



## CONTENT HIGHLIGHTS

**Dumitru Casian** et al.

Great saphenous vein stripping without distal incision:  
a retrospective observational case-controlled study

**Ion Chesov** et al.

*Transversus abdominis* plane block used as anesthesia technique for opening  
parietal deep tissue abscess and white abdominal line hernia repair. Case report



## SUMAR

## CONTENT

<b>Editorial</b>		<b>Editorial</b>	
Creativi, de nevoie. Pe când – și de voie? Sau, povestea blocului de plan abdominal transvers, care din analgezic a fost transformat în anestezic	5	Creative, not by choice. But when – by desire? Or, the story of transversus abdominis plane block, which was transformed from analgesic into anesthetic	
ARTICOLE DE CERCETARE		RESEARCH ARTICLES	
<b>Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Eugen Guțu, Florin Bzovii</b>	7	<b>Dumitru Casian, Vasile Culiuc, Eugen Gutu, Florin Bzovii</b>	
<i>Stripping</i> -ul venei safene mari fără incizie distală: studiu retrospectiv observațional caz-control		Great saphenous vein stripping without distal incision: a retrospective observational case-controlled study	
<b>Lupu Lilia, Crețu Constantin, Ignat Rodica, Filimon Angela, Gavriluic Alexandru, Curocichin Ghenadie</b>	18	<b>Lupu Lilia, Cretu Constantin, Ignat Rodica, Filimon Angela, Gavriluic Alexandru, Curocichin Ghenadie</b>	
Frecvența înaltă a depresiei și anxietății la debutul studiilor universitare ale studenților-medici: studiu transversal		High frequency of depression and anxiety in medical students at the onset of university training: a cross-sectional study	
<b>Liliya Todoriko, Inga Ieremenchuk</b>	26	<b>Liliya Todoriko, Inga Ieremenchuk</b>	
Particularitățile reglării citokinelor și indicatorii intoxicației endogene în tuberculoza pulmonară multirezistentă		Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multi-drug resistant pulmonary tuberculosis	
<b>Volodymyr Artyomenko</b>	36	<b>Volodymyr Artyomenko</b>	
Optimizarea diagnosticului prenatal al bolilor congenitale și ereditare		Prenatal diagnostics optimization of congenital and hereditary diseases	
ARTICOL DE SINTEZĂ		REVIEW ARTICLE	
<b>Valeria Sajin, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Nadejda Coțofan, Lilia Rotaru</b>	40	<b>Valeria Sajin, Stela Odobescu, Ion Moldovanu, Nadejda Coțofan, Lilia Rotaru</b>	
Manifestările clinice și etiopatogenia ticurilor și ale sindromului Gilles de la Tourette: revista literaturii		Clinical manifestations and etiopathogenesis of tics and Gilles de la Tourette syndrome: a review	
ARTICOL DE REVISTĂ SISTEMATIZATĂ A LITERATURII		SYSTEMATIC REVIEW ARTICLE	
<b>Tatiana Ambrosii</b>	57	<b>Tatiana Ambrosii</b>	
Evaluarea comparativă a fezabilității chestionarelor de <i>screening</i> preoperatoriu al pacienților cu apnee obstructivă de somn. Revistă sistematizată de literatură		Comparative evaluation of the feasibility of preoperative screening questionnaires in patients with obstructive sleep apnea. Systematic review of the literature	
OPINIA EXPERTULUI		EXPERT OPINION	
<b>Teodor N. Țirdea</b>	67	<b>Theodor N. Tsyrdia</b>	
Bioetica socială în strategia dezvoltării inofensive: profil teoretico-metodologic		Social bioethics in the strategy of safe development: theoretical methodological profile	
ARTICOL DE EDUCARE MEDICALĂ CONTINUĂ		CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION ARTICLE	
<b>Paul Zilberman</b>	75	<b>Paul Zilberman</b>	
Anestezia cu flux redus, explicată simplu		Low flow anesthesia made simple	

<p style="text-align: center;">CAZ CLINIC</p> <p><b>Ion Chesov, Elena Fatnic, Serghei Cobilețchi, Serghei Ignatenco, Gheorghe Rojnoveanu, Adrian Belii</b>  Anestezia prin bloc de plan transvers abdominal pentru deschiderea abcesului parietal profund și repararea herniei liniei albe. Caz clinic</p>	80	<p style="text-align: center;">CASE REPORT</p> <p><b>Ion Chesov, Elena Fatnic, Serghei Cobilețchi, Serghei Ignatenco, Gheorghe Rojnoveanu, Adrian Belii</b>  <i>Transversus abdominis</i> plane block used as anesthesia technique for opening parietal deep tissue abscess and white abdominal line hernia repair. Case report</p>
<p style="text-align: center;">IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ</p> <p><b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, Dumitru Chesov</b>  Neoplazie vasculară multicentrică</p>	90	<p style="text-align: center;">IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE</p> <p><b>Victor Botnaru, Oxana Munteanu, Doina Rusu, Dumitru Chesov</b>  Multicentric vascular neoplasm</p>
<p style="text-align: center;">COMEMORATIVE</p> <p><b>Mihail Brumărel</b>  Vasile Procopișin – prezența vie a marelui dispărut</p>	94	<p style="text-align: center;">COMMEMORATIVES</p> <p><b>Mihail Brumărel</b>  Vasile Procopișin – the living presence of the great missing</p>
<p style="text-align: center;"><b>Eva Gudumac</b></p> <p>Natalia Gheorghiu. Istoria lucrului bine făcut</p>	95	<p style="text-align: center;"><b>Eva Gudumac</b></p> <p>Natalia Gheorghiu. The history of a well-done thing</p>
<p style="text-align: center;">Ghidul autorului</p>	98	<p style="text-align: center;">Guidelines for authors</p>
<p style="text-align: center;">Scrisoare de însoțire</p>	107	<p style="text-align: center;">Cover letter</p>
<p style="text-align: center;">Declarația autorilor</p>	108	<p style="text-align: center;">Authorship statement</p>

## 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., conferențiar universitar

Colectivul redacției:

Liviu Belii, redactor stilist de limbă română

Viorica Cazac, redactor stilist de limbă engleză

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

#### Founder:

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

#### Redactor-in-chief:

Adrian Belii, PhD, associate professor

Editorial staff:

Liviu Belii, Romanian redactor  
Viorica Cazac, English redactor

Address of Editorial Office:

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

Editat: Tipografia „Sirius”

Tiraj: 300 ex.

Înregistrat la Ministerul Justiției cu nr. 250 din 01 august 2014

## Editorial board

### HONORARY MEMBERS

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

**Anestiadi Vasile**, PhD, university professor, academician of ASM (Republic of Moldova)

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

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

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

**Balica Ion**, PhD, associate professor

**Bendelic Eugen**, PhD, university professor

**Bețiu Mircea**, PhD, associate professor

**Botnaru Victor**, PhD, university professor

**Catereniuc Ilia**, PhD, university professor

**Cernețchi Olga**, PhD, university professor

**Ciobanu Gheorghe**, PhD, university professor

**Ciocanu Mihai**, PhD, university professor

**Ciubotaru Anatol**, PhD, university professor

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

**Croitor Gheorghe**, PhD, university professor

**Curocichin Ghenadie**, PhD, university professor

**Gavriliuc Mihai**, PhD, university professor

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

**Gamma Rodica**, PhD, MPH, associate professor

**Groppa Liliana**, PhD, university professor

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

**Gudumac Valentin**, PhD, university professor

**Guțu Eugen**, PhD, university professor

**Holban Tiberiu**, PhD, university professor

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

**Lozan Oleg**, PhD, MPH, university professor

**Matcovschi Sergiu**, PhD, university professor

**Mereuță Ion**, PhD, university professor

**Nacu Anatolie**, PhD, university professor

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

**Popescu Irinel**, PhD, university professor

**Popovici Mihai**, PhD, university professor, academician of ASM

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

**Revenco Valerian**, PhD, university professor

**Rojnoveanu Gheorghe**, PhD, university professor

**Rudic Valeriu**, PhD, university professor, academician of ASM

**Safta Vladimir**, PhD, university professor

**Știuca Svetlana**, PhD, university professor

**Țăbărnă Gheorghe**, PhD, university professor, academician of ASM

**Tagadiuc Olga**, PhD, associate professor

**Tănase Adrian**, PhD, university professor

**Topalo Valentin**, PhD, university professor

**Țurcan Svetlana**, PhD, associate professor

**Valica Vladimir**, PhD, university professor

**Vorojbit Valentina**, PhD, associate professor

**Vovc Victor**, PhD, university professor

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

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



centrul stomatologic

vivodent

# TRĂIEȘTE ZÎMBIND!

- Igiena bucală
- Terapie
- Restaurare estetică
- Protezare
- Ortodonție
- Viziografie/OPG(digital)  
(Rentghen diagnostic)
- Chirurgie/Implantologie
- Parodontologie



str. București, 13/1

[www.vivodent.md](http://www.vivodent.md)

e-mail: [receptie@vivodent.md](mailto:receptie@vivodent.md)

<https://www.facebook.com/CentrulStomatologicVivodent>

**Centrul Stomatologic Vivodent**

tel.: 022 54 64 00

mob.: 079 523 377



EDITORIAL

EDITORIAL

## **Creativi, de nevoie. Pe când – și de voie? Sau, povestea blocului de plan abdominal transvers, care din analgezic a fost transformat în anestezic**

Recent, la Institutul de Medicină Urgentă din Chișinău, a avut loc un eveniment inedit: cadrele universitar-didactice ale USMF „Nicolae Testemițanu” au utilizat pentru prima dată în Republica Moldova o nouă metodă de anestezie, și anume – blocul de plan abdominal transvers, până acum, considerat a fi exclusiv un procedeu tehnic deosebit de eficient în combaterea durerii postoperatorii. Evenimentul ar fi fost, cu siguranță, pierdut printre sutele de acte și manopere curativ-diagnostice și manageriale, care se desfășoară concomitent și zilnic, într-un spital. Autorii au avut, însă, buna inspirație de a prezenta acest caz clinic și colegilor lor, aducând manuscrisul respectiv spre publicare pe paginile *Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova*, unde a și văzut lumina zilei în numărul curent [1].

Pentru prima dată, această metodă de analgezie a fost propusă de către Rafi A. încă în anul 2001 [2] și de atunci s-a „pierdut” printre miriadele noilor inovații și descoperiri, fiind cunoscută și utilizată doar de entuziaști. Din fericire, între timp mentalitatea a evoluat semnificativ și, în era calității vieții și controlului cheltuielilor pentru sănătate, s-a dezvoltat o nouă modalitate de abordare a actului și procesului (peri)operatoriu. Astfel, pe lângă reușita tehnică, actualmente se solicită imperativ și o recuperare postoperatorie cât mai rapidă posibil, cu o morbiditate indusă cât mai redusă și cu un nivel optim de confort al pacientului, în particular – în termeni de calitate a analgeziei. Prin urmare, analgezia postoperatorie prin blocul de plan abdominal transvers devine o soluție de mare valoare în asigurarea analgeziei, confortului, recuperării rapide și satisfacției pacientului, care este extensiv implementată în practica clinică de rutină a din ce în ce mai multe spitale din lume.

În Republica Moldova, cu titlul de pionierat, tehnica analgeziei postoperatorii prin bloc de plan abdominal transvers a fost aplicată de doctorul Ion Chesov, specialist ATI, asistent universitar la Catedra de anesteziologie și reanimatologie „Valeriu Ghereg” a USMF „Nicolae Testemițanu” – un cadru didactic și un cercetător entuziast de mare perspectivă. Tot dânsul a utilizat, accentuăm – pentru prima dată, blocul de plan abdominal transvers pentru realizarea anesteziei la o pacientă

## **Creative, not by choice. But when – by desire? Or, the story of *transversus abdominis* plane block, which was transformed from analgesic into anesthetic**

Recently, in the Institute of Emergency Medicine from Chisinau, a remarkable thing has happened: teaching staff of „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, applied for the first time in the Republic of Moldova a new anesthesia technique, *transversus abdominis* plane block – until now considered being an exclusively efficient procedure in postoperative pain management. This event would have been definitely lost among hundreds of other curative, diagnostic maneuvers and also management decisions that are made daily in every hospital. However, the authors had the inspiration to share this case with other colleagues, by publishing it in the *Moldovan Journal of Health Sciences*, published for the very first time in this issue [1].

It was first described as an analgesic method by A. Rati, in 2001 [2] and since then, it was „lost” among myriads of other innovations and discoveries, known and used only by enthusiasts. Fortunately, during time, the mentality has changed and in the era of life quality and health expense control, a new way to approach perioperative process has been developed. Thereby, besides technical success, nowadays it is imperatively required a fast postoperative recovery with a low rate of induced morbidity and an optimal level of patient’s comfort, particularly speaking – the quality of analgesia. Therefore, postoperative analgesia achieved through *transversus abdominis* plane block becomes a solution of great importance in order to provide the patient with analgesia, comfort, fast recovery and satisfaction, which is extensively implemented in daily clinical practice of more and more hospitals in the entire world.

In the Republic of Moldova, with a pioneer title, doctor Ion Chesov, specialist in anesthesia and intensive care, assistant professor at the Chair of Anesthesiology and Intensive Care „Valeriu Ghereg” from „Nicolae Testemitanu” State Medical and Pharmaceutical University, a teacher and an enthusiastic researcher of high perspectives, used *transversus abdominis* plane block (*analgesic*) technique. He also used, we underline, for the first time, *transversus abdominis* plane block in order to

cu comorbidități severe, supusă unei intervenții chirurgicale urgente – fapt relatat mai sus.

Ceea ce a fost surprinzător pentru autori după cercetarea literaturii, este faptul că o asemenea „conversie” de la analgezie la anestezie a fost raportată anterior doar o singură dată, în anul 2012, de doctorul Herring A. și echipa [3].

Ei bine, merita oare să fie acordat întreg spațiul Editoria- lului revistei unei simple comunicări de caz clinic, chiar dacă o asemenea comunicare a fost făcută anterior doar o singură dată, mai știind că acest tip de publicație se află, oarecum, la coada relevanței științifice?

La prima vedere – nu! Și atunci?!

În contextul dat, se cere menționat faptul că acest caz clinic a fost produs de așa-numita creativitate „de nevoie” – de lipsa (bineînțeles, că la moment) a anesteziilor moderne, vasopresoarelor de necesitate vitală (și în acest caz – „la moment”), a sălii de trezire postoperatorii – o structură autonomă, indispensabilă chiar și pentru cel mai prăpădit spital chirurgical (aici, no comment)...

Creativitatea „de nevoie” poate rezolva, pentru moment, o problemă stringentă, poate, ocazional, face o descoperire remarcabilă, însă nu poate produce un flux de rezultate în termeni de eficiență și valoare a cercetării. Or, rezultatele devin cu adevărat valoroase și durabile atunci, când cercetarea este efectuată „de voie”. „De voie” înseamnă investiții în infrastructură, logistică, condiții, dotări și, nu în ultimul rând, în oameni. Iar investițiile în cercetare sunt așteptate cam demult de Universități, de Institute, de Laboratoare și de Cercetătorii entuziaști.

Sperăm că după acest sfârșit de an, cei (re)creditați recent cu atâta încredere, vor îndrepta măcar o mică parte din resursele imense pe care le controlează spre Sănătate și Cercetare, căci, până la ora actuală – *sub omni canone*.

### La Mulți Ani!

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

### Referințe / references

1. Chesov I., Fatnic E., Cobilețchi S., Ignatenco S., Rojnovceanu Gh., Belii A. Anestezia prin bloc de plan transvers abdominal pentru deschiderea abcesului parietal profund și repararea herniei liniei albe. Caz clinic. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2014; nr. 2, pp. 80-89

provide *anesthesia* in a patient with severe comorbidities that needed urgent surgery – fact related above.

What was really surprisingly for the authors after literature research was the fact that this kind of „conversion” from analgesia to anesthesia was reported only once in 2012 by Dr. Herring A. *et al* [3].

Is it really worth it to grant so much Editorial space of a journal to one simple case report, even if such a report was made only once before, knowing that this kind of publication is, somehow, at the end of scientific revelation list?

At first sight –no, so what then?

In this context, it is required to mention the fact that this clinical case was the result of so called „forced” creativity, determined by the lack (at the moment, obviously) of modern anesthetics, vasopressors of vital need, post-anesthesia care units (recovery rooms) – an independent structure, indispensable even for the poorest surgical hospitals (no comment here...).

„Forced” creativity can solve a stringent problem at the moment, may be occasionally it can make a remarkable discovery, but it cannot produce a flow of results regarding efficiency and value. Results become truly valuable and durable when the research is planned. Planned means investments in infrastructure, logistics, conditions, equipment and the last but not the least – people.

Investments in research have been expected for a long-long time by Moldovan universities, institutes, laboratories and enthusiastic researches.

We hope that after the end of this year, those that were (re) accredited with so much trust recently by the people of Moldova, will redirect at least a small amount of their controlled immense resources towards Health and Research, because until now – *sub omni canone*.

### Merry Christmas and a Happy New Year!

**Adrian Belii**, PhD, associate professor,  
Editor-in-chief

2. Rafi A. Abdominal field block: a new approach *via* the lumbar triangle. *Anaesthesia*, 2001; 56(10): 1024-1026.  
3. Herring A., Stone M., Nagdev A. Ultrasound-guided abdominal wall nerve blocks in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012; 30(5): 759-64.

## **Stripping-ul venei safene mari fără incizie distală: studiu retrospectiv observațional caz-control**

**Dumitru Casian<sup>+1</sup>, Vasile Culiuc<sup>+1</sup>, Eugen Guțu<sup>+1</sup>, Florin Bzovii<sup>+1</sup>**

<sup>1</sup>Catedra de chirurgie generală și semiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### **Autor corespondent:**

Dumitru Casian, dr. șt. med., conf. univ.

Catedra de chirurgie generală și semiologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: dumitru.casian@usmf.md

## **Great saphenous vein stripping without distal incision: a retrospective observational case-controlled study**

**Dumitru Casian<sup>+1</sup>, Vasile Culiuc<sup>+1</sup>, Eugen Gutu<sup>+1</sup>, Florin Bzovii<sup>+1</sup>**

<sup>1</sup>Chair of General Surgery and Semiology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

### **Corresponding author:**

Dumitru Casian, MD, PhD, Associate Professor

Chair of General Surgery and Semiology

„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy

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

e-mail: dumitru.casian@usmf.md

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

Din momentul implementării în practica chirurgicală a unei noi metode de *stripping* al venei safene fără incizie distală, aceasta nu a fost, deocamdată, comparată cu tehnica de *stripping* convențional în ceea ce privește succesul tehnic, cât și rezultatele tratamentului raportate de către pacienți.

### **Ipoteza de cercetare**

Ipoteza noastră presupune că eficiența și rezultatele tratamentului, raportate de către bolnavi ale *stripping*-ului venos fără incizie distală, pot fi superioare celor înregistrate în urma utilizării tehnicii convenționale de *stripping* safenian.

### **Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu**

În cadrul respectivului studiu retrospectiv, cu realizarea unui control corespunzător, s-a demonstrat că *stripping*-ul venei safene fără incizie distală este cel puțin la fel de eficient ca și *stripping*-ul convențional, fiind asociat cu sporirea semnificativă a satisfacției autoevaluate a pacienților.

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

Since the implementation of a new surgical procedure of saphenous vein stripping without a distal incision, it hasn't yet been compared to conventional stripping in terms of technical success and patient reported outcomes of treatment.

### **Research hypothesis**

We hypothesized that effectiveness and patient reported outcomes of saphenous stripping without distal incision can be superior to results of conventional stripping technique.

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

Within this retrospective study and by means of a proper management was demonstrated that stripping technique without distal incision is at least as effective as conventional stripping and is associated with a significant increase of patient self-assessed satisfaction.

### **Rezumat**

**Introducere.** Recent a fost implementată o metodă nouă de tratament chirurgical al varicelor prin *stripping* safenian scurt fără incizie distală. Scopul studiului a fost evaluarea rezultatelor pe termen scurt ale *stripping*-ului venei safene, cu testarea prezumției superiorității rezultatelor medicale și ale celor raportate de către pacienți după *stripping* safenian fără incizie distală față de metoda convențională.

**Materiale și metode.** Din baza de date au fost preluate două loturi de pacienți cu varice ale membrelor inferioare – 10 bolnavi operați prin *stripping* scurt al venei safene mari fără

### **Abstract**

**Introduction.** Recently the new method of short saphenous stripping without distal incision was implemented in varicose vein surgery. The aim of study was to evaluate the short-term outcomes of saphenous stripping by testing the hypothesis of superiority of medical and patient-reported outcomes after stripping without distal incision compared to conventional technique.

**Materials and methods.** Two groups of patients with varicose veins of the lower limbs were retrieved from database – 10 patients who underwent saphenous stripping without



incizie distală (Lotul „InvisiGrip”) și 10 pacienți operați prin tehnica convențională (Lotul „Standard”). Subiecții din lotul martor au fost atribuiți prin metoda de *matching* individual pentru a se potrivi în funcție de vârstă, gen și clasa clinică a insuficienței venoase cu cei din lotul de studiu. Succesul tehnic al intervenției, durata operației, severitatea durerii postoperatorii și necesitatea în analgezice, extinderea echimozei la nivelul coapsei, precum și satisfacția pacientului de rezultatul tratamentului au fost analizate și comparate între loturi. Teste statistice aplicate: testul *t* pentru eșantioane perechi, testul perechilor potrivite al lui Wilcoxon, testul exact Fisher. Datele sunt prezentate ca valori medii cu deviații standard, mediane cu abaterea intercuartilică sau în procente.

**Rezultate.** Succesul tehnic primar al *stripping*-ului fără incizie distală a fost de 90% față de 70% în cazul *stripping*-ului convențional ( $p > 0,05$ ). Pacienții din Lotul „InvisiGrip” au raportat o durere semnificativ mai redusă conform scării analogice vizuale –  $20,6 \pm 3,3$  mm *versus*  $26,3 \pm 6,9$  mm la pacienții după *stripping* convențional ( $p < 0,05$ ). Valoarea medie a satisfacției pacienților la o lună după tratament a fost  $97,7 \pm 2,0$  mm în Lotul „InvisiGrip”, fiind semnificativ mai înaltă decât în Lotul „Standard” –  $92,3 \pm 6,8$  mm ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii.** *Stripping*-ul venei safene fără incizie distală reprezintă o procedură eficientă, iar rata succesului tehnic primar al acestei metode, cel puțin, nu este inferioară *stripping*-ului convențional. Rezultatele raportate de către pacienți cu referință la durerea postoperatorie și gradul de satisfacție de tratament sunt semnificativ mai bune după *stripping*-ul safenian efectuat fără incizie distală.

**Cuvinte cheie:** vene varicoase, vena safena mare, *stripping* safenian, satisfacția pacientului.

## Introducere

Refluxul venos patologic prin trunchiul venei safene mari (VSM) este responsabil de simptomele și semnele bolii venoase cronice primare la majoritatea populației cu varice ale membrelor inferioare [1]. Din punct de vedere istoric, managementul incompetenței safeniene constă în înlăturarea segmentului cu reflux al VSM – așa-numitul *stripping* safenian propus de către W. Keller la începutul secolului XX. În ultimele decenii, au fost puse în evidență noi metode chirurgicale minim-invasive de tratament al refluxului safenian, care includ laserul endovenos, cura prin radiofrecvență și scleroterapia cu spumă. Aceste metode oferă potențial o recuperare postoperatorie mai rapidă și o satisfacție mai mare a pacienților operați. Totuși, *stripping*-ul safenian mai este utilizat pe larg datorită simplității și accesibilității sale, constituind în medie 25% din totalitatea metodelor de tratament al refluxului VSM [2].

Câteva modificări ale tehnicii convenționale de *stripping*, inclusiv *stripping*-ul prin perforare-invaginare (PIN) și *crio-stripping*-ul, au fost implementate în practica chirurgicală în vederea reducerii morbidității postoperatorii și ameliorării rezultatelor estetice ale procedurii [3, 4]. Recent, a fost elaborat un nou model de sondă pentru extirpare venoasă (*stripper*) – *InvisiGrip® Vein Stripper* (LeMaitre Vascular Inc., Burlington, SUA), destinată *stripping*-ului scurt al VSM, care permite

distal incision (Group „InvisiGrip”) and 10 patients operated on by means of conventional technique (Group „Standard”). Controls were individually matched according to their age, sex and clinical class of venous insufficiency. The technical success of intervention, duration of surgery, postoperative pain severity and analgesic requirement, extension of thigh ecchymosis and patient satisfaction survey results were analyzed and compared between groups. Applied statistics: paired two-tailed *t*-test, Wilcoxon matched-pairs signed rank test, Fisher’s exact test. Data are presented as means with standard deviation, medians with interquartile range or as percentages.

**Results.** The primary technical success of stripping without distal incision was 90% compared to 70% after conventional stripping ( $p > 0.05$ ). Patients from Group „InvisiGrip” reported significantly less pain according to the visual analogue scale –  $20.6 \pm 3.3$  mm vs  $26.3 \pm 6.9$  mm in patients after conventional stripping ( $p < 0.05$ ). The mean value of patient satisfaction at one month after treatment was  $97.7 \pm 2.0$  mm in Group „InvisiGrip” and was significantly higher than in Group „Standard” –  $92.3 \pm 6.8$  mm ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Saphenous stripping without a distal incision is an effective procedure and primary technical success rate of this technique is at least not inferior to the conventional stripping. Patient reported outcomes regarding postoperative pain and level of patient satisfaction are significantly better in patients after saphenous stripping without a distal incision.

**Key words:** varicose veins, great saphenous vein, saphenous stripping, patient satisfaction.

## Introduction

Pathological venous reflux in the trunk of the great saphenous vein (GSV) is responsible for symptoms and signs of primary chronic venous disease in the majority of population with varicose veins of lower limbs [1]. Historically, management of saphenous incompetence consists in removing of the refluxing part of GSV – saphenous stripping suggested by W. Keller at the beginning of XX century. During the last decades new minimally invasive surgical techniques have become more prominent in the treatment of saphenous reflux, these include endovenous laser, radiofrequency and foam sclerotherapy. These methods potentially offer faster postoperative recovery and higher satisfaction level of operated patients. However, saphenous stripping is still widely used due to its simplicity and accessibility, averaging 25% of all types of treatment of GSV reflux [2].

Several modifications of conventional stripping technique including perforate invaginate stripping (PIN) and cryostripping were implemented in surgical practice, aimed to reduce the postoperative morbidity and to improve the esthetic result of procedure [3, 4]. Recently the new model of stripper – *InvisiGrip® Vein Stripper* (LeMaitre Vascular Inc., Burlington, USA) was developed for short stripping of GSV, allowing minimization of surgical trauma and avoiding the distal incision at the

minimalizarea traumatismului chirurgical și evitarea inciziei distale în apropierea genunchiului.

Scopul studiului prezent a fost evaluarea efectelor pe termen scurt ale *stripping*-ului safenian, cu testarea prezumției superiorității rezultatelor medicale și ale celor raportate de către pacienți după *stripping* safenian, efectuat cu *InvisiGrip*® în comparație cu tehnica convențională.

## Materiale și metode

### Design-ul studiului și populația studiată

Noi am efectuat analiza retrospectivă a bazei de date menținute prospectiv a pacienților spitalizați pentru tratament chirurgical al maladiei varicoase a membrilor inferioare în Clinica de Chirurgie Generală și Semiologie, IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1, Chișinău, Republica Moldova, între lunile ianuarie 2008 și septembrie 2014. Criteriile de includere și excludere utilizate în studiu sunt prezentate în Tabelul 1. În grupul de bază (Lotul „*InvisiGrip*”) au fost incluse toate cazurile de *stripping* scurt unilateral al VSM, efectuate pe perioada menționată cu utilizarea *InvisiGrip*®. În calitate de grup-martor (Lotul „*Standard*”) au servit cazurile în care *stripping*-ul safenian scurt s-a efectuat prin metoda convențională. În vederea asigurării comparabilității între cazurile studiate și cele martor, cât și reducerii diferențelor sistematice dintre loturi datorate variabilelor de fond, a fost efectuată selectarea individuală a cazurilor potrivite în funcție de vârstă, gen și clasa clinică a insuficienței venoase.

**Tabelul 1**

Criteriile de includere și excludere, utilizate în studiu

Criterii de includere	Criterii de excludere
Vene varicoase simptomatice	<i>Stripping</i> bilateral al VSM <sup>†</sup>
Clasa clinică C <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> CEAP <sup>*</sup>	Tratament concomitent al venei safene mici
Reflux venos patologic în VSM <sup>†</sup>	Tributare varicoase ale VSM <sup>†</sup> pe coapsă
<i>Stripping</i> scurt al VSM <sup>†</sup>	Vene varicoase recurente
	Istoric de tromboflebită a venelor superficiale
	Administrarea anticoagulantelor

Notă: \* – Clasificarea Clinică, Etiologică, Anatomică, Patofiziologică (l. engl. *Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological classification*). † – Vena Safenă Mare.

### Metodele de tratament

În calitate de indicații pentru tratament chirurgical în lotul de studiu au servit prezența venelor varicoase simptomatice referitoare la sistemul VSM și refluxul venos în trunchiul venei safene cu o durată mai lungă de 0,5 sec identificat în timpul examinării imagistice prin duplex scanare. Intervenția chirurgicală a fost efectuată de către un chirurg experimentat, realizându-se cu anestezie locală infiltrativă, spinală sau generală. Tipul anesteziei a fost selectat de către medicul anesteziolog în baza datelor clinice și preferinței pacientului. Operația a inclus deconectarea safeno-femurală (așa-numita crosectomie) prin acces în pliul inghinal, *stripping*-ul safenian din regiunea inghinală până la nivelul genunchiului și extragerea ramurilor tributare varicos dilatate din zona gambei.

level of the knee. The aim of present study was to evaluate the short-term results of saphenous stripping by testing the hypothesis of superiority of medical and patient-reported outcomes after stripping with *InvisiGrip*® compared to conventional technique.

## Materials and methods

### Study design and population

We performed the retrospective analysis of prospectively maintained database of patients, hospitalized for lower limb varicose vein surgery in the Clinic of General Surgery and Semiology, PMSI Public Municipal Clinical Hospital nr. 1, Chisinau, Republic of Moldova, between January 2008 and September 2014. The inclusion and exclusion criteria used in the study are listed in Table 1. All cases of unilateral short GSV stripping performed during this period with the *InvisiGrip*® were included in basic group (Group „*InvisiGrip*”). Cases of conventional short saphenous vein stripping served as the study control group (Group „*Standard*”). With aim to ensure comparability between cases and controls and reduces systematic differences between these two groups due to background variables the individual paired matching was performed according to the age, sex and clinical class of venous insufficiency.

**Table 1**

Inclusion and exclusion criteria of the study

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Symptomatic varicose veins	Bilateral saphenous stripping
Clinical class C <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> of CEAP <sup>*</sup>	Concomitant small saphenous vein treatment
Pathologic venous reflux in GSV <sup>†</sup>	Varicose tributaries of GSV <sup>†</sup> on the thigh
Short stripping of GSV <sup>†</sup>	Recurrent varicose veins
	History of superficial thrombophlebitis
	Administration of anticoagulants

Note: \* – Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological classification. † – Great Saphenous Vein.

### Methods of treatment

Indications for surgery in study population were determined by presence of symptomatic varicose veins related to the system of GSV and venous reflux in the saphenous trunk with duration longer than 0.5 sec on duplex ultrasound examination. Surgical intervention was performed by an experienced surgeon under local tumescent, spinal or general anesthesia. The type of anesthesia was determined by anesthesiologist on the basis of clinical data and patients' preferences. Surgery included sapheno-femoral disconnection (crosectomy) through access in inguinal crease, saphenous stripping from the groin to the level of the knee and stab avulsion of varicose tributaries on the leg.

In Group „*InvisiGrip*”, stripping of GSV was performed with

În Lotul „InvisiGrip” stripping-ul VSM s-a efectuat cu *InvisiGrip® Vein Stripper*, prin tehnica de inversie, fără a efectua incizia distală. Stripper-ul menționat reprezintă un cateter din material plastic cu lungimea de 60 cm și diametrul 7F. Capătul distal al cateterului constă dintr-un apex tăietor alcătuit din 2 componente ascuțite, ce are un diametru extern de 5 mm și poate fi deschis sau închis cu ajutorul unui mâner la capătul opus al cateterului (Fig. 1). Dispozitivul *InvisiGrip®* a fost inserat în lumenul VSM prin plaga din regiunea inghinală și ghidat spre nivelul genunchiului, rămânând în poziția sa închisă. După palparea apexului cateterului, mânerul a fost mobilizat spre poziția ce deschide capătul tăietor prin îndepărtarea componentelor de-a lungul tecii și expune lama. Se aplica ulterior o presiune moderată cu degetele asupra apexului deschis al dispozitivului, în timp ce mânerul era tracționat cu precauție înapoi până la resimțirea unei rezistențe ce indica faptul, că colții lamei s-au fixat de pereții vasului. Menținând tracțiunea, mânerul era rotit lent la 360° și, ulterior, se mișca în sens distal spre poziția închisă. Închiderea apexului tăietor rezultă cu secționarea vasului. Vena inversată se înlătură prin tracțiunea continuă a *stripper*-ului.

În Lotul „Standard” pentru efectuarea *stripping*-ului convențional s-a folosit *stripper*-ul din oțel inoxidabil *Nabatoff Vein Stripper* (B Braun Medical Inc., Bethlehem, USA) cu apex în formă de olivă cu diametrul de 6 mm. Tehnica standard de *stripping* a fost descrisă anterior [5]. Succint, după crossectomie *stripper*-ul se introduce în lumenul venei sefene și este propulsat în sens distal, mai jos de nivelul genunchiului. Ulterior, deasupra apexului palpabil al *stripper*-ului se efectuează incizia distală, iar o bandă lungă de tifon se atașează de olivă și vena inversată se înlătură prin incizia distală, tracționând *stripper*-ul în mod continuu.

Plăgile din regiunea inghinală au fost închise cu două straturi de suturi resorbabile, iar în Lotul „Standard” plaga distală a fost închisă prin suturi invaginante cu material resorbabil. La sfârșitul intervenției s-a aplicat bandaj compresiv pentru 72 de ore. Mai târziu, bandajul prin feșe a fost înlocuit cu ciorapi elastici de clasa compresională II, recomandați pentru a fi purtați în timpul zilei pe parcursul unei luni.

