rpm, heart rate – 94 bpm; blood pressure – 110/80 mmHg, SpO<sub>2</sub> – 89% on room air and vesicular breathing on both hemithoraces. The blood tests shown lymphopenia (lymphocytes 2.6×10<sup>3</sup> μl<sup>-1</sup>) and increased level of C reactive protein (CRP) – 18 mg/l. His HIV test was positive and CD<sub>4</sub><sup>+</sup> count was extremely low – 3 μl<sup>-1</sup>. Pulmonary functional tests shown a mixed ventilatory dysfunction (FEV<sub>1</sub> – 66%, FVC – 59%, FEV<sub>1</sub>/FVC – 96, RV – 171%, TLC – 94% and reduced alveolar-capillary diffusion (DLCO – 50%).

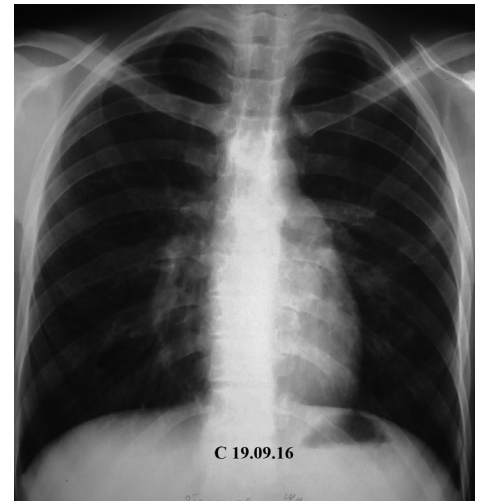
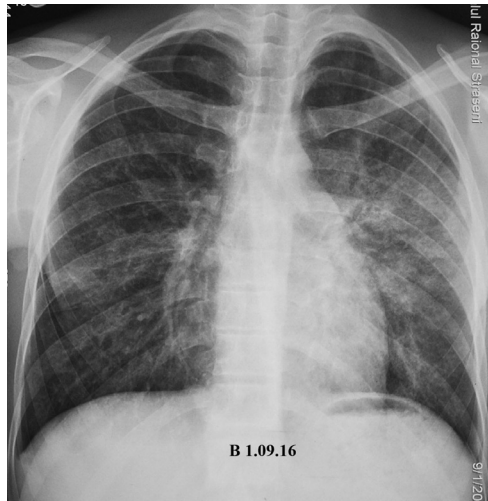
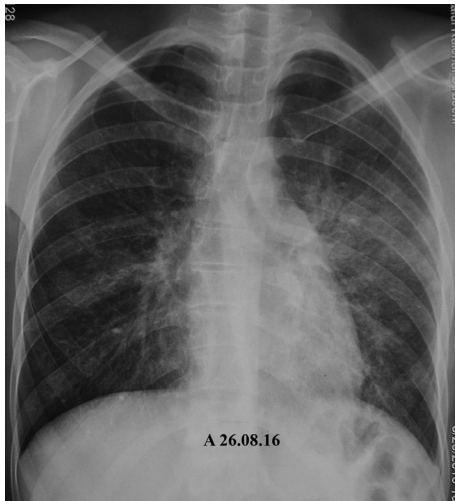
### Questions:

1) What are the changes on chest radiography (Figure 1A) and chest CT images (Figure 2)?

2) Considering patient history and imaging, which is the most likely diagnosis?

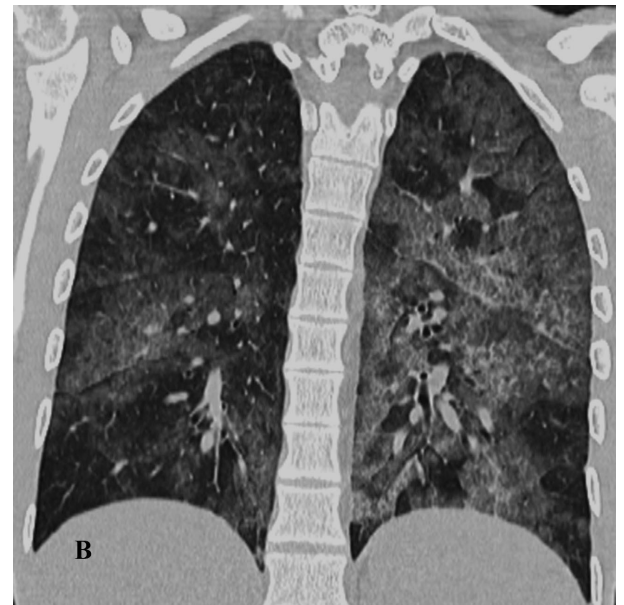
3) What additional tests would you suggest for confirmation of the diagnosis?

4) Which other imaging patterns are suggestive for this disease?



**Fig. 1** Radiografia cutiei toracice, incidența posteroanterioară.

**Fig. 1** Chest X-ray posteroanterior view.



**Fig. 2** Tomografia computerizată a toracelui: A – secțiune transversală, B – reconstrucție coronală.

**Fig. 2** Chest computed tomography: A – transverse section, B – coronal reconstruction.



### Răspunsuri:

1) Radiografia toracelui pune în evidență (Figura 1A) opacități reticulo-nodulare bilaterale, de intensitate costală și subcostală, preponderent în plămânul stâng, proeminarea arcului arterei pulmonare stângi din contul scoliozei toracice (dopplerografic, presiunea sistolică în artera pulmonară – 30 mmHg). CT toracică (Figura 2) confirmă sindromul interstițial – sectoare de sticlă mată alternate cu zone de parenchim pulmonar normal pe întreaga arie pulmonară (distribuție în mozaic).