#### Parametrii înregistrați

Din baza electronică de date au fost preluate caracteristica clinică și demografică de referință a pacienților, succesul tehnic al intervenției, durata operației, severitatea durerii postoperatorii și necesitatea în analgezice, extinderea echimozelor

*InvisiGrip® Vein Stripper*, by inversion stripping without a distal incision. The stripper represents a 60 cm long plastic 7F diameter catheter. The tip of the catheter consists of a two-parts cutting head with an outer diameter of 5 mm, that can be opened and closed by means of a handle at the opposite end of the catheter (Fig. 1). The *InvisiGrip®* device was inserted into the GSV lumen via inguinal incision and driven to the knee in closed position. After palpation of the head of device the handle was moved to open position, separating the nose-piece from the sheath and exposing the gripper blades. Moderate pressure was applied by fingers on the open head of the device, while carefully moving the handle back and forth until resistance is felt indicating that the pins being secured to the vein wall. While maintaining traction, the handle was slowly rotated to 360° and slide distally into locked position. The closure of cutting head results in the transection of the vein. The inverted vein is removed by continuous traction of the stripper.

In Group „Standard”, the conventional stripping with stainless steel *Nabatoff Vein Stripper* (B Braun Medical Inc., Bethlehem, USA) was performed using the 6 mm olive-shaped tip. The standard technique of the stripping has been described previously [5]. Briefly, after crossectomy the stripper is introduced into the saphenous

vein lumen and driven distally down below the knee. Later a distal incision is made over the palpable tip of the stripper and a long strip of gauze is attached to the olive-shaped end whereas the inverted vein is removed via a distal incision by continuous downward traction of the stripper.

Groin wounds were closed by two layers of absorbable sutures and in Group „Standard” the distal wound was closed by inverted absorbable suture. At the end of surgical intervention, a compression bandage was

applied for 72 hours. Afterward, the bandages were replaced with class II compression stockings recommended to be worn for one month during day time.

#### Study outcomes

The clinical and demographic characteristics of patients, technical success of intervention, duration of surgery, severity of postoperative pain and analgesic requirement, extension of thigh ecchymosis and patient satisfaction with treatment outcomes were retrieved from database. The technical success assessment of surgical intervention was the primary objective of the study whereas the other variables were con-



Fig. 1 Apexul deschis al *InvisiGrip® Vein Stripper*

Fig. 1 The opened cutting head of *InvisiGrip® Vein Stripper*

pe coapsă și gradul de satisfacție al pacienților de rezultatele tratamentului. Evaluarea succesului tehnic al intervenției a reprezentat obiectivul principal al studiului, estimarea celorlalte variabile constituind sarcinile secundare. Succesul tehnic primar, definit ca eliminarea completă a trunchiului venei safene mari prin *stripping* din regiunea inghinală până la nivelul genunchiului, a fost evaluat de către chirurgul-operator pe parcursul intervenției, prin compararea distanței pe care s-a realizat *stripping*-ul cu lungimea piesei operatorii extrase (Fig. 2).

În cazul în care extragerea completă a porțiunii proximale a VSM a necesitat mai mult decât o singură tentativă de a efectua *stripping*, aceasta a fost definită ca succes tehnic primar asistat. Segmentele restante de trunchi venos vizualizate în timpul duplex scanării de control pe traiectul VSM au indicat asupra *stripping*-ului eșuat. Severitatea sindromului algic în a doua zi postoperatorie, extinderea echimozelor la a 10-a zi și gradul de satisfacție de rezultatele tratamentului la o lună după intervenție au fost autoevaluate de către pacienți, utilizând scala analogică vizuală (VAS) cu lungimea de 100 mm.

#### Analiza statistică

Pentru analiza datelor a fost utilizată statistica descriptivă. Inițial, valorile au fost testate întru stabilirea normalității distribuției prin utilizarea testului Shapiro-Wilk. Datele continue cu distribuție normală sunt prezentate ca valori medii cu deviații standard. Mediile au fost comparate între loturi folosind testul parametric *t* pentru eșantioane perechi. În cazul distribuției non-Gaussiene a valorilor continue, medianele sunt prezentate cu abaterea intercuartilică (IQR). Medianele au fost comparate folosind testul perechilor potrivite al lui Wilcoxon. Datele categorice sunt raportate în procente. Din cauza unui eșantion mic, pentru compararea datelor categorice între două loturi a fost selectat testul exact Fisher. Diferențele cu valorile  $p < 0,05$  au fost considerate semnificative statistic. Evaluarea statistică și modelarea grafică s-au efectuat cu utilizarea *Graph Pad Prism*, versiunea 6.05 (Graph Pad, San Diego, SUA).

#### Aspectul etic

Menținerea prospectivă a bazei de date a pacienților cu varice ale membrelor inferioare, cât și posibilitatea analizei datelor colectate au fost aprobate de către Comitetul de Etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, în cadrul proiectului

considerat ca secundare end-points. Primary technical success, defined as a complete removal of saphenous vein trunk by stripping from the groin to the knee level, was assessed by the operating surgeon during the surgical procedure by comparing the distance of stripping with the length of extracted operative specimen (Fig. 2).

If complete extraction of proximal GSV required more than one attempt of stripping it was defined as primary assisted technical success. The remnants of the vein trunk diagnosed on follow-up duplex ultrasound examination indicated stripping failure. The severity of pain on the second postoperative day, extension of ecchymosis on the 10<sup>th</sup> day and level of patient satisfaction with treatment outcome at one month after surgery were self-assessed by patients using a 100 mm long visual analogue scale (VAS).

#### Statistical analysis

Descriptive statistics was applied for analysis of data. Initially the values were tested for normality of distribution using Shapiro-Wilk test. Normally distributed continuous data are presented as mean values with standard deviations. The means were compared between groups using parametric paired two-tailed *t*-test. In case of non-Gaussian distribution of continuous values, the medians with interquartile range (IQR) are given. The medians were compared using Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Categorical data are reported

as percentages. Because of small sample size the Fisher's exact test was selected to compare categorical data between two groups. Differences with a  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Statistical evaluations and graphs constructions were performed using *Graph Pad Prism*, version 6.05 (Graph Pad, San Diego, USA).

#### Ethical Aspects

The prospective maintenance of patients' database with varicose veins of lower limbs and analysis of collected data were approved by the Ethics Committee of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, within the postdoctoral research project of first author of manuscript at 19 June 2012.



**Fig. 2** Compararea intraoperatorie a distanței pe care s-a realizat *stripping*-ul cu lungimea venei extrase (vena safenă mare)

**Fig. 2** Intraoperative comparison of the distance of stripping with the length of extracted operative specimen (great saphenous vein)

tului de cercetare post-doctorală al primului autor al manuscrisului, la 19 iunie 2012.

### Rezultate

În baza de date au fost identificați 10 pacienți, la care s-a efectuat *stripping* scurt unilateral al VSM cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> (Lotul „*InvisiGrip*”). Corespunzător, din aceeași bază electronică de date, au fost selectate 10 cazuri-martor (Lotul „*Standard*”). Nu au fost identificate deosebiri semnificative între cazurile din cele două loturi în ce privește vârsta, genul și gradul insuficienței venoase cronice, estimate în acord cu clasificarea *Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological* (CEAP). Caracteristica pacienților este prezentată în Tabelul 2.

**Tabelul 2**

Caracteristica de bază a pacienților sub aspect demografic și clinic

	Lotul „ <i>InvisiGrip</i> ” (n=10)	Lotul „ <i>Standard</i> ” (n=10)	Valoarea p
Vârsta, ani (25% – 75% IQR)	43 (30 – 52)	42 (30 – 51)	>0,05 <sup>†</sup>
Genul, femei (%)	70%	70%	>0,05 <sup>‡</sup>
Clasa C <sub>2</sub> a CEAP* (%)	50%	40%	>0,05 <sup>‡</sup>
Clasa C <sub>3</sub> a CEAP* (%)	20%	30%	>0,05 <sup>‡</sup>
Clasa C <sub>4</sub> a CEAP* (%)	30%	30%	>0,05 <sup>‡</sup>

Notă: \* – Clasificarea Clinică, Etiologică, Anatomică, Patofiziologică. (*Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological classification*). Teste statistice: † – testul perechilor potrivite al lui Wilcoxon; ‡ – testul exact al lui Fisher.

### Rezultate primare

Întregul segment proximal al VSM – de la nivelul plăgii din regiunea inghinală până la nivelul genunchiului – a fost înlăturat cu succes la 9 pacienți din Lotul „*InvisiGrip*” după un singur pasaj al *stripper*-ului (succes tehnic primar – 90%). Doar un singur bolnav a necesitat câteva tentative pentru finalizarea *stripping*-ului (succes tehnic primar asistat – 100%). În 2 cazuri din Lotul „*Standard*” a fost necesară o încercare repetată de finalizare a *stripping*-ului safenian scurt, iar în alt caz, prin duplex scanarea de control, s-a depistat un fragment rezidual al VSM localizat în treimea distală a coapsei. Astfel, succesul tehnic primar de 70% și succesul tehnic primar asistat de 90% ale *stripping*-ului convențional au fost semnificativ inferioare rezultatelor intervențiilor efectuate cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> (p<0,05). Durata operației chirurgicale a fost similară în Lotul „*InvisiGrip*” și Lotul „*Standard*”: 51,5±12,5 min și 50,0±16,6 min, respectiv.

### Rezultate secundare

Toți pacienții operați au necesitat analgezice non-opioide în perioada postoperatorie precoce. Durata maximă de administrare a analgezicelor minore a fost de 4 zile, iar numărul total de injecții *per* pacient a variat de la 1 până la 8. Analgezicele opioide au fost administrate la 11 pacienți (maxim 2 injecții). În Tabelul 3 sunt prezentate datele referitoare la utilizarea postoperatorie a analgezicelor în loturile evaluate. Înlăturarea venei safene cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> s-a asociat cu o durată semnificativ mai scurtă de administrare a analgezicelor non-opioide și diminuarea cantității medicamentelor prescrise. Nu a fost înregistrată o diferență statistic semnificativă între loturi în

### Results

Ten patients who underwent unilateral short stripping of GSV with *InvisiGrip*<sup>®</sup> vein stripper were identified in database (Group „*InvisiGrip*”). Correspondingly, 10 matched controls (Group „*Standard*”) were retrieved from the same database. Neither group showed significant difference in terms of age, sex and grade of chronic venous disease according to the *Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological* (CEAP) classification. Patient characteristics are summarized in Table 2.

**Table 2**

Baseline demographic and clinical characteristics of patients

	Group „ <i>InvisiGrip</i> ” (n=10)	Group „ <i>Standard</i> ” (n=10)	p-Value
Age, years (25% to 75% IQR)	43 (30 to 52)	42 (30 to 51)	> 0.05 <sup>†</sup>
Sex, female (%)	70%	70%	> 0.05 <sup>‡</sup>
C <sub>2</sub> class of CEAP* (%)	50%	40%	> 0.05 <sup>‡</sup>
C <sub>3</sub> class of CEAP* (%)	20%	30%	> 0.05 <sup>‡</sup>
C <sub>4</sub> class of CEAP* (%)	30%	30%	> 0.05 <sup>‡</sup>

Note: \* – *Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological* classification. Statistical tests: † – Wilcoxon matched-pairs signed rank test; ‡ – Fisher’s exact test.

### Primary outcomes

The entire proximal segment of GSV from the groin wound to the level of the knee was successfully removed in 9 patients from Group „*InvisiGrip*” after a single pass of the stripper (primary technical success – 90%). Only one patient required several attempts for completion of stripping (primary assisted technical success – 100%). In 2 cases in Group „*Standard*” a second attempt was needed for completion of short saphenous stripping and in another patient a residual fragment of GSV in the distal thigh was detected on follow-up duplex ultrasound examination. Thus, primary technical success of 70% and primary assisted technical success of 90% of conventional stripping were insignificantly inferior to the result of procedures performed with *InvisiGrip*<sup>®</sup> (p>0.05). Duration of surgical procedure was similar in Group „*InvisiGrip*” and Group „*Standard*”: 51.5±12.5 min and 50.0±16.6 min, respectively.

### Secondary outcomes

All operated patients required non-opioid analgesics in the early postoperative period. The maximum duration of minor analgesics administration was for 4 days, and the total number of injections *per* patient varied from 1 to 8. Opioid analgesics were administrated to 11 patients (maximum 2 injections). Table 3 describes the data on the use of postoperative analgesia in the study groups. Removal of saphenous vein with *InvisiGrip*<sup>®</sup> was associated with significantly shorter duration of non-opioid analgesics use and decreased quantity of drug administrations. There were no statistically significant diffe-

ceea ce privește rata pacienților care au primit postoperatoriu analgezice opioide.

**Tabelul 3**

Necesitatea postoperatorie în analgezice

	Lotul „InvisiGrip” (n=10)	Lotul „Standard” (n=10)	Valoarea p
Zile postoperatorii de administrare a analgezicelor neopioide (media, 25% – 75% IQR)	1 (1 – 2)	3 (2 – 3,25)	<0,01 <sup>†</sup>
Numărul administrărilor de analgezice neopioide (medie ± SD)	2,7±1,5	4,4±1,8	<0,001 <sup>*</sup>
Rata pacienților care au necesitat analgezice opioide (%)	30%	80%	>0,05 <sup>‡</sup>

Notă: Teste statistice: † – testul perechilor potrivite al lui Wilcoxon; \* – testul t pentru eșantioane perechi; ‡ – testul exact al lui Fisher.

Rezultatele a trei efecte postoperatorii raportate de către pacienți au fost extrase din baza de date și comparate între loturi. Deși aria echimozelor postoperatorii pe suprafața medială a coapsei a fost considerată de către pacienții din Lotul „InvisiGrip” ca mai puțin extinsă, media valorilor VAS fiind de 22,0±8,5 mm versus 30,1±10,1 mm în Lotul „Standard”, această diferență nu atinge nivelul semnificației statistice (Fig. 3).

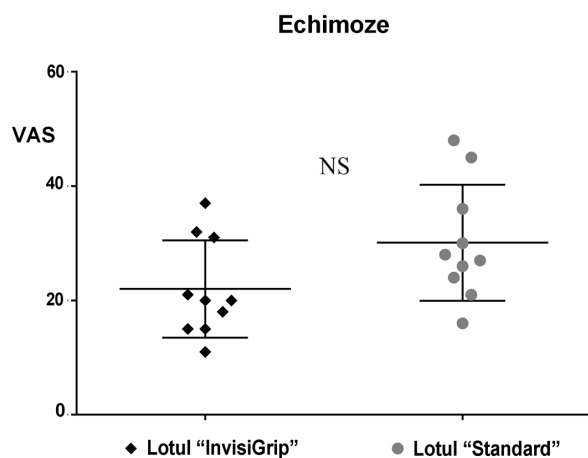


Fig. 3 Extinderea echimozei pe coapsă la ziua a 10-a după stripping

Evaluarea severității durerii postoperatorii în baza exclusiv a necesității în analgezice poate fi potențial eronată, atunci când medicamentul nu este administrat la cererea bolnavului. Aceasta nu se referă, însă, și la studiul nostru, deoarece pacienții operați cu utilizarea stripper-ului *InvisiGrip*<sup>®</sup> au raportat o durere semnificativ mai redusă în conformitate cu scala VAS: 20,6±3,3 mm față de 26,3±6,9 mm – la pacienții după stripping convențional (Fig. 4).

După cum se prezintă în Fig. 5, rezultatele satisfacției pacienților pe termen scurt după tratamentul chirurgical cuantificate prin VAS, de asemenea, reflectă o superioritate a utilizării *InvisiGrip*<sup>®</sup> comparativ cu tehnica convențională de stripping safenian. Valoarea medie a satisfacției egală cu

receses found between groups in the rate of postoperative patients who received major analgesics.

**Table 3**

Postoperative analgesic requirement

	Group „InvisiGrip” (n=10)	Group „Standard” (n=10)	p-Value
Days of non-opioid analgesics use (median, 25% to 75% IQR)	1 (1 to 2)	3 (2 to 3.25)	<0.01 <sup>†</sup>
Number of non-opioid analgesics administrations (mean ± SD)	2.7±1.5	4.4 ±1.8	<0.001 <sup>*</sup>
Patients rate requiring opioid analgesics (%)	30%	80%	>0.05 <sup>‡</sup>

Note: Statistical tests: † – Wilcoxon matched-pairs signed rank test; \* – paired two-tailed t-test; ‡ – Fisher’s exact test.

Three patient reported outcomes were retrieved from the database and compared between groups. Although the area of postoperative ecchymosis on the medial thigh surface was considered less extensive by patients from Group A, the mean VAS values being 22.0±8.5 mm, compared to 30.1±10.1 mm in the Group „Standard” this difference does not reach the statistically significant level (Fig. 3).

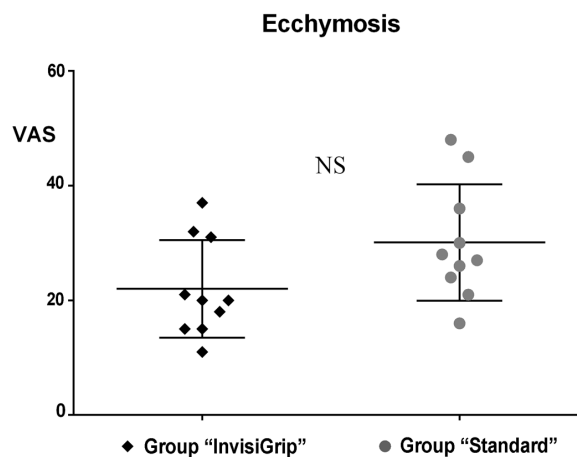


Fig. 3 Extension of thigh ecchymosis on the 10<sup>th</sup> day after stripping

Postoperative pain severity assessment based exclusively on analgesic requirements may be potentially biased if drugs are not administered to the patient’s request. This, however, does not refer to our case study, because patients operated with use of *InvisiGrip*<sup>®</sup> reported significantly less pain according to the VAS: 20.6±3.3 mm vs 26.3±6.9 mm in patients after conventional stripping (Fig. 4).

As it shown in Fig. 5, patient satisfaction by short-term results of surgical treatment measured by VAS also showed superiority of *InvisiGrip*<sup>®</sup> vein stripper comparing to conventional technique of GSV stripping. The mean value for sa-

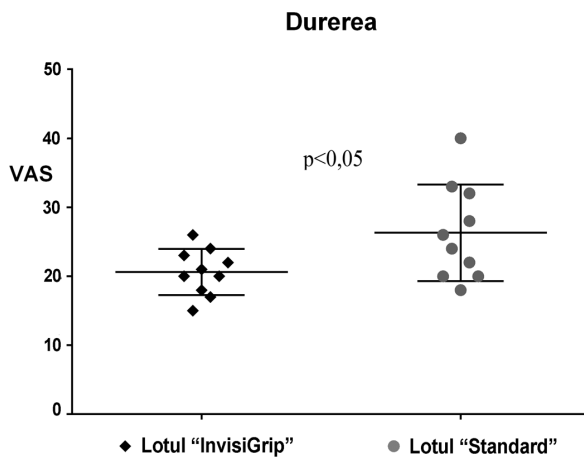


Fig. 4 Severitatea durerii la a doua zi postoperatorie

97,7±2,0 mm în Lotul „InvisiGrip” a fost semnificativ mai înaltă decât în Lotul „Standard” – 92,3±6,8 mm ( $p < 0,05$ ).

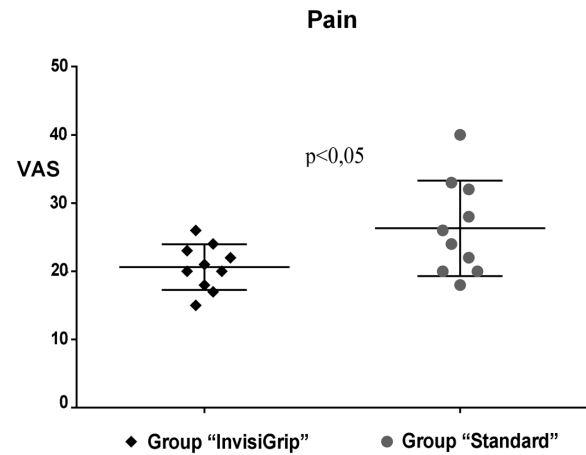


Fig. 4 Pain severity on the second postoperative day

tisfaction equal with 97.7±2.0 mm in Group „InvisiGrip” was significantly higher than in Group „Standard” – 92.3±6.8 mm ( $p < 0,05$ ).

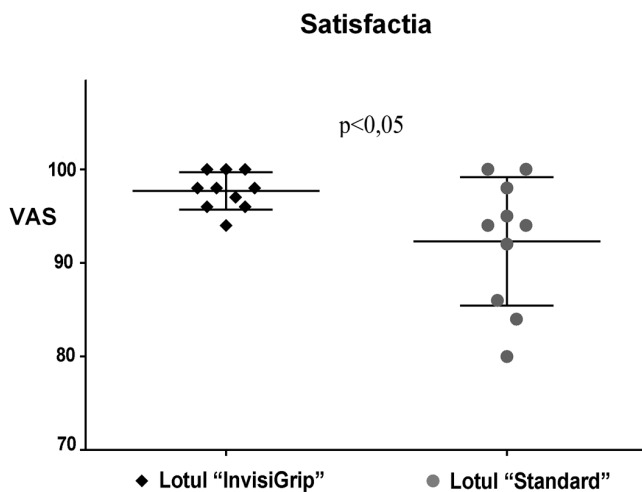


Fig. 5 Satisfacția pacienților de rezultatul tratamentului chirurgical la o lună după intervenție

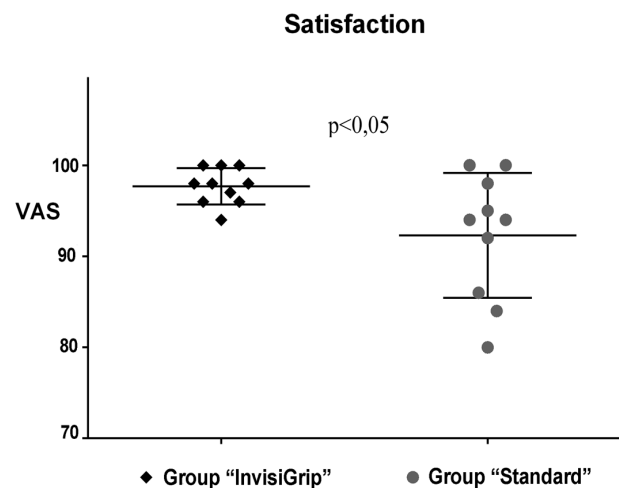


Fig. 5 Patients' satisfaction with treatment outcomes at one month after surgery

## Discuții

În pofida implementării pe larg a tratamentului endovenos al venelor varicoase ale membrilor inferioare, *stripping*-ul safenian este încă utilizat la un număr semnificativ de pacienți, din cauza instruirii insuficiente a chirurgilor de profil general în practicarea tehnicilor miniinvasive, disponibilitatea limitată a resurselor (utilaje pentru ablația termică, soluții sclerozante, echipament pentru monitorizare ultrasonografică intraoperatorie) și varietatea anatomiei sistemului venos (diametrul mare al VSM, anevrisme safeniene, traiectul epifascial al trunchiului safenian sau aspectul tortuos al venei).

Rezultatele studiilor clinice randomizate, de obicei, demonstrează inferioritatea rezultatelor precoce ale tratamentului după *stripping*, comparativ cu ablația endovenoasă cu laser sau prin radiofrecvență [6, 7]. Această diferență este explicată prin câteva dezavantaje tipice ale tehnicii de *strip-*

## Discussion

Despite the extensive implementation of endovenous treatments of varicose veins of lower limbs, saphenous stripping is still used to a significant number of patients because of insufficient training of general surgeons in minimally invasive techniques, limited resource availability (devices for thermal ablation, sclerosing solutions, intraoperative ultrasound monitoring equipment) and unsuitability of venous anatomy (large saphenous diameter, saphenous aneurysms, epifascial course of saphenous trunk or vein tortuosity). The results of randomized clinical trials usually demonstrate the inferiority of early treatment results after stripping, comparing to the endovenous laser or radiofrequency ablation [6, 7]. This difference are explained by several typical disadvantages of conventional stripping technique: high frequency of saphenous

ping convențional: frecvența înaltă de ruptură a venei safene în timpul extirpării, necesitatea în efectuarea inciziei în regiunea distală a coapsei, durerea postoperatorie mai exprimată cauzată de hematoame pe traiectul *stripping*-ului și leziunile nervilor adiacenți venei înlăturate. Recent, în practica chirurgicală a fost implementat un nou dispozitiv pentru realizarea *stripping*-ului VSM – *InvisiGrip*<sup>®</sup>, care pretinde să sporească eficacitatea procedurii și să reducă numărul complicațiilor.

Date publicate referitoare la tratamentul varicelor cu utilizarea *stripper*-ului *InvisiGrip*<sup>®</sup> sunt foarte limitate. În 2008, Hatano și coaut. au efectuat un studiu pilot pe un lot ce număra 34 de pacienți, raportând un succes tehnic al *stripping*-ului cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> în toate cazurile [8]. Până la moment, doar Welten și coaut. (2010) au publicat singurul studiu în care este prezentat un număr mare de observații clinice – 397 de pacienți consecutivi tratați cu utilizarea *InvisiGrip*<sup>®</sup> [9]. Autorii raportează un succes tehnic primar al *stripping*-ului de 51,4% și succes tehnic primar asistat (după 2 sau 3 încercări) – de 95,4%. În studiul nostru, succesul tehnic primar al *stripping*-ului cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> a fost de 90%, fiind în concordanță cu datele publicate anterior. Cu regret, ambele cercetări menționate mai sus au fost proiectate ca studii necontrolate și nu au fost capabile să demonstreze superioritatea utilizării *stripper*-ului *InvisiGrip*<sup>®</sup> față de *stripping*-ul convențional. Analiza retrospectivă a bazei noastre de date a demonstrat că *stripping*-ul VSM cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> este cel puțin la fel de eficace ca și *stripping*-ul convențional. Examinarea duplex ultrasonografică de control a confirmat înlăturarea completă a trunchiului safenian proximal la toți pacienții din Lotul „*InvisiGrip*”.

Deși noi am selectat durerea postoperatorie, extinderea echimozelor și satisfacția pacienților de tratament ca estimări de ordin secundar în cadrul studiului, rezultatele raportate de către pacienți, de fapt, sunt pe larg considerate, actualmente, ca fiind mai importante decât alte impacturi ale tratamentului – clinice, fiziologice sau cele evaluate de către personalul implicat în procesul curativ. În conformitate cu datele noastre, *stripping*-ul safenian cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> se asociază cu o severitate mai redusă a durerii postoperatorii și un grad înalt de satisfacție a pacienților comparativ cu *stripping*-ul convențional. Necesitatea redusă în analgezice postoperatorii (atât a duratei, cât și a cantității) în Lotul „*InvisiGrip*”, de asemenea, indică asupra naturii mai puțin traumatice a *stripping*-ului fără incizie distală. Teoretic, după utilizarea *InvisiGrip*<sup>®</sup> pot fi așteptate echimoze mai extinse, datorită hemoragiei continue din bontul distal deschis al VSM, deoarece ultimul este secționat orb și nu se ligaturează. Cu toate acestea, autoevaluarea severității echimozelor postoperatorii nu a demonstrat diferențe statistice semnificative cu referință la valorile VAS între loturile studiate. Lipsa hemoragiei din bontul safenian distal poate fi explicată prin extinderea excesivă a venei înainte de secționare, urmată de contracția ulterioară a vasului [9].

În conformitate cu datele noastre, acesta este primul studiu efectuat cu scop de a compara succesul tehnic al utilizării *stripper*-ului *InvisiGrip*<sup>®</sup> față de cel al *stripping*-ului convențional, folosind inspecția intraoperatorie a piesei înlăturate și examinarea ultrasonografică la distanță. Doar un singur studiu de control randomizat, ce a inclus 40 de pacienți, a

vein rupture during stripping, necessity to perform the „exit” incision at the distal thigh, more severe postoperative pain caused by hematoma of strip-track and nerve damage. Recently, a new device for GSV stripping – *InvisiGrip*<sup>®</sup> vein stripper was implemented in surgical practice, which claims to increase the effectiveness of procedure and to reduce the number of complications.

Published data concerning the results of varicose veins treatment with *InvisiGrip*<sup>®</sup> are scarce. In 2008, Hatano *et al*, performed a pilot study in 34 patients reporting the technical success of GSV stripping with *InvisiGrip*<sup>®</sup> in all cases [8]. Until now only one study with large number of observations – 397 consecutive patients treated with *InvisiGrip*<sup>®</sup>, was published by Welten *et al*, in 2010 [9]. Authors report primary technical success of stripping of 51.4% and assisted primary technical success (after 2 or 3 attempts) of 95.4%. In our study primary technical success of stripping with *InvisiGrip*<sup>®</sup> was 90%, which corresponds with previously published data. Unfortunately, both above mentioned studies were designed as non-controlled trials and were unable to demonstrate the superiority of *InvisiGrip*<sup>®</sup> compared to conventional stripping. Retrospective analysis of our database demonstrated that short stripping of the GSV with *InvisiGrip*<sup>®</sup> is at least as effective as conventional stripping is. The follow up duplex ultrasound examination confirmed the complete removal of proximal saphenous trunk in all patients from Group „*InvisiGrip*”.

Although we selected the post-operative pain, extension of ecchymosis and patient satisfaction as secondary end-points of our study, the patient reported outcomes actually are widely regarded as more important than any other results of treatment like clinical, physiological or physician-reported. According to our data, saphenous stripping with *InvisiGrip*<sup>®</sup> is associated with less severe postoperative pain and higher patients satisfaction compared to conventional stripping. A decreased requirement in postoperative analgesics (both duration and quantity) in Group „*InvisiGrip*” also indicates less traumatic nature of stripping without distal incision. Theoretically, the more extensive ecchymosis can be expected after the use of *InvisiGrip*<sup>®</sup> due to a continuous hemorrhage from the open distal stump of GSV, because it is transected blindly and is not ligated. However, the self-assessed severity of post-operative ecchymosis did not demonstrate statistically significant difference in VAS values between the study groups. The lack of bleeding from saphenous stump can be explained by overstretching of the vein before the cutting with subsequent vessel shrinking [9].

According to our data this is the first study aiming to compare the technical success of *InvisiGrip*<sup>®</sup> vs conventional stripping technique using intraoperative inspection of removed specimen and ultrasound follow-up. Only one randomized controlled study which included 40 patients was published so far and refers to this subject [10]. Authors compared the results of *InvisiGrip*<sup>®</sup> vs conventional stripping based on severity of postoperative pain, rate of complications and changes of venous clinical severity score. The most obvious improve-



fost publicat până în prezent cu referință la tematica respectivă [10]. Autorii au comparat rezultatele utilizării *InvisiGrip*<sup>®</sup> cu cele ale *stripping*-ului convențional, bazându-se pe severitatea sindromului algic postoperator, rata complicațiilor și dinamica scorului venos al severității clinice. Cea mai evidentă ameliorare a simptomelor venoase și cea mai redusă intensitate a durerii postoperatorii au fost înregistrate în lotul pacienților operați cu *InvisiGrip*<sup>®</sup>. Scorul venos al severității clinice utilizat de către autori în cadrul studiului menționat, nu reprezintă un instrument exclusiv de autoevaluare a rezultatelor post-procedurale, deoarece acesta include câțiva parametri clinici (extinderea venelor varicoase, severitatea edemului, prezența modificărilor tegumentare) ce necesită a fi cuantificați de către investigator. Studiul nostru demonstrează că utilizarea *InvisiGrip*<sup>®</sup> pentru *stripping* safenian se asociază cu creșterea semnificativă a satisfacției autoevaluate a pacienților, cel puțin la interval postoperatoriu de scurtă durată.

Deși majoritatea tehnicilor endovenoase sunt realizate fără careva incizii, unii specialiști combină în toate cazurile ablația endovenoasă cu crossectomia sau efectuează ultima în mod selectiv [11]. În cazurile când chirurgul decide să realizeze deconectarea safeno-femurală, *stripping*-ul VSM cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> poate reprezenta o veritabilă alternativă ablației endovenoase cu laser sau prin radiofrecvență, deoarece nu necesită careva echipament suplimentar și competențe specifice sau selecția pacienților. Studiul comparativ al tehnicilor moderne de *stripping* cu metodele de ablație endovenoasă reprezintă un domeniu atractiv pentru cercetări ulterioare în flebologie.

Ca și limită a studiului nostru vom menționa natura retrospectivă a cercetării, alocarea non-randomizată a pacienților tratați în loturile respective și numărul relativ mic al cazurilor analizate.

### Concluzii

*Stripping*-ul scurt al VSM cu utilizarea *InvisiGrip*<sup>®</sup> *Vein Stripper* reprezintă o procedură eficientă de tratament al refluxului safenian. Succesul tehnic primar al intervenției de 90% nu este mai inferior față de cel al metodei convenționale de *stripping* safenian. Rezultatele autoevaluării de către pacienți a durerii postoperatorii și a gradului de satisfacție de tratament sunt semnificativ mai superioare după *stripping*-ul safenian efectuat cu *InvisiGrip*<sup>®</sup> față de tehnica standard.

### Contribuția autorilor:

Menținerea bazei de date prospective (DC), proiectarea studiului (DC, EG), colectarea datelor (DC, VC), interpretarea datelor și analiza statistică (DC), prepararea manuscrisului (DC, VC, FB), revizuirea critică a manuscrisului (EG). Versiunea finală a manuscrisului a fost citită și aprobată de toți autorii.

### Conflict de interese:

Autorii declară lipsa conflictelor de interese financiare și non-financiare.

ment of venous symptoms and less postoperative pain were registered in the *InvisiGrip*<sup>®</sup> group. Venous clinical severity score used by the study authors is not a pure patient related outcome measurement instrument because this include several clinical parameters (extension of varicose veins, severity of edema, presence of skin changes) assessed by investigator. Our study demonstrates that the use of *InvisiGrip*<sup>®</sup> in saphenous stripping is associated with significant increase of self-assessed satisfaction of patients at least at short interval after surgery.

Although the majority of endovenous treatments are performed without any incisions, some specialists combine endovenous ablation with crossectomy in all cases or perform it selectively [11]. If surgeon decides to perform the sapheno-femoral disconnection, the stripping of GSV with *InvisiGrip*<sup>®</sup> may present a worthy alternative to endovenous laser or radiofrequency, because it does not require any additional equipment and specific skills or patient selection. Comparative study of modern stripping techniques with methods of endovenous ablation represents the attractive field for further research in Phlebology. As a limitation of our study we should mention the retrospective nature of study, non-randomized allocation of patients to study treatments and relative small sample size.

### Conclusions

Short stripping of the GSV with *InvisiGrip*<sup>®</sup> *Vein Stripper* is an effective procedure for treatment of saphenous reflux. The primary technical success of intervention of 90% is at least not lower than that of conventional stripping technique. Patient reported outcomes regarding postoperative pain and level of patient satisfaction are significantly better after saphenous stripping performed with *InvisiGrip*<sup>®</sup> in comparison with standard technique.

### Authors' contribution:

Maintenance of prospective database (DC), study designing (DC, EG), data collection (DC, VC), data interpretation and statistical analysis (DC), manuscript preparation (DC, VC, FB), critical review of manuscript (EG). Final version of manuscript was read and approved by all authors.

### Declaration of conflicting interests:

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

**Referințe / references**

1. Pittaluga P, Chastanet S, Rea B, Barbe R. Classification of saphenous refluxes: implications for treatment. *Phlebology*, 2008; 23: 2-9.
2. van Den Broek T. Stripping, to do or not to do (p. 1-5). In: Minimally Invasive Venous Surgery. Editor: Wittens CHA. Ed. Minerva Medica, Turin, Italy, 2008.
3. Oesch A. "Pin-stripping": a novel method of atraumatic stripping. *Phlebology*, 1993; 8: 171-173.
4. Beuninger H. Cryostripping of the long saphenous vein with a percutaneously guided probe. *Dermatol Surg*, 2001; 27: 545-548.
5. Bergan J. Inversion stripping of the saphenous vein (p. 231-237). In: The Vein Book. Editor: Bergan JJ. Ed. Elsevier Academic Press, Burlington, USA, 2007.
6. Carradice D., Mekako A. I., Mazari F. A. K., Samuel N., Hatfield J., Chetter I. C. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg*, 2011; 98: 501-510.
7. El Kaffas K. H., El Kashef O., El Baz W. Great saphenous vein radio-frequency ablation versus standard stripping in the management of primary varicose veins – a randomized clinical trial. *Angiology*, 2011; 62: 49-54.
8. Hatano M., Niimi M., Horiguchi S. et al. New device for saphenous vein stripping with invagination method from one groin incision. *Jpn J Vasc Surg*, 2008; 17: 551-556.
9. Welten G. M. J. M., Krasznai A. G., Bollen E. C. M., van der Kley J. C., Welten R. J. Th. J. Short stripping of the incompetent great saphenous vein by InvisiGrip® vein stripper. *Phlebologie*, 2010; 39: 77-81.
10. Doganci S., Kaya E., Sahin M.A. et al. Comparison of vein stripping with InvisiGrip® and classical stripping methods: a randomized controlled study. *Damar Cer Derg*, 2010; 19: 1-5.
11. Huang Y., Jiang M., Li W., Lu X., Huang X., Lu M. Endovenous laser treatment combined with a surgical strategy for treatment of venous insufficiency in lower extremity: a report of 208 cases. *J Vasc Surg*, 2005; 42: 494-501.

## Frecvența înaltă a depresiei și anxietății la debutul studiilor universitare ale studenților-medici: studiu transversal

Lilia Lupu<sup>\*1,2</sup>, Constantin Crețu<sup>†2</sup>, Rodica Ignat<sup>‡3</sup>, Angela Filimon<sup>†1</sup>, Alexandru Gavriiliuc<sup>†4</sup>, Ghenadie Curocichin<sup>†2,3</sup>

<sup>1</sup>IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară, <sup>2</sup>Laboratorul de Genetică, <sup>3</sup>Catedra de medicină de familie, <sup>4</sup>Centrul Universitar de Simulare în Instruirea Medicală (CUSIM), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Autor corespondent:

Dr. Lilia Lupu,  
IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară  
a USMF „Nicolae Testemițanu”  
str. 31 August 1989, nr. 137A, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004  
e-mail: lcordulean@gmail.com

## High frequency of depression and anxiety in medical students at the onset of university training: a cross-sectional study

Lilia Lupu<sup>\*1,2</sup>, Constantin Crețu<sup>†2</sup>, Rodica Ignat<sup>‡3</sup>, Angela Filimon<sup>†1</sup>, Alexandru Gavriiliuc<sup>†4</sup>, Ghenadie Curocichin<sup>†2,3</sup>

<sup>1</sup>PMSI University Clinic of Primary Health Care, <sup>2</sup>Laboratory of Genetics, <sup>3</sup>Department of Family Medicine; <sup>3</sup>University Center for Medical Simulation and Training (UCMST), PI „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

### Corresponding author:

Dr. Lilia Lupu,  
PMSI University Clinic of Primary Health Care  
of „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy  
str. 31 August 1989, nr. 137A, Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004  
e-mail: lcordulean@gmail.com

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

Frecvențele anxietății și depresiei la studenții-medici ai anului I de studii din Republica Moldova, conform datelor accesibile, nu au fost evaluate până în prezent.

### Ipoteza de cercetare

Studenții anului I de studii în medicină prezintă o frecvență sporită a anxietății și a manifestărilor depresive.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Rezultatele studiului demonstrează, că anxietatea și depresia sunt fenomene comune, cu o frecvență înaltă, la studenții-medici ai anului I de studii.

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

According to the available data, frequencies of anxiety and depression in first year medical students from Moldova have not been evaluated so far.

### Research hypothesis

First year medical students present increased frequency of anxiety and depressive manifestations.

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

The survey shows that anxiety and depression are common phenomena with a high prevalence in first year medical students.

### Rezumat

**Introducere.** Fenomenele psihologice, precum anxietatea și depresia, determină în mare măsură starea de sănătate mintală. Evaluarea sănătății mintale la studenții, aflați la debutul formării profesionale, este necesară pentru depistarea precoce și prevenirea efectelor negative ale acestor fenomene. Studiul a avut drept scop identificarea frecvenței și gravității fenomenelor anxios-depresive la studenții medici ai anului I de studii.

**Materiale și metode.** S-a realizat un studiu transversal cu participarea studenților medici din primul an universitar (n=623, femei – 460), utilizând Chestionarul de Depresie Beck,

### Abstract

**Introduction.** Anxiety and depression are psychological phenomena which largely determine the state of mental health. Mental health assessment in students, starting their professional training is required for early detection and prevention of negative effects of these phenomena.

The present study aims to determine the phenomena of anxiety and depression among the first year medical students.

**Materials and methods.** The cross-sectional research study was performed on a group of first year medical students (n=623, 460 – females), using the short form of the Beck's

forma scurtă (BDI-sf) și Inventarul Stare-Trăsătură de Anxietate (STAI) a lui Spilberger. La prelucrarea datelor a fost aplicată analiza descriptivă și modulele de analiză statistică variațională, testul Fisher.

**Rezultate.** Simptome de depresie au fost raportate la 44,3% de studenți, dintre care – 86,2% femei. Dintre aceștia, la 22,5% s-a depistat depresie forma ușoară, la 19,7% – medie, la 2,1% – severă. La specialitatea „Sănătate publică”, frecvența depresiei a fost de 57,4%, la facultatea de Medicină – 48,2%, la cea de Stomatologie – 36,9%, iar la cea de Farmacie – 27,7% ( $p < 0,01$ , testul exact Fisher). Nivelul anxietății, înregistrat la studenții de la specialitatea „Sănătate publică”, a fost de  $96,38 \pm 16,82$  puncte, conform STAI; la facultățile de: Medicină –  $89,83 \pm 17,10$  puncte, Stomatologie –  $87,11 \pm 16,42$  puncte și Farmacie –  $84,17 \pm 14,56$  puncte, conform STAI.

**Concluzii.** Frecvența mare a depresiei și gradul sporit de anxietate, înregistrată la studenții-medici în cadrul acestui studiu, impune planificarea și efectuarea măsurilor de prevenție, precum și implementarea unui serviciu de asistență psihologică.

**Cuvinte cheie:** studenți-medici, anxietate, depresie.

## Introducere

Anxietatea și depresia sunt fenomene care determină, în mare măsură, sănătatea mintală. Sănătatea mintală este un concept multidimensional, un drept al omului care îi permite să se bucure de calitatea vieții [1]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, sănătatea mintală este „*bunăstarea emoțională și socială, în care individul își realizează abilitățile sale, poate face față tensiunilor cotidiene ale vieții, poate lucra productiv și este capabil să-și aducă contribuția în comunitatea sa*” [2]. În literatura de specialitate se stipulează că simptomele depresive și anxioase sunt comune la studenți [3, 4]. O serie de studii s-au concentrat asupra sănătății mintale a viitorilor medici, deoarece formarea medicală este considerată a fi o perioadă cu multiple cerințe, cu un risc psihologic semnificativ, inclusiv de dezvoltare a anxietății și depresiei. Cercetările date au evaluat stresul, ca un factor predictiv al anxietății și depresiei, la studenții-medici pe perioada de formare profesională [5-7]. Tinerii cu un grad mai pronunțat de depresie și anxietate, la începutul perioadei de formare profesională, sunt supuși unui risc mai mare de progresare a acestor simptome pe parcursul studiilor [8]. Din sursele accesibile, nu am identificat studii realizate în Republica Moldova, care au avut drept scop studierea nivelului de anxietate și depresie a studenților-medici sau a semenilor lor de la alte instituții.

Din cele enunțate anterior, am presupus că studenții anului I de studii în medicină prezintă o frecvență sporită a anxietății și a manifestărilor depresive.

În această ordine de idei, obiectivul studiului a constat în stabilirea frecvenței depresiei și anxietății, precum și a gradului lor de exprimare printre studenții anului I de studii la medicină.

Depression Inventory (shortened form, BDI-SF) and the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI). The data processing was performed by using the descriptive and modules of variational statistical analysis or Fisher's exact test.

**Results.** Depression symptoms were reported in 44.3% of students while 86.2% represent females. In 22.5% of cases, students reported mild depression, 19.7% – medium depression and 2.1% – severe depression. The frequency of depression made up 57.4% of cases at Specialty of Public Health, 48.2% – at Faculty of Medicine, 36.9% – at Faculty of Dentistry, and 27.7% – at Faculty of Pharmacy, ( $p < 0.01$ , Fisher's exact test). According to STAI, the level of anxiety recorded among students was as follows: Specialty of Public Health –  $96.38 \pm 16.82$  points, Faculty of Medicine –  $89.83 \pm 17.10$  points, Faculty of Dentistry –  $87.11 \pm 16.42$  points, and Faculty of Pharmacy –  $84.17 \pm 14.56$  points.

**Conclusions.** High frequency and increased degree of anxiety and depression phenomena among medical students requires planning and implementation of preventive measures as well as a psychological assistance service.

**Key words:** medical students, anxiety, depression.

## Introduction

Anxiety and depression are phenomena that determine to a great extent humans mental health. Mental health is a multidimensional concept and a human right that allows people to enjoy the quality of life [1]. According to the World Health Organization, mental health is defined as “*a state of emotional and social well-being in which every individual realizes his or her own potential, can cope with the normal stresses of life, can work productively and fruitfully, and is able to make a contribution to her or his community*” [2]. The specialized literature states that depressive symptoms and anxiety are common in students [3, 4]. A number of studies have focused on the mental health of future doctors as medical training is considered to be a life period of multiple requirements, significant psychological risks which may lead to the development of anxiety and depression [5-7]. Young people experiencing a more pronounced degree of depression and anxiety at the beginning of their training are at a higher risk of developing these symptoms during the studies [8]. The available resources did not identify any research work performed in Republic of Moldova and aiming the study of anxiety and depression levels in medical students or their peers from other institutions.

Thus, we hypothesized that first year medical students show increased prevalence of anxiety and depressive manifestations.

In this connection, the study aim was to determine the frequencies of depression and anxiety phenomena in first year medical students, as well as their level of expressing themselves.

## Materiale și metode

### Participanții

Studiul a fost efectuat pe un eșantion format din 623 de studenți nativi dintre cei 651, admiși la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (în continuare – Universitate) în anul 2011, cu vârstele cuprinse între 17 și 26 de ani (valoarea medie 19,63±1,75). Astfel, cota de participare a fost de 95,7%. Consimțământul – benevol și anonim – l-au dat, în formă scrisă, toți participanții. Aprobarea etică pentru studiu a fost obținută de la Comitetul de Etică a Cercetării din Universitate (ședința din 21.02.2011). Studiul a fost realizat în lunile octombrie-decembrie ale anului 2011.

### Instrumente de cercetare

Sentimentele și atitudinile care indică starea depresivă generală, au fost evaluate prin intermediul Chestionarului de Depresie Beck, forma scurtă (BDI-sf) – 13 itemi, validat pentru *screening* și diagnosticare în populația generală, la pacienții somatici și în rândul studenților [9]. Fiecare item este gradat la o scară de la 0 la 3. Valorile-limită propuse sunt: <5 puncte – lipsa depresiei, 5-8 puncte – depresie ușoară, 8-16 puncte – depresie moderată, ≥16 puncte – depresie severă.

Inventarul Stare-Trăsătură de Anxietate a lui Spilberger (STAI) este utilizat pe larg în evaluarea anxietății la persoanele din instituțiile medicale de profil nepsihiatric [10]. Scala Spilberger măsoară starea și trăsătura de anxietate doar ca dimensiuni unifacetate, cuprinde 40 de itemi care sunt evaluați pe o scală-tip Likert cu 4 puncte. STAI are 2 subscale: „Stare”, cu 20 de afirmații, pentru a evalua cum se simte respondentul „acum, în acest moment”, și „Trăsătura”, cu 20 de afirmații, ce caracterizează starea respondentului „în general”.

Respondenții au fost rugați să indice sexul, vârsta, facultatea unde își fac studiile.

### Prelucrarea statistică a datelor primare

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată cu utilizarea programelor MS EXCEL, cu ajutorul funcțiilor de analiză descriptivă și modulelor de analiză statistică variațională, testul Fisher, F-test. Valoarea  $p < 0,05$  a fost acceptată în calitate de nivel statistic semnificativ al diferențelor dintre loturile comparate. Datele sunt prezentate drept medie și eroare-standard sau sub formă de valori absolute și relative.

## Rezultate

Lotul este format din 623 de studenți ai anului I, dintre care 460 de femei (73,8%). Astfel, dintre studenții înmatriculați (la toate facultățile), majoritatea au fost de sex feminin, faptul reflectând, în fond, situația actuală în instituția respectivă de învățământ medical superior (Tabelul 1).

Utilizând scala depresiei BDI-sf, s-a depistat, că 276 (44,3%) de studenți au înregistrat diferite nivele de depresie: 140 (22,5%) de persoane au marcat o depresie ușoară, 123 (19,7%) – o depresie medie și 13 (2,1%) – o depresie severă. Dintre acești 276 de respondenți, 228 (82,6%) au fost femei. În funcție de facultate, cea mai mare cotă de studenți care au raportat simptome depresive, a fost înregistrată la specialitatea „Sănătate publică” – 57,4%, urmați de cei de la facultatea

## Materials and methods

### Participants

The survey was conducted on a study group of 623 native students out of the 651 admitted to the „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy (hereinafter – University) in 2011, aged between 17 and 26 years old (average value is 19.63±1.75 years). Thus, the participation rate made up 95.7%. All the participants wrote a voluntary and anonymous consent form. Ethical approval for the study was obtained from the Research Ethics Committee of the University (dated on 21.02.2011). The study was carried out from October to December, 2011.

### Research tools

Feelings and attitudes that indicate general depressive mood were assessed by means of Beck Depression Inventory, shortened form (BDI-SF) – 13 items, validated for screening and diagnosis in the general population, somatic patients and students [9]. Each item was scored using a 0 to 3 ranging scale. The recommended cut-off values are as follows: <5 – no depression; 5-8 – mild depression; 8-16 – moderate depression; ≥16 – severe depression.

The Spielberg State-Trait Anxiety Inventory of Spielberg's (STAI) is widely used in anxiety assessment in people from non-psychiatric medical institutions [10]. STAI is a unidimensional measure of trait and state anxiety including 40 items. Responses are rated on a 4-point Likert scale. The inventory has two subscales. The first, „State”, has 20 statements to assess the intensity of the respondent's current feelings „right now, at this moment”. The second subscale, „Trait”, also consists of 20 items which characterize the respondent's feelings „in general”.

Respondents were asked to indicate gender, age, faculty where they study.

### Statistical analysis of primary data

Statistical analysis was carried by means of MS EXCEL soft by using descriptive analysis functions and modules of variational statistical analysis, Fisher's exact test (F-test). The p value <0.05 was accepted as statistically significant level of differences between the comparable groups. Data are presented as average and standard errors, or in terms of absolute and relative values.

## Results

The survey was conducted among 623 first year students, 460 being females (73.8%). Thus, the most of the admitted students (at all faculties) were females which actually reveal the current situation in higher medical institution (Table 1).

The results of the BDI-sf showed that 276 (44.3%) students experienced different levels of depression whereas 140 (22.5%) young people suffered from mild depression, 123 (19.7%) respondents developed medium depression and 13 (2.1%) of them reported severe depression. Among these 276 respondents, 228 (82.6%) were females.

The frequency of depression among the students ranged at different faculties, the most frequent cases being reported at

**Tabelul 1**  
Structura lotului în funcție de facultate și sexe

	Sex	Facultatea				Total
		Farmacie	Medicină	Sănătate publică	Stomatologie	
	B	37 (41,1%)	101 (25,6%)	4 (8,5%)	21 (22,8%)	163 (26,1%)
	F	53 (58,9%)	293 (74,4%)	43 (91,5%)	71 (77,2%)	460 (73,8%)
Total		90 (100%)	394 (100%)	47 (100%)	92 (100%)	623 (100%)

Medicină – 48,2%, Stomatologie – 36,9% și Farmacie – 27,7% (Tabelul 2).

**Tabelul 2**  
Prevalența depresiei în funcție de sexe și facultate

Facultatea	Fără depresie		Depresie ușoară		Depresie moderată		Depresie severă		Total (%)
	F/B* (%)	F/B (%)	F/B (%)	F/B (%)	F/B (%)	F/B (%)	F/B (%)		
Farmacie	38,9/33,3	8,9/4,4	11,1/3,3	0/0	100				
Medicină	34,3/17,5	20,8/4,1	17,5/3,3	1,7/0,8	100				
Sănătate publică	36,2/6,4	29,8/0	23,4/2,1	2,1/0	100				
Stomatologie	48,9/14,1	11,9/5,4	14,1/3,3	2,3/0	100				
Total	37,2/18,5	18,5/4,0	16,5/3,2	1,6/0,5	100				

Notă:  $p=0,004$ . Testul exact Fisher a fost calculat conform metodei Monte Carlo (testul de permutare,  $99\%CI=0,002-0,005$  – valoare care indică la o asociere statistic semnificativă dintre nivelul de anxietate și facultatea de studii aleasă). \* – femei/bărbați.

Fenomene depresive mai accentuate au fost marcate de studenții de la specialitatea „Sănătate publică” și facultatea de Medicină ( $5,64\pm 4,01$  și  $5,19\pm 4,59$  puncte, respectiv), mai joase fiind cele ale studenților de la Stomatologie și Farmacie ( $3,96\pm 4,35$  și  $3,17\pm 3,34$  puncte, respectiv),  $p<0,001$  (aplicat testul Fisher). Valorile medii ale depresiei, înregistrate de studenții de sex masculin, au fost de  $3,55\pm 4,74$  puncte vs. cei de sex feminin –  $5,21\pm 4,21$  puncte ( $p<0,001$ , testul Fisher). Testarea depresiei, în cadrul studiului de față, a demonstrat că studentele de la specialitatea „Sănătate publică” și facultatea Medicină sunt mai vulnerabile la dezvoltarea stărilor depresive ( $5,85\pm 3,89$  și  $5,53\pm 4,21$  puncte, respectiv) (Tabelul 3).

**Tabelul 3**  
Nivelul depresiei în funcție de sexe și facultate

Facultatea	Bărbați		p	Femei		p
	Media	DS*		Media	DS	
Medicină	4,26	5,43		5,53	4,21	
Sănătate publică	3,25	5,25	>0,05	5,85	3,89	<0,05
Farmacie	2,05	2,44		4,14	3,72	
Stomatologie	3,04	3,78		4,24	4,49	

Notă: statistica – testul exact Fisher. \* – deviația standard.

**Table 1**  
Structure of the study group based on Faculty and gender

	Gen-der	Faculty				Total
		Faculty	Medicine	Public health	Dentistry	
	M	37 (41.1%)	101 (25.6%)	4 (8.5%)	21 (22.8%)	163 (26.1%)
	F	53 (58.9%)	293 (74.4%)	43 (91.5%)	71 (77.2%)	460 (73.8%)
Total		90 (100%)	394 (100%)	47 (100%)	92 (100%)	623 (100%)

Specialty of Public Health – 57.4%, then – at Faculty of Medicine (48.2%), at Faculty of Dentistry (36.9%), and at Faculty of Pharmacy (27.7%), Table 2.

**Table 2**  
Frequency of depression based on gender and Faculty

Faculty	No depression		Mild depression		Moderate depression		Severe depression		Total (%)
	F/M* (%)	F/M (%)	F/M (%)	F/M (%)	F/M (%)	F/M (%)			
Pharmacy	38.9/33.3	8.9/4.4	11.1/3.3	0/0	100				
Medicine	34.3/17.5	20.8/4.1	17.5/3.3	1.7/0.8	100				
Public health	36.2/6.4	29.8/0	23.4/2.1	2.1/0	100				
Dentistry	48.9/14.1	11.9/5.4	14.1/3.3	2.3/0	100				
Total	37.2/18.5	18.5/4.0	16.5/3.2	1.6/0.5	100				

Note:  $p=0.004$ . Fisher's exact test was computed by the Monte Carlo method (permutation test,  $99\%CI=0.002-0.005$  – value indicating a statistically significant association between the level of anxiety and selected Faculty). \* – female/male.

The most pronounced depressive phenomena were noticed in students from Faculties of Public Health and Medicine ( $5.64\pm 4.01$  and  $5.19\pm 4.59$  points, respectively), while a lower level of frequency occurred in students from Faculties of Dentistry and Pharmacy ( $3.96\pm 4.35$  and  $3.17\pm 3.34$  points, respectively),  $p<0.001$  (Fisher exact test). The mean values of depression reported in male students were  $3.55\pm 4.74$  points, and  $5.21\pm 4.21$  points – in females,  $p<0.001$  (Fisher exact test). Research for depression screening showed that female students from specialty of Public Health and Faculty of Medicine are more vulnerable to developing depression ( $5.85\pm 3.89$  and  $5.53\pm 4.21$  points, respectively), Table 3.

**Table 3**  
Depression level based on gender and Faculty

Faculty	Male		p	Female		p
	Mean	SD*		Mean	SD	
Medicine	4.26	5.43		5.53	4.21	
Public health	3.25	5.25	>0.05	5.85	3.89	<0.05
Pharmacy	2.05	2.44		4.14	3.72	
Dentistry	3.04	3.78		4.24	4.49	

Note: statistics – Fisher's exact test. \* – standard deviation.

Evaluarea simptomelor de anxietate, auto-raportate în eșantionul studiat, a înregistrat un nivel de 89,14±16,86 puncte. Un nivel mai înalt al fenomenului dat a fost înregistrat la studenții de la specialitatea „Sănătate publică” (96,38±16,82 puncte), urmați de cei de la facultatea Medicină (89,83±17,10 puncte), Stomatologie (87,11±16,42 puncte), iar cel mai jos nivel – la cei de la Farmacie (84,17±14,56 puncte). Studentele de la specialitatea „Sănătate publică” au raportat cel mai înalt nivel de anxietate (97,46±15,66 puncte), iar cel mai jos nivel – bărbații de la facultatea Farmacie (80,19±13,10 puncte). În general, studenții de sex feminin au fost predispuși să raporteze niveluri mai înalte de anxietate (91,82±16,63 puncte) decât cei de sex masculin (82,13±15,40 puncte), Tabelul 4.

**Tabelul 4**

Nivelul anxietății în funcție de sexe și facultate

	Medicină		Sănătate publică		Stomatologie		Farmacie	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
M*	83,32	92,23	84,0	97,46	79,61	89,41	80,19	87,65
DS†	16,03	16,87	26,85	15,66	14,34	16,42	13,10	15,01
p	<0,001		>0,05		<0,05		<0,05	
Total	89,83±17,10		96,38±16,82		87,11±16,42		84,17±14,56	

Notă: statistica – testul exact Fisher. \* – valoarea medie. † – deviația standard.

### Discuții

Prezența fenomenelor depresive înregistrate la etapa inițială a formării profesionale reprezintă o reacție la situațiile de stres din această perioadă: privarea de somn, diminuarea volumului de exerciții fizice, modificări în domeniul de socializare etc. [11]. Rezultatele studiului curent denotă că 44,3% dintre studenți au raportat simptome depresive. Aceste date sunt similare cu cele înregistrate la studenții medici, aflați la primul an de studii din SUA – 46,3% [12], Pakistan – 45,86% [13], Malaezia – 43,8% [14]. Totodată, sunt inferioare celor înregistrate la studenții din Polonia – 59% [8], Kazahstan – 93% [15], la cei din două universități din India – 59,3% [16] și 57% [17], însă mai înalte în comparație cu rezultatele studiului din Germania – 23%, Polonia – 34%, Bulgaria – 39% [18], Turcia – 29,3% [19]. Aceste constatări, ar putea fi explicate, probabil, prin diferențele programelor de pregătire preuniversitară, a condițiilor socio-economice, curriculei de formare medicală din diferite țări.

În studiul de față, 22,5% dintre studenți au raportat o depresie ușoară, 19,7% – una moderată și 2,1% – severă. Bassols *et al.* (2014) (Brazilia) au depistat la 16,4% dintre studenții din lotul examinat o depresie ușoară și la 5,5% – una moderată [20]. La studenții-medici din Mangalore (India), în studiul realizat de Kumar și coaut. (2012), depresie moderată au înscris 26%, iar severă – 9% dintre respondenți [17]. O frecvență mai mare a simptomelor depresive la studenți afectează sănătatea lor mintală și constituie una din cauzele de incapacitate de muncă și absenteeism. În studiul nostru frecvența simptomelor depresive variază în funcție de facultate. Valoarea maximă a frecvenței, de 57,4%, a fost calculată la studenții de la specialitatea „Sănătate publică”, iar cea minimă – de 27,7%

The assessment of self-reported anxiety symptoms of the respondents in the sample recorded shown 89.14±16.86 points. A higher level of this phenomenon was registered among the students of the Specialty of Public Health (96.38±16.82 points), followed by the Faculty of Medicine (89.83±17.10 points), Faculty of Dentistry (87.11±16.42 points), whereas the lowest level was present among the students of the Faculty of Pharmacy (84.17±14.56 points). Female students of the Specialty of Public Health showed the highest level of anxiety (97.46±15.66 points) while the male students of the Faculty of Pharmacy reported the lowest level (80.19±13.10 points). Generally, female students were more likely to report higher levels of anxiety than male students (91.82±16.63 points vs. 82.13±15.40 points, respectively), Table 4.

**Table 4**

Anxiety level based on gender and Faculty

	Medicine		Public health		Dentistry		Pharmacy	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
M*	83.32	92.23	84.0	97.46	79.61	89.41	80.19	87.65
SD†	16.03	16.87	26.85	15.66	14.34	16.42	13.10	15.01
p	<0.001		>0.05		<0.05		<0.05	
Total	89.83±17.10		96.38±16.82		87.11±16.42		84.17±14.56	

Note: statistics – Fisher’s exact test. \* – mean value, † – standard deviation.

### Discussions

The presence of depressive phenomena recorded at the early onset of professional training is a response to stressful situations in this period: sleep deprivation, reduced physical activity, social changes etc [11]. The results of the current study show that 44.3% of students reported depressive symptoms. These data are similar to those registered in the first year medical students in the US – 46.3% [12], Pakistan – 45.86% [13], Malaysia – 43.8% [14]. However, lower levels among students are recorded in Poland – 59% [8], Kazakhstan – 93% [15], in the two universities of India – 59.3% [16] and 57% [17], but higher compared to the survey results in Germany – 23%, Poland – 34%, Bulgaria – 39% [18], Turkey – 29.3% [19]. These findings could be explained perhaps by differences in pre-university training programs, socio-economic conditions and medical training curricula in different countries.

According to the present study, 22.5% of students reported mild depression, 19.7% – moderate, and 2.1% – severe depression. Bassols *et al.* (2014) from Brazil detected a mild depression in 16.4% of students within the target group, and moderate – in 5.5% of students [20]. The study conducted by Kumar *et al.* among the medical students from Mangalore (India) registered in 26% cases moderate depression and in 9% – severe depression [17].

A higher frequency of depressive symptoms in students may affect their mental health and lead to work incapacity and absenteeism. In the present study, the frequency of depressive symptoms varies depending on the faculty. Its maximum value of 57.4% was recorded among Public Health students, and the minimum value of 27.7% was obtained among the respondents of the Faculty of Pharmacy. This phenomenon

– la cei de la Farmacie. Acest fenomen, fără îndoială, poate fi explicat și prin dificultatea diferită a disciplinelor studiate la facultățile sus-menționate. Studenții de la specialitatea „Sănătate publică” și cei de la facultatea de Medicină au auto-raportat un nivel mai înalt de depresie ( $5,64 \pm 4,01$  și  $5,19 \pm 4,59$  puncte, respectiv). Valorile obținute în urma acestui studiu sunt inferioare celor identificate la studenții-medici din SUA –  $7,1 \pm 7,9$  puncte (San-Diego) și  $14,1 \pm 12,9$  puncte (San-Francisco) [22], Brazilia –  $8,02 \pm 6,14$  [20], Germania –  $26,87 \pm 15,25$ , Polonia –  $31,87 \pm 16,91$ , Bulgaria –  $32,50 \pm 14,97$  [18], Macedonia –  $8,2 \pm 7,8$  [23], Israel –  $7,6 \pm 6,9$  puncte [24]. Rezultatele sunt comparabile, deoarece în toate studiile a fost utilizat același instrument – *Beck Depression Inventory*. Femeile sunt cele care au raportat niveluri mai înalte de depresie: la facultatea de Medicină –  $5,85 \pm 3,89$  puncte, la specialitatea „Sănătate publică” –  $5,53 \pm 4,21$  puncte, la facultatea de Stomatologie –  $4,24 \pm 4,49$  puncte, la facultatea de Farmacie –  $4,14 \pm 3,72$  puncte, comparativ cu bărbații:  $4,26 \pm 5,43$ ;  $3,25 \pm 5,25$ ;  $3,04 \pm 3,78$  și  $2,05 \pm 2,44$  puncte, respectiv. De asemenea, Chandavarkar Uma și coaut. (2007), în studiul efectuat la două universități din SUA, au raportat la femei un nivel de simptome depresive de  $6,9 \pm 7,5$  puncte, iar la bărbați – de  $5,2 \pm 7,1$  puncte [22]. Hasfa M. Ali și coaut. (2014), la studenții de la *Arabian Gulf University*, au prezentat o valoare a depresiei la femei de  $8,13 \pm 0,5$  puncte, vs.  $8,01 \pm 0,4$  puncte, la bărbați [25].

Un alt fenomen ce afectează sănătatea mintală este anxietatea. Anxietatea reprezintă o dimensiune normală și pozitivă a vieții umane. Aceasta nu devine patologică decât în momentul în care depășește un anumit prag [26]. Autoevaluarea anxietății a arătat că, în eșantionul studiat, cele mai mari valori au fost marcate de studenții de la specialitatea „Sănătate publică” ( $96,38 \pm 16,82$  puncte), urmați de cei de la facultatea de Medicină ( $89,83 \pm 17,10$  puncte), cea de Stomatologie ( $87,11 \pm 16,42$  puncte) și cea de Farmacie ( $84,17 \pm 14,56$  puncte). Din contră, un studiu transversal, realizat la Universitatea Saint-Joseph din Beirut, menționează că nivelul anxietății la studenții de la facultatea de Medicină nu este mai mare decât la cei de la facultatea de Farmacie [27]. Nivelul anxietății în grupul analizat în cadrul prezentului studiu este mai înalt decât cele atestate la studenții din San-Diego ( $38,5 \pm 9,4$  puncte), San-Francisco ( $36,8 \pm 9,1$  puncte) [22] sau București ( $37,81 \pm 7,55$  puncte) [5]. Datele noastre susțin ipoteza că în gestionarea stresului, studenții de la facultatea de Medicină și specialitatea „Sănătate publică”, întâmpină dificultăți mai mari.

Analiza simptomelor de anxietate în funcție de sex, a demonstrat un nivel mai ridicat la femei ( $91,82 \pm 16,63$  puncte) vs. bărbați ( $82,13 \pm 15,40$  puncte). Nivelul anxietății a fost mai înalt în sublotul de studente și în studiile realizate de Ghodasara și coaut. (2011) (femei –  $39,70 \pm 11,56$  puncte vs. bărbați –  $33,78 \pm 11,61$  puncte) [28], Chandavarkar și coaut. (2007) (femei –  $38,5 \pm 9,4$  puncte vs. bărbați –  $36,0 \pm 8,1$  puncte) [22].

Rezultatele studiului nostru au relevat o răspândire largă a fenomenelor anxios-depresive la tineri la începutul perioadei de formare medicală. Asocierea nivelurilor ridicate de anxietate și depresie îi face pe studenți vulnerabili și se reflectă negativ asupra studiilor și practicii lor medicale.

Din datele obținute, poate fi constatat faptul că atât nivelul

undoubtedly can be explained by the difficulty of subjects studied at different Faculties which have been mentioned above. The students of the Specialty of Public Health and those of the Faculty of Medicine self-reported higher levels of depression ( $5.64 \pm 4.01$  and  $5.19 \pm 4.59$  points, respectively). The values obtained as a result of this study are lower than those identified among the medical students in the USA –  $7.1 \pm 7.9$  points (San Diego) and  $14.1 \pm 12.9$  points (San Francisco) [22], in Brazil –  $8.02 \pm 6.14$  points [20], in Germany –  $26.87 \pm 15.25$  points, in Poland –  $31.87 \pm 16.91$  points, in Bulgaria –  $32.50 \pm 14.97$  points [18], in Macedonia –  $8.2 \pm 7.8$  points [23] and in Israel –  $7.6 \pm 6.9$  points [24]. The results are comparable because all of the research studies used the same tool, the Beck Depression Inventory. Female students reported higher levels of depression:  $5.85 \pm 3.89$  points at Faculty of Medicine,  $5.53 \pm 4.21$  points – at Specialty of Public Health,  $4.24 \pm 4.49$  points – at Faculty of Dentistry, and  $4.14 \pm 3.72$  points – at Faculty of Pharmacy, compared to male students, being  $4.26 \pm 5.43$ ,  $3.25 \pm 5.25$ ,  $3.04 \pm 3.78$ , and  $2.05 \pm 2.44$  points, respectively. Chandavarkar Uma *et al.* (2007) also conducted a research study at two US universities where female students reported a  $6.9 \pm 7.5$  level of depressive symptoms whereas the male students registered a level of  $5.2 \pm 7.1$  points [22]. Hasfa M. Ali *et al.* (2014), in their research study among the Arabian Gulf University presented  $8.13 \pm 0.5$  points value of depression in female students, compared to  $8.01 \pm 0.4$  points – in male students [25].