2) Pneumonia prin *Pneumocystis jiroveci* (PCP), boala care deseori definește SIDA la HIV infectați, survine la un nivel al limfocitelor T-helper ( $CD_4^+$ ) sub  $200 \mu l^{-1}$  [1]. Răspunsul imun în infecția cu *P. jiroveci* implică interacțiunea limfocitelor T, macrofagelor alveolare, neutrofilelor, care facilitează eradicarea infecției. Replicarea pneumocistului este asociată de producerea unui exsudat alveolar, urmat de pneumonită interstițială. Pe măsura progresării bolii, trofozoizii și detritul celular se acumulează în alveole până la obliterarea lor. Are loc dereglarea sintezei surfactantului, scăderea difuziunii gazoase, cu instalarea insuficienței respiratorii.

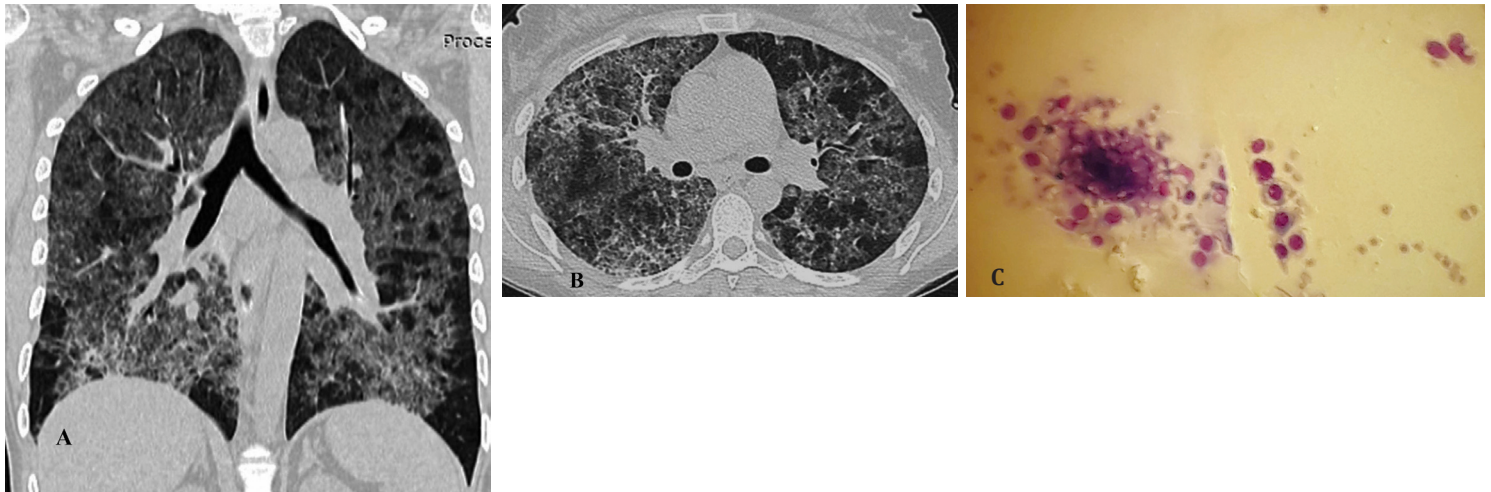
3) Diagnosticul de PCP se confirmă prin microscopie din lavaj bronșioloalveolar sau din sputa indusă, cu vizualizarea formelor chistice (colorații după Gomori-Grecott, cu toluidină

### Answers:

1) The chest radiography shows (Figure 1A) bilateral reticulonodular opacities, of moderate intensity, predominantly in the left lung, prominent pulmonary artery, probably due to thoracic scoliosis (pulmonary blood pressure 30 mmHg). Chest CT (Figure 2) confirms interstitial lesions – areas of ground glass alternate with normal lung parenchyma – mosaic distribution.

2) *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP), a condition that often defines AIDS, occurs when the number of T helper ( $CD_4^+$ ) is less than  $200 \mu l^{-1}$  [1]. The immune response to *P. jiroveci* infection involves the interaction of T-lymphocytes, alveolar macrophages, neutrophils, which facilitate eradication of the infection. Proliferation of the pneumocystis is associated with production of an alveolar exudate, followed by interstitial pneumonitis. With the progression of the disease, the trophozoites and cellular cells accumulate in the alveoli leading to their obliteration. There is an impairment of surfactant synthesis and decrease in gas diffusion causing respiratory failure.

3) PCP diagnosis is confirmed by microscopy of bronchioalveolar lavage or induced sputum, with detection of cystic forms (Gomori-Grecott stains with blue toluidine or calcofluor white for cysts) or fungal trophozoites (Wright-Giemsa, Papanicolau or Gram-Weigert stains), the sensitivity ranges



**Fig. 3** Pacientă, 35 ani, primar diagnosticată cu infecție HIV (viremie – 385.000 copii/ml și  $CD_4^+$  –  $5 \mu l^{-1}$ ), prezintă sindrom de impregnare infecțioasă, dispnee la efort fizic mic (MRC III), tuse seacă periodică, imagistic (Figura 3A și 3B) cu arii extinse de opacități tip „sticlă mată”, bilaterale, preponderent în lobiile superioare, alternate cu zone de țesut pulmonar normal, îngroșarea septurilor interlobare și intralobulare, pe fundalul lor se atestă multiple chisturi cu pereți groși în câmpurile pulmonare medii și inferioare. Examenul microscopic al sputei pune în evidență pneumocistul (Figura 3C – frotiu de spută colorația Giemsa. Trofozoizi de *P. jiroveci*). Testele funcționale respiratorii relevă modificări ventilatorii mixte (VEMS – 60%, CVF – 51%, VEMS/CVF – 98%). Pneumonia s-a rezolvat sub tratament cu cotrimoxazol și corticosteroizi. Pacienta a refuzat tratamentul antiretroviral (TARV).

**Fig. 3** A 35 years old woman, HIV positive (385,000 copies/ml and  $CD_4^+$  –  $5 \mu l^{-1}$ ), with infectious syndrome, dyspnea on exertion (mMRC III), periodic dry cough, imaging shown extensive, bilateral ground-glass opacities, predominantly in the upper lobes, alternating with normal pulmonary parenchyma, interlobular and intralobular septal thickening, multiple thick wall cysts in the middle and lower lobes (Figure 3A and 3B). Sputum microscopy reveals the pneumocysts (Figure 3C – the Giemsa stain of the sputum smear. Trophozoites of *P. jiroveci*). Functional tests prove a mixed ventilatory pattern ( $FEV_1$  – 60%, FVC – 51%,  $FEV_1/FVC$  – 98%). Pneumonia was resolved under treatment with cotrimoxazole and corticosteroids. The patient refused antiretroviral therapy (ART).



blue sau alb-calcofluor pentru chisturi) sau trofozoizilor fungici (colorații Wright-Giemsa, Papanicolau sau Gram-Weigert), sensibilitatea variind între 50-90% [1, 5]. Pentru confirmarea *P. jiroveci* se pot utiliza și alte metode de diagnostic, cum ar fi: microscopia imunofluorescentă a sputei; testarea markerilor serologici, precum S-adenosilmetionina și (1R3)-b-D-glucan [2-4], tehnici molecular-genetice pe bază de reacție de polimerizare în lanț.

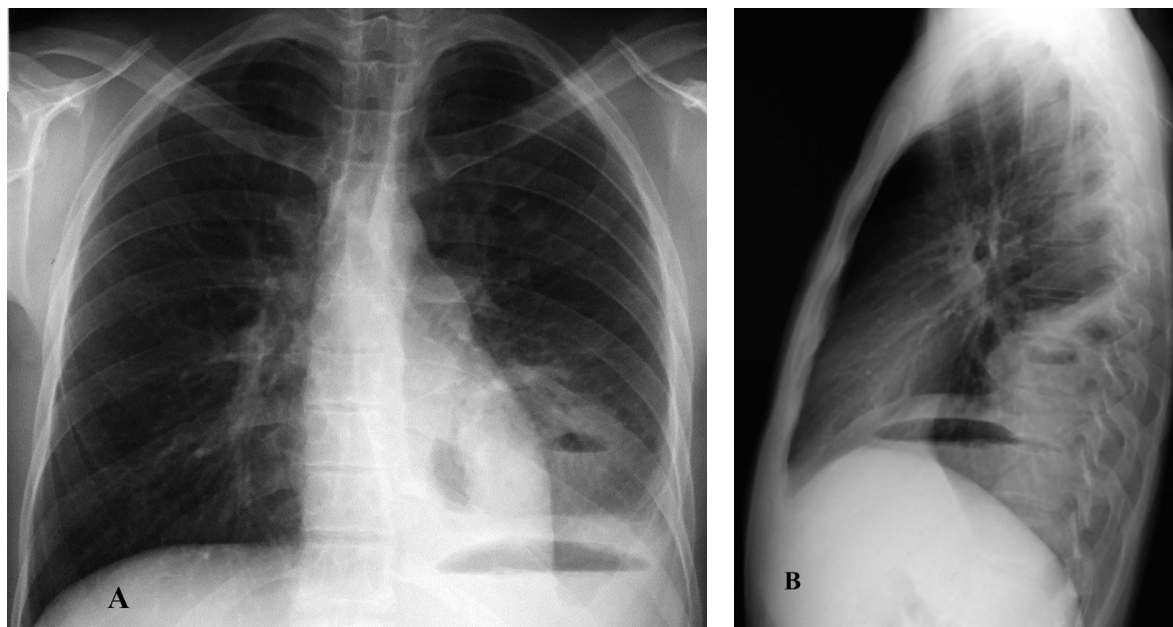
4) Expresia imagistică a PCP poate fi foarte diversă. Cele mai frecvente pattern-uri sunt: nodular (opacități nodulare multiple nesistematizate, care confluează, formând zone de condensare omogenă, alternate cu zone de țesut pulmonar normal – aspect în mozaic); leziuni tip „sticlă mată”, în distribuție omogenă (Figura 2) (atenuare difuză, bilaterală, omogenă, pe fonul căreia se vizualizează structurile vasculare și bronșice, cu afectarea preponderentă a lobilor superiori, segmentelor apicale ale lobilor inferiori); pattern interstițial, caracterizat prin opacități liniare septale și nonseptale, asociate sau nu cu arii de sticlă mată și consolidări. Mai rar, se atestă cavități (pneumatocele) sau chisturi (Figura 3A, 3B), limfadenopatii mediastinale/hilare, noduli excavați [2, 5].

În primul caz prezentat, microscopia sputei a fost negativă pentru *P. jiroveci*, dar la biopsie transbronșică s-au determinat

between 50-90% [1, 5]. There are also other diagnostic tests confirming *P. jiroveci* infection: sputum smear immunofluorescence with monoclonal antibodies; serological markers as S-adenosylmethionine and (1R3)-b-D-glucan [2-4]; polymerase chain reaction techniques (PCR).