Another phenomenon that affects mental health is anxiety. Anxiety is defined as a normal and positive dimension of human life. It becomes pathological only when it exceeds a certain threshold [26]. The self-assessment of anxiety, within the study group, showed highest values in students of the Public Health Specialty ( $96.38 \pm 16.82$  points), followed by those from Faculty of Medicine ( $89.83 \pm 17.10$  points), Faculty of Dentistry ( $87.11 \pm 16.42$  points), and Faculty of Pharmacy ( $84.17 \pm 14.56$  points). On the contrary, a cross-sectional study conducted at the University of Saint-Joseph from Beirut revealed that anxiety among the students of the Faculty of Medicine is not higher than that of the Faculty of Pharmacy [27]. Anxiety level within the presented study group is higher than that attested among the students from San-Diego ( $38.5 \pm 9.4$  points), San Francisco ( $36.8 \pm 9.1$  points) [22] and Bucharest ( $37.81 \pm 7.55$  points) [5]. The obtained data support the hypothesis that the students of the Faculty of Medicine and those of the Specialty of Public Health encounter greater difficulties in managing stress.

Analysis of anxiety symptoms based on gender showed higher levels in female students ( $91.82 \pm 16.63$  points) compared to male students ( $82.13 \pm 15.40$  points). Anxiety level was higher in the target subgroup of female students, studied by Ghodasara *et al.* (2011) (females –  $39.70 \pm 11.56$  points vs. males –  $33.78 \pm 11.61$  points) [28] and by Chandavarkar *et al.* (2007) (females –  $38.5 \pm 9.4$  points vs. males –  $36.0 \pm 8.1$  points) [22].

The results of this present study show that anxiety and depression are widespread phenomena among students at the onset of their medical training. The association of high levels of anxiety and depression makes students vulnerable and has a negative impact on their medical education and practice.



de depresie, cât și cel de anxietate sunt mai înalte la studenții de la facultatea de Medicină și specialitatea „Sănătate publică”, înregistrând, în același timp, nivele mai înalte la femei decât la bărbați.

#### Limitările studiului

Reieșind din specificul instrumentelor utilizate în estimarea anxietății, prevalența fenomenului nu a fost cu puțință de evaluat. Rezultatele obținute nu pot fi extrapolate asupra tuturor studenților-medici, însă metodologia aplicată este utilă pentru realizarea unui studiu longitudinal în estimarea dinamicii stării de sănătate mintală la diferite etape de formare profesională.

#### Concluzii

Datele studiului demonstrează, că anxietatea și depresia sunt fenomene comune la studenții medici ai anului I de facultate, înregistrând un nivel al anxietății de  $89,14 \pm 16,86$  de puncte și al depresiei, cu valorile care variază între  $2,05 \pm 2,44$  și  $5,85 \pm 3,89$  puncte.

Studentele sunt mai predispuse către grade mai înalte de anxietate și depresie ( $97,46 \pm 15,66$  de puncte și  $5,85 \pm 3,89$  puncte, respectiv).

Constatările studiului impun trasarea măsurilor de prevenție și dezvoltare a unui serviciu de asistență psihologică în cadrul facultăților pentru studenții-medici.

#### Contribuția autorilor:

LL a contribuit la *design*-ul studiului, colectarea datelor, scrierea articolului. CC a efectuat analiza statistică. FA a participat la colectarea și procesarea datelor. IR și GA au participat la colectarea datelor. CG a conceput studiul, a participat la realizarea *design*-ului studiului și a contribuit la redactarea manuscrisului. Materialul a fost citit și aprobat de către toți autorii.

#### Declarația de conflict de interese:

Nimic de declarat.

#### Referințe / references

1. EU. High-level conference together for mental health and well-being. 2008: Brussels, 12-13 June. Disponibil la adresa: [[http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style /mental/docs/pact\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style /mental/docs/pact_en.pdf)]. Accesat pe: 26.08.2014.
2. WHO, World Health Organization, What is mental health? 2007. Disponibil la adresa: [<http://www.who.int/features/qa/62/en/>]. Accesat pe: 26.08.2014.
3. Arslan G., Ayranci U., Unsal A., Arslantas D. Prevalence of depression, its correlates among students, and its effect on health-related quality of life in a Turkish university. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 2009; 114(3): 170-177.
4. Cupșa A., Udriștoiu T., Marinescu L., Andronic I., Nechita F. Contributions to the Study of Depressive Phenomenon in Medical Students. *Current Health Sciences Journal*, 2011; 37(1): 10-16.
5. Mihăilescu A., Matei V., Cioca I., Bradu-Iamandescu I. Stresul perceput – predictor al anxietății și depresiei la un grup de studenți în primul an la medicină. *Practica Medicală*, 2011; VI(2(22)): 151-154.
6. Backović D., Živojinović J., Maksimović J., Maksimović M. Gender differences in academic stress and burnout among medical students in final years of education. *Psychiatria Danubina*, 2012; 24(2): 175-181.
7. Dahlin M., Nilsson C, Stotzer E., Runeson B. Mental distress, alcohol use and help-seeking among medical and business students: a cross-sectional comparative study. *BMC Medical Education*, 2011; 11:92.
8. Walkiewicz M., Tartas M., Majkovicz M., Budzinski W. Academic achievement, depression and anxiety during medical education predict the styles of success in a medical career: a 10-year longitudinal study. *Medical teacher*, 2012; (34): 611-619.
9. Gould J. A psychometric investigation of the standard and short-

The obtained data demonstrate that the levels of depression as well as the level of anxiety were higher among students of the Faculty of Medicine and Specialty of Public Health, registering higher levels in female rather than in male students.

#### Limitations of this study

Considering the specificity of the tool used in anxiety assessment, it was not possible to evaluate the prevalence of this phenomenon. The obtained results cannot be extrapolated to all medical students, although the applied methodology is useful to carry out a longitudinal study to estimate the dynamics of mental health at different stages of professional training.

#### Conclusions

The study data show that anxiety and depression are common phenomena among the first year medical students, registering a level of anxiety of  $89.14 \pm 16.86$  points and a level of depression values ranging between  $2.05 \pm 2.44$  and  $5.85 \pm 3.89$  points.

Female students are more prone to higher levels of anxiety and depression ( $97.46 \pm 15.66$ , and  $5.85 \pm 3.89$  points, respectively).

The findings of the study support the need for implementing measures for prevention and development of a psychological support services for medical students.

#### Authors' contribution:

LL contributed to the design of the study, data collection and article writing. CC performed the statistical analysis, FA participated in data collection and processing. IR and GA participated in data collection. GC contributed to the design of the study and redaction of the manuscript. The final manuscript was read and approved by all authors.

#### Declaration of conflicting interests:

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

- form Beck Depression Inventory. *Psychological Reports*, 1982; 51(3f): 1167-1170.
10. Gros D., Antony M., Simms L., McCabe E. Psychometric properties of the State-Trait Inventory for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA): comparison to the State-Trait Inventory (STAI). *Psychological Assessment*, 2007; 19(4): 369-381.
  11. Ball S., Bax A. Self-care in medical education: effectiveness of health-habits interventions for first year medical students. *Academic Medicine*, 2002; 77(9): 911-917.
  12. Schwenk T., Lindsay D., Wimsatt L. Depression, stigma, and suicidal ideation in medical students. *The Journal of the American Medical Association*, 2010; 304(11): 1181-1190.
  13. Jadoon N., Yaqoob R., Raza A., Shehzad M., Zeshan S. Anxiety and depression among medical students: a cross-sectional study. *Journal of Pakistan Medical Association*, 2010; 60(8): 699-702.
  14. Saravanan C., Wilks R. Medical students' experience of and reaction to stress: the role of depression and anxiety. *The Scientific World Journal*, 2014.
  15. Абасова Г. Б., Диханбаева Г. А., Абдихадирова А. Проблема тревожно-депрессивных расстройств у студентов высшего учебного медицинского заведения. *Вестник КазНМУ*, 2012.
  16. Singh A., Lal A., Shekhar. Prevalence of depression among medical students of a private medical college in India. *Online Journal of Health and Allied Sciences*, 2010; 9(4).
  17. Kumar G, Jain A., Hegde S. Prevalence of depression and its associated factors using Beck Depression Inventory among students of a medical college in Karnataka. *Indian Journal of Psychiatry*, 2012; 54(3): 223-226.
  18. Mikolajczyk R., Maxwell A., Naydenova V., Meier S., El Ansari W. Depressive symptoms and perceived burdens related to being a student: survey in three European countries. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2008; 4:19.
  19. Karaoglu N., Şeker M. Anxiety and depression in medical students related to desire for and expectations from a medical career. *West Indian Medical Journal*, 2010; 59(2): 196-202.
  20. Bassols A., Okabayashi L., Da Silva A. et al. First- and last-year medical students: is there a difference in the prevalence and intensity of anxiety and depressive symptoms? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2014; 36(3): 233-240.
  22. Chandavarkar U., Azzam A., Mathews C. Anxiety symptoms and perceived performance in medical students. *Depression and Anxiety*, 2007; 24(2): 103-111.
  23. Mancevska S., Bozinovska L., Tecce J., Pluncevik-Gligoroska J., Sivevska-Smilevska E. Depression, anxiety and substance use in medical students in the Republic of Macedonia. *Bratislava Medical Journal*, 2008; 109(12): 568-572.
  24. Lupo M., Strous R. Religiosity, anxiety and depression among Israeli medical students. *Israel Medical Association Journal*, 2011; 13: 613-618.
  25. Ali Hasfa M., Attar Duaa M., Al-Abdulwahid F. et al. Comparison between the first and sixth year medical students in the Arabian Gulf University of Bahrain regarding anxiety and depression. *International Neuropsychiatric Disease Journal*, 2014; 2(2): 85-93.
  26. Drăghici A. Anxietatea – cadru general de analiză a fenomenului patologic și de dispoziție emoțională normală. *Acta Medica Transilvanica*, 2013; 2(1): 127-129.
  27. Mehanna Z., Richa S. Prevalence of anxiety and depressive disorders in medical students. Transversal study in medical students in the Saint-Joseph University of Beirut. *Encephale*, 2006; 32(6): 976-982.
  28. Ghodasara S., Davidson M., Reich M., Savoie C., Rodgers S. Assessing student mental health at the Vanderbilt University School of Medicine. *Academic Medicine*, 2011; 86(1): 116-121.

## Particularitățile reglării citokinelor și indicatorii intoxicației endogene în tuberculoza pulmonară multirezistentă

Liliya Todoriko\*<sup>1†</sup>, Inga Ieremenchuk<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Ftiziologie și Pulmonologie, Universitatea de Stat de Medicină din Bucovina, Cernăuți, Ucraina

### Autor corespondent

Liliya Todoriko, dr. șt. med, prof. univ.  
Departamentul de Ftiziologie și Pulmonologie,  
Universitatea de Stat de Medicină din Bucovina,  
Str. I. Bohuna, nr. 18, Cernăuți, Ucraina  
e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

## Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

Liliya Todoriko\*<sup>1†</sup>, Inga Ieremenchuk<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Corresponding author

Liliya Todoriko, PhD, university professor  
Department of Phthisiology and Pulmonology  
Bukovinian State Medical University  
18, I. Bohuna street, Chernivtsi, Ukraine  
e-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

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

Rămâne neelucidat rolul citokinelor în instalarea rezistenței micobacteriilor față de preparatele antimicobacteriene. De asemenea, nu au fost, deocamdată, identificați markerii care reflectă progresarea procesului patologic în cazul tuberculozei multirezistente și nu a fost stabilit rolul lor predictiv în evaluarea reușitei programelor standardizate chimioterapie antituberculoasă.

### Ipoteza de cercetare

Luarea în considerație a profilului citokinic și a indicatorilor de intoxicație endogenă ar permite ameliorarea rezultatelor tratamentului antituberculos la pacienții cu forme rezistente ale maladiei.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

S-a constatat că profilul citokinic al pacientului este important în favorizarea dezvoltării rezistenței la antimicobacteriene. Există o corelație dintre evoluția concentrației interleukinelor proinflamatorii versus cele antiinflamatorii în formele rezistente de tuberculoză.

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

It remains unclear the role of cytokines in the development of resistance of mycobacteria to anti-TB-drugs. Also, are not yet identified markers that reflect the progression of pathological process in multidrug-resistant tuberculosis, and was not set their predictive role in assessing the success of anti-tuberculosis chemotherapy in standardized programs.

### Research hypothesis

Considering cytokine profiles as indicators of endogenous intoxication would improve TB treatment outcomes in patients with resistant forms of the disease.

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

It was found that the cytokine profile of the patient is important in furthering development of anti-mycobacterial resistance. There is a correlation between the evolution of the concentrations of pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins versus resistant forms of tuberculosis.

### Rezumat

**Introducere.** Tuberculoza (TBC) rămâne o problemă globală a omenirii. Una dintre caracteristicile contemporane ale TBC este creșterea rezistenței micobacteriilor (MB) la preparatele antimicobacteriene (AMBP), cu reducerea, în consecință, a eficienței tratamentului și creșterea mortalității [5, 8]. În octombrie 2013, 92 de țări ale lumii au raportat noi cazuri de TBC cu rezistență sporită (TBCRS). Tot în octombrie 2013, serviciul de supraveghere epidemiologică al OMS a constatat

### Abstract

**Introduction.** Tuberculosis (TB) remains a global threat of mankind. One of the features of modern TB is the increase in the prevalence of drug-resistant mycobacteria (MBT) to TB drugs, which leads to a decrease of quality of care and, as a consequence, to increase of mortality [5, 8]. In October 2013, 92 countries have reported new cases of extensively drug resistant TB (XDR). In October 2013, a global WHO survey stated that among all new TB cases 3.6% are multidrug-resistant tu-

că dintre toate cazurile noi de TBC în lume, 3,6% este tuberculoza multirezistentă (TBCMR); în 9,6% (8,1-11,2%) din cazurile TBCMR se înregistrează TBCRS. Șaizeci de procente din cazurile de TBCMR din lume au fost diagnosticate în Brazilia, China, India și Africa de Sud [4, 8, 9]. O frecvență mai mare de 6,5% a cazurilor multirezistente primar-depistate s-au înregistrat în Kazahstan, Rusia (regiunea Tomsk), Uzbekistan, Estonia, Israel, China (provincia Liaoning și Henan), Letonia, Lituania și Ucraina (regiunea Donețk).

**Materiale și metode.** În studiu au fost incluși 116 de pacienți, dintre care: cu tuberculoză pulmonară primar-depistată (TBCPPD) și sensibilitate păstrată la AMBP – 41 de persoane; cu TBCMR, definită ca rezistentă la cel puțin trei medicamente din seria I (HRS) – 63 de persoane, cu TBCRS – 12 persoane. Lotul de control a constituit din 20 de persoane practic sănătoase. Metode de diagnostic aplicate: imagistice, biochimice, microscopice, microbiologice, imunologice. Statistica: testul de corelare Pearson, analiza variațională.

**Rezultate.** A fost testată corelarea dintre nivelele citokinelor proinflamatorii și cele antiinflamatorii conform metodei Pearson. La pacienții cu TBCMR, un coeficient de corelare negativ, de grad redus, s-a constatat între nivelele IL-6/IL-10 și IL-18/IL-10 ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,0001$  și, respectiv,  $r = -0,16$ ,  $p < 0,001$ ). Sinteza de IL-6 și IL-10 pacienții cu TBC, indiferent de rezistența MB, crește ca răspuns la sinteza crescută de endotoxine micobacteriene, la progresarea intoxicației endogene și hipoxiei citotoxice și creează premise pentru dezvoltarea rezistenței. Dezechilibrul raportului IL-18/IL-10 denotă agravarea stării pacientului, răspândirea inflamației pulmonare și căpătarea rezistenței la AMBP; de asemenea, dezechilibrul menționat denotă avantajarea limfocitelor T-helper de tip 2 (CD4+), care indică la un defect marcat al imunității celulare și a unui răspuns antiinflamator estompat.

**Concluzii.** Evaluarea indicatorilor integrați ai intoxicației endogene și a nivelului plasmatic de citokine pro- și antiinflamatorii la pacienții cu TBCMR a reflectat un grad moderat de intoxicație endogenă, precum și epuizarea imunității celulare, cauzată de prezența condițiilor de instalare a rezistenței MB, urmată de creșterea hipoxiei citotoxice și de activarea răspunsului inflamator sistemic. Dozarea IL-6, IL-10 și IL-18 în plasma pacienților cu TBC a constatat, că nivelul lor depinde de tipul rezistenței MB și corelează cu răspândirea procesului specific în plămâni.

**Cuvinte cheie:** tuberculoză, multirezistență, interleukine, intoxicație endogenă.

## Introducere

TBC este, în esență, o imunodeficiență interleukin-dependență, cu modificări pronunțate în rețeaua de citokine [1]. În pofida progreselor semnificative în controlul TBC, rămâne nelucidat rolul citokinelor (CK) în instalarea rezistenței MB față de AMBP. De asemenea, nu au fost, deocamdată, identificați markerii care reflectă progresarea procesului patologic în cazul TBCMR și nu a fost stabilit rolul lor predictiv în evaluarea reușitei programelor standardizate chimioterapie antituberculoasă.

berculosis (MDR); in 9.6% (8,1-11,2%) of all MDR cases, XDR is reported; 60.0% of all MDR cases in the world are diagnosed in Brazil, China, India and South Africa [4, 8, 9]. The high level of primary MDR TB, exceeding 6.5%, was registered in Kazakhstan, Russia (Tomsk region), Uzbekistan, Estonia, Israel, China (Liaoning and Henan Province), Latvia, Lithuania, Ukraine (Donetsk region).

**Materials and methods.** The study included 116 patients with pulmonary tuberculosis, with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDTB), with preserved sensitivity to TB drugs; MDR and XDR TB patients. Clinical, radiological, biochemical, microscopic, microbiological, immune-enzymatic and statistical study (ANOVA and Pearson correlation) methods were used.

**Results.** Pearson correlation analysis between pro- and anti-inflammatory cytokines showed that in patients with MDR TB there is a weak, negative correlation between the levels of IL-6/IL-10 and IL-18/IL-10 ( $r = -0.22$ ,  $p < 0,001$ , and  $r = -0.16$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Production of IL-6 and IL-10 in TB patients is independent of drug resistance, but increases in response to increased synthesis of endotoxins by MBT; the magnitude of endogenous intoxication and cytotoxic hypoxia creates prerequisites for the development of drug resistant strains. The IL-18/IL-10 ratio in these patients characterizes the increase in severity of the patient's state, the spread of inflammation processes in the lungs and the development of drug resistance; there is a significant bulk of the Tx-lymphocyte type 2 (CD4+), which indicates the development of deep gap in cell-mediated immune response and prevalence of an ineffective anti-inflammation immune activation.

**Conclusions.** Comprehensive assessment of integral indices of endogenous intoxication and level of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood plasma of patients with MDR TB show a moderate endogenous intoxication, break down of the cellular component of the immune reactivity due to the formation conditions for the development of MBT resistance MBT, by increase of cytotoxic hypoxia and activation of „systemic inflammatory response” syndrome. Analysis of plasma concentration of IL-6, IL-10 and IL-18 in patients with multidrug-resistant TB proved, that their level depends on the nature of the resistance of MBT and correlate with the spread of the specific process in the lungs.

**Key words:** tuberculosis, multidrug-resistant, interleukins, endogenous intoxication.

## Introduction

TB refers to interleukin-dependent immunodeficiency with pronounced changes in cytokine system [1]. Despite significant progress achieved in TB control, the role of individual cytokines (CK) in the development of drug resistant forms of TB remains unclear; the issues of identification of integrated markers of progression of the pathological process in MDR TB is unsolved; as well as the impact of their role in prognostic of the effectiveness of standard anti-TB treatment programs are not studied.

În același timp, TBC se referă și la bolile, care sunt însoțite de intoxicație endogenă (EI), adică de acumularea în organism a metaboliților finali și intermediari de pe urma dereglării schimbului de substanțe în timpul răspunsului inflamator [2, 3, 6]. Contribuie la generarea intoxicației endogene hipoxia citotoxică, modificarea homeostaziei intracelulare, formarea masivă, urmată de resorbția rapidă a produselor de degradare tisulară, dezechilibrul imuno-citokinic și cel hormonal etc [1, 7].

Ținând cont de cele menționate mai sus, se argumentează necesitatea dozării nivelurilor plasmatică a unor citokine izolate la pacienții cu TBCMR în funcție de profilul de rezistență. În rezultat, s-ar putea reflecta gradul de severitate a manifestărilor locale și sistemice ale inflamației specifice și particularitățile reglării imuno-citokinice, cu posibilitatea optimizării programului de tratament al pacienților.

Prin urmare, scopul studiului a fost de a evalua parametrii care reflectă gradul de intoxicație endogenă, de a stabili particularitățile reglării citokinice la pacienții cu tuberculoză pulmonară multirezistentă, în funcție de tipul rezistenței micobacteriilor și determinarea rolului lor în răspunsul inflamator sistemic.

### Materiale și metode

*Design-ul studiului:* tip caz-control. Au fost incluși 116 de pacienți cu diagnosticul de tuberculoză pulmonară, care au fost repartizați în trei loturi: lotul 1 (n=41), constituit din pacienți cu tuberculoză pulmonară primar-diagnosticată (TBCPPD) și sensibilitate păstrată la AMBP, denumit TBCPPD-AMBP<sup>sens</sup>; lotul 2 (n=63), constituit din pacienți cu TBCMR la cel puțin trei medicamente din seria I (HRS); lotul 3 (n=12) – pacienți cu TBCRS. Drept grup de control au fost luate 20 de persoane practic sănătoase.

Au fost efectuate investigații imagistice, biochimice, microscopice, microbiologice, imuno-enzimatice, rezultatele cărora au fost analizate statistic. Dozarea plasmatică a interleukinelor (IL) IL-6, IL-10, IL-18, a fost realizată cu ajutorul analizatorului *Sunrise* (seria nr. 511000120, Tecan Austria GmbH, Grödig, Austria) prin tehnologia ELISA, utilizând seturile de reagenți (JSC Vector-Best, Novosibirsk, Rusia) și instrucțiunile date de producător.

Gradul de endotoxemie a fost evaluat prin calculul indexului leucocitar de intoxicație endogenă (ILIE), după Ostrovski V. K. (Formula 1), indexului Krebs (IK) (Formula 2), indexului nuclear de endotoxicoză (INE) (Formula 3) și raportului leucocite/VSH (RLVSH) (Formula 4).

$$ILIE = \frac{(S+PMN+T+Mi+Pl)}{(Ly+Mo+Eo+Ba)} \quad \text{valori de referință: } 1,5 \pm 0,5 \quad (1)$$

$$IK = \frac{(S\%)+N(\%)}{(Ly(\%))} \quad \text{valori de referință: } 1,8 \pm 0,46 \quad (2)$$

$$INE = \frac{(Mo+T+PMN)}{S} \quad \text{valori de referință: } 0,05 \pm 0,08 \quad (3)$$

$$RLVSH = \frac{(Le \times VSH)}{100} \quad \text{valori de referință: } 1,87 \pm 0,76 \quad (4)$$

TB refers to diseases that are accompanied by endogenous intoxication (EI), i.e. accumulation in the body of final and intermediate products of metabolism, due to violation of metabolism by inflammatory response [2, 3, 6]. Pathways for development of EI in TB are cytotoxic hypoxia, violation of intracellular homeostasis, massive generation and further resorption of tissue decay products, immuno-cytokine and hormonal imbalances etc [1, 7].

As a result of all mentioned above, there is a need to study indicators of certain plasma CK concentrations in patients with MDR TB depending on the resistance profile, which may reflect the severity of local and systemic nature of the specific inflammation, especially immuno-cytokine regulation in order to improve treatment programs.

The aim of this study was to estimate the parameters of endogenous intoxication, to determine the features of cytokine regulation in patients with multi drug resistant pulmonary tuberculosis, related to the profile of resistance of mycobacteria and their role in development of the systemic inflammatory response.

### Material and methods

*Study design* – open randomized observation study (case-control). Were enrolled 116 patients with pulmonary TB. All subjects were randomized in 3 study cohorts: cohort 1 (41 subjects) were included patients with newly diagnosed pulmonary TB, with preserved sensibility to TB drugs; cohort 2 (63 subjects) were included MDR TB patients with confirmed resistance to at least 3 first line TB drugs (HRS), cohort 3 (12 subjects) were included patients with XDR TB, control group (20 subjects) were included healthy humans.

Clinical, radiological, biochemical, microscopic, microbiological, immune-enzymatic and statistical study methods were used. ELISA assessment of CK plasma concentrations, particularly interleukins (IL) IL-6, IL-10, IL-18 was performed with the analyzer *Sunrise* (series nr. 511000120, Tecan Austria GmbH, Grödig, Austria), using kits of reagents (JSC Vector-Best, Novosibirsk, Russia) for determining the concentration of human CK in human biological fluids (blood plasma of patients with TB), according to the manufactures instructions.

The degree of endotoxemia was evaluated by calculation of the integral indices of endogenous intoxication (IEI) [2, 3], using formulas: leukocyte intoxication index, modified by Ostrovsky V.K (OLII) (Equation 1), Krebs index (KI) – the ratio of the entire amount of the percentage content of neutrophils to the same number of lymphocytes (Equation 2), nuclear index of endotoxemia (NIE) (Equation 3) and the index of leukocytes and ESR (L/ESR) ratio (Equation 4).

$$ILII = \frac{(S+PMN+T+Mi+Pl)}{(Ly+Mo+Eo+Ba)} \text{ reference (normal) values: } 1.5 \pm 0.5 \quad (1)$$

$$KI = \frac{(S\%)+N(\%)}{(Ly(\%))} \quad \text{reference (normal) values: } 1.8 \pm 0.46 \quad (2)$$

$$NIE = \frac{(Mo+Y+B)}{S} \quad \text{reference (normal) values: } 0.05 \pm 0.08 \quad (3)$$

$$L/ESR = \frac{(L \times ESR)}{100} \quad \text{reference (normal) values: } 1.87 \pm 0.76 \quad (4)$$

Notă: descifrarea abrevierilor și notațiilor convenționale sunt prezentate în secțiunea respectivă, la sfârșitul articolului.

### Rezultate

Analiza indicatorilor de intoxicație endogenă, prezentați în Tabelul 1, reflectă că la pacienții din lotul 2 (TBCMR) s-a observat o scădere semnificativă, de 1,4 ori ( $p_1 < 0,001$ ), a valorii ILIE, comparativ cu lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>), însă ne semnificativă față de lotul de control ( $p_1 < 0,1$ ).

**Tabelul 1**

Valorile indicatorilor integrați de intoxicație endogenă la pacienții cu forme sensibile și rezistente de tuberculoză

Indicatorii integrați de intoxicație endogenă	Lot control (persoane practic sănătoase) (n=20)	Lotul 1 (TBCPPD+AMBP <sub>sens.</sub> ) (n=41)	Eroarea medie cu 99%CI a lotului 1 (p=0,01)	Lot 2 (TBCMR) (n=63)	Eroarea medie cu 99%CI a lotului 2 (p=0,01)
ILIE*	1,5±0,5	2,6±0,33 p<0,001	0,42	1,8±0,15 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,1	0,19
IK†	1,8±0,46	3,6±0,52 p<0,001	0,66	2,4±0,23 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,29
INE‡	0,05±0,08	0,4±0,1 p<0,001	0,21	0,3±0,04 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,05
RLVSH§	1,87±0,76	2,2±0,6 p<0,1	0,84	3,9±0,94 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	1,2

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard (M±m). \* – indexul leucocitar de intoxicație endogenă; † – indexul Krebs; ‡ – indexul nuclear de endotoxicoză; § – raportul leucocite-viteza de sedimentare a hematiliilor; p – semnificația statistică dintre lotul de control și loturile 1 și 2; p<sub>1</sub> – semnificația statistică dintre loturile 1 și 2.

Analizând valorile Indexului Krebs din lotul 2 (TBCMR), se observă scăderea lui semnificativă, de 1,5 ori, în raport cu lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>) ( $p_1 < 0,001$ ) și o creștere a acestui indice din gr. 2 față de grupul de control (persoane practic sănătoase) de 1,3 ori ( $p < 0,001$ ).

S-a constatat, că INE în lotul 2 (TBCMR) a crescut 6 ori, comparativ cu grupul de control, constituit din persoane practic sănătoase ( $p_1 < 0,001$ ), dar a scăzut de 1,3 ori vs. lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>) ( $p_1 < 0,1$ ).

De asemenea, a fost demonstrat, că indicatorul RLVSH în lotul 2 (TBCMR) este de 1,8 ori mai mare, comparativ cu valoarea lui din lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>) ( $p_1 < 0,001$ ) și de 2,1 ori – comparativ cu grupul persoanelor practic sănătoase (lotul de control) ( $p < 0,1$ ).

Valorile INE la pacienții cu TBCMR indică, probabil, la o intoxicație endogenă de gravitate medie a pacienților. Reducerea semnificativă a indicatorilor ILIE și IK la pacienții cu TBCMR, dar pe fundalul unei intoxicații endogene moderate nu reflectă un pronostic favorabil ci, mai degrabă, o epuizare a reactivității imune celulare prin crearea condițiilor pentru dezvoltarea multirezistenței și reducerii rezistenței organismului [5]

Note: deciphering of abbreviations and conventional notations are presented in respective section, at the end of the article.

### Results

Analysis of IEI (Table 1) shows that there is a 1.4 fold, significant decrease ( $p_1 < 0.001$ ) of NIE in group 2 vs. group 1, and there was no significant differences between control group and group ( $p_1 > 0.1$ ).

**Table 1**

Features of integral indices of endogenous intoxication in patients with sensitive and resistant pulmonary tuberculosis

Integral indices of intoxication	Control group (n=20)	Group 1 (n=41)	The average error with 99%CI in group 1 (p=0.01)	Group 2 (n=63)	The average error with 99%CI in group 2 (p=0.01)
OLII*	1.5±0.5	2.6±0.33 p<0.001	0.42	1.8±0.15 p<0.001 p <sub>1</sub> >0.1	0.19
KI†	1.8±0.46	3.6±0.52 p<0.001	0.66	2.4±0.23 p<0.001 p <sub>1</sub> <0.001	0.29
NIE‡	0.05±0.08	0.4±0.1 p<0.001	0.21	0.3±0.04 p<0.001 p <sub>1</sub> <0.001	0.05
L/ESR§	1.87±0.76	2.2±0.6 p<0.1	0.84	3.9±0.94 p<0.001 p <sub>1</sub> <0.001	1.2

Note: Data are presented as average and standard error (M±m). \* – leukocyte intoxication index, modified by Ostrovsky V. K.; † – Krebs index; ‡ – nuclear endotoxemia index; § – index of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate; p – significance level between control group, group 1 and group 2; p<sub>1</sub> – significance level between group 1 and 2.

Analysis of KI showed a 1.5 fold, significant decrease ( $p_1 < 0.001$ ) in group 2 vs. control group, as well as a 1.3 fold increase in group 2 vs. control group ( $p < 0.001$ ).

It was found that NIE in group 2 there a 6 fold significant increase compared to control group ( $p < 0.001$ ), and a 1.3 fold reduction of this indicator compared to control group ( $p_1 < 0.1$ ).

It was proved that the L/ESR ratio in group 2 was 1.8 fold increase compared to group 1 ( $p_1 < 0.001$ ) and 2.1 fold increased related to control group ( $p < 0.1$ ).

Assessment of NEI in patients with MDR TB, probably, indicates a moderate of intoxication syndrome. However, a significant reduction of LIIO and IR in patients with multi resistance, in the presence of a moderate endogenous intoxication is not a favorable prognostic predictor, as serve as evidence in favor of exhaustion of cell immune response, due to the formation of conditions for the development of resistance to MBT and reduced body's resistance [5]. Accordingly, an increased L/ESR ratio in MDR TB evidence in favor of development of systemic endogenous intoxication syndrome, and presence in these patients of a profound secondary immunodeficiency syndrome.

Respectiv, un RLSH crescut în TBCMR este indicatorul unei intoxicații endogene sistemice și a unei imunopresii secundare exprimate.

Cu ajutorul analizei de varianță au fost testate influența indicatorilor integrați de intoxicație endogenă asupra leucogramei – influență, care ar putea fi luată în considerație în estimarea eficienței programelor de tratament (Tabelul 2); în acest caz, pragul de semnificație statistică al testului  $F_{crit.}=3,92$  (pentru un interval de încredere de 95%).

**Tabelul 2**

Influența indicatorilor integrați de intoxicație endogenă asupra leucogramei

Indicatorii integrați de intoxicație endogenă	Lotul 1 (TBCPPD+AMBPsens.) (n=41)			Lotul 2 (TBCMR) (n=63)		
	Segmentate	PMN**	Limfocite	Segmentate	PMN	Limfocite
ILIE*	94,2% (H <sub>1</sub> ) <sup>  </sup>	57,9% (H <sub>1</sub> )	82,5% (H <sub>1</sub> )	95,2% (H <sub>1</sub> )	57,3% (H <sub>1</sub> )	89,2% (H <sub>1</sub> )
IK†	93,8% (H <sub>1</sub> )	52,5% (H <sub>1</sub> )	80,1% (H <sub>1</sub> )	95,1% (H <sub>1</sub> )	53,9% (H <sub>1</sub> )	88,7% (H <sub>1</sub> )
INE‡	94,6% (H <sub>1</sub> )	66,2% (H <sub>1</sub> )	-	95,5% (H <sub>1</sub> )	65,3% (H <sub>1</sub> )	-
RLVSH§	Leucocite	VSH¶	-	Leucocite	VSH	-
	58,8% (H <sub>1</sub> )	29,3% (H <sub>1</sub> )	-	37,1% (H <sub>1</sub> )	44,4% (H <sub>1</sub> )	-

Notă: \* – indexul leucocitar de intoxicație endogenă; † – indexul Krebs; ‡ – indexul nuclear de endotoxicoză; § – raportul leucocite-viteza de sedimentare a hematiilor; || – influență semnificativă asupra indicatorului de rezultat; \*\* – polimorfonucleare; ¶ – viteza de sedimentare a hematiilor. Test statistic: analiza varianței (ANOVA).

Rezultatele analizei varianței au arătat că indicatorii integrați de intoxicație endogenă în 95% dintre cazuri au o influență semnificativă asupra leucogramei, indiferent de forma de rezistență a TBC.

Analiza comparativă a nivelelor plasmatice a citokinelor pro- și antiinflamatorii (Tabelul 3) a demonstrat că în cazul tuberculozei, acestea sunt crescute comparativ cu nivelele la persoanele practic sănătoase; mai mult decât atât, se prefigurează o dependență a concentrațiilor de profilul de rezistență al micobacteriilor.

Astfel, nivelele de IL-6 în toate loturile de pacienți cu TBC erau semnificativ crescute vs. lotul de control: în lotul 1 (TBCPPD+AMBPsens.), nivelul de IL-6 a crescut de 11,08 ori, în lotul 2 (TBCMR) – de 13,9 ori și în lotul 3 (TBCRS) – de 4 ori ( $p<0,001$ ). Statistic semnificativă a fost diferența dintre loturi a concentrației de IL-6 în sângele pacienților cu TBC sensibilă vs. rezistentă (Tabelul 3). Așadar, nivelul IL-6 în Lot 2 (TBCMR) a fost de 1,7 ori mai mare decât în lotul 1 (TBCPPD+AMBPsens.) ( $p_1<0,01$ ). Însă, la pacienții din lotul 3 (TBCRS) s-a constatat o reducere de 2,8 ori a concentrației plasmatice de IL-6, comparativ cu lotul 1 (TBCPPD+AMBPsens.) și de 3,5 ori – comparativ cu lotul 3 (TBCRS) ( $p_2<0,001$  și, respectiv,  $p_3<0,001$ ).

Conform opiniei noastre, nivele reduse de IL-6 la pacienții cu TBC multirezistentă, poate conduce la un portaj cronic intra-

Using variance analysis, we examined the effect of NEI on the indices of peripheral blood, which can serve in future as criterion for the effectiveness of treatment regimen (Table 2).

For the number of patients included in the study, statistical significance threshold in ANOVA test ( $F_{crit.}$ )=3.92 (for a confidence interval of 95%).

The results of variance analysis show that the NEI (95% of cases) have a significant effect on the peripheral blood indices in patients with sensitive and resistant TB.

**Table 2**

Analysis of variance of the degree of influence of the integral indices of endogenous intoxication of the peripheral blood

Integral indices of intoxication	Group 1 (n=41)			Group 2 (n=63)		
	Segmented cells	Bands	Lymphocytes	Segmented cells	Bands	Lymphocytes
OLII*	94.2% (H <sub>1</sub> ) <sup>  </sup>	57.9% (H <sub>1</sub> )	82.5% (H <sub>1</sub> )	95.2% (H <sub>1</sub> )	57.3% (H <sub>1</sub> )	89.2% (H <sub>1</sub> )
KI†	93.8% (H <sub>1</sub> )	52.5% (H <sub>1</sub> )	80.1% (H <sub>1</sub> )	95.1% (H <sub>1</sub> )	53.9% (H <sub>1</sub> )	88.7% (H <sub>1</sub> )
NEI‡	94.6% (H <sub>1</sub> )	66.2% (H <sub>1</sub> )	-	95.5% (H <sub>1</sub> )	65.3% (H <sub>1</sub> )	-
L/ESR§	Leucocytes	ESR**	-	Leucocytes	ESR	-
	58.8% (H <sub>1</sub> )	29.3% (H <sub>1</sub> )	-	37.1% (H <sub>1</sub> )	44.4% (H <sub>1</sub> )	-

Note: \* – leukocyte intoxication index, modified by Ostrovsky V. K.; † – Krebs index; ‡ – nuclear endotoxemia index; § – index of leucocytes and erythrocyte sedimentation rate; || – significant influence on resulting indicator; \*\* – erythrocyte sedimentation rate. Statistics: analysis of variance (ANOVA).

We carried out a comparative analysis of certain pro- and anti-inflammatory cytokines (Table 3) that shows a significant increase in the plasma concentration of cytokines in TB groups vs. control group, and we determined the probability of the dependence of these parameters upon the resistance profile of the MBT.

So, the blood concentrations of IL-6 in all groups TB groups were significantly increased compared to control group, there was a 11.08 fold increase in group 1, 13.9 fold increase in group 2, and 4 fold increase in group 3 of IL-6 level ( $p<0.001$ ). A significant intergroup difference was found of plasma concentration of IL-6 between patients with sensitive and resistant TB (Table 3). Thus, the level of IL-6 in group 2 was 1.7 fold increased, compared to group1 ( $p_1<0.01$ ). However, in patients of group 3 marked reduction in IL-6 concentration was compared to group1 – 2.8 fold ( $p<0.001$ ) and group 2 – 3.5 fold ( $p_3<0.001$ ).

Low values of IL-6 in patients XDR TB, in our opinion, can lead to chronic carrier of intracellular infection, rapidly progressive course of the inflammatory process, which poorly responds to anti-TB treatment and, probably, is one of the factors producing their own XDR TB forms due to prevalence of humoral immune responses [1, 4, 5].

A pronounced activation of all phases of the inflammatory

celular al infecției, la o evoluție rapidă a sindromului inflamator. Consecința este căpătarea multirezistenței la chimioterapeutice și, în acest caz, IL-6 reprezintă un indicator al formării unei micobacterii multirezistente din cauza predominării răspunsului imun umoral [1, 4, 5].

**Tabelul 3**

Concentrațiile plasmatice ale unor citokine în formele sensibile și rezistente de tuberculoză pulmonară

Citokine	Lot control (practic sănă- toși) (n=20)	Lotul 1 (TBCPPD+ AMBP <sub>sens.</sub> ) (n=41)	Lotul 2 (TBCMR) (n=63)	Lotul 3 (TBCRS) (n=12)
IL-6 (pg/ml)	1,708±0,015	18,92±14,17 p<0,001	23,70±13,39 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01	6,84±5,4 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,001
IL-10 (pg/ml)	1,79±0,127	4,2±0,75 p<0,05	3,38±0,79 p<0,001 p <sub>1</sub> >0,001	3,55±0,23 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,4
IL-18 (pg/ml)	268,34±101,74	537,67±276,67 p<0,001	329,32±148,10 p<0,1 p <sub>1</sub> <0,001	194,11±81,89 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard (M±m). p – semnificația diferenței valorilor celorlalte loturi vs. lotul de control; p<sub>1</sub> – semnificația diferenței valorilor lotului 1 vs. 2; p<sub>2</sub> – semnificația diferenței valorilor lotului 1 vs. 3; p<sub>3</sub> – semnificația diferenței valorilor lotului 2 vs. 3. \* – interleukină.

Despre o activare marcată a inflamației la pacienții cu TBC, comparativ cu persoanele practic sănătoase, ne comunică creșterea probabilă a nivelului IL-10, care este o interleukină anti-inflamatorie (Tabelul 3). Astfel, față de control, IL-10 era în concentrații de 2,3 ori, de 1,8 ori și de 1,9 ori mai mare în loturile 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>), 2 (TBCMR) și 3 (TBCRS), p<0,001.

Faptul indică la inhibarea imunității celulare și, probabil, la cronicizarea procesului inflamator specific. Conținutul de IL-10 la pacienții cu TBC sensibilă la tratament era de 1,2 ori mai mare comparativ cu pacienții loturilor 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>) și 3 (TBCRS), p<sub>1</sub><0,001 și, respectiv, p<sub>2</sub><0,01. Nu au fost constatate diferențe semnificative pentru acest parametru între loturile 2 și 3 (p<sub>3</sub>>0,4).

IL-18 asigură creșterea rezistenței față de agenții patogeni intracelulari și joacă un rol important în formarea imunității antituberculoase dobândite; nivelul ei crește semnificativ la pacienții cu forme sensibile și rezistente de tuberculoză. Astfel, în lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>) IL-18 a crescut de 2 ori (p<0,001), iar în lotul 2 (TBCMR) – de 1,2 ori (p<0,1). Însă, la pacienții cu TBCMR, IL-18 are un trend de scădere sub limitele înregistrate la persoanele sănătoase. Nivelul de IL-18 în lotul 3 (TBCRS) s-a redus de 1,4 ori față de control (p<0,05) (Figura 1).

A fost demonstrată o diferență semnificativă a concentrațiilor de IL-18 între loturile cu TBC sensibilă și rezistentă. Astfel, în lotul 2 (TBCMR), nivelul de IL-18 era de 1,6 ori mai redus decât în lotul 1 (TBCPPD+AMBP<sub>sens.</sub>), p<sub>1</sub><0,001; reducerea ni-

process in all study cohorts compared to control group, probably, is indicated by the increase in the level of anti-inflammatory IL-10 (Table 3). Thus, in group 1 level of IL-10 increased by 2.3 folds, in group 2 – 1.8 folds, in group 3 – by 1.9 folds (p<0.001), this indicate on inhibition of cellular immunity

**Table 3**

Plasma concentrations of certain cytokines in sensitive and resistant pulmonary tuberculosis patients

Cyto- kines	Control group (n=20)	Group 1 (n=41)	Group 2 (n=63)	Group 3 (n=12)
IL-6 (pg/ml)	1.708±0.015	18.92±14.17 p<0.001	23.70±13.39 p<0.001 p <sub>1</sub> <0.01	6.84±5.4 p<0.001 p <sub>2</sub> <0.01 p <sub>3</sub> <0.001
IL-10 (pg/ml)	1.79±0.127	4.2±0.75 p<0.05	3.38±0.79 p<0.001 p <sub>1</sub> >0.001	3.55±0.23 p<0.001 p <sub>2</sub> <0.01 p <sub>3</sub> >0.4
IL-18 (pg/ml)	268.34±101.74	537.67±276.67 p<0.001	329.32±148.10 p<0.1 p <sub>1</sub> <0.001	194.11±81.89 p<0.05 p <sub>2</sub> <0.001 p <sub>3</sub> >0.05

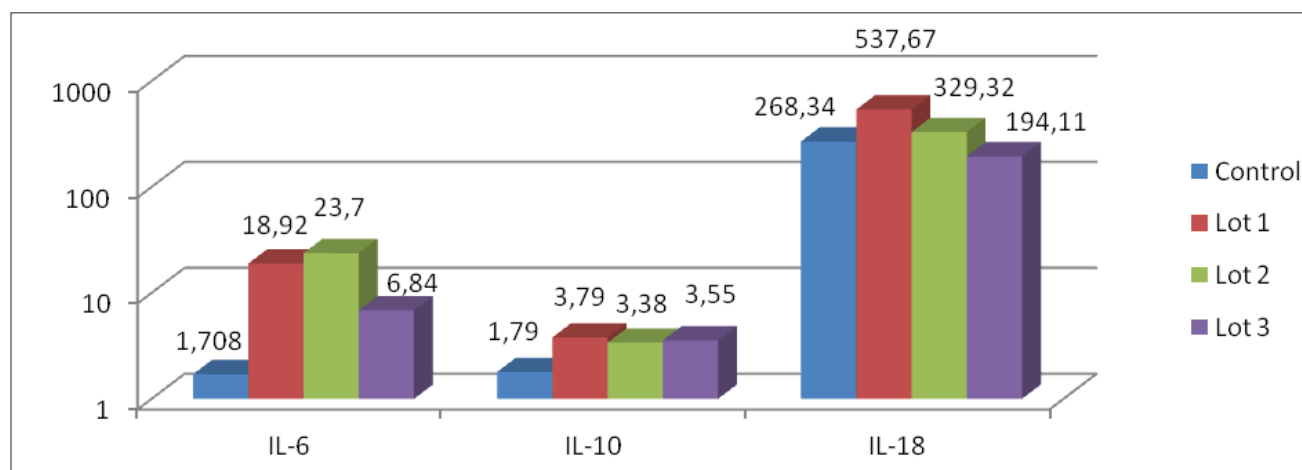
Note: Data are presented as average and standard error (M±m). p – significance level related to control group; p<sub>1</sub> – significance level between group 1 and 2; p<sub>2</sub> – significance level between group 1 and 3; p<sub>3</sub> – significance level between group 2 and 3. \* – interleukine.

and perhaps the beginning of specific chronic inflammatory process. The plasma concentration of IL-10 in sensitive TB patients has increased by 1.2 folds compared to group 2 and 3 (p<sub>1</sub><0.001, p<sub>2</sub><0.01). There were no statistically significant differences in concentration of IL-10 in group 2 and 3 (p<sub>3</sub>>0.4).

The activity of IL-18, whose role is to improve the resistance to intracellular pathogens and is essential for the formation of anti-TB acquired immunity, significantly increased in sensitive and MDR TB patients compared to control group. For example, in group 1 there is a 2 fold IL-18 increase (p<0.001), respectively, in group 2 – 1.2 fold (p<0.1). However, in patients XDR TB there is a tendency to reduce the plasma concentration of this cytokine below the level of control group. The level of IL-18 in group 3 decreased by 1.4 folds in comparison with control group (p<0.05) (Fig. 1). Intergroup difference of plasma concentration of IL-18 in sensitive and MDR TB patients was proved. Thus, in group 2 vs. group 1 there is a 1.6 folds decrease of IL-18 (p<sub>1</sub><0.001), IL-18 decrease in group 3 vs. group 1 was of 2.7 folds (p<sub>2</sub><0.001). Also, there is a decrease of IL-18 concentration in group 3 of 1.7 folds compared to group 2 (p<sub>3</sub><0.05). The difference in plasma concentration of IL-18 in sensitive and MDR TB patients is on the ultimate level of statistical significance (p<sub>1,2</sub><0.001).

A comparative analysis of plasma concentration of cytokines in MDR TB patients was done, depending on the profile of resistance. It was found that elevated levels of certain pro- and





**Fig. 1** Valorile concentrației plasmatice (pg/ml) a unor citokine pro- și anti-inflamatorii în formele sensibile și rezistente de tuberculoză pulmonară

**Fig. 1** Changes in the level of pro- and anti-inflammatory cytokines (pg/ml) in sensitive and MDR TB

velului de IL-18 de 2,7 ori la pacienții din lotul 3 vs. lotul 1 ( $p_2 < 0,001$ ). De asemenea, se observă o reducere de 1,7 ori a nivelelor plasmatice de IL-18 în lotul 3 (TBCRS), comparativ cu lotul 2 (TBCMR),  $p_3 < 0,05$ .

Diferențele concentrațiilor de IL-18 în plasma pacienților bolnavi de forme sensibile și rezistente de tuberculoză sunt vădit statistic semnificative ( $p_{1,2} < 0,001$ ).

A fost efectuată o analiză comparativă a concentrațiilor plasmatice de citokine la pacienții cu forme rezistente de tu-

anti-inflammatory cytokines depends on the number anti-TB drugs to which MBT is (Table 4).

The analysis plasma concentration of certain IL in MDR TB patients showed the presence of significant differences comparative to control group. Thus, IL-6 in group 2 has a 3.7 fold increased, in group 2B – 19.4 folds, in group 2C – 16.8 fold related to control group ( $p < 0.001$ ) (Table 4). The concentration of anti-inflammatory IL-10 in group 2 has increased by 1.9 folds; in group 2B – 2.1 folds, in group 2C – 1.6 folds ( $p < 0.001$ ).

**Tabelul 4**

Concentrațiile plasmatice ale unor citokine în funcție de rezistența micobacteriilor

Citokine	Lot control (practic sănătoși) (n=20)	Profilul de rezistență al micobacteriilor				
		Lotul 2 (TBCMR) (n=48)		Lotul 3 (TBCRS) (n=12)		
		Sublot 2A (HRS) (n=23)	Sublot 2B (HR-SEZKm/Et) (n=14)	Sublot 2C (HRSE/Z) (n=11)	Sublot 3A (HRSEOf/Km)	Sublot 3B (HRSEOf/Et)
IL-6 (pg/ml)	1,708±0,015	6,27±2,8 p<0,001	34,11±4,53 p<0,001 $p_1 < 0,001$	28,65±9,84 p<0,001 $p_1 < 0,001$	6,74±3,48 p<0,001 $p_1 < 0,001$	6,82±2,56 p<0,001 $p_2 > 0,1$
IL-10 (pg/ml)	1,79±0,127	3,46±1,29 p<0,001	3,66±0,27 p<0,001 $p_1 > 0,1$	2,89±0,51 p<0,001 $p_1 > 0,1$	3,54±0,16 p<0,001	3,48±0,16 p<0,001 $p_2 > 0,1$
IL-18 (pg/ml)	268,34±101,74	313,11±88,19 p>0,1	345,67±48,81 p<0,05 $p_1 > 0,1$	328,92±48,98 p<0,1 $p_1 > 0,1$	191,49±84,1 p<0,1 $p_1 < 0,05$	198,18±87,76 p<0,001 $p_2 > 0,1$

Notă: Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard ( $M \pm m$ ). \* – interleukine; H – isoniazidă, R – rifampicină, S – streptomycină, E – ethambutol, Z – pyrazinamidă, Km – kanamicină, Of – ofloxacină, Et – ethionamidă. p – semnificația diferenței valorilor celorlalte loturi vs. lotul de control;  $p_1$  – semnificația diferenței valorilor dintre subploturile 2A, 2B, 2C;  $p_2$  – semnificația diferenței valorilor dintre subploturile 3A și 3B.

**Table 4**

Plasma levels of certain cytokines depending on the profile of resistance of *Mycobacterium tuberculosis*

Cytokines	Control group (n=20)	Profile of resistance				
		Group 2 (n=48)		Group 3 (n=12)		
		Group 2A (HRS) (n=23)	Group 2B (HR-SEZKm/Et) (n=14)	Group 2C (HRSE/Z) (n=11)	Group 3A (HRSEOf/Km)	Group 3B (HRSEOf/Et)
IL-6 (pg/ml)	1,708±0,015	6,27±2,8 p<0,001	34,11±4,53 p<0,001 $p_1 < 0,001$	28,65±9,84 p<0,001 $p_1 < 0,001$	6,74±3,48 p<0,001 $p_1 < 0,001$	6,82±2,56 p<0,001 $p_2 > 0,1$
IL-10 (pg/ml)	1,79±0,127	3,46±1,29 p<0,001	3,66±0,27 p<0,001 $p_1 > 0,1$	2,89±0,51 p<0,001 $p_1 > 0,1$	3,54±0,16 p<0,001	3,48±0,16 p<0,001 $p_2 > 0,1$
IL-18 (pg/ml)	268,34±101,74	313,11±88,19 p>0,1	345,67±48,81 p<0,05 $p_1 > 0,1$	328,92±48,98 p<0,1 $p_1 > 0,1$	191,49±84,1 p<0,1 $p_1 < 0,05$	198,18±87,76 p<0,001 $p_2 > 0,1$

Note: Data are presented as average and standard error ( $M \pm m$ ). \* – interleukine; H – isoniazid, R – rifampicin, S – streptomycin, E – ethambutol, Z – pyrazinamide, Km – kanamycin, Of – ofloxacin, Et – ethionamide. p – significance level related to control group;  $p_1$  – significance level related between groups 2A and 2B, 2A and 2C;  $p_2$  – significance level related between groups 3A and 3B.

berculoză în funcție de profilul de rezistență. S-a constatat, că un nivel crescut de anumite interleukine pro-și antiinflamatoare este dependent de numărul de medicamente antituberculoase, față de care micobacteriile sunt rezistente (Tabelul 4).

Astfel, față de lotul de control, nivelul de IL-6 fost de 3,7 ori mai mare în lotul 2 (TBCMR), în subplotul 2B – de 9,4 ori, în subplotul 2C – de 16,8 ori ( $p < 0,001$ ) (Tabelul 4). Nivelul interleukinei antiinflamatorii IL-10 în lotul 2 a crescut de 1,9 ori, în subplotul 2B – de 2,1 ori, în subplotul 2C – de 1,6 ori ( $p < 0,001$ ). Nivelul IL-18 în lotul 2 (TBCMR) a crescut de 1,2 ori față de control ( $p > 0,1$ ); respectiv, în subplotul 2B – de 1,3 ori ( $p < 0,05$ ), iar în subplotul 2C – de 1,2 ori ( $p < 0,1$ ).

Comparând diferențele indicatorilor între subploturi, în funcție de profilul de rezistență, s-a constatat că nivelul de IL-6 în lotul 2 (TBCMR) a fost de 5,4 mai redus vs. subplotul 2B ( $p < 0,001$ ) și de 4,6 ori – vs. subplotul 2C ( $p_1 < 0,001$ ). Se notifică creșterea nivelului de IL-10 la pacienții cu TBCMR în funcție de gradul de rezistență; astfel, în subplotul 2B, nivelul de IL-10 a fost de 1,1 ori mai mare decât în subplotul 2A ( $p_1 > 0,1$ ) și de 1,3 ori mai mare decât în subplotul 2C ( $p_1 > 0,1$ ). S-a constatat că nivelul de IL-18 are o tendință de creștere nesemnificativă în subploturile menționate anterior; astfel, în subplotul 2B, nivelul de IL-10 a fost mai înalt de 1,1 ori decât în subploturile 2A ( $p_1 > 0,1$ ) și 2C ( $p_1 > 0,1$ ).

Comparând nivelele citokinelor pro- și antiinflamatorii la pacienții cu TBCMR (Tabelul 4), se observă, de asemenea, o creștere semnificativă vs. control, independent de profilul de rezistență. Astfel, nivelul de IL-6 în subplotul 3A și 3B a crescut de 4 ori ( $p < 0,001$ ). Nivelele interleukinei antiinflamatoare IL-10 în subploturile 3A și 3B au crescut de 2 ori ( $p < 0,001$ ). Menționăm scăderea concentrației de IL-18 în subploturile 3A și 3B de 1,4 ori față de control ( $p < 0,1$ ). La pacienții cu TBCMR, nu s-au identificat diferențe statistic semnificative în funcție de profilul de rezistență ( $p_2 > 0,1$ ).

## Discuții

Aplicând testele de corelare după Pearson pentru relația concentrațiilor plasmatice a interleukinelor pro- și antiinflamatoare, s-a constatat, că la pacienții cu TBCCPD, gradul de corelare dintre nivelele IL-6 vs. IL-10 și IL-18 vs. IL-10 este negativ și neînsemnat ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,001$  și, respectiv,  $r = -0,08$ ,  $p < 0,001$ ). La pacienții cu TBCMR, gradul de corelare dintre nivelele IL-6 vs. IL-10 și IL-18 vs. IL-10 este, de asemenea, negativ și neînsemnat ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,001$  și, respectiv,  $r = -0,16$ ,  $p < 0,001$ ). Însă, la bolnavii de TBCCRS a fost constatată o corelație inversă semnificativă dintre IL-6 și IL-10 ( $r = -0,92$ ,  $p < 0,05$ ), pe când între IL-18 și IL-10 a fost constatată o corelare pozitivă, de grad mediu ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

În opinia noastră, producția de IL-6 și IL-10 crește odată cu sinteza endotoxinelor micobacteriene, independent de rezistența lor la AMBT, și odată cu creșterea intoxicației endogene și a leziunilor hipoxice. Nu putem explica, deocamdată, lipsa corelației în celelalte cazuri, însă, situația nu este principală, deoarece un criteriu pronostic mai valoros este raportul dintre IL-18/IL-10. Odată cu agravarea stării pacientului și instalării rezistenței, crește semnificativ proporția de limfocite T-helperi de tipul 2 (CD4+), care reprezintă imunitatea umorală

The level of IL-18 in group 2 has increased by 1.2 folds compared to control group ( $p > 0,1$ ); respectively, group 2B – 1.3 folds ( $p < 0,05$ ), in group 2C – 1.2 folds ( $p < 0,1$ ).

By comparing the intergroup differences in the indices in MDR patients, according to the profile of resistance the level of IL-6 in group 2 was 5.4 folds lower than group 2B with a wide profile ( $p_1 < 0,001$ ), respectively, there was a 4.6 fold decrease in the level of IL-6 4.6 group 2C ( $p_1 < 0,001$ ). We noticed an increased levels of anti-inflammatory IL-10 in MRD TB patients, depending on the resistance profile, so in group 2B level of IL-10 was 1.1 folds increase compared to group 2A ( $p_1 > 0,1$ ) and 1.3 folds – compared to group 2C ( $p_1 > 0,1$ ). The concentration of IL-18 has a non-significant tendency to increase in the analyzed groups, so the increase in group 2B was of 1.1 folds, compared to group 2A ( $p_1 > 0,1$ ) and group 2C ( $p_1 > 0,1$ ).

Also, we were able to prove the increase in plasma concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines in XDR TB patients compared to control group, non-related to the profile of resistance (Table 4) Thus, there was a 4 folds increase in the concentration of IL-6 in group 3A and group 3B. The concentration of anti-inflammatory IL-10 showed a 2 folds increase in group 3A and 3B ( $p < 0,001$ ). We want to stress on 1.4 folds decrease in plasma concentration of IL-18 in group 3A and group 3B compared to control group ( $p < 0,1$ ). In XDR TB patients no significant differences were found related to the resistance profile ( $p_2 > 0,1$ ).

## Discussion

Based on Pearson correlation analysis between pro- and anti-inflammatory cytokines we were able to show, that in newly diagnosed TB patients there is a weak, negative correlation between plasma concentrations of IL-6/IL-10 and IL-18/IL-10 ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,001$ , respectively  $r = -0,08$ ,  $p < 0,001$ ).

In MDR TB patents there is a weak, negative correlation between the levels of IL-6/IL-10 and IL-18/IL-10 ( $r = -0,22$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,16$ ;  $p < 0,001$ ). However, in XDR TB patients a strong, negative correlation was found between the level of IL-6/IL-10 ( $r = -0,92$ ,  $p < 0,05$ ), while between IL-18/IL-10 there is a positive, medium power, correlation ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

In our opinion, the production of IL-6 and IL-10 in TB patients, regardless of resistance, raise in response to increased synthesis of MBT endotoxins, increase of endogenous intoxication and cytotoxic hypoxia, all these create prerequisites for the development of resistance. What caused the lack of correlation between the IL is not yet clear, however, this fact is not crucial, as the most important prognostic criterion is the imbalance in the IL-18/IL-10 ratio; with an increase in the severity of the patient's condition, the spread of inflammation processes in the lungs and the development of drug resistance; there is a significant bulk of the T<sub>H</sub>2-lymphocyte type 2 (CD4+), which indicates the development of deep gap in cell-mediated immune response and prevalence of an ineffective anti-inflammation immune activation.

The increase in IL-6 plasma concentration, probably, indicates a high activity of systemic inflammatory response, which is maximally expressed in MDR TB patients ( $23.70 \pm 13.39$ ). This cytokine plays a key role in the development of inflam-

și reflectă o ineficiență a activării mecanismului imuno-inflamator și a apărării imunocelulare.

Creșterea semnificativă a IL-6 în plasmă denotă un proces inflamator sever, maximal manifestat în cazul TBCMR ( $23,70 \pm 13,39$  pg/ml). IL-6 joacă un rol important în dezvoltarea procesului inflamator; răspunsului imun la infecție, în leziunea pulmonară masivă, atestată la pacienții studiați. Interleukinei date i se atribuie rolul de „factor activator al hepatocitului”, care este „impus” să sintetizeze proteinele de fază acută a reacției inflamatorii. Faptul are ca consecință ieșirea din limitele plămânului a fenomenelor inflamatorii specifice, care devin sistemice.

Nivelul înalt al IL-10 la pacienții cu TBC pulmonară este un factor de pronostic favorabil, deoarece produce acțiuni antiinflamatoare, reduce sinteza proteinelor de fază acută, blochează apoptoza macrofagelor și monocitelor, care joacă un rol important în formarea și localizarea răspunsului inflamator specific în limitele parenchimului bronho-pulmonar. Luând în considerație faptul că în TBCMR și TBCRS nivelele de IL-10 sunt reduse, semnificativ mai joase decât în cazul TBCPPD, la acești pacienți predomină formele diseminate ale TBC vs. infiltrative (raportul de 2:1).

### Concluzii

1. Indicatorii integrați ai intoxicației endogene la pacienții cu forme multirezistente de TBC reflectă o intoxicație endogenă moderat exprimată și o epuizare a imunoactivității celulare; aceasta din urmă creează condiții favorabile instalării rezistenței micobacteriene, urmată de progresarea intoxicației endogene sistemice și aprofundarea imunosupresiei secundare.
2. Analiza variațională a indicatorilor a permis stabilirea faptului, că în 95% dintre cazuri, parametrii integrați ai intoxicației endogene au o influență semnificativă asupra leucogramei atât la pacienții cu forme sensibile, cât și rezistente, de TBC.
3. Analiza nivelului plasmatic al IL-6 la pacienții cu TBCMR a constatat creșterea lui semnificativă, de 1,7 ori ( $p_1 < 0,01$ ) față de formele sensibile de TBC; în mod similar, s-a constatat scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de IL-10 și de IL-18 (de 1,2 vs. formele sensibile,  $p_1 < 0,001$ ), fapte ce reflectă progresarea intoxicației endogene, hipoxiei citotoxice și activarea sindromului de răspuns inflamator sistemic.
4. Prin analiză comparativă, s-a constatat că la pacienții cu forme rezistente de tuberculoză, nivelul citokinelor pro- și antiinflamatorii este dependent de spectrul de rezistență al micobacteriilor la AMBT. Nivelele semnificativ reduse de IL-10 la pacienții cu TBCMR și TBCRS față de valorile normale, de referință, și față de cele atestate la pacienții cu forme sensibile de TBC, corelează cu predominarea formelor diseminate de tuberculoză asupra celor infiltrative (raport 2:1) în cazul formelor rezistente ale maladii.

**Abrevieri și notații convenționale:** S – segmentate, PMN – polimorfonucleare, T – forme tinere, Mi – mielocite, Pl – plasmocite, Ly – limfocite, Mo – monocite, Eo – eozinofile, Ba – ba-

mation, immune response to infectious factor and lung tissue damage with the formation of massive destructive changes that were present in patients groups assessed by us. IL-6 plays a special role as „hepatocyte activating factor”, which induce the synthesis of acute-phase proteins in the framework of systemic inflammatory response that leads to emerge of specific inflammation process outside the pulmonary tissue and activation of systemic inflammatory response syndrome.

High levels of IL-10 in patients with pulmonary TB have a favorable prognostic impact, because multifunctional properties of IL-10, ability to inhibit the synthesis of most pro-inflammatory cytokines and block apoptosis of macrophages and monocytes play an important role in the formation of a limited specific inflammation in the broncho-pulmonary parenchyma. Given the fact, those in MDR TB and XDR TB patients' levels of IL-10 is not too high and are definitely lower than in newly diagnose TB patients, in such patients widespread, disseminated TB forms dominate over infiltrative forms (ratio 1:2).

### Conclusions

1. A comprehensive assessment of integral intoxication indices MDR TB patients indicates a moderate endogenous intoxication and the depletion of the cellular component of the immune response due to the formation of conditions for the development XDR TB forms and a subsequent development of systemic endogenous intoxication syndrome and enhancement of secondary immunodeficiency.
2. The variance analysis revealed that in 95% of cases the integral indices of endogenous intoxication have significant impacts on parameters of the peripheral blood both in sensitive and MDR TB patients.
3. Assessment of IL-6 plasma concentration in pulmonary MDR TB vs. sensible TB patients revealed a significant 1.7 folds increase ( $p_1 < 0.01$ ), and, respectively, a significant 1.2 folds decrease in the level of IL-10 and IL-18 ( $p_1 < 0.001$ ), these confirm the strengthening of endogenous intoxication, cytotoxic hypoxia and activation „systemic inflammatory response” syndrome.
4. Assessment of plasma concentration of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in MDR TB patients showed that it is dependent on the profile of MBT resistance to anti-TB drugs. Plasma concentration of IL-10 in MDR and XDR TB patients is significant lower than in sensible TB patients and correlates with the prevalence in MDR TB patients of widespread/disseminate TB forms over infiltrative TB forms (1:2 ratio).

**Conventional abbreviations and notations:** S – segmented cells, B – bands, Y – young forms, My – myelocytes, Pl – plasmocytes, Ly – lymphocytes, Mo – monocytes, Eo – eosinophils, B – basophils, TB – tuberculosis, MBT – *Mycobacterium tuberculosis*, MDR – multidrug resistant tuberculosis, XDR – extensive resistant tuberculosis, WHO – world health organization, NDTB – newly diagnosed pulmonary tuberculosis, IL – interleukine, CK – cytokine, IEI – integral indices of

zofile, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor, ILIE – indexul leucocitar de intoxicație endogenă, IK – indexul Krebs de intoxicație endogenă, INE – indexul nuclear de endotoxicoză, IL – interleukine, RLVSH – raportul leucocite-viteză de sedimentare a hematiilor, TBСPPD – tuberculoză pulmonară primar depistată, TBC – tuberculoză, MB – micobacterii, AMBT – preparate antimicobacteriene, TBСMR – tuberculoză multi-rezistentă, TBСRS – tuberculoză cu rezistență sporită, CK – citokine, Le – leucocite.

**Contribuția autorilor:**

Ambii autori au contribuit în mod egal la efectuarea cercetării și la scrierea manuscrisului.

**Declarația de conflict de interese:**

Autorii declară lipsa conflictului de interese financiare sau non-financiare.

**Referințe / references**

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*, 2007; 6(2): 26-34.
2. Воробьева О.А. Взаимосвязь клинических проявлений и уровня эндогенной интоксикации больных туберкулезом легких. *Туберкулез в России: материалы VIII Российского съезда фтизиатров*. М.: ООО «Идея», 2007; с. 170.
3. Островский В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. В: Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. *Клин. лаб. Диагностика*, 2006; 6: 50-53.
4. Тодоріко Л.Д. Особливості еволюції імунопатогенезу лікарсько-стійкого туберкульозу. В: Тодоріко Л.Д. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 2014; 3 (специвипуск): 16-20.
5. Тодоріко Л.Д. Резистентність мікобактерій туберкульозу: міфи та реальність. В: Тодоріко Л.Д., Петренко В.І., Гришин М.М. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*, 2014; 1(16): 60-67.
6. Kulpraneet M., Sukwit S., Sumransurp K. *et al.* Cytokine production in NK and NKT cells from *Mycobacterium tuberculosis* infected patients. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health*, 2007; 38(2): 370-375.
7. El-Masry S., Lotfy M., Nasif W.A. *et al.* Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis. *Acta. Microbiol. Immunol. Hung*, 2007; 54(1): 65-77.
8. Todoriko L. D., Boiko A. V., Yeremenchuk I. V. *et al.* Establishing risk groups of multidrug-resistant tuberculosis and planning its therapeutic approach. *Бук. мед. вісник*, 2011; 2: 173-178.
9. Idh J., Mckonnen M., Abate E. *et al.* Resistance to first-line anti-TB drugs is associated with reduced nitric oxide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoSOne*, 2012; 7(6): 39891.

endogenous intoxication, OLII – leukocyte intoxication index, modified by Ostrovsky V. K., KI – Krebs index, NIE – nuclear index of endotoxemia, ESR – erythrocyte sedimentation ratio; HRS – isoniazid-rifampicin-streptomycin.

**Authors' contribution:**

Both authors contributed equally to the writing of this manuscript.