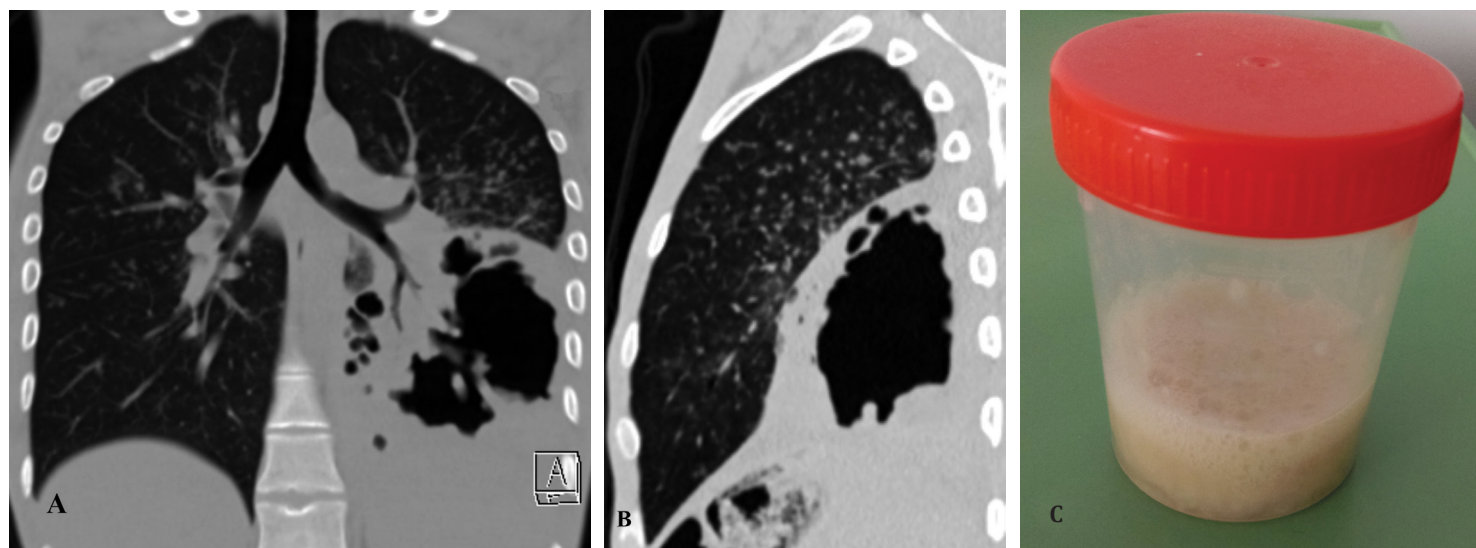
4) PCP imaging is various. The most common patterns are: nodular (multiple nodules, merging into homogenous areas of consolidation alternating with normal pulmonary parenchyma – mosaic attenuation pattern); “ground glass” opacities (Figure 2) (diffuse bilateral homogeneous attenuation, on which the vascular and bronchial structures are visualized, with predominantly upper lobes and apical segments of the lower lobes involvement); interstitial pattern characterized by septal and nonseptal linear opacities associated or not with ground glass areas and consolidations). Cavities (pneumatoceles) or cysts (Figure 3A, 3B), mediastinal and hilar lymphadenopathy, excavated nodules are less commonly observed [2, 5].

In the first of our case, sputum microscopy for *P. jiroveci* was negative, but transbronchial biopsy shown foamy exudate within the alveoli and pneumocysts. Pneumonia was resolved (Figure 1C) under treatment with cotrimoxazole and corticosteroids, initiation of antiretroviral therapy was recommended.



**Fig. 4** Radiografia toracelui la același pacient (cazul 1). Peste 2 ani, revine în clinica de pneumologie cu sindrom toxico-infecțios (febră 39°C, PCR – 192 mg/l), dureri în hemitoracele stâng, tuse cu expectorații muco-seroase,  $CD_4^+$  47  $\mu\text{l}^{-1}$ , ARN HIV 4 mln copii/ml. Tratament antiretroviral întrerupt de 1 an. Radiologic (Figura 4A și 4B) – abces pulmonar multicameral, cu destrucție și conținut hidroaeric în segmentele bazale, lob inferior stâng, focare infiltrative adiacente. Sputa și spălăturile alveolo-bronșice negative la fungi și *M. tuberculosis*, iar cultura pe medii selective pe bază de agar – pozitivă pentru *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> UFC/ml, rezistentă la doxiciclină. S-a prescris tratament antibacterian cu cefuroxim, ciprofloxacină și metronidazol; cotrimoxazol în doza profilactică.

**Fig. 4** Chest radiography of the same patient (case 1). After 2 years, the patient returns to the pneumology clinic with inflammatory syndrome (39°C fever, CRP 192 mg/l), pain on the left side of the chest, cough with mucous sputum,  $CD_4^+$  47  $\mu\text{l}^{-1}$ , HIV RNA 4 mln copies/ml, without antiretroviral treatment during the last year. On the chest x-ray (Figure 4A and 4B) multichambered pulmonary abscesses with destruction and air-fluid level in basal segments of the left inferior lobe, adjacent areas of consolidation were found. Sputum and bronchial washings for fungi, *M. tuberculosis* were negative, sputum culture – positive for *Klebsiella pneumoniae* 10<sup>6</sup> UFC/ml, doxycycline resistant. Antibiotic treatment with cefuroxime, ciprofloxacin and metronidazole was started, as well cotrimoxazole in prophylactic dose.



**Fig. 5** CT toracelui (A – reconstrucție coronală, B – reconstrucție sagitală), imagine macroscopică a sputei bolnavului (C).  
**Fig. 5** Chest computed tomography (A – coronal reconstruction, B – axial reconstruction), patient's sputum gross appearance (C).

mase spumoase intraalveolare și pneumociști. Pneumonia rezolvată (Figura 1C) sub tratament cu cotrimoxazol și corticosteroizi, recomandată terapia antiretrovirală.

Pneumonia este o complicație frecventă la pacienții cu imunodeficiență severă, la HIV-infecțai se dezvoltă în peste 50% din cazuri [6]. *P. jiroveci* este un fung unicelular, ubicuitar (anterior, considerat protozoar), cu tropism unic pentru pulmonii, fiind un patogen alveolar PCP, boala care, deseori, definește SIDA la HIV-infecțai, survine, de regulă, când numărul T-helperilor ( $CD_4^+$ ) este sub  $200 \mu l^{-1}$ .

Mai frecvent, pneumonia pneumocistică debutează subacut, cu dispnee progresivă, cu tuse seacă și febră sau subfebrilitate. La majoritatea pacienților, se atestă o scădere ponderală importantă. Insuficiența respiratorie progresează rapid, cu deteriorarea stării generale [5]. Circa 7% dintre bolnavii cu pneumonie pneumocistică pot fi asimptomatici, unii prezintă un tablou radiologic discret (sunt recunoscute pneumoniile radiologic-negative prin *P. jiroveci* la imunocompromiși) [6].

În cazurile cu numărul T-helperilor ( $CD_4^+$ ) sub  $200 \mu l^{-1}$ , infecțiile pulmonare sunt cauzate, mai frecvent, de *S. viridans*, enterococi, germeni nosocomiali rezistenți la gentamicină, bacterii Gram negative, *P. jiroveci*, *Aspergillus*, micobacterii, virusuri.

Pacientul externat cu ameliorare clinică (afebril, PCR – normală), cu recomandări de continuare a antibioticoterapiei combinate (amoxicilină și levofloxacină) și reinițierea TARV. Revine peste 4 luni cu dispnee la efort fizic mic, tuse cu expectorații purulente  $<50$  ml/24 ore (Figura 5C), scădere ponderală (8 kg timp de 2 săptămâni), transpirații nocturne abundente, astenie marcată, polakiurie. CT toracică (Figura 5A, 5B) confirmă abces pulmonar masiv parțial drenat, de dimensiuni  $10 \times 7 \times 10$  cm, în lobul inferior stâng, opacități nodulare multiple (până la 4 mm în diametru), cu distribuție preponderent centrolobulară, în lobul superior stâng și pe întreaga arie pulmonară pe dreapta. Examenle repetate ale sputei la fungi și

Pneumonia is a common complication in patients with severe immunodeficiency, especially HIV-infected patients develop pneumonia in over 50% of cases [6]. *P. jiroveci* is a unicellular ubiquitous fungus (formerly considered protozoar), has an unique tropism for lung parenchyma, being an alveolar pathogen. Pneumonia with *P. jiroveci*, often defines AIDS in HIV-infected patients, usually occurs when the number of T helper ( $CD_4^+$ ) is less than  $200 \mu l^{-1}$ .

Commonly PCP symptoms have a subacute onset with progressive dyspnea, dry cough and fever. Significant weight loss and respiratory failure with rapid deterioration of the general condition are also frequently seen in AIDS patients with PCP [5]. However, up to 7% of these patients can be asymptomatic, some of them have mildly expressed radiological changes (radiological-negative pneumonia caused by *P. jiroveci* is largely recognized in immunocompromised hosts) [6].

In cases with T-helper ( $CD_4^+$ ) counts below  $200 \mu l^{-1}$ , pulmonary infections are more commonly caused by *S. viridans*, enterococci, hospital acquired gentamicin resistant strains, Gram negative bacteria, *P. jiroveci*, *Aspergillus*, mycobacteria, viruses.

The patient was discharged with improved clinical symptoms and normalized CRP serum level. It was recommended to continue combined antibiotic therapy (amoxicillin, levofloxacin) in outpatient and to restart ART. He returns after 4 months with dyspnea on exertion (mMRC III), cough with purulent sputum  $<50$  ml/24 hours (Figure 5C), weight loss (8 kg in 2 weeks), night sweating, marked asthenia and pollakiuria. Chest HRCT (Figures 5A, 5B) revealed a partially drained, large pulmonary abscess ( $10 \times 7 \times 10$  cm), in the lower left lobe, multiple nodular opacities (up to 4 mm in diameter), with predominantly centrilobular distribution in the left upper lobe, and entire right lung. Sputum tests for *M. tuberculosis* (microscopy, Xpert MTB/Rif, culture on liquid media) and fungi were negative. However, *Mycobacterium fortuitum*, was confirmed

*M. tuberculosis* (microscopie BAAR, Xpert MTB/Rif, culturi pe medii lichide) au fost negative. În același timp, într-o probă de spută a fost evidențiată *Mycobacterium fortuitum* prin *line probe assay* (LPA). În lipsa identificării repetate a *M. fortuitum* din alte probe de spută, s-a impus diagnosticul de tuberculoză pulmonară bazată pe criterii clinice și imagistice. A fost inițiat tratamentul antituberculos cu rifampicină, izoniazidă, etambutol, pirazinamidă și levofloxacină, în doze ajustate masei corporale.

Pacienții HIV infectați cu  $CD_4^+ < 200 \mu l^{-1}$  pot dezvolta diverse infecții oportuniste, diagnosticul etiologic al sindromului pulmonar interstițial și cavitărilor fiind, adesea, dificil. Lista potențialelor cauze este una extinsă, incluzând infecții micotice, bacteriene, tuberculoză etc.

### Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Shibata S., Kikuchi T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. *Respir. Investig.*, 2019.
2. Kanne J., Yandow D., Meyer C. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *American Journal of Roentgenology*, 2012; 198 (6): W555-W561.
3. Luks A., Neff M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir. Care*, 2007; 52 (1): 59-63.
4. Thomas C., Limper A. Pneumocystis pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 2004; 350 (24): 2487-2498.
5. Salzer H. *et al.* Clinical, diagnostic, and treatment disparities between HIV-infected and non-HIV-infected immunocompromised patients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respiration*, 2018; 96 (1): 52-65.
6. Carmona E., Limper A. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 2011; 5 (1): 41-59.

by line probe assay (LPA) in one of the sputum samples. Missing confirmation of *M. fortuitum* infection in other sputum samples pushed the diagnosis to that of pulmonary tuberculosis based on clinical and imaging criteria (large lower left lobe cavity – *caverna magna* and signs of bronchiolitis). Tuberculosis treatment with rifampicin, isoniazid, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin with body mass adjusted doses, was initiated.

In HIV positive patients with  $CD_4^+ < 200 \mu l^{-1}$  a variety of opportunistic infections can occur. Etiological diagnosis of interstitial and cavitary imaging lesions is often challenging and imply a large list of differential diagnosis including mycotic, bacterial tuberculosis infections and others.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.



RECENZIE DE CARTE

## Politraumatism complicat cu Sindrom de Detresă Respiratorie Acută. Modelare experimentală și predictivă (monografie)

Autor: Oleg Arnaut, dr. șt. med., conf. univ.

Editura CIP Medicina

Chișinău, 2019; 277 p.

ISBN 978-9975-82-121-6

Trauma și, mai ales, politraumatismul, reprezintă patologia care, în pofida progreselor remarcabile ale medicinei, au o incidență și prevalență în continuă creștere. Studiile recente raportează date îngrijorătoare, care plasează traumatismele pe primul loc între cauzele preventabile de deces și dizabilitate în rândul persoanelor de până la 44 de ani.