**Declaration of conflicting interests:**

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

## Optimizarea diagnosticului prenatal al bolilor congenitale și ereditare

Volodymyr Artyomenko\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea Națională de Medicină din Odessa, Odessa, Ucraina

### Autor corespondent:

Dr. Volodymyr Artyomenko, MD,  
Universitatea Națională de Medicină din Odessa  
2, Valikhovsky Lane, Odessa, 65000, Ucraina  
e-mail: VArtyomenko2008@yandex.ru

## Prenatal diagnostics optimization of congenital and hereditary diseases

Volodymyr Artyomenko\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### Corresponding author:

Volodymyr Artyomenko, MD,  
Odessa National Medical University  
2, Valikhovsky Lane, Odessa, 65000, Ukraine  
e-mail: VArtyomenko2008@yandex.ru

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

Cu toate că implementarea în practica clinică cotidiană a *screening*-ului ecografic prenatal a condus la îmbunătățirea substanțială a diagnosticului precoce a maladiilor congenitale și ereditare, este necesară studierea plus-valorii aduse de parametrii clinici și a celor de laborator, adăugați la parametrii relevanți, obținuți prin ecografie.

### Ipoteza de cercetare

Integrarea într-un model decizional și de conduită a datelor clinice, a rezultatelor de laborator relevante și a informației obținute de la *screening*-ul ecografic prenatal la termeni precoce de sarcină permite creșterea capacității diagnostice și prognostice a maladiilor congenitale și ereditare.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost optimizată detectarea anomaliilor congenitale și ereditare, utilizând, în complex, datele ecografiei transvaginale prenatale la termeni precoce de sarcină, a parametrilor clinici și a celor de laborator (profilul hormonal).

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

Although implementation in everyday clinical practice of prenatal ultrasound screening has led to substantial improvements in early diagnosis of congenital and hereditary diseases, it is necessary to investigate the added value brought by the clinical and laboratory parameters, in conjunction with relevant parameters obtained by ultrasound.

### Research hypothesis

Integration in a distinct decision-making model of clinical data, laboratory results and relevant information, obtained from prenatal ultrasound screening in early pregnancy terms, leads to improving diagnostic and prognostic capacity of congenital and hereditary malformations.

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

It was optimized hereditary and congenital anomaly detection approach, using complex data, brought by prenatal transvaginal ultrasound examination in early terms of pregnancy, in conjunction with clinical and laboratory (hormonal profile) data.

### Rezumat

**Introducere.** Metoda de bază utilizată pentru diagnosticul prenatal al anomaliilor ereditare și congenitale este ecografia efectuată la 10-14 săptămâni de sarcină, urmată de utilizarea protocolului de evaluare a dezvoltării structurilor anatomice fetale.

**Materiale și metode.** Investigațiile s-au efectuat în 2 etape. La prima etapă au fost examinate 100 de femei; 50 dintre acestea, cu avorturi spontane în anamneză, au fost alocate în lotul 1. La etapa a doua al studiului, la 5498 de femei li s-a efectuat ecografie transvaginală la termenul de 11-14 săptămâni de sarcină. La 55 dintre acestea au fost constatate anomalii congenitale și ereditare la făt sau nou-născut. Aceste 55

### Abstract

**Introduction.** The main method of congenital and hereditary diseases prenatal diagnostics is ultrasound at 10-14 weeks of pregnancy, continuing with the protocol development for fetal anatomical structures early pregnancy screening assessment.

**Materials and methods.** Investigations were performed into two phases. At the first stage, 100 women were examined. Fifty women with perinatal loss in history were allocated to study group I. At stage 2, the screening-mode ultrasound was conducted in a period of 11 to 14 weeks of pregnancy in 5498 patients; of these, 55 patients with registered fetal and newborn various congenital and hereditary diseases were al-

de femei au constituit lotul 2 de studiu. În baza acestor două loturi a fost elaborat un protocol optimizat de examinare ecografică a structurilor anatomice fetale la termenul de 11-14 săptămâni de sarcină.

**Rezultate.** Ecografia transvaginală este considerată o metodă înalt informativă pentru diagnosticul prenatal, la termeni mici de sarcină, care poate detecta 43,6% din toate malformațiile congenitale ale fătului. În baza studiului, s-au elaborat valori normative pentru transluciditatea nucală fetală (care depinde de valoarea numerică a lungimii coccisacru). De asemenea, s-a elaborat un protocol de evaluare a structurilor anatomice și organelor fetale în cadrul ecografiei *de screening* la termenul de 11-14 săptămâni de sarcină, fapt care a permis identificarea multor anomalii cromozomiale la termeni precoce.

**Concluzii.** Optimizarea diagnosticului patologiilor perinatale, în special la gravidele din grupul de risc, necesită o abordare complexă, care să ia în considerație rezultatele oferite de ecografie, efectuată la termeni precoce. În consecință, se pot emite recomandări referitoare la conduita ulterioară a sarcinii (de exemplu, ducerea ei în continuare sau nu).

**Cuvinte cheie:** sarcină, diagnostic prenatal, ecografie, boli congenitale și ereditare.

## Introducere

Reducerea morbidității și mortalității perinatale (la baza cărora locul de frunte îl ocupă bolile congenitale și ereditare), este unul dintre scopurile principale ale sistemelor de ocrotire a sănătății mamei și copilului [1-3]. Conform datelor OMS din anul 2012, până la 2,5% dintre nou-născuți prezintă diverse anomalii de dezvoltare, dintre care 1 din 20 de anomalii este inclusă în grupul de malformații multiple.

În ultimii ani studiile naționale și internaționale au constatat un succes remarcabil în stabilirea diagnosticului unui spectru larg de anomalii congenitale prin metoda ecografică [1-3]. Această performanță se datorează implementării la scară largă în practica obstetricală a noilor metode de investigații, bazate pe realizările științifice moderne. Dintre toate metodele, un rol de frunte îi revine ecografiei, datorită faptului că este înalt informativă, non-invazivă, accesibilă și relativ simplă în efectuare [1-3]. Prin urmare, metoda principală pentru diagnosticul prenatal al bolilor congenitale și ereditare rămâne ecografia, cu o fezabilitate maximă în trimestrul doi de sarcină.

Conform protocoalelor Ministerului Sănătății al Ucrainei, se recomandă *screening*-ul ecografic triplu: la termenul de 10-14 de săptămâni; la cel de 20-24 de săptămâni și la cel de 30-34 de săptămâni de sarcină. Luând în considerație prevederile acestor protocoale, evaluarea posibilităților de diagnostic ale ecografiei a anomaliilor congenitale, ereditare și cromozomiale, joacă un rol primordial atât pentru prima etapă a studiului nostru, cât și pentru elaborarea protocolului de evaluare a dezvoltării structurilor anatomice fetale normale, în termeni precoce de sarcină. Aceste argumente au stat la baza studiului

located to study group II. A special scheme for ultrasound fetal anatomy study in 11-14 weeks of pregnancy was done.

**Results.** Transvaginal ultrasonography is a highly informative method of prenatal diagnosis in the early stages of pregnancy and can detect 43.6% of all congenital malformations. The normative values of fetal nuchal translucency depending on the numerical values of his coccyx-rump length and protocol evaluation of fetal anatomical structures and organs during screening ultrasound at 11-14 weeks of pregnancy were developed, allowing to diagnose a variety of chromosomal abnormalities in early pregnancy.

**Conclusions.** The efficiency improvement of perinatal pathology early diagnostics and effective prediction, especially in high-risk pregnant women group, should be carried out in a complex character with the echographic examination data in early pregnancy, feasibility of pregnancy carrying forward conclusions and subsequent tactics of its conduction integrated.

**Key words:** pregnancy, prenatal diagnostics, ultrasonography, congenital and hereditary diseases.

## Introduction

Reduction of perinatal morbidity and mortality is one of the main tasks in the motherhood and childhood protection system, in which structure congenital and hereditary diseases take the leading place [1-3]. Thus, according to the WHO (2012), up to 2.5% of newborns have different developmental abnormalities, of which one in twenty defects is included in the group of multiple malformations.

In recent years, native and foreign researchers using ultrasound have achieved significant success in prenatal diagnosis of a wide range of congenital abnormalities [1-3]. This happened due to the great contribution of development and widespread introduction in obstetric practice of new diagnostic methods based on modern scientific achievements. The leading role among these methods belongs to ultrasound in connection with its highly informative, non-invasive, accessibility and relative simplicity [1-3]. Therefore, currently the main method of prenatal diagnosis of congenital and hereditary diseases is ultrasound. However, advances in prenatal ultrasound were mostly obtained in the second half of pregnancy.

According to the Ukrainian Ministry of Health protocols, in our country triple screening ultrasound examination at 10-14; 20-24 and 30-34 weeks of pregnancy is recommended. In this regard, the evaluation of ultrasound real possibilities in prenatal diagnosis of congenital and hereditary defects and chromosomal abnormalities at the first stage of the survey – at 10-14 weeks of pregnancy is of great importance, as well as the protocol development of fetal anatomical structures in early pregnancy screening assessment.

nostru, scopul lui fiind de a optimiza diagnosticul prenatal al bolilor congenitale și ereditare la termeni precoce de sarcină, prin elaborarea criteriilor de diagnostic și prognostic, utilizând date clinice și ecografice.

### Materiale și metode

Pentru realizarea scopului propus, s-a constituit un studiu în 2 etape. Astfel, în prima etapă, pentru a stabili, dacă bolile ereditare și congenitale ale fătului contribuie la declanșarea avorturilor spontane, s-au examinat clinic și prin testare de laborator, 100 de femei, dintre care, în grupul de control au fost incluse 50 de femei multipare, sănătoase din punct de vedere somatic și ginecologic, care au născut *per vias naturalis*, și grupul-țintă, de 50 de femei, cu avorturi spontane în anamneză.

La etapa a doua a studiului, efectuat pe parcursul anilor 2008-2014, în cadrul examinărilor de *screening* la săptămânile 11-14 de sarcină, ecografia a fost efectuată la 5498 de femei. Dintre acestea, la 55 de femei au fost diagnosticați feți sau nou-născuți cu diverse boli congenitale și ereditare.

În baza rezultatelor obținute, s-a elaborat un protocol optimizat de evaluare prin metoda ecografiei transvaginale a structurilor anatomice fetale pentru diagnosticarea precoce a anomaliilor congenitale. Protocolul elaborat ia în considerație datele examinării ecografice a următoarelor structuri anatomice fetale: oasele boltii craniene și cele ale membrelor, osul sfenoid, coloana vertebrală, stomacul, peretele abdominal anterior, vezica urinară.

### Rezultate

Studiul nostru a constatat că printre cauzele principale ale avorturilor spontane la femeile din grupul-țintă se numără leziunea hipoxică (60%) și malformațiile congenitale (40%). Dintre toate cazurile de malformații congenitale constatate, 50% au fost malformații multiple, 20% – hidrocefalie, 15% – hernii spinale și 15% – anencefalie.

Patologia perinatală la femeile cu avorturi spontane în anamneză a fost asociată cu rată înaltă de mortalitate perinatală (65,2‰), nivel mediu-sever de asfixie a fătului (21,7%), encefalopatie post-hipoxică (26,1%) și infecții uterine (13,%).

Noi considerăm că ultrasonografia transvaginală este o metodă înalt informativă în diagnosticul prenatal la termeni precoce de sarcină, deoarece a detectat 43,6% dintre toate malformațiile congenitale constatate.

În cadrul ultrasonografiei transvaginale la termen de 11-14 săptămâni, este necesar de a evalua grosimea translucidității nucale și următoarele structuri anatomice fetale: oasele boltii craniene și cele ale membrelor, osul sfenoid, coloana vertebrală, stomacul, peretele abdominal anterior și vezica urinară.

### Discuții

În cazul constatării îngroșării translucidității nucale și/sau a defectelor fetale la termeni precoce ale sarcinii, se impune efectuarea cariotipării prenatale obligatorie cu scopul de a exclude anomaliile cromozomiale.

Normativele translucidității nucale fetale au fost stabilite în funcție de valorile numerice ale lungimii cranio-caudale ale fătului. Acestea ne oferă posibilitatea de a diagnostica o vari-

All of the above is the rationale for this research.

The purpose of our research was to improve the prenatal diagnosis of congenital and hereditary diseases in the early stages of pregnancy through the development of diagnostic and prognostic criteria using clinical, endocrinological and echographic studies.

### Materials and methods

In accordance with the research purpose and objectives, two phases of study were conducted. Thus, in the first stage to establish the role of congenital and hereditary diseases in the perinatal losses structure, a comprehensive clinical and laboratory examination of 100 women was carried out, of whom: the control group – 50 obstetric and somatic healthy nulliparous women delivered vaginally; group I – 50 women with perinatal loss in history.

In the 2 second stage of the study, the screening mode ultrasound was held in a period of 11 to 14 weeks of pregnancy in 5498 patients between 2008 and 2014. At the same time, the II<sup>nd</sup> group has been allocated – 55 patients, ultrasound screening held at 11-14 weeks of gestation, whose fetuses or newborns were registered with various congenital and hereditary diseases.

For early prenatal transvaginal echographic congenital abnormalities detection the special ultrasound fetal anatomy structures and organs study scheme was developed. It included the following fetal structures and organs assessment: bones of the cranial vault; brain „Butterfly”; spinal column; stomach; anterior abdominal wall; urinary bladder; limb bones.

### Results

The studies found that among leading cause of perinatal losses the hypoxic injuries (60.0%) and congenital malformations (40.0%) are dominative. Among all cases of congenital malformations, multiple malformations (50.0%) and hydrocephalus (20.0%) were often, spinal hernia (15.0%) and anencephaly (15.0%) were less frequent.

Perinatal pathology in women with fetal losses anamnesis is characterized by a high rate of perinatal mortality (65.2‰), and a significant level of medium-severe asphyxia (21.7%), post-hypoxic encephalopathy (26.1%) and intrauterine infection occurrence (13.0%).

We consider transvaginal sonography as a highly informative method of prenatal diagnostics in early pregnancy and which detected 43.6% of all congenital malformations.

During transvaginal ultrasound fetal screening in 11-14 weeks of pregnancy is necessary to evaluate its nuchal translucency thickness and the following anatomical structures and organs: the bones of the cranial vault, brain „Butterfly”, spinal column, stomach, anterior abdominal wall, urinary bladder and limb bones.

### Discussion

The diagnosis of nuchal translucency thickness increase and/or fetal birth defects in early pregnancy leads to obligatory prenatal karyotyping conduction to exclude chromosomal abnormalities.

etate mare de anomalii cromozomiale la termeni precoce de sarcină.

Protocolul dat de examinare ecografică prenatală, la termenul de 11-14 săptămâni de sarcină, cu evaluarea translucidității nucale și a structurilor și organelor obligatorii, ne oferă o eficacitate înaltă în diagnosticul prenatal precoce a bolilor congenitale și ereditare.

### **Concluzii**

Conform rezultatelor studiului nostru, veridicitatea diagnosticului precoce, a stabilirii prognosticului și a precizării conduitei sarcinii (în special, pentru femeile din grupul de risc), crește odată cu includerea în complexul de examinare a gravidei a ecografiei transvaginale la termen precoce de sarcină.

### **Declarația de conflict de interese:**

Nimic de declarat.

### **Referințe / references:**

1. Malyugina E., Marchenko P., Morozov A. The possibility of ultrasound in prenatal diagnosis of anencephaly and encephalocele by screening study in 11-14 weeks of pregnancy. *Prenatal Diagnosis Journal*, 2013; 2: 133-135.
2. Morozov A., Shevchenko E. Prenatal diagnosis contracture acromacria combined with the enlarged fetal nuchal translucency in early pregnancy. *Prenatal Diagnosis Journal*, 2013; 3: 223-225.
3. Shevchenko E. The organization of ultrasound screening and diagnosis of congenital malformations in the early stages of pregnancy. *Prenatal Diagnosis Journal*, 2013; 4: 252-254.

Developed normative figures of fetal nuchal translucency depending on the numerical values of his coccyx-rump length allow us to diagnose a variety of chromosomal abnormalities in early pregnancy.

The designed complex of prenatal examination in 11-14 weeks of pregnancy, including fetal nuchal translucency and anatomical structures and organs mandatory evaluation, provides high efficiency of congenital and hereditary diseases early prenatal diagnostics.

### **Conclusions**

Thus, as shown by the research results, the efficiency improvement of perinatal pathology early diagnostics and effective prediction, especially in high-risk pregnant women group, should be carried out in a complex character with the echographic examination data in early pregnancy, feasibility of pregnancy carrying forward conclusions and subsequent tactics of its conduction integrated.

### **Declaration of conflicting interests:**

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



## Manifestările clinice și etiopatogenia ticurilor și ale sindromului Gilles de la Tourette: revista literaturii

Valeria Sajin\*<sup>1,2</sup>, Stela Odobescu<sup>†1</sup>, Ion Moldovanu<sup>†1</sup>, Nadejda Coțofan<sup>†3</sup>, Lilia Rotaru<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatria Adulților și Copiilor, Institutul de Neurogenetică, Universitatea din Lübeck, Germania; <sup>3</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

### Autor corespondent:

Valeria Sajin, doctorand,  
Departamentul de Tulburări de Mișcare și Neuropsihiatria Adulților și Copiilor  
Institutul de Neurogenetică  
Universitatea din Lübeck  
str. Maria Goeppert, 1, Lübeck, 23562, Germania  
email: email0601@gmail.com

## Clinical manifestations and etiopathogenesis of tics and Gilles de la Tourette syndrome: a review

Valeria Sajin\*<sup>1,2</sup>, Stela Odobescu<sup>†1</sup>, Ion Moldovanu<sup>†1</sup>, Nadejda Cotofan<sup>†3</sup>, Lilia Rotaru<sup>†1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Neurology and Neurosurgery, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>2</sup>Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry, Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Germany; <sup>3</sup>„Nicolae Testemițanu” State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

### Corresponding author:

Valeria Sajin, PhD fellow,  
Department of the Paediatric and Adult Movement Disorders and Neuropsychiatry  
Institute of Neurogenetics  
University of Lübeck  
1, Maria Goeppert str, Lübeck, 23562, Germany  
email: email0601@gmail.com

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

Sindromul Gilles de la Tourette (SGT) este o tulburare neuropsihiatrică caracterizată prin prezența ticurilor. Viziunea medicală asupra manifestării clinice și a patogeniei ticurilor s-a modificat substanțial în ultimii ani grație noilor studii științifice ce atribuie cauza SGT disfuncției dezvoltării neuronale, astfel plasând afecțiunea respectivă printre cele de origine neurologică, dar nu psihiatrică sau psihogenă.

### Scopul cercetării

De a oferi o prezentare a principalelor date actuale despre clinica și etiopatogenia SGT și a ticurilor.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Un volum mare de informație nouă despre ticuri și SGT apare permanent și trecerea în revistă a literaturii în acest domeniu permite însușirea mai rapidă a informației. Un articol de sinteză, cuprinzând ultimele date din literatura mondială, va facilita perceperea informației de către specialiștii din domeniul medical din Republica Moldova, fapt care va permite ameliorarea diagnosticării precoce a ticurilor cu implicații terapeutice importante.

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

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder characterized by the presence of tics. The medical opinion about the clinical manifestations and pathogenesis of tics has substantially changed in the last years due to the results of scientific studies that assign the cause of GTS to the dysfunction of the neuronal development, placing it among the neurological disorders and not among the psychiatric or psychogenic ones.

### Research purpose

To provide an overview of current data on the clinic and etiopathogenesis of GTS and tics.

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

A large amount of new information about tics and GTS appears all the time, and a review of the literature allows quick acquisition of the presented data. A synthesis of the latest worldwide data facilitates perception of information by the medical professionals from the Republic of Moldova, which consequently will improve the early diagnosis of tics with important therapeutic implications.

### Rezumat

**Introducere.** Ticurile au o prevalență de cel puțin 3-4%, iar sindromul Gilles de la Tourette (SGT) – de aproximativ 1% din populația generală. În ultimul timp, viziunea asupra etiopatogeniei

### Abstract

**Introduction.** Tics have a prevalence of at least 3-4%, while Gilles de la Tourette's syndrome (GTS) – of about 1% of the general population. Since recently, the perspective on the

geniei și manifestării clinice a ticurilor a fost modificată prin rezultatele noilor studii științifice. Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului ticurilor. Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către neurologi și alți specialiști medicali. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia ticurilor și a SGT.

**Materiale și metode.** Au fost selectate articolele din baza de date PubMed, care conțin cuvintele-cheie „Tourette” și „tic disorder”, (din l. engl. – „tulburare de ticuri”). Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de manifestarea clinică și etiopatogenia ticurilor și SGT.

**Rezultate.** Ticurile sunt considerate actualmente drept manifestarea tulburării maturizării cerebrale. Prezența frecventă a comorbidităților susține opinia despre SGT și ticuri drept o afecțiune neurologică cu componentă psihiatrică. Spectrul ticurilor include de la manifestări minore, tranzitorii, până la SGT sever, persistent pe parcursul întregii vieți. Etiopatogenia lor nu este pe deplin clară, implicând modificările circuitelor cortico-striato-talamo-corticale. Combinația factorilor genetici și celor ai mediului ambiant joacă un rol important în apariția ticurilor.

**Concluzii.** SGT și ticurile reprezintă o tulburare de dezvoltare cerebrală, deseori tranzitorie și cu rezoluție spontană. Cunoașterea particularităților clinice și etiopatogenice ale ticurilor permite de a le diferenția de alte maladii (psihogene, psihiatrice, neurologice), care necesită o altfel de abordare terapeutică.

**Cuvinte cheie:** ticuri, tulburare de ticuri, sindromul Gilles de la Tourette

## Introducere

În ultimii ani rezultatele cercetărilor științifice au modificat semnificativ imaginea tabloului clinic și etiopatogeniei ticurilor și sindromului Gilles de la Tourette (SGT). S-a descoperit baza neurologică a acestor afecțiuni, fiind posibilă, dar nu și obligatorie, asocierea diverselor comorbidități psihiatrice și psihologice. Lărgirea spectrului ticurilor, care include ticurile ușoare tranzitorii până la SGT sever exprimat, a contribuit la creșterea semnificativă a prevalenței și incidenței ticurilor, care nu mai sunt o afecțiune rară. Trecerea de la percepția ticurilor drept „maladie” la „tulburare de dezvoltare neurală” are un impact major asupra abordării terapeutice a ticurilor (cele ușoare sau fără impact socio-psihologic semnificativ pot fi lăsate netratate, de cele mai dese ori dispărând spontan).

În Republica Moldova ticurile frecvent sunt interpretate incorect drept o afecțiune psihogenă sau psihiatrică, de aceea managementul lor de multe ori nu corespunde standardelor internaționale. De asemenea, tratamentul medicamentos este preferat strategiei „așteaptă și observă” (în l. engl. „wait and observe approach”), care, la moment, este recomandat ticurilor ușoare și celor ce au un impact socio-psihologic negativ.

Înțelegerea etiopatogeniei ticurilor și a SGT, cunoașterea

etiopatogenia și manifestările clinice a ticurilor a fost semnificativ modificată prin rezultatele noilor studii științifice. Datele curente au un impact major asupra diagnosticului și tratamentului ticurilor. Uneori, din cauza volumului impresionant de informație nouă din domeniul medical, aceste schimbări trec neobservate de către neurologi și alți specialiști medicali. Astfel, în lucrarea de față ne-am propus să oferim o informație actuală exhaustivă despre clinica și etiopatogenia ticurilor și a SGT.

The aim of this study was to present the current comprehensive information about the clinic and etiopathogenesis of tics and GTS.

**Materials and methods.** Articles containing the keywords „Tourette” and „tic disorder” were selected from the PubMed database. Information on the clinical manifestations and etiopathogenesis of tics and GTS was collected and processed.

**Results.** Tics are currently considered as manifestation of dysfunction of the brain development. The frequency of comorbidities supports the opinion that GTS and tics represent neurological disorder with a psychiatric component. The spectrum of tic disorders ranges from minor transient tics to the severe lifelong persistent GTS. Their etiopathogenesis is not completely clear, with a possible implication of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits. The combination of genetic and environmental factors plays an important role in the tics' onset.

**Conclusions.** GTS and tics are developmental brain disorder, frequently being transient and with the spontaneous resolution. The knowledge of the clinic and etiopathogenesis of the tics allows distinguishing them from other diseases (psychogenic, psychiatric, neurological ones) requiring a different treatment.

**Key words:** tics, tic disorders, Gilles de la Tourette syndrome

## Introduction

In the last years the results of the scientific research significantly changed the image of the clinical presentation and etiopathogenesis of the Gilles de la Tourette syndrome (GTS). The neurological basis for these disorders was discovered; while its association with different psychiatric and psychological comorbidities is possible, but not compulsory. The expansion of the tics' spectrum, which ranges now from the mild transient tics to severe GTS, contributed to an important increase in the prevalence and incidence of tics, which are no longer a rare disease. The move from perception of tics as „a disease” to „a neural developmental disorder” has a major impact on the therapeutic approach to them (the mild ones, or those without any big socio-psychological impact could be left untreated and usually disappear spontaneously).

In the Republic of Moldova, tics are frequently wrongly interpreted as psychogenic or psychiatric disease; therefore their management often does not meet international standards. Also, the drug therapy is the preferred strategy, while nowadays „wait and observe approach” (especially for mild tics and those without any negative socio-psychological impact) is the recommended one.

manifestărilor tipice ale acestora sunt importante pentru diagnosticul diferențial (distingerea ticurilor de alte mișcări psihogene, stereotipii, ticuri secundare, deprinderi, etc.) și elaborarea unei strategii terapeutice individuale corecte.

Obiectivele acestui articol includ prezentarea succintă a simptomatologiei (neurologice și psihiatrice) a SGT și a punctului de vedere contemporan asupra etiopatogeniei ticurilor.

### Materiale și metode

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Bibliotecii Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite; *US National Library of Medicine, National Institute of Health*) [1]. A fost efectuată căutarea după cuvintele-cheie „*Tourette*” și „*tic disorder*” (tulburarea de ticuri) printre publicațiile de până în iunie 2014. După examinarea titlurilor articolelor găsite, au fost alese cele ce, potențial, puteau să conțină date referitoare la etiologia, patogenia și clinica ticurilor și a SGT. Textele integrale ale acestor articole (în cazul posibilității de a le obține) au fost analizate, iar informația a fost împărțită în 2 categorii. Prima categorie a inclus datele ce țin de manifestarea clinică a ticurilor și SGT, cu următoarele subcategorii: definiția și descrierea ticurilor și SGT, fenomenele senzorii în ticuri, epidemiologia ticurilor, evoluția naturală a ticurilor, diagnosticul ticurilor, comorbidități. A doua categorie a cuprins informația referitoare la etiopatogenia ticurilor și SGT, cu subcategoriile: factorii genetici, factorii mediului ambiant, aspectul anatomic și patofiziologic. Rezultatele studiilor recente au avut prioritate față de ipotezele vechi. Rezultatele, reproduse în cadrul mai multor studii, sau susținute de către datele altor teste sau experimente, au avut prioritate față de studii unice cu rezultate neconfirmate sau contradictorii. Concluziile revistelor de literatură existente au fost examinate critic.

Ulterior, informația a fost sistematizată cu prezentarea principalelor aspecte ale viziunii contemporane asupra ticurilor și SGT.

### Rezultate

#### *Prelucrarea informației*

În baza de date PubMed au fost găsite 5338 de articole conform criteriilor căutării (publicate între anii 1949 și 2014), dintre care 994 au fost identificate drept „*review*”. După analiza titlurilor, 2694 articole au fost calificate drept probabil relevante pentru tema *review*-ului dat (marea majoritate fiind în limba engleză, unele – în franceză și germană, ocazional – în română, rusă și italiană); 464 dintre ele au fost articole de tip „*review*”. A fost posibil de a obține accesul la textul integral al 1870 de articole. La necesitate (pentru a clarifica unele aspecte) a fost consultată literatura adițională.

În bibliografia finală au fost incluse sursele indispensabile pentru formularea ideilor textului dat (în număr de 113).

#### *Definiția și descrierea ticurilor și SGT*

Ticurile reprezintă mișcări sau vocalizări bruște, rapide, recurente, aritmice, cu o frecvență, tip și intensitate variabile, ce apar de obicei în salve și sunt efectuate fără vreun scop

Understanding etiopathogenesis of the tics and GTS and knowing their typical manifestations is important for the differential diagnosis (to distinguish the tics from other psychogenic movement, stereotypies, secondary tics, habits etc.) and for the development of the right individual therapeutic strategies.

The objectives of this article include a brief presentation of the clinical (neurological and psychiatric) symptomatology of GTS, as well as of the contemporary point of view on the etiopathogenesis of tics.

### Materials and methods

The source of information was represented by the articles from the PubMed online database (US National Library of Medicine, National Institute of Health) [1]. We performed the search by the key words „*Tourette*” and „*tic disorder*” in the publications before June 2014. After examination of the titles of the identified papers, those which could potentially contain data referring to the etiology, pathogenesis and clinic of the tics and GTS were selected. The complete texts of these articles (when it was possible to obtain them) were analysed, and information was divided in two categories. The first category included data which referred to the clinical manifestations of the tics and GTS with the following subcategories: definition and description of tics and GTS, sensory phenomena in tics, epidemiology of tics, natural evolutions of tics, diagnosis of tics, comorbidities. The second category encompassed the information about the etiopathogenesis of tics and GTS with sub-categories such as: genetic factors, environmental factors, anatomical and pathophysiological aspect.

The results of the recent studies were preferred to the old hypotheses. The results reproduced in multiple studies or supported by the data of other tests or experiments had priority compared to the unique non-confirmed or contradictory studies. The conclusions of the existent reviews were critically examined.

Afterwards, the information was systematised and the most important aspects of the contemporary point of view on the tics and GTS were presented.

### Results

#### *Processing of the information*

5338 articles corresponding to the applied search criteria (published between years 1949 and 2014), of which 994 were identified as „*review*”, were found in PubMed database. An analysis of titles was performed, and 2694 of articles were categorized as probably relevant for the topic of this review (the majority of them were published in English, some – in French and German, and even less – in Romanian, Russian and Italian); 464 of them were review articles. It was possible to obtain a non-restricted access to 1870 articles. For the purpose of clarifying some aspects, additional sources of literature were also consulted with.

The final bibliography contains the sources, which were indispensable for formulation of ideas of the present text (a total of 113 sources).

specific [2]; ele pot fi suprimate voluntar pe o anumită perioadă de timp și sunt deseori precedate de fenomene senzitive specifice.

Ticurile se clasifică în: *motorii* și *vocale*. De asemenea, există noțiuni contradictorii referitoare la ticurile senzorii și cele cognitive.

Ticurile *motorii* implică mușchii unici sau grupuri de mușchi și pot să apară concomitent cu unele mișcări normale, precedând sau urmându-le sau să fie în afara contextului unor mișcări, în repaus. Ticurile motorii se divizează în cele *simple* (ce implică un grup restrâns de mușchi, de ex.: clipitul ochilor, rotirea bruscă a capului, ridicarea umărului, grimasele mușchilor mimici, mioclonusul palatal etc.) și *complexe* – de ex., săritul, flexiunea generalizată a corpului, întinderea mâinii spre un obiect, fără ca persoana cu ticuri să aibă nevoie de acesta; netezirea unui obiect sau a unei părți a corpului; efectuarea câtorva pași într-o secvență anumită cu mișcarea picioarelor într-un mod particular, palipraxia (repetarea mișcărilor proprii), copropraxia – ticurile sub forma gesturilor obscene (este destul de rară, întâlnindu-se la aproximativ 5-6% dintre persoanele cu ticuri [3]).

Ticuri *fonice (vocale)* sunt definite drept sunete produse la trecerea aerului printre coardele vocale, gură sau nas. Termenul de ticuri „fonice” este preferat actualmente, deoarece unele sunete pot fi produse fără a fi necesară trecerea aerului prin coardele vocale [4]. Ticurile fonice pot fi verbale (cuvinte, fraze) și non-verbale (sunete). Cele mai frecvente din acest tip de ticuri sunt: tusea, producerea sunetelor sibilante sau ronflante (ticuri fonice simple). Ticurile fonice complexe constau din cuvinte sau fraze, cel mai renumit tip fiind coprolalia (pronunțarea cuvintelor necenzurate), deși aceasta este prezentă doar la 1/3 din pacienții cu SGT [3].

Unii cercetători au descris ticurile senzorii. Ele sunt definite drept senzații somatice, ce sunt: (a) tranzitorii și recurente; (b) simțite aproape de piele; (c) localizabile de către pacienți și recunoscute ca stereotipice și uzuale; (d) pot fi asociate cu un răspuns vocal sau motor, însă acest răspuns este voluntar și nu reprezintă ticul; (e) nu sunt cauzate de o altă patologie; (f) nu reprezintă o necesitate, ce precede ticul (*urge*-ul premonitor) și nu sunt ușurate de efectuarea ticului motor [4].

Ticurile cognitive (sau „jocul mental”), prezente la adolescenți și adulți, sunt, de obicei, numite „impulsuri”, pentru a fi deosebite de obsesii anxioase prezente la pacienții cu sindromul obsesiv-compulsiv (SOC), ce este o comorbiditate frecventă la pacienții cu ticuri. Ticurile cognitive includ ecofenomene ce au loc în mintea persoanei, jocul mintal, calculul fără vreun scop anumit (aritmomania), gânduri repetitive agresive și sexuale.

#### *Sindromul Gilles de la Tourette (SGT)*

Savantul Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette, în 1885, a descris 9 pacienți cu ticuri motorii și fonice. Această entitate nozologică a fost evocată cu 12 ani mai înainte de către medicul J. M. G. Itard, precum și de către A. Trouseau [6-7], însă afecțiunea, până la urmă, a devenit cunoscută sub denumirea sindromul Gilles de la Tourette.

Etiologia afecțiunii a fost atribuită cauzelor psihogene până în anii 60 ai secolului XX, când a fost descris efectul benefic al

#### *Definition and description of tics and GTS*

Tics are sudden, rapid, recurrent, arrhythmic movements and vocalizations in variable frequency, type and intensity, which usually appear in bouts and are performed without any specific purpose [2]; they can be voluntarily suppressed for a certain period of time and are often preceded by specific sensory phenomena.

Tics are classified in *motor* and *vocal* ones. Additionally there are contradictory notions of sensory and cognitive tics. The *motor* tics involve the single muscles or groups of muscles and may occur simultaneously with normal movements, preceding or succeeding them, or occur without any movement, in rest. The motor tics are grouped into simple ones (involving a restricted group of muscles, e.g., eye blinking, sudden head rotation, shoulder lifting, grimaces of the mimic muscles, palatal myoclonus etc.) and complex ones, e.g., jumping, body flexion, touching an object or of a part of the body without any particular reason, a particular gait with steps performed in a particular way, palipraxia (repetition of one's own movement), copropraxia – tics manifested as obscene gesticulations (which is rare, occurring in only about 5-6% of people with tics [3]).