Pronosticul de scurtă și lungă durată, complicațiile și sechelele traumatismelor reprezintă o provocare pentru mai mulți cercetători. Niciun instrument, elaborat în acest scop (de exemplu, scorurile ISS, NISS, TRISS), nu este suficient de exact și prezintă o serie de neajunsuri, care-i împiedică răspândirea largă pentru uzul clinic cotidian. Parțial, acest fapt se poate explica prin lipsa (sau, neaplicarea) unor instrumente statistice eficiente și ușor de folosit care, în ultimele decenii, devin tot mai actuale. Prelucrarea analitică a datelor au o perspectivă în cercetările medicale, care abundă în cifre care trebuiesc interpretate sub diferite aspecte. În acest sens, analiza de regresie și analiza discriminantă fiind metode pentru obținerea informațiilor prețioase, permit anticiparea eventualelor probleme și elaborarea scorurilor (modelelor) predictive.

În afară de pronostic, este important de estimat și proba-

BOOK REVIEW

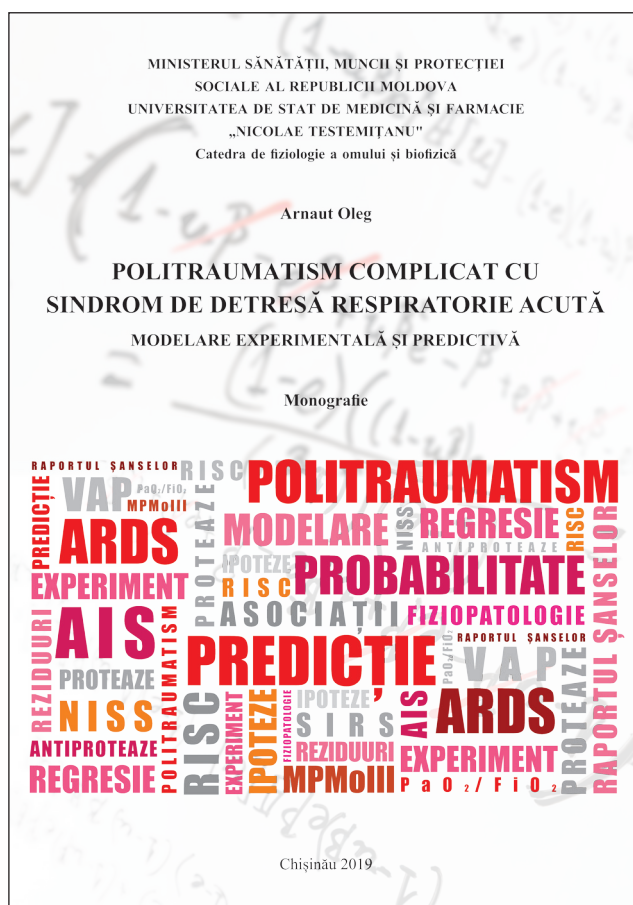
## Polytrauma complicated by Acute Respiratory Distress Syndrome. Experimental and predictive modeling (monograph)

Author: Oleg Arnaut, PhD, assoc. prof.

Printing House: CIP Medicina

Chisinau, 2019; 277 p.

ISBN 978-9975-82-121-6



Trauma, and especially polytrauma, despite remarkable advances in medical care, has a continuously growing incidence and prevalence. Recent studies report alarming data, placing trauma first among causes of death and preventable disabilities among people up to 44 years.

Short and long-term prognosis, complications and sequelae of trauma are a challenge for many researchers. No tool, designed for this purpose (for example, ISS, NISS, TRISS), is not accurate enough and has a number of imperfections that prevent it from spreading widely for everyday clinical use. In part, this can be explained by the lack of (or not applying) efficient and easy to use statistical tools that have become more and more actual in recent decades. Analytical data processing has a perspective in medical research that abounds in values that need to be interpreted in different ways. On this line, regression analysis and discriminatory analysis are methods for obtaining

precious information, which can predict possible problems and make possible the development of predictive scores (models).

Except estimation of the probability of "unfavorable" evolution of polytrauma, the occurrence of a spectrum of related complications, particularly Acute Respiratory Distress



bilitatea evoluției „nefavorabile” a politraumatismului, a survenirii unui spectru de complicații aferente, în special, ARDS. Alte circumstanțe, precum ventilarea mecanică prelungită, transportarea pacienților cu traumatism, leziunile secundare la distanță, lipsesc sau sunt, rareori, reprezentate sau luate în considerație în modelele de predicție existente.

În monografie sunt prezentate date din literatură, precum și analiza materialului propriu al autorului asupra diferitor aspecte, ce țin de elaborarea modelelor predictive în politraumatismul complicat cu ARDS.

În capitolul I, „*Politraumatismul complicat cu ARDS*”, sunt descrise problemele cauzate de disfuncțiile pulmonare acute, secundare politraumatismului, dar și nomenclatura, etiologia, epidemiologia, fiziopatologia politraumatismului și a ARDS-ului. Importanța abordării acestor subiecte constă în identificarea unor trăsături specifice, circumstanțe sau factori ale apariției ARDS în politraumatism.

Capitolul II, „*Managementul pacienților politraumatizați cu ARDS*” cuprinde date, inclusiv proprii ale autorului, referitoare la tratamentul politraumatizaților cu ARDS. Sunt redate tendințele contemporane ale suportului respirator, ventilarea pulmonară artificială profilactică, traheostomizarea precoce, terapia medicamentoasă, terapia cu lichide; este argumentat principiul „orei de aur”.

Capitolul III, „*Sistemul proteaze/antiproteaze în ARDS*” reunește date despre componentele sistemului proteaze/antiproteaze, care au fost descrise în articolele științifice recente și rolul acestor două „tabere” în fiziopatofiziologia ARDS-ului. Totodată, se descriu, în baza literaturii, câteva încercări nereușite de influență terapeutică asupra componentelor sistemului respectiv. În schimb, sunt formulate principii de terapie anti-proteazică, bazate pe studiile proprii ale autorului, pe modele animale experimentale standardizate.