The *phonic (vocal)* tics are defined as sounds produced by the passage of the air through the vocal cords, mouth or nose. The term of „phonic tics” is a preferred one nowadays, since some sounds can be produced without the implication of the vocal chords [4]. The phonic tics can be verbal (words, phrases) and nonverbal (sounds). The most common of this type of tics are cough, sibilant or roaring sounds (simple phonic tics). The complex phonic tics consist of words or phrases, the most famous type being the coprolalia (censored words), although it is present only in 1/3 of patients with GTS [3].

Some researchers also described the sensory tics. They are defined as the somatic sensations that are: (a) transient and recurrent; (b) felt under (just nearby) or at the skin level; (c) localisable by the patients and recognised as stereotypical and usual; (d) can be associated with a motor or vocal response, but this one is voluntary and does not represent the tic; (e) are not caused by any other pathology; (f) differ from a premonitory urge and are not relieved by the motor tic [4].

The cognitive tics (or the „mental play”) are present in adolescent and adults, and are usually named „impulsions” to differentiate them from the anxious obsessions present in patients with the obsessive-compulsive syndrome (OCD), which is a frequent comorbidity of tics. The cognitive tics include the echophenomena that takes place in one's mind, mental play, counting without any purpose (aritmomania), repetitive aggressive and sexual thoughts.

#### *The Gilles de la Tourette syndrome (GTS)*

In 1885, scientist Georges Albert Edouard Brutus Gilles de la Tourette described 9 patients with motor and phonic tics. This nosologic entity was evoked 12 years earlier by the physician J. M. G. Itard, as well as by A. Trouseau [6-7], but the disorder is known as Gilles de la Tourette syndrome.

Until the 1960s, the disorder's etiology was attributed to the psychogenic causes, but afterwards the beneficial effect of the neuroleptics on the tics was described, and in some persons the secondary tics, which appeared after the organ-

neurolepticelor asupra ticurilor și, la unele persoane, au fost obiectivizate ticuri secundare apărute după afectarea organică a creierului. La moment, SGT este considerat drept o afecțiune neurologică, ce poate fi comorbidă cu cele comportamentale psihiatrice, precum ar fi tulburarea hiperkinetică de deficit de atenție (THDA; l. engl. *attention-deficit/hyperactivity disorder*) și tulburarea obsesiv-compulsivă a personalității (TOC, l. engl. *obsessive-compulsive disorder*).

#### Clasificarea ticurilor

Clasificarea ticurilor în Manualul Diagnostic și Statistic, ediția a 5-a (DSM-5) [8], prevede:

- Sindromul Gilles de la Tourette: (1) combinarea multiplelor ticuri motorii cu cel puțin un tic fonice (vocal), ce au fost prezente în aceeași perioadă de timp, dar nu numai deodată concomitent (în același moment); (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulanti).

- Tulburarea persistentă (cronică) de ticuri motorii sau vocale (ticuri cronice motorii sau vocale): (1) ticuri unice sau multiple motorii sau vocale/fonice, dar nu ambele tipuri la aceeași persoană; (2) ticurile survin de mai multe ori pe zi (de obicei, în salve), practic în fiecare zi sau intermitent, timp de o perioadă de mai mult de un an; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau utilizarea unor substanțe (de ex., stimulanti); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette.

- Tulburarea tranzitorie (provizorie) de tipul ticurilor (ticuri tranzitorii): (1) ticurile unice sau multiple motorii sau vocale; (2) frecvența ticurilor poate să se mărească sau să scadă, dar ele vor fi prezente pe o perioadă totală nu mai mult de 12 luni; (3) debutul afecțiunii înainte de vârsta de 18 ani; (4) ticurile nu sunt cauzate direct de o altă afecțiune medicală (de ex., boala Huntington sau encefalita virală) sau de utilizarea unor substanțe (de ex., stimulanti); (5) ticurile nu se includ în criteriile pentru sindromul Tourette sau în cele pentru ticuri cronice.

- Tulburarea nespecificată de tipul ticurilor (ticuri nespecificate): ticurile, ce nu se includ în celelalte grupuri de ticuri (de ex., ticuri ce au apărut după 18 ani, ce persistă mai puțin de 4 săptămâni etc.).

- Alte ticuri specificate: se referă la ticuri secundare, cu precizarea cauzei.

Ticurile în clasificatorul DSM-5 sunt incluse în secția „Tulburări de dezvoltare neurală” (l. engl. *Neurodevelopmental Disorders*), categoria „Tulburări motorii” (l. engl. *Motor Disorders*). Ticurile cognitive și senzitive nu sunt incluse în DSM-5 și nu au criterii bine definite.

#### Fenomenele senzorii în ticuri

Ticurile și SGT nu se manifestă doar prin simptomatologia motorie, dar includ și fenomene senzorii, principalele dintre care sunt senzațiile premonitorii și necesitatea premonitorie.

Senzațiile premonitorii sunt localizate la nivelul cutanat sau muscular și sunt reprezentate prin senzație de amorțeală, furnicături, de rece, cald, arsură, usturime, presiune etc. și pre-

ic lesion of the brain, were objectivised. At the moment, GTS is viewed as a neurological disorder, which can be comorbid with psychiatric behavioural disorders such as attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD).

#### Classification of tics

Diagnostic and Statistical Manual Text Revision, fifth edition (DSM-5) [8] classifies tics as:

- Gilles de la Tourette syndrome: (1) Both multiple motor and one or more vocal tics have been present at some time during illness, although not necessarily concurrently; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3). The onset is before the age of 18; (4). The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis).

- Persistent (Chronic) Motor or Vocal Tic Disorder: (1) Single or multiple motor or vocal tics have been present during illness, but not both motor and vocal; (2) The tics may wax and wane in frequency but have persisted for more than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, postviral encephalitis); (5) Criteria have never been met for Tourette's disorder.

- Provisional Tic Disorder: (1) Single or multiple motor and/or vocal tics; (2) The tics have been present for less than 1 year since the first tic onset; (3) The onset is before the age of 18; (4) The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., cocaine) or another medical condition (e.g., Huntington's disease, post viral encephalitis); (5) Criteria have never been met for Tourette's disorder or persistent (chronic) motor or vocal tic disorder.

- Non-specified tic disorder: tics those are not included in other groups of tics (e.g., the ones that appeared after the age of 18, the ones persisting less than 4 weeks etc.).

- Other specified tics: refers to the secondary tics with the specified cause.

The tics in DSM-5 are included in the section „Neurodevelopmental Disorders”, category „Motor Disorders”. The cognitive and sensitive tics are not included into the DSM-5 and have no defined criteria.

#### Sensory phenomena in tics

The tics and GTS are not manifested exclusively by the motor symptomatology, but also include the sensory phenomena, the most important of which being the premonitory sensations and the premonitory urge.

The so-called „premonitory sensations” are localized at the skin or muscle levels and represent a kind of numbness, tingling, cold or hot feeling, burning, burning, pressure etc. They precede tics in the respective body regions [9-14]. The „premonitory urge” is a specific uncomfortable sensation of the imminent need to perform the tic, which is usually followed by the tic and decreased or totally abolished by it.

The physiological urge to perform something is also present in healthy people and is associated with some normal

cede ticul în regiunea respectivă [9-14]. *Urge*-ul premonitor (senzația de necesitate premonitorie) este o percepție specifică, neplăcută, de necesitate iminentă de a efectua ticul, care, de obicei, este urmată de tic și diminuată sau chiar abolită de acesta.

*Urge*-ul fiziologic de a efectua ceva este prezent și la persoanele sănătoase, fiind asociat cu așa comportamente normale, ca deglutiția, căscatul, clipitul, strănutul, tuse, micțiune etc. [15]. De obicei, aceste procese fiziologice sunt precedate de senzații particulare (senzația de prezența alimentelor la nivelul rădăcinii limbii, senzația de iritație în cavitatea nazală, senzația de plenitudine a vezicii urinare), dar adevăratul *urge*, adică necesitatea de a efectua o acțiune, apare după un anumit timp de supresiune voluntară a efectuării imediate a acestei acțiuni [15].

În același timp, ticurile nu sunt efectuate voluntar ca răspuns la senzația de necesitate. Voluntară poate fi doar inițierea, supresiunea, întreruperea ticului, iar procesul însuși este automatizat, semiconștient. Cauza prezenței *urge*-urilor în SGT nu este încă, actualmente, cunoscută.

#### *Epidemiologia ticurilor și SGT*

În trecut se considera că SGT și ticurile sunt rare, însă studiile epidemiologice recente au demonstrat o frecvență mult mai mare în populație a SGT, cu o prevalență de 0,3-1% din populație, în dependență de grupul de vârstă inclus în studiul epidemiologic: în medie, aproximativ 1-2% la copii și 0,3-0,5% la adulți [2, 16, 17]. Prevalența doar a ticurilor cronice motorii și a celor vocale este de aproximativ 3-4% în populația generală (adulți și copii) [29]. Ticurile sunt mai frecvente la copii în comparație cu adulți și sunt mai des întâlnite la persoanele de sex masculin (raportul băieți:fete de aproximativ 3-4:1) [2, 19, 20].

Prevalența exactă a ticurilor în Republica Moldova nu este cunoscută la moment.

#### *Evoluția ticurilor*

Evoluția naturală a ticurilor cronice, de regulă, are un decurs tipic. Ticurile, unul sau mai multe, apar mai frecvent la vârsta de 3-8 ani [20-22], majoritatea persoanelor fiind deja simptomatică spre vârsta de 10 ani, cu diversificarea ulterioară a ticurilor. Doar rareori ticurile vocale preced apariția celor motorii [1, 19]. Intensitatea și severitatea ticurilor fluctuează pe parcursul anilor, uneori survenind remisiuni temporare complete, chiar și fără tratament. Ticurile, de regulă, sunt cele mai severe în adolescența precoce (8-12 ani) [4, 20, 21]. După vârsta de 18 ani, în 90% cazuri, ticurile diminuează semnificativ sau chiar dispar (deși dispariția totală se atestă doar la 10-30%) [2, 4, 20-26].

#### *Diagnosticul ticurilor*

Diagnosticul ticurilor este realizat prin intermediul observațiilor clinice, criteriilor DSM-5 pentru tulburări de ticuri (descrise mai sus) sau celor ale Clasificării Internaționale a Maladiilor, ediția a X-a (l. engl. *International Classification of Diseases, 10th edition, ICD-10*) [27], iar examenele paraclinice pot fi utile în anumite cazuri pentru diferențierea ticurilor primare de cele secundare, precum și de alte manifestări neurologice.

Ticurile secundare sunt rare, și doar excepțional reprezintă manifestarea izolată a maladiei – de obicei, ele sunt acom-

behaviour, such as swallowing, yawning, blinking, sneezing, coughing, micturition etc. [15]. Usually these physiological processes are preceded by particular sensations (the sensation of food presence on the tongue, the sensation of irritation in the nasal cavity, the sensation of fullness of the bladder), but the real urge, or the need to perform an action, occurs only after some voluntary suppression of this action [15].

At the same time, tics are not a voluntary response to the urge. Only their initiation, suppression or disruption of the performance can be voluntary, while the entire process is automatized and semi-conscious. The cause of the urge's presence in GTS is not known yet.

#### *Epidemiology of tics and GTS*

In the past it was considered that GTS and tics represented the rare diseases, but recent epidemiological studies have shown a significantly higher frequency of GTS in the population, than it was hypothesized, the prevalence being 0.3-1% of the population depending on the age group included in the epidemiological study: on average, of about 1-2% in children and 0.3-0.5% in adults [2, 16, 17]. The prevalence of only chronic motor tics and vocalizations in the general population (adults and children) is of about 3-4% [29]. Tics are more common in children compared to adults and are more common in males (ratio boys: girls of about 3-4:1) [2, 19, 20].

The exact prevalence of tics in Moldova is not known at the moment.

#### *Evolution of the tics*

The natural evolution of tics usually has a typical course. For the first time, one or more tics appear more often at the age of 3-8 [20-22], and the majority of people already have symptoms by the age of 10, with the ulterior diversification of tics. In some rare cases, the vocal tics precede the motor ones [1, 19]. The intensity and severity of tics fluctuates continuously and complete temporary remissions are possible even without any treatment. Tics usually are most severe in the early adolescence (8-12 years old) [4, 20, 21]. After the age of 18, in 90% of cases tics significantly decrease or even disappear (however, the complete disappearance is confirmed only in 10-30% of cases) [2, 4, 20-26].

#### *Diagnosis of tics*

The diagnosis of tics is done using clinical observations, aforementioned DSM-5 criteria for the tic disorder or those of the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> edition, (ICD-10) [27] while paraclinical examinations could be useful in some particular cases in order to differentiate primary from secondary tics, as well as from other neurological features.

The secondary tics are rare and only in rare cases they are the only manifestation of the disease; usually they are associated with other pathological motor symptoms, the fact that differentiates them from the primary tics.

When tics are manifested atypically, or if they coexist with other symptoms, it is important to make the differential diagnosis with hereditary diseases (primary dystonia; neuroacanthocytosis; Wilson's disease or other abnormalities of the copper's metabolism; Hallervorden-Spatz disease (or other disturbances of iron's metabolism); Huntington's [47]; Duchenne's muscular dystrophy; Lesch-Nyhan syndrome (disor-

paniate de o altă simptomatologică neurologică motorie patologică, ceea ce le diferențiază de ticurile primare.

În cazul manifestării atipice a ticurilor sau coexistenței altor simptome, este necesar de a efectua diagnosticul diferențial cu: maladii ereditare (distonia primară; neuroacantocitoza; maladia Wilson sau alte anomalii ale metabolismului cuprului; Maladia Hallervorden-Spatz sau alte tulburări ale metabolismului fierului; maladia Huntington [47]; distrofia musculară Duchenne; sindromul Lesch-Nyhan [tulburarea metabolismului purinic]; fenilketonuria; scleroza tuberoasă); maladii infecțioase și autoimune (encefalita virală, boala Creutzfeld-Jacob, neurosifilis, coreea Sydenham, afecțiuni pediatrice neuropsihiatrice autoimune, asociate cu infecția streptococică (l. engl. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection* – PANDAS) (existența cărora este controversată), boala Lyme, sindromul antifosfolipidic; ticuri induse de administrarea medicamentelor sau altor substanțe [2] (amfetaminei, cocainei, L-DOPA, carbamazepinei, fenitoinii, fenobarbitalului, lamotriginei, cafeinei, antipsihoticelor, paroxetinei, inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei și altor substanțe care blochează receptorii dopaminergici); ticuri induse de intoxicația cu monoxid de carbon; ticuri asociate cu alte tulburări de dezvoltare (afecțiunile spectrului autistic); sindroame cromozomiale (sindromul Down, sindromul Klinefelter, cariotipul XYY, sindromul de X fragil, trisomia X, trisomia parțială 16, sindromul Beckwith-Wiedemann etc.), ticuri posttraumatice (de ex., ticuri după traumatismul umărului) și altele (ticuri post-accident cerebro-vascular cu lezarea circuitului fronto-subcortical, ticuri cauzate de encefalopatie hipoxică-iscemică, maladii neurodegenerative etc.) [28, 29]. Ticurile nu au cauză psihologică: ele pot fi majorate în situații de stres, însă nu sunt cauzate de acesta. Mișcărilor psihogene au criterii de diagnostic distincte de cele ale ticurilor și este important de a diferenția aceste două entități diagnostice, deoarece ele necesită un tratament diferit. Este necesar de a deosebi ticurile și de maladii psihiatrice pure.

Alte afecțiuni ce se pot manifesta prin mișcări, senzații, manifestări cognitive și vocale similare ticurilor, sunt: stereotipiile, deprinderile, manierismele, ritualele, epilepsiile (mai ales, cele mioclonice – epilepsia juvenilă mioclonică; automatisme post-ictale etc.), comportament de autoagresivitate, neliniștea motorie, anxietate, akatizia, compulsii, hiperekplexia, tulburări somatoforme, myriachit, latah, mioclonii ș.a. [29].

Există categorii de pacienți cu ticuri fără comorbidități psihiatrice, pacienți cu comorbidități ușoare (depresia, TOC și THDA ușoare etc.) și pacienți cu comorbidități grave, abordarea terapeutică corectă fiind diferită în dependență de simptomatologie.

Diagnosticul ticurilor trebuie să fie ghidat de observația clinică, iar analizele și testele exhaustive sunt necesare doar în cazul semnelor neurologice sugestive pentru existența altor maladii. În cazul prezentării tipice diagnosticarea ticurilor, de obicei, nu necesită nici efectuarea electroencefalografiei, nici a imagisticii cerebrale.

#### *Comorbiditățile ticurilor*

Se consideră, că aproximativ 90% dintre cei cu SGT și 60-90% dintre persoanele cu ticuri cronice, care se adresează la

der of purine metabolism); fenilketonuria; tuberous sclerosis); infectious and autoimmune diseases (viral encephalitis, Creutzfeld-Jacob's disease, neurosyphilis, Sydenham's chorea, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) (however, their existence is controversial), Lyme's disease, antiphospholipid syndrome); tics induced by the medications or other substances [2] (amphetamine, cocaine, L-DOPA, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, caffeine, antipsychotic drugs, paroxetine, selective serotonin reuptake inhibitors and other substances that block the dopaminergic receptors); tics induced by the carbon monoxide poisoning; tics associated with other development disorders (autistic spectrum disorders); chromosomal syndromes (Down's syndrome, Klinefelter's syndrome, karyotype XYY, fragile X syndrome, X trisomy, partial trisomy 16, Beckwith-Wiedemann's syndrome etc.); post-traumatic tics (e.g. after the shoulder's trauma); and others (post-stroke tic with the lesion at the fronto-subcortical circuit level, tics caused by the hypoxic-ischaemic encephalitis or neurodegenerative diseases, etc.) [28, 29]. Tics do not have any psychological etiology: they can increase in some stressful situations but are not caused by them. The psychogenic movement disorders have other diagnostic criteria, different from those of tics, and it is important to differentiate these two diagnostic entities because they require different treatments. It is also necessary to distinguish tics from the pure psychiatric diseases.

Other diseases which can express themselves through movements, sensations, cognitive and vocal manifestations similar to tics are stereotypies, habits, mannerisms, rituals, epilepsies (especially the myoclonic ones; post-ictal automatism etc.), auto-aggressive behaviours, motor restlessness, anxiety, akathisia, compulsions, hyperekplexia, somatophorm disorders, myriachit, latah, myoclonus, and others [29].

There are some categories of patients with tics without any psychiatric comorbidity, patients with mild comorbidities (mild depression, mild OCD and ADHD etc.), and patients with serious comorbidities; therefore, the medical approach should be determined by the individual symptomatology.

The diagnosis of tics should be guided by the clinical observation, while the exhaustive analysis and tests are necessary only if there are neurological signs that suggest other diseases. In the case of typical presentation, there is usually no need of encephalography or brain imagery to diagnose tics.

#### *Comorbidities of tics*

It is estimated that about 90% of patients with GTS and 60-90% of those with chronic tics who visit physician for this problem (so-called „clinical population”) have psychiatric comorbidities – attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), obsessive-compulsive disorder (OCD) etc. [20]. But the populational studies which also included people who have not previously addressed a physician because of their tics, concluded that the prevalence of OCD is about 20-40% [22, 25, 33], and the prevalence of the ADHD is of 15-40% [34]. The chronic vocal tics are more frequently comorbid with ADHD and OCD compared with the motor ones [22]. According to the results of clinical studies the three disorders (GTS, ADHD and

medic (așa-numita „populația clinică”) au comorbidități psihiatrice – tulburare hiperkinetică de deficit de atenție (THDA), tulburare obsesiv-compulsivă (TOC) ș.a. [20]. Însă studiile populaționale, ce au inclus și persoane cu ticuri, care nu au realizat anterior o consultație medicală pe motivul lor, au conchis că prevalența TOC este de aproximativ 20-40% [22, 25, 33], iar cea a THDA – de 15-40% [34]. Ticurile cronice vocale mai frecvent sunt comorbide cu THDA și TOC în comparație cu cele motorii [22]. Toate cele 3 afecțiuni (SGT, THDA și TOC) au fost prezente concomitent la 18-34% de persoane [59] conform rezultatelor studiilor clinice, iar conform celor populaționale – la 8-9% [22, 34, 35]. Comorbiditatea înaltă a ticurilor, THDA și TOC este explicată prin mecanisme etiopatogenetice comune, cu implicarea acelorași circuite cerebrale și neuromediatorii (dopaminei, noradrenalinei, acetilcolinei, acidului gamma-aminobutiric, histaminei) și prin cauze genetice comune [36-40].

Persoanele cu ticuri și SGT, mai des decât populația generală, prezintă accese de agresivitate [41-43], depresie majoră, tulburări de anxietate și fobii [33]. Comportamentul autoagresiv poate fi prezent la 29-60% de persoane cu SGT [44-45].

Pacienții cu tulburările din spectrul autistic deseori prezintă ticuri [28, 45], fiind presupusă baza genetică comună a acestor două afecțiuni (de exemplu, gena neurologinei 4 – NLGN4X) [46].

Tulburările de dispoziție sunt frecvente la persoanele cu SGT [32]: distimia, tulburarea bipolară, depresia sunt prezente în 13-76% de cazuri. Starea depresivă la persoanele cu ticuri poate fi provocată de către medicamentele utilizate – agenți antidopaminici (antipsihotice tipice și atipice, clonidina, flunarizina, tetrabenazina etc.), de către dificultățile de interacțiune socială din cauza ticurilor existente sau poate fi indusă de disfuncția circuitelor cerebrale și a neurotransmițătorilor [32].

SGT și ticurile pot fi comorbide cu tulburările de somn (mișcări corporale și treziri frecvente, latența prelungită și eficiența scăzută a somnului etc.) [47]. În același timp, afectarea somnului nocturn poate majora severitatea ticurilor în timpul zilei.

#### *Etiopatogenia ticurilor*

Ticurile sunt un fenomen ce reflectă un mod particular de maturizare a creierului și reprezintă, probabil, un fenomen fiziologic normal în cazul în care apar pe un scurt timp și dispar spontan. În cazul unor tulburări de dezvoltare neurală ticurile pot să persiste un timp mai lung, însă cedează sau diminuează semnificativ spontan spre sfârșitul adolescenței, odată cu maturizarea cerebrală definitivă. Ticurile foarte puternice și/sau persistente la adulți trădează modificările neuronale existente, însă bazele anatomice și fiziologice ale acestora încă nu sunt suficient cunoscute.

*Factorii genetici.* Studiile contemporane pledează pentru faptul, că sindromul Tourette are cauze genetice eterogene, un rol important jucându-l și factorii mediului ambiant. Există atât cazuri sporadice de ticuri, fără prezența altor afecțiuni și comorbidități în familie chiar în cazul unui anamnezic detaliat, cât și agregări familiale importante. Cercetările efectuate asupra membrilor de familie ai persoanelor cu ticuri sugerează etiologia genetică comună a SGT, ticurilor cronice și a

OCD) were concomitantly present in 18-34% of people [59], while according to the populational studies – in 8-9% [22, 34, 35]. The high comorbidity of tics, ADHD and OCD is explained by the common etiopathogenic mechanisms with the implication of the same cerebral circuits and same neuromediators (dopamine, noradrenaline, acetylcholine, gamma-aminobutyric acid, histamine), as well as by the shared genetic causes [36-40].

People with tics and GTS have attacks of aggressivity [41-43], major depression, anxiety disorder and phobias [33] more frequently than the general population; 29-60% of people with GTS exhibit auto aggressive behaviour [44-45].

Patients with the autistic spectrum disorder often have tics [28, 45], and a similar genetic basis of these two disorders (e.g., the gene of the neurologine 4 – NLGN4X) is being suspected [46].

The behaviour disorders are frequent in patients with GTS: the dysthymia, bipolar disorder, depression are found in 13-76% of cases [32]. The depressive state in people with tics can be provoked by medications – antidopaminergic drugs (typical and atypical antipsychotics, clonidine, flunarizine, tetrabenazine etc.), by the difficulties in social interaction because of the existent tics, or can be induced by the dysfunction at the level of particular brain circuits and neurotransmitters [32].

The GTS and tics can be comorbid with sleep disorders (frequent body movements and awakenings, increased latency and decreased efficiency of sleep, and others) [47]. Concomitantly, the impaired night sleep can increase the severity of tics during the day.

#### *Etiopathogenesis of tics*

Tics are a phenomenon that reflects a particular type of the maturation of the brain and most likely represent a normal physiological phenomenon when appearing for a short time and disappearing spontaneously. When there are some troubles in neural development, tics can persist for a longer time, but disappear or significantly decrease at the end of the adolescence, at the same time with the definitive brain maturation. Very severe and/or persistent tics in adults are determined by the existent neuronal dysfunction, but their anatomical and physiological basis has not been not sufficiently investigated yet.

*Genetic factors.* Contemporary studies suggest that GTS has heterogenic genetic causes, and the environmental factors play an important role in it as well. There are not only sporadic cases of GTS without any other disorders and comorbidities in the family, but also important familial aggregation of the tics. The studies on the relatives of people with tics suggest a shared genetic etiology of the GTS, chronic tics and their common comorbidities – ADHD and OCD, which can be often present in family members of the patients with tics [39].

There were evoked some genes probably responsible for GTS: the genes of different dopaminergic receptors, histaminergic receptors, the gene of the enzyme of the histamine metabolism (L-histidine-decarboxylase) [48], of the dopamine transporter (SLC6A3), some noradrenergic genes, the genes involved in the establishing of the neuronal connexions (NLGN4X [46], SLITRK1 [46, 49-50]), tyrosine-hydroxylase



comorbidităților frecvente ale acestora – THDA și TOC, care deseori pot fi observate la rudele persoanelor cu ticuri [39].

Au fost evocate unele gene candidate responsabile pentru SGT: genele diferitor receptori dopaminergici, receptorilor histaminergici, gena enzimei implicate în metabolismul histaminei (L-histidin-decarboxilazei) [48], transportorului dopaminei (SLC6A3), unele gene noradrenergice, genele ce sunt implicate în formarea conexiunilor neuronale (NLGN4X [46], SLITRK1 [46, 49-50]), gena tirozin-hidroxilazei, gene serotonergice etc. [46, 51]. În prezent se desfășoară studii genetice multicentrice de scală largă, care vizează detectarea genelor cu impact major în apariția și evoluția ticurilor (de ex., studiul multicentric Tic Genetics) [52].

Reieșind din datele cercetărilor genetice și, mai ales, ale studiilor clinice, riscul estimat de a prezenta SGT la frații persoanelor deja afectate este de aproximativ 8%, de a prezenta ticuri cronice – 0-11%, iar de sindrom obsesiv-compulsiv – de 9,7-22% [30, 37, 53, 54]. Acest risc este mai mare pentru băieți decât pentru fete [37].

În general, riscul prezenței SGT la rudele probanzilor afectați este estimat de 9,8-15%, iar prezenței altor ticuri – între 15-20% [37, 55]. Un studiu familial a descoperit prevalența mai mare a comorbidității ticurilor și la rudele de genul feminin a persoanelor cu SGT (60,3% dintre ele prezentând concomitent SGT și TOC) comparativ cu rudele de genul masculin (18,3% cu SGT și TOC) [54].

Rezultatele unui alt studiu susțin că mamele copiilor cu SGT prezintă comorbidități multiple mai frecvent decât tații. A fost menționată prezența concomitentă a TOC și THAD la 18,6% dintre mame și numai la 8,3% dintre tați, iar 7,8% dintre mame au avut SGT asociat cu TOC și THAD, comparativ cu 5,5% dintre tați. La 30% dintre copii cu SGT, ambii părinți au avut ticuri.

Eritabilitatea reprezintă capacitatea de a se transmite de la o generație la alta, fiind un coeficient care nu are unități de măsură și variază de la 0 (minimală), până la 1 (maximală). Eritabilitatea SGT a fost estimată la 0,32 (deviația standard  $\pm 0,16$ ), iar pentru ticurile cronice și SGT – 0,29 (deviația standard  $\pm 0,21$ ) [39], fiind considerată una moderată (mai mică de 0,5). Aceasta înseamnă o implicare importantă a factorilor mediului ambiant în apariția ticurilor. În același timp, un alt studiu de scară largă a detectat o eritabilitate a SGT de 0,58 [56], ceea ce pledează pentru rolul semnificativ al factorilor genetici în apariția SGT.

De asemenea, riscul empiric la descendenții probandului a fost raportat de 22% pentru SGT și mai mare de 50% pentru alte tulburări de ticuri [55], însă intensitatea manifestării poate fi extrem de variabilă. În familii bilineale, cu ambii părinți afectați, riscul de SGT pentru descendenți crește până la 42,8%, comparativ cu 15% în cele unilineale, cu doar un singur părinte prezentând ticuri [55].

**Factorii mediului ambiant.** Influența mediului ambiant joacă un rol important în etiopatogenia SGT și altor ticuri, ceea ce este confirmat prin faptul că, concordanța dintre gemeni monoziagoți pentru aceste afecțiuni este mult mai mică de 100%. În cercetările existente au fost menționați diferiți factori ante- și perinatali posibil asociați cu dezvoltarea ulterioară

gene, serotonergic etc. [46, 51]. Actualmente unele multicentrice large-scale studii au fost conduse cu scopul de a detecta genele cu cel mai mare impact asupra apariției și evoluției ticurilor (e.g., multicentric study Tic Genetics) [52].

Datele din cercetările genetice și în special din studiile clinice arată că pentru frații unei persoane afectate riscul de a avea GTS este de aproximativ 8%, riscul de a avea ticuri cronice – 0-11%, riscul de a avea OCD – 9,7-22% [30, 37, 53, 54]. Acest risc este mai mare pentru băieți decât pentru fete [37].

În general, riscul de a fi afectat de GTS pentru rudele unei persoane afectate este estimat de 8-15%, în timp ce riscul de a fi afectat de alte ticuri – între 15 și 20% [37, 55]. Un studiu familial a descoperit o prevalență mai mare a comorbidităților în rudele femeilor cu GTS (60,3% dintre ele au prezentat concomitent GTS și OCD) comparativ cu rudele bărbaților (18,3% cu GTS și TOC) [54].

Rezultatele altor studii susțin afirmația că mamele copiilor cu GTS au mai multe comorbidități decât tătii. Coexistența OCD și ADHD a fost observată la 18,6% dintre mame și numai la 8,3% dintre tătii, în timp ce 7,8% dintre mame au avut GTS asociat cu OCD și ADHD, comparativ cu 5,5% dintre tătii. 30% dintre copii cu GTS au avut ambii părinți cu ticuri.

Eritabilitatea reprezintă posibilitatea ca o trăsătură să fie transmisă de la o generație la alta și este un coeficient care nu are unități de măsură și variază de la 0 (minimală) la 1 (maximală). Eritabilitatea GTS a fost estimată de 0,32 (deviația standard  $\pm 0,16$ ), pentru ticurile cronice și GTS – 0,29 (deviația standard  $\pm 0,21$ ) [39] fiind considerată una moderată (mai mică de 0,5). Acest fapt înseamnă că factorii mediului ambiant au o influență mare asupra apariției ticurilor. În același timp, un alt studiu de scară largă a detectat o eritabilitate a GTS de 0,58 [56] care susține influența factorilor genetici asupra apariției ticurilor.

Riscul empiric pentru descendenții unei persoane afectate a fost raportat de 22% pentru GTS și mai mare de 50% pentru alte tulburări de ticuri [55], însă intensitatea expresiei ticurilor poate fi extrem de variabilă. În familii bilineale, cu ambii părinți afectați, riscul de GTS pentru descendenți crește la 42,8% comparativ cu 15% în familiile unilineale, cu doar un părinte prezentând ticuri [55].

**Factorii mediului ambiant.** Influența mediului ambiant joacă un rol important în etiopatogenia GTS și altor ticuri, ceea ce este confirmat prin faptul că, concordanța dintre gemeni monoziagoți pentru aceste afecțiuni este mult mai mică de 100%. În cercetările existente au fost menționați diferiți factori ante- și perinatali posibil asociați cu dezvoltarea ulterioară a ticurilor: stresul matern (posibil prin intermediul hormonilor corticosteroid), vărsăturile involuntare în primul trimestru de sarcină [10, 57], fumatul în timpul sarcinii [57, 58], greutatea corporală scăzută la naștere [58, 59], scorul Apgar scăzut la 5 minute, complicații gestationale precoce [57], alcoolismul matern etc.

Un rol particular îl are și infecția streptococică prin reacția imunopatologică imunitară [60-63]. Cercetările în desfășurare testează această ipoteză – European Multicenter Tics in Children Studies (EMTICS) [64].

ră a ticurilor la copii: stresul matern (posibil, prin mecanismul influenței hormonilor corticoizi) și vomă incoercibilă în timpul primului trimestru de gestație [10, 57], fumatul matern în timpul gestației [57, 58], masa corporală diminuată la naștere [58, 59], scorul Apgar mic la a 5-a minută, diverse complicații gestaționale precoce [57], alcoolismul matern etc.

Se prezice un anumit rol al infecției streptococice cu implicarea reacției imune patologice [60-63]. Actualmente este lansată cercetarea ce testează această ipoteză – Studiile Europene Multicentrice ale Ticurilor la Copii (l. engl. *European Multicenter Tics in Children Studies, EMTICS* [64]).

Probabil, în apariția ticurilor joacă un rol și factorii hormonal (axa hipotalamo-hipofizo-suprarenală, activată în timpul stresului) [60].

**Anomaliile biochimice.** Ipoteza dominantă a etiopatogeniei SGT este reprezentată prin disfuncția dopaminergică, fiind susținută prin eficiența tratamentului neuroleptic și prin datele studiilor genetice [50], imagistice [65-69], anatomopatologice, biochimice etc.

Mecanismul concret al acestei disfuncții dopaminergice nu este clar. El poate fi presinaptic – a fost descrisă activitatea excesivă a decarboxilazei la nivelul nucleului caudat, mezencefalului și în alte regiuni cerebrale, implicate în etiopatogenia ticurilor [65]. De asemenea, poate exista eliminarea exagerată a dopaminei în fanta sinaptică. Majorarea producerii dopaminei fazice (eliberate ca răspuns la stimuli) poate fi cauzată de nivelul redus de dopamină bazală, eliberate tonic, și din cauza majorării cantității transportorului dopaminergic [66, 67]. Au fost observate și anomalii la nivelul transportorilor dopaminei.