Capitolul IV, „*Modelarea experimentală in vivo de ARDS în politraumatism*” enumeră etapele de modelare experimentală, efectuată în premieră, a ARDS cauzat de politraumatism. Un alt avantaj important al modelului de ARDS la iepuri este faptul că modelul elaborat are similitudini cu această patologie la om și poate fi utilizat pentru testarea eventualelor terapii/strategii noi.

Capitolul V, „*Sistemul proteaze/antiproteaze în ARDS cauzat de politraumatism. Tiparele dinamicii*” relatează despre influențele reciproce ale tuturor componentelor sistemului proteaze/antiproteaze în ARDS-ul cauzat de politraumatism, atât la pacienți, cât și în modelul experimental, descris în capitolul precedent. Analiza tiparelor dinamicii acestor componente, implicate în patogenia ARDS, poate prezice evoluția și rezultatele tratamentului la categoria dată de pacienți.

Capitolul VI, „*Modelele predictive în politraumatism*”, prezintă o serie de modele predictive, aplicabile în diferite circumstanțe clinice (în total, 29 de modele). Datorită modelelor propuse, care sunt simple și ușor de folosit, medicul poate obține informații privind riscul de apariție a ARDS în politraumatism, poate estima șansele de supraviețuire la această categorie de pacienți și ale celor transferați pe linia AVIASAN. Modelele predictive au fost elaborate în baza aplicării unei analize

Syndrom (ARDS) should be analyzed. Other circumstances, such as prolonged mechanical ventilation, transportation of patients with trauma, distant secondary lesions, are missing or are rarely represented or taken into account in existing predictive models.

In the monograph, are presented data from the literature, as well as analysis of the author's own material on different aspects, related to development of predictive models in the polytrauma complicated by ARDS.

In Chapter I, “*Polytrauma complicated by ARDS*” are described the problems caused by acute pulmonary dysfunction, following polytrauma, but also the nomenclature, etiology, epidemiology, pathophysiology of polytrauma and ARDS. The importance of these issues reference is to identify specific characteristics, circumstances or factors favoring ARDS in polytrauma.

Chapter II, “*The management of the patients with polytrauma complicated by ARDS*” contains data, including the author's own, relating to the treatment of polytrauma complicated by ARDS. They are listed the contemporary trends of the respiratory support, the artificial prophylactic pulmonary ventilation, the early tracheostomy, medicamentous and fluid therapy; it is justified the “golden hour” principle.

Chapter III, “*Protease/antiprotease system in ARDS*” brings together data about the protease/antiprotease system components that were described in recent scientific articles and the role of these two “camps” in the pathophysiology of ARDS. At the same time, are described several unsuccessful attempts from literature to influence therapeutically the system components. Also, were formulated anti-antiprotease therapy principles based on the author's own studies on standardized animal experimental models.

Chapter IV, “*In vivo experimental modeling of ARDS in polytrauma*” lists the stages of the first time performed experimental modeling of ARDS caused by polytrauma. Another important advantage of ARDS model in rabbit is that the model presents a lot of similarities and can be used for new therapies tests.

Chapter V, “*Protease/antiprotease system in ARDS caused by polytrauma. The patterns of dynamics*” reports on the reciprocal influences of all protease/antiprotease system components in ARDS caused by polytrauma, as for patients, as in experimental model described in the previous chapter. Analysis of the dynamics patterns of components involved in the ARDS pathogenesis can predict the evolution, treatment results and the survival in this group of patients.

Chapter VI, “*Predictive models in polytrauma*”, presents a series of predictive models, applicable in different clinical circumstances (in total, 29 models). Due to the proposed models, which are simple and easy to use, the doctor can obtain information concerning the risk of ARDS in polytrauma, can estimate the survival rate in this category of patients and those transferred on the AVIASAN line. Predictive models were developed using a sophisticated statistical analysis, notably multivariate analysis, collinearity tests, construction of ROC curves for predictive mathematical formulas.

statistice sofisticate – de remarcă analiza multivariată, testele de colinearitate, construirea curbelor ROC pentru formulele matematice de predicție elaborate.

Contribuția personală a autorului, adusă în elucidarea mecanismelor patofiziologice de producere a ARDS-ului la pacientul politraumatizat, modelele predictive propuse pentru diferite circumstanțe și rezultate ale evoluției stării pacienților, au fost înalt apreciate la foruri științifice din țară și de peste hotare, dovadă fiind și obiectele de proprietate intelectuală obținute, precum și decernarea de medalii și mențiuni la Expozițiile Internaționale de Inventică.

**Adrian Belii**, dr. hab. șt. med., prof. univ.  
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”

The personal contribution of the author to the elucidation of the pathophysiological mechanisms of ARDS production in the patients with polytrauma, the predictive models proposed for the different circumstances and the results of the evolution of the patients were highly appreciated at the scientific forums in the country and abroad, as can evidence the obtained objects of intellectual property, as well as medals and mentions awarded at the International Exhibitions of Inventions.

**Adrian Belii**, PhD  
Professor in anesthesiology and intensive care  
Char of anesthesiology and reanimatology no. 1 „Valeriu Ghereg”, *Nicolae Testemițanu* SUMPh

# Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

## Moldovan Journal of Health Sciences

### Ghidul autorului

#### Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

#### Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

### Instructions for Authors

#### Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

#### Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii 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.

#### **Permisuni**

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodușă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

#### **Fotografiile cu pacienți identificabili**

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

#### **Specificarea medicamentelor și dispozitivelor**

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

#### **Formatul fișierelor**

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

#### **Informed consent**

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

#### **Ethic Committee**

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

#### **Permissions**

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

#### **Pictures**

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

#### **Drugs and devices specifications**

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

#### **Files format**

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image – one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

#### **Structure of the manuscript**

*Moldovan Journal of Health Sciences* follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.



### Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

### Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
  - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
  - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
  - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

### Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori 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 Belii<sup>1</sup>)

▪ **Elementele scoase în evidență din articol:**

- Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
- Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
- Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).

**Din pagină nouă:**

**Rezumatul**

Rezumatul trebuie să fie scris la timpul trecut, persoana a treia. Acesta trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte, organizate în următoarele secțiuni:

- **Introducere** – unde se va reflecta, pe scurt, contextul și scopul principal al studiului;
- **Material și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

**Cuvintele cheie**

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

**Înregistrarea trialului clinic**

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard 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 Belii<sup>1</sup>)

▪ **Article highlights:**

- What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
- The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
- The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).

**From new page:**

**Abstract**

The abstract should be written using the past tense, third person. It should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words organized into the following sections:

- **Introduction** – reflect in short the context and purpose of the study;
- **Material and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

**Key words**

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

**Registered clinical trial**

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

**From new page:**

**Introduction**

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;

**Din pagină nouă:****Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

**Material și metode**

În secțiunea „Materiale și metode” trebuie să fie descrise cu detalii suficiente procedurile efectuate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: *design*-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

**Rezultate**

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redată concis și logic, cu accentuarea celor noi.

**Discuții**

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

**Concluzii**

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

**Abrevieri**

Folosii numai abrevieri standard. De asemenea, pot fi formulate și alte abrevieri, cu condiția că acestea vor fi descifrate în text atunci când sunt utilizate pentru prima dată. Abrevierile din figuri și tabele vor fi descifrate în legendă. Abrevierile trebuie folosite cât mai rar posibil.

- 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 include. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

**Results**

Results and discussion should be presented 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 interes

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 interes pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interes, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

#### Pentru Conflicte de interes 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 interes.

#### Pentru Conflicte de interes non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interes non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

### Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială conceperii, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la

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](http://www.icmje.org)), as author may be a person who fit all four of following criteria:

1. has made a substantial personal contribution in designing, developing research protocol, or collected, analyzed and interpreted data;
2. developed or reviewed critically the manuscript bringing a significant intellectual contribution;
3. approved the final version of the manuscript ready for publication;
4. agrees to be responsible for all aspects of the conducted research and submitted manuscript and to assure that all questions relating to accuracy or completeness of the work was adequately assessed and resolved.

**Note:** Persons who have contributed to the work, but not fit the four criteria mentioned above cannot be considered as authors. Their contribution will be mentioned in the “Acknowledgment and funding section” of the manuscript. Also, people who have only been involved in data collection, monitoring, technical assistance and funding, are not eligible as coauthors, but they may be mentioned in the “Acknowledgements and funding” section. Mere position of head of unit, department or institution, on which the research was conducted, without fulfilling all four ICMJE criteria, doesn't provide the right to be a coauthor of the work.

### Acknowledgements and funding

People who contributed to the study design, data collection, analysis and interpretation, manuscript preparation and editing, offered general or technical support, contributed with essential materials to the study, but do not meet ICMJE authorship criteria will not be



acuratețea sau integritatea lucrării vor investiga 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 cited the source below the table.

### Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure’s number.

Figures’ quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)

## Figurile

Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și pe fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi prezentate după textul lucrării, fiecare pe pagină separată și vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (**Fig. 1**), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permisiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

## Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

## Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [ ], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

## Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

- PowerPoint (figures should be of the size of a single slide)

The file title should include the figure number and an identifiable short title.

## Figures' legends

Figure's legend should be written immediately after the figure's title. Figure's description should not repeat the description in the text of the manuscript. When used symbols, arrows, numbers or letters to describe parts of the figure, explain clearly each one of them in the legend. Explain the internal scale and identify the staining method of the photomicrographs.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have been published previously elsewhere. Color images will be printed at the expense of the manuscript authors.

## References

All references must be numbered consecutively, in square brackets [ ], in the order they are cited in the text. Reference citations should not appear in titles or subtitles. Each reference should have an individual number. Multiple citations within a single set of brackets must be separated by commas and spaces. If there is a sequence of three or more citations, they have to be given as a range (e.g. [1, 5-7, 28]).

Please avoid excessive use of references. If an automatic system of citation is used, reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission. Reference list should include all authors. Journals' abbreviation must be in accordance with Index Medicus/MEDLINE. It may be cited only articles or abstracts that have been published and are available through public servers. Any abstracts or unpublished data or personal items should not be included in the reference list, but may be included in the text and cited accordingly, indicating the involved researchers. It is of manuscript authors' responsibility to obtain the permission to refer to unpublished data.

## References format

Authors are asked to provide at least one link for each citation (preferably PubMed).

### ○ Journal article reference

Surname and initials of the author(s), separated by commas (regular). Title of article (regular). Abbreviated name of the journal (in italics), followed by the year, volume number: pages number (regular). Articles in press should be specified as "***In press***" (italic, bold), after the pages number. All the authors should be listed.

e.g.: "1. Belii A., Cobăletchi S., Casian V., Belii N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur périopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66. "

### ○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

○ *Referință la revistă*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul articolului (regular). Forma abreviată a denumirii revistei (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 perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belii A. Gestiunea riscului și siguranța pacientului în anestezie și terapie intensivă (p. 115-134). În: Recomandări și protocoale în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Editori: Săndesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referință la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

**Pentru precizări și informații suplimentare:**

Adrian Belii, dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
Redactor-șef  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

○ *Web reference*

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: “Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010”.

**For more details, please contact:**

Adrian Belii, PhD, university professor  
Editor-in-chief  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

## SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: \_\_\_\_\_

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: \_\_\_\_\_

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: \_\_\_\_\_

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences*, în caz că manuscrisul va fi publicat.

**Autorii (nume, prenume complet, semnătură):**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_

Locul și data: \_\_\_\_\_

**Datele de contact ale autorului corespondent:**

Instituția: \_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

tel./fax: \_\_\_\_\_

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. Belfi, 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