Acidul gamma-amino-butyric (GABA) este un neurotransmițător inhibitor, care acționează la nivelul căilor striatale directe și indirecte. Insuficiența GABA la persoanele cu SGT ar putea favoriza efectul excitator glutamatergic, precum și diminua eficiența inhibiției corticale prin semnale aferente talamocorticale [67, 70]. Interneuronii GABA-ergici au un rol important în reglarea dezvoltării corticale (proliferarea, migrarea și diferențierea neuronală) [71], cu o influență majoră asupra dezvoltării striatumului, cerebelului și a hipocampusului [72]. Diminuarea ticurilor la administrarea benzodiazepinelor (agoniști GABA-ergici), datele studiilor genetice familiale cu depistarea mutațiilor la nivelul genelor GABA [49, 73], nivelul redus de glutamat în ganglionii bazali la persoanele cu SGT [73], activitatea scăzută a receptorilor GABA-ergici la nivelul nucleului accumbens, putamenului, nucleului caudat ventral, globului palid, amigdalei și a hipocampusului, talamusului la probanzii cu SGT [70], pledează pentru implicarea GABA în etiopatogenia ticurilor.

Glutamatul este un alt neurotransmițător cu un posibil rol în apariția ticurilor [74]. El are un efect excitator la nivelul neuronilor cortico-striatali, celor din nucleul subtalamic și proiecții talamostriatale și talamocorticale. Posibil, nivelul redus de glutamat în nucleul subtalamic cauzează dezinhibiția talamocorticală [72].

Serotonina este implicată în conducerea impulsurilor de la rafeul median spre striatum, substanța neagră și cortex. În tulburările obsesiv-compulsive, frecvent comorbide cu ticurile, este demonstrată alterarea sistemului serotoninergic. Unele

Most likely, the hormonal factors such as hypothalamo-hypophyso-adrenal axis (commonly activated during stress) are involved in the occurrence of the tics [60].

**Biochemical abnormalities.** The dominant hypothesis of the etiopathogenesis of GTS is represented by the dopaminergic dysfunction, which is supported by the efficacy of treatment by the neuroleptics and by the genetic [50], imaging [65-69], anatomopathological, biochemical, and other types of studies.

The exact mechanism of this dopaminergic dysfunction is not clear. It can be presynaptic: an excessive activity of the decarboxylase at the level of the *nucleus caudatus*, midbrain and in other cerebral regions involved in tics' etiopathogenesis was observed and described [65]. In addition, increased elimination of the dopamine in the synaptic gap can be present. The increase of the production of the phasic dopamine (released as the response to the stimuli) can be induced by the low level of the basic dopamine, released tonically, as well as because of the increase in the quantity of the dopaminergic transporters [66, 67]. There were also observed some other abnormalities at the level of the dopamine transporters.

The gamma-aminobutyric acid (GABA) is an inhibitory neurotransmitter acting at the level of the direct and indirect striatal pathways. The insufficiency of GABA in people with GTS could favour the glutamatergic excitatory effect and decrease the efficiency of the cortical inhibition by the afferent thalamo-cortical signals [67, 70]. The GABA-ergic interneurons play a role in the regulation of the neuronal development (neuronal proliferation, migration and differentiation) [71] with a major influence on the development of striatum, cerebellum and hippocampus [72]. The decrease of tics after the administration of benzodiazepines (GABA-ergic agonists), the data of the genetic familial studies that detected mutation in GABA genes [49, 73], a low level of glutamate in basal ganglia in people with GTS [73], a decreased activity of the GABA-ergic receptors in the *nucleus accumbens*, putamen, *globus pallidus*, amygdala, hippocampus, and thalamus in tested patients with GTS [70] advocates for the implication of GABA in tics etiopathogenesis.

Glutamate is another neurotransmitter with a possible role in the tic appearance [74]. It has an excitatory effect on the cortico-striatal neurons, those from the subthalamic nucleus, as well as on the thalamo-striatal and thalamocortical projections. It is possible that the decreased level of glutamate in the subthalamic nucleus causes thalamo-cortical disinhibition [72].

Serotonin is involved in conduction of the impulses from the median raphe to the striatum, *substantia nigra*, and cortex. In obsessive-compulsive disorder, which is frequently comorbid with tics, the dysfunction of the serotonergic system is proven. Some studies suggest that a reduced level of serotonin in patients with GTS could constitute a major element in the complex process of the tics generation [49, 65, 74].

Various researches advocate for the implication of other mediators in the tics-neurobiology (e.g., of the endogenous opioid [75], cannabinoid [76], noradrenergic [74, 77], acetylcholinergic [74, 78], or histaminergic [48, 49] system, of the histaminic receptors etc.), as well as of the secondary messen-

studii sugerează, că nivelul redus de serotonină la pacienții cu SGT ar putea constitui o verigă majoră în procesul complex de generare a ticurilor [49, 65, 74].

Diverse cercetări pledează pentru implicarea altor mediatori în neurobiologia ticurilor (de ex., sistemul opioid endogen [75] și cel canabinoid [76], noradrenergic [74, 77], acetilcolinergic [74, 78], histaminergic [48, 49], al receptorilor nicotini etc.), precum și al mesagerilor secundari – adenozinmonofosfatului, adenilatciclazei, inozitolului [79].

#### *Aspectele anatomice și fiziologice*

Ticurile și SGT fac parte din tulburările de dezvoltare ale sistemului nervos. Ele au o etiopatogenie complexă și eterogenă genetic, cu influența semnificativă a factorilor mediului ambiant. Multe aspecte ale mecanismelor fiziopatologice ale ticurilor și SGT încă nu sunt clarificate.

Un rol important în apariția ticurilor îl joacă circuitele cortico-striato-talamo-corticale (fronto-subcortice) [24, 61, 67, 80-84]. Prin metodele de evaluare neurofiziologică, studiile volumetrice și funcționale utilizând imageria prin rezonanță magnetică funcțională (fIRM), magnetoencefalografia, stimularea magnetică transcraniană, măsurarea metabolismului glucozei și fluxului de sânge etc., a fost demonstrat că ganglionii bazali sunt strâns conectați cu alte structuri cerebrale (nucleul pedunculo-pontin tegmental, habenula, coliculul superior, diferite regiuni corticale etc.) [67, 85, 86]. S-a demonstrat, că unele celule din striatum recepționează impulsurile de la ariile sensorimotorii și ariile de asociație ale neocortexului, reprezentând originea ambelor căi – circuitului direct și al celui indirect [67].

Anomaliile la nivelul circuitului cortico-striato-talamo-cortical, care pot provoca apariția ticurilor, includ afectarea ganglionilor bazali (ticurile secundare survenind în cazul leziunii vasculare, toxice, infecțioase etc., a acestora [28]), disfuncția căilor striatocorticale aferente și eferente, disfuncția altor regiuni ale creierului, care au conexiuni cu ganglionii bazali (de exemplu, a cerebelului [84, 86-89]) sau afectarea concomitentă a tuturor acestor structuri. Rezultatele unui studiu recent pledează pentru alterarea primară a ariilor prefrontale, talamusului și a putamenului, cu modificări ulterioare compensatorii în girusul cingulat [90]. Se consideră că dezinhibiția neuronilor excitatori talamici rezultă în hiperexcitabilitatea ariilor corticale motorii, cu producerea ticurilor. Aceasta are loc din cauza insuficienței mecanismelor de modulare a activității talamice și a supresiei mișcărilor nedorite din *pattern*-ul larg al celor posibile.

Înainte apariției ticurilor prin intermediul fIRM s-a detectat activarea ariei motorii suplimentare, cortexului motor primar ventral, cortexului sensorimotor primar și al operculului parietal bilateral [84, 90]. Posibil, aceste arii sunt implicate în generarea senzațiilor premonitorii, inclusiv a *urge*-ului, sau în pregătirea secvenței motorii de tic. În timpul apariției ticurilor, activitatea în aceste zone diminuează, cu activizarea ariei sensorimotorii, cerebelului, lobilor parietali superiori și a cortexului dorsal prefrontal stâng (ultimele două regiuni fiind active exclusiv la debutul ticurilor). A fost demonstrată și implicarea ariilor paralimbice (cortexul anterior cingulat și a insulei) și putamenului posterior [85].

Disfuncția cortexului frontal în SGT, inclusiv la nivelul neu-

gers: adenosine monophosphate, adenylate cyclase, and inositol [79].

*Anatomical and physiological aspects.* Tics and GTS are classified as disorders of the nervous system development. They have complex and genetically heterogeneous etiopathogenesis with an important influence of the environmental factors. Many aspects of the physiopathological mechanisms of tics are still not clarified.

Cortico-striato-thalamo-cortical (fronto-subcortical) circuits play a large role in the tics occurrence [24, 61, 67, 80-84]. Through the methods of neurophysiological evaluation, volumetric and functional studies using the functional magnetic resonance imagery (fMRI), magnetoencephalography, transcranial magnetic stimulation, measurement of the glucose metabolism and blood flow etc., it was proved that the basal ganglia are closely related with other cerebral structures (tegmental pedunculo-pontine nucleus, habenula, superior colliculus, different cortical regions, and others) [67, 85, 86]. It was proved that some cells of the striatum receive the impulses from the sensorimotor and associative areas of the neocortex being the origins of the both direct and indirect pathways [67].

The abnormalities at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry which can induce the tics include the lesions of the basal ganglia (the secondary tics can be caused by the vascular, toxic, infectious lesions [28]), dysfunction at the level of the striato-cortical afferences and efferences or at the level of other brain regions, which are connected with the basal ganglia (e.g. cerebellum [84, 86-89]) or the simultaneous lesion of all these structures. The results of a recent study advocate for the primary affection of the prefrontal areas, thalamus and putamen, with some consequent compensatory changes in the cingulate gyrus [90]. It is commonly thought that the disinhibition of the excitatory thalamic neurons induces the hyper excitability of the cortical motor area, resulting in tics. It takes place because of the failure of the mechanisms, which modulate the thalamic activity and suppress the non-desired movements from the large pattern of the possible ones.

The fMRI studies detected an activation of the motor supplementary area, of the motor primary ventral cortex, primary sensorimotor cortex and bilateral parietal operculum just before the tic occurrence [84, 90]. These areas are possibly involved in the generation of the premonitory sensations, including the urge, or in the preparation of the motor sequences of the tic. When the tic is performed, the activity in these zones decreases, while the sensorimotor area, cerebellum, superior parietal lobes, and left dorsal prefrontal cortex are activated. The last two regions are active exclusively at the tic's start. The implication of the paralimbic areas (anterior cingulate cortex and insula) and of the posterior putamen [85] was also proved.

The dysfunction of the frontal cortex in GTS including the frontal „mirror-neurons” and the overload of the prefrontal areas by the attempts to inhibit the tics with the „neglect” of other functions are considered the basis of the echophenomena accompanying tics (echopraxia and echolalia) [92].

A hypothesis has recently emerged that the generation of

ronilor frontali din sistemul de „oglindă” („mirror-neurons”) și suprasolicitarea ariilor prefrontale prin încercarea de a inhiba ticurile, cu „neglijarea” altor funcții, se consideră baza ecofenomenelor din cadrul ticurilor (ecopraxiei și a ecolaliei) [92].

În ultimul timp, a apărut ipoteza, că generarea ticurilor este determinată primar de către urge-ul premonitor, cu producerea ticurilor din cazul incapacității circuitului cortico-striato-talamo-cortical de a suprima răspunsul motor la acest urge [93, 94].

Au fost descrise alterarea grosimii și a organizării structurale a cortexului cerebral la persoanele cu SGT (majorarea dimensiunii ariei cortexului dorsal prefrontal și parieto-occipital [94] și alterarea microstructurală a ariei prefrontale [90], modificări structurale în cortexul frontal, anterior cingulat, insular, parietal și temporal [80, 96], precum și a structurilor subcorticale (substanței albe, ganglionilor bazali) [96-98], cerebelului [88], mezencefalului. Un rol foarte important îl are afectarea conexiunilor interemisferice la nivelul corpului calos [96, 99, 100]. Aceste date confirmă existența în SGT a anomaliilor de asociere și proiecție neuronală. Afectarea morfologiei cortexului la persoanele cu SGT ar putea fi explicată prin etiogeneza comună a substanței cenușii corticale și a ganglionilor bazali, cu posibilă insuficiență totală a interneuronilor inhibitori la aceste două nivele [80, 86, 101, 102].

Aprecierea potențialelor cerebrale asociate cu evenimente (l. engl. „*events-related brain potentials*”, ERPs), care variază în dependență de perceperea stimulului sau a proceselor cognitive, sugerează inhibiția neuronală deficientă și disfuncția modulării activării neuronale la persoanele cu SGT [111-113].

Urge-ul premonitor (sau „necesitatea premonitorie”) este unul din simptomele clinice caracteristice ticurilor și SGT, însă rolul și importanța lui nu sunt cunoscute [10, 11, 14]. Drept generatorul urge-ului premonitor sunt suspectate ariile corticale senzorii [86, 103, 108], motorii suplimentare, cortexul anterior cingulat, cortexul insular sau operculumul parietal [15, 77, 86, 102-105]. Aceste arii sunt implicate și în producerea urge-urilor fiziologice [106, 107]. Posibil, hiperactivitatea acestor arii este produsă de afectarea procesului de filtrare a influxului senzitiv (l. engl. „*gating*”) [107].

Persoanele cu ticuri și comorbidități asociate (TOC și THDA) prezintă alterarea structurală a componentelor sistemului limbic, implicat în geneza și modularea reacțiilor emoționale: subțierea cortexului cingulat anterior, reducerea volumului hipocampusului [80, 109], majorarea volumul amigdalei [107], diminuarea volumului nucleului caudat [109].

Încă nu se cunoaște precis, care din modificările anatomice la persoanele cu SGT cauzează ticuri (probabil, acestea sunt modificările ganglionilor bazali și ale cortexului prefrontal [90]), iar care sunt doar descoperiri incidentale. De asemenea, unele din variațiile organizării neurale în SGT sunt consecința adaptării cerebrale și încercării de a compensa ticurile.

Astfel, actualmente se presupune, că un rol primordial în neurobiologia ticurilor îl are disfuncția la nivelul circuitului cortico-striato-talamo-cortical, cu dezinhibiția sau hiperexcitația ariilor corticale implicate în generarea ticurilor, cu asocierea anomaliilor la nivelul neurotransmițătorilor, mai ales a dopaminei.

tics is determined by the premonitory urge with the tics being produced because of the failure of the cortico-striato-thalamocortical circuit to suppress the motor response to this urge [93, 94].

There were also described the abnormal thickness and structural organisation of the cerebral cortex in people with GTS (increased area of the dorsal prefrontal and parieto-occipital cortices [94] and microstructural disorganisation of the prefrontal [90], changes in frontal cortex, anterior cingulate gyrus, insular, parietal and temporal cortices [80, 96], as well as of the subcortical structures (white substance, basal ganglia) [96-98], cerebellum [88], and midbrain. The disturbance of the inter-hemispherical connections at the level of the callosal commissure has a strong impact [96, 99, 100]. These data confirm the existence of the neuronal association and projection troubles in GTS. The affected morphology of the cortex in people with GTS can be explained by the common etiogenesis of the cortical grey substance and of the basal ganglia with a possible local insufficiency of the inhibitory interneurons [80, 86, 101, 102].

The studies which included the recording of the „events-related brain potentials” (ERPs), which vary depending on the stimuli perception or on the cognitive processes, suggest deficient neuronal inhibition and disturbances of the modulation of the neuronal activation in GTS [111-113].

The premonitory urge is one of the clinical symptoms characterizing tics and GTS, but its role and importance are not yet known [10, 11, 14]. The sensory cortical and supplementary motor areas [86, 103, 108], the anterior cingulate cortex, the insular cortex, or the parietal operculum are believed to be generators of the premonitory urge [15, 77, 86, 102-105]. These areas are involved in the production of the physiological urge as well [106, 107]. It is possible that the hyperactivity of these areas is caused by the dysfunctional gating of the sensory input [107].

The patients with tics and comorbidities (OCD and ADHD) have the structural alteration of the components of the limbic system, participating in the genesis and modulation of the emotional reactions: thinning of the anterior cingulate cortex, decrease of the hippocampal volume [80, 109], increase of the volume of the amygdala [107], and decrease of the *nucleus caudatus* [109].

It is not yet known which of the anatomical changes in individuals with GTS cause tics (probably, these are mainly the modifications of the basal ganglia and prefrontal cortex [90]), and which ones are just the incidental discoveries. Moreover, some variations of the neural organisation in GTS are the consequences of the cerebral adaptation and of the attempts to suppress the tics.

Thus, at present it is considered that the dysfunction at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuitry, with a disinhibition or hyper excitation of the cortical areas involved in the tics generation, with the abnormalities at the level of neurotransmitters, especially dopamine, has a primary role in the neurobiology of tics.

## Discuții

SGT în timpul actual nu mai este considerat o maladie rară. Noțiunea de SGT este lărgită, incluzând cazurile ușoare de ticuri. În ultimele decenii ipoteza ce ține de etiologia ticurilor s-a deplasat din domeniul psihologiei și al psihiatriei în cel neurologic. Asocierea frecventă, dar nu obligatorie, a SGT cu simptomatologia psihiatrică de THDA, TOC, accesele de agresivitate, este determinată de cauze genetice comune și disfuncția aceluiași regiuni cerebrale și căi neuronale. Depresia este frecvent cauzată prin dificultatea de integrare în societate din cauza ticurilor și a comorbidităților asociate.

Datele multiplelor studii efectuate până acum sugerează existența modificărilor microstructurale corticale și subcorticale (circuitul cortico-talamo-striato-cortical) apărute pe parcursul dezvoltării creierului, cauzând manifestările clinice ale SGT. Un rol important în apariția ticurilor îl joacă disfuncția dopaminergică. Ticurile sunt, probabil, o expresie a eredității multigenice asociate cu influența unei combinații de factori ai mediului ambiant. În unele familii au fost depistate mutații genetice unice, care sunt cauza ticurilor, însă aceste gene sunt multiple, variate și nu sunt prezente la toate persoanele cu SGT. Rezultatele studiilor largi, desfășurate la moment, pot elucidă cauzele genetice și rolul factorilor mediului ambiant în SGT.

Fenomenele senzorii reprezintă o manifestare non-motorie a SGT, însă rolul lor în această afecțiune încă nu este clar. Ele sunt foarte răspândite printre pacienții cu ticuri, dar deseori nu sunt menționate de către aceștia în timpul discuției cu medicul.

În același timp, ticurile, mai ales cele tranzitorii, sunt văzute drept expresia unei variante de dezvoltare neuronală, care nu este neapărat patologică. Cauzele precise ale cronicizării ticurilor nu sunt cunoscute. Stresul majorează intensitatea ticurilor, însă nu este cauza primară a lor.

Deseori ticurile dispar de sine stătător, fără tratament, chiar și cele cronice. Spre vârsta de 18 ani, majoritatea persoanelor afectate deja nu mai au ticuri sau ticurile diminuează semnificativ. Este necesar de diferențiat ticurile primare de cele secundare (care sunt asociate, de obicei, cu alte semne neurologice patologice), de tulburarea de conversie, stereotipii etc., deoarece abordarea terapeutică a acestora va fi diferită.

Aplicarea în practică a criteriilor ce definesc SGT și a ghidurilor de diagnostic și tratament (de exemplu, ghidul european [2]) ușurează semnificativ managementul corect al ticurilor și diminuează problemele sociale, psihologice și fizice ale pacienților.

## Concluzii

În prezent, SGT este considerat parte componentă al unui spectru larg ce include afecțiunea de ticuri (tranzitorii și cronice), TOC și THDA. SGT este cauzat de o tulburare de dezvoltare a creierului (baza neurologică), iar partea psihiatrică a acestui sindrom este constituită de comorbiditățile prezente la majoritatea pacienților. SGT este determinat de asocierea factorilor genetici și ai mediului ambiant. Acest sindrom este datorat disfuncției la nivelul circuitelor cortico-striato-talamo-corticale, cu implicarea neuromediatorului dopamina.

## Discussions

Nowadays, GTS is no more considered a rare disease. The notion of GTS has widened and now includes the mild tics as well. In the last decades, the hypothesis about the tics' etiology moved from the domain of psychology and psychiatry to the neurological one. The frequent but not compulsory association of GTS with the psychiatric symptomatology of ADHD, OCD, or rage attacks is determined by the shared genetic causes and by the dysfunction of the same brain regions and neuronal pathways. Depression is often caused by the difficulties of the social integration because of tics or/and by the comorbidities.

The results of multiple studies suggest the presence of the microstructural changes at the cortical and subcortical level (cortico-thalamo-striato-cortical circuit) that appear during the brain development and cause the clinic of GTS. The primordial etiologic factor of tics is the dopaminergic dysfunction. The tics are likely an expression of the multigenic heredity coupled with an important environmental influence. In some families the genes' mutations causing tics were detected, but they are multiple, different and not found in all patients with GTS. The results of the large studies being currently conducted can elucidate the genetic causes and the role of the ambience in GTS.

The sensory phenomena are the non-motor manifestations of the GTS, but their role in this disorder is not clear yet. They are very common in patients with tic but frequently are not mentioned spontaneously by the patients during the discussion with the physician.

At the same time, the majority of tics, especially the provisional (transient) ones, are considered a variant of normal neuronal development. The precise causes of the tics' chronicization are not known. The stress increases the already existent tics but is not their primary cause.

Tics frequently disappear without any treatment on their own even the chronic ones. By the age of 18, the majority of the affected people are tic-free or have only very mild tics. It is necessary to differentiate the primary tics from the secondary tics (which usually are associated with other neurological pathological signs), from the conversion disorder, stereotypies, etc., because they need different treatment.

The practical use of the criteria defining GTS and the diagnostic and therapeutic guidelines (e.g., the European guideline [2]) significantly facilitates the right management of tics and decreases the social, psychological, and physical problems of the patients.

## Conclusions

At the present time GTS is seen as a part of a large spectrum that includes tic disorder (provisional and chronic), OCD and ADHD. GTS is a disorder of the brain development (this being its neurological basis), and its comorbidities constitute its psychiatric part. GTS is determined by the association of the genetic factors and the environmental ones. This syndrome is due to the dysfunction at the level of the cortico-striato-thalamo-cortical circuits with the implication of the neuromediator dopamine.

Cunoașterea etiologiei și patogeniei SGT și a ticurilor este importantă pentru abordarea terapeutică adecvată a acestora.

### Abrevieri

DSM-5 – Manualul Diagnostic și Statistic, ediția a V-a (l. engl. *Diagnostic and Statistic Manual Text Revision, fifth edition*); fIRM – imageria prin rezonanță magnetică funcțională; GABA – acidul gamma-amino-butiric; L-DOPA – levodopa; SGT – sindromul Gilles de la Tourette; NLGN4 – gena neurologinei 4; SNC – sistemul nervos central; THDA - tulburare hiperkinetică de deficit de atenție; TOC – tulburare obsesiv-compulsivă a personalității.

### Declarația de conflict de interese:

Valeria Sajin a beneficiat, în anul 2013, de burse pentru cercetare în domeniul sindromului Gilles de la Tourette de la Societatea Europeană pentru Studiul Sindromului Tourette (l. engl. *European Society for the Study of Tourette Syndrome*) și de la Federația Europeană a Societăților de Neurologie (l. engl. *European Federation of Neurological Societies*).

Ion Moldovanu: nimic de declarat. Stela Odobescu: nimic de declarat. Nadejda Coțofan: nimic de declarat. Lilia Rotaru: nimic de declarat.

### Contribuția autorilor:

VS a propus conceptul și designul manuscrisului, a efectuat selecția literaturii și a contribuit la elaborarea și redactarea textului manuscrisului. SO, IM, NC și LR au contribuit la elaborarea manuscrisului și redactarea lui. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii.

### Referințe / references

1. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine. „PubMed.gov”. Disponibil la adresa: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed]. Accesat pe: 22.08.2014
2. Cath, D., Hedderly T, Ludolph A., Stern J, Murphy T, Hartmann A., Czernacki V., Robertson M., Martino D., Munchau A., Rizzo R., and ESSTS Guidelines Group. 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 20(4): 155-71. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445723
3. Freeman, R., Zinner S., Muller-Vahl K. *et al.* Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 2009; 51(3): 218-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19183216
4. Jankovic J., Gelineau-Kattner R., Davidson A. Tourette's syndrome in adults. *Mov Disord*, 2010; 25(13): 2171-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690167
5. Chee, K., Sachdev P. A controlled study of sensory tics in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder using a structured interview. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 62(2): 188-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9048721
6. Itard, J. Study of several involuntary functions of the apparatus of movement, gripping, and voice. 1825. *Hist Psychiatry*, 2006; 17(67 Pt 3): 339-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375450
7. Rickards H., Woolf A. Cavanna A. Trousseau's disease: a description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before. 1885. *Mov Disord*, 2010; 25(14): 2285-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20672342
8. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statis-

The extensive knowledge of the etiology and pathogenesis of GTS and tics is essential for an adequate therapeutic approach.

### Abbreviations

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual Text Revision, 5<sup>th</sup> edition; fMRI – functional magnetic resonance imaging; GABA – gamma-aminobutyric acid; L-DOPA – levodopa; GTS – Gilles de la Tourette syndrome; NLGN4 – the gene of the neurologine 4; CNS – central nervous system; ADHD – attention deficit/hyperactivity disorder; OCD – obsessive-compulsive disorder.

### Declaration of conflicting interests:

In 2013, Valeria Sajin received the scholarships for the research in Gilles de la Tourette syndrome's domain from the European Society for the Study of Tourette Syndrome (COST Action BM0905) and from the European Federation of Neurological Societies. Ion Moldovanu: nothing to declare. Stela Odobescu: nothing to declare. Nadejda Cotofan: nothing to declare. Lilia Rotaru: nothing to declare.

### Authors' contribution:

VS proposed the concept and design of the present manuscript, performed the selection of the literature and contributed to the drafting of the text. SO, IM, NC and LR contributed to the drafting and editing of the manuscript. The final manuscript was read and approved by all the authors.

9. tical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. http://www.cdc.gov/ncbddd/tourette/diagnosis.html
9. Bliss J. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 1980; 37(12): 1343-7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6934713
10. Leckman, J., Walker D., Cohen D. Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 1993; 150(1): 98-102. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417589
11. Kane M. Premonitory urges as „attentional tics” in Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1994; 33(6): 805-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083137
12. Kwak C., Dat Vuong K., Jankovic J. Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Mov Disord*, 2003; 18(12): 1530-3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673893
13. Prado H., Rosario M., Lee J., Hounie A., Shavitt R., Miguel E. Sensory phenomena in obsessive-compulsive disorder and tic disorders: a review of the literature. *CNS Spectr*, 2008; 13(5): 425-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496480
14. Steinberg T., Shmuel Baruch S., Harush A., Dar R., Woods D., Piacentini J., Apter A. Tic disorders and the premonitory urge. *J Neural Transm*, 2010; 117(2): 277-84. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20033236
15. Jackson S., Parkinson A., Kim S., Schuermann M., Eickhoff S. On the functional anatomy of the urge-for-action. *Cogn Neurosci*, 2011; 2(3-4): 227-243. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22804795

16. Centers for Disease, Control, and Prevention. Prevalence of Diagnosed Tourette Syndrome in Persons Aged 6-17 Years, United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009; 58 (21): 581-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498335>
17. Robertson M. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*, 2008; 65(5): 461-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940377>
18. Robertson M., Eapen V., Cavanna A. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res*, 2009; 67(6): 475-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913651>
19. Jankovic, J., Fahn S. The phenomenology of tics. *Mov Disord*, 1986; 1(1): 17-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332803>
20. Leckman J., Zhang H., Vitale A., Lahnin F., Lynch K., Bondi C., Kim Y., Peterson B. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, 1998; 102(1, pt. 1): 14-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651407>
21. Knight T., Steeves T., Day L., Lowerison M., Jette N., Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*, 2012; 47(2): 77-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759682>
22. Scharf J., Miller L., Mathews C., Ben-Shlomo Y. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based. A longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012; 51(2): 192-201 e5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22265365>
23. Coffey B., Biederman J., Geller J., Spencer T., Park K., Shapiro S., Garfield S. The course of Tourette's disorder: a literature review. *Harv Rev Psychiatry*, 2000; 8(4): 192-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11038344>
24. Singer H. Tourette's syndrome: from behaviour to biology. *Lancet Neurol*, 2005; 4(3):v149-59. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15721825>
25. Bloch M., Peterson B., Scahill L., Otko J., Katsoyich L., Zhang H., Leckman J.. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160(1): 65-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16389213>
26. Hassan N., Cavanna A. The prognosis of Tourette syndrome: implications for clinical practice. *Funct Neurol*, 2012; 27(1): 23-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687163>
27. World Health Organization. (1993). ICD-10, the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization. <http://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F90-F98/F95-F95.2>
28. Mejia N., Jankovic J. Secondary tics and tourettism. *Rev Bras Psiquiatr*, 2005; 27(1): 11-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867978>
29. Jankovic, J., Kurlan R. Tourette syndrome: evolving concepts. *Mov Disord*, 2011; 26(6): 1149-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484868>
30. Leckman J., Pauls D., Zhang H. *et al.*, and Genetics Tourette Syndrome Association International Consortium. Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003; 116B(1): 60-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497616>
31. Burd L., Freeman R., Klug M., Kerbeshian J. Tourette Syndrome and learning disabilities. *BMC Pediatr*, 2005; 5: 34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16137334>
32. Cavanna A. Termine C. Tourette syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 2007; 724: 375-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411257>
33. Kurlan R., Como P, Miller B., Palumbo D., Deeley C., Andresen E., Eapen S., McDermott M. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*, 2012; 59 (3): 414-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177376>
34. Roessner V., Becker A., Banaschewski T., Freeman R., Rothenberger A. and Consortium Tourette Syndrome International Database. Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome – impact of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 16(Suppl. 1): 24-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665280>
35. Grados M., Mathews C. and Genetics Tourette Syndrome Association International Consortium for. 2008. Latent class analysis of Gilles de la Tourette syndrome using comorbidities: clinical and genetic implications. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(3): 219-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18359008>
36. Comings D., Comings B. A controlled family history study of Tourette's syndrome, I: Attention-deficit hyperactivity disorder and learning disorders. *J Clin Psychiatry*, 1990; 51(7): 275-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2365665>
37. Pauls D., Raymond C., Stevenson J., Leckman J. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 2001; 48(1): 154-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1985456>
38. Grados M. The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010; 49 (8): 810-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643314>
39. Mathews C., Grados M. Familiality of Tourette syndrome, obsessive-compulsive disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder: heritability analysis in a large sib-pair sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011; 50(1): 46-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156269>
40. Murphy T., Muter V. Risk factors for comorbidity in ADHD and GTS: looking beyond a single-deficit model. *Appl Neuropsychol Child*, 2012; 1(2): 129-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23428300>
41. Budman C., Rockmore L, Stokes J., Sossin M. Clinical phenomenology of epiTOCic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 2003; 55(1): 59-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12842232>
42. Chen K., Budman C., Diego Herrera L., Witkin J., Weiss N., Lowe T., Freimer N., Reus V., Mathews C. Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in Tourette syndrome. *Psychiatry Res*, 2013; 205(3): 269-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040794>
43. Mol Debes N. Co-morbid disorders in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27(1):7-14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187139>
44. Robertson M., Trimble M., Lees A. Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome: a clinical study and review of the literature. *Psychol Med*, 1989; 19(3): 611-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678199>
45. Mathews C., Waller J., Glidden D. *et al.* Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004; 75(8): 1149-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258218>
46. Clarke R., Lee S., Eapen V. Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Transl Psychiatry*, 2012; 2: e158. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15258218>
47. Ghosh D., Rajan P., Das D., Datta P., Rothner A., Erenberg G. Sleep disorders in children with tourette syndrome. *Pediatr Neurol*, 2014; 51 (1): 31-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24938137>
48. Castellán Baldan L., Williams K., Gallezot J. *et al.* Histidine decarboxylase deficiency causes tourette syndrome: parallel findings in humans and mice. *Neuron*, 2014; 81(1): 77-90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411733>
49. Paschou P. The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome.

- Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1026-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23333760>
50. Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z. *et al.* T. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Mol Psychiatry*, 2012; 17(7): 665-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22083730>
  51. Paschou P, Fernandez T, Sharp F, Heiman G, Hoekstra P. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 155-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295621>
  52. Dietrich A, Fernandez T, King R, State M, Tischfield J, Hoekstra P, Heiman G. and Genetics Collaborative Group „The Tourette International Collaborative Genetics (TIC Genetics) study, finding the genes causing Tourette syndrome: objectives and methods.” *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24771252>
  53. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. *Am J Hum Genet*, 1999; 65(5): 1428-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10521310>
  54. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Pauls D, Leckman J. A family study of Tourette syndrome in Japan. *Am J Med Genet*, 2001; 105(5): 414-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449392>
  55. McMahon W, Carter A, Fredine N, Pauls D. Children at familial risk for Tourette's disorder: child and parent diagnoses. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2003; 121B (1): 105-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898584>
  56. Davis L, Yu D, Keenan C. *et al.* Partitioning the heritability of Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder reveals differences in genetic architecture. *PLoS Genet* 9, 2013; no. 10: e1003864. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24204291>
  57. Hoekstra P, Dietrich A, Edwards M, Elamin I, Martino D. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1040-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092654>
  58. Chao T, Hu J, Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014; 14: 53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24479407>
  59. Mathews C, Scharf J, Miller L, Macdonald-Wallis C, Lawlor D, Ben-Shlomo Y. Association between pre- and perinatal exposures and Tourette syndrome or chronic tic disorder in the Alspac cohort. *Br J Psychiatry*, 2014; 204 (1): 40-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262815>
  60. Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res*, 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24845720>
  61. Felling R, Singer H. Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci*, 2011; 31 (35): 12387-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880899>
  62. Weidinger E, Krause D, Wildenauer A, Meyer S, Gruber R, Schwarz M, Muller N. Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry*, 2014; 1-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24910103>
  63. EMTICS, represented by: University Medical Center Groningen, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Academisch Ziekenhuis Groningen, Dr. Hoekstra P, „EMTICS. European Multicentre Tics Study”. [<http://www.emtics.eu/>]. Accessed on: 22.08.2014.
  64. Buse J, Schoenefeld K, Munchau A, Roessner V. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013; 37(6): 1069-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085211>
  65. Heinz A, Knable M, Wolf S, Jones D, Gorey J, Hyde T, Weinberger D. Tourette's syndrome: [I-123]beta-CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurology*, 2013; 51(4): 1069-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9781531>
  66. Singer H, Szymanski S, Giuliano J, Yokoi F, Dogan A, Brasic J, Zhou Y, Grace A, Wong D. Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *Am J Psychiatry*, 2002; 159(8): 1329-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153825>
  67. Singer H, Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev*, 2003; 25(Suppl 1): S70-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14980376>
  68. Segura B, Strafella A. Functional imaging of dopaminergic neurotransmission in Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 73-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295618>
  69. Denys D, de Vries F, Cath D. *et al.* Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013; 23(11): 1423-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23876376>
  70. Lerner A, Bagic A, Simmons J. *et al.* Widespread abnormality of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome. *Brain*, 2012; 135(Pt 6): 1926-36. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22577221>
  71. Di Cristo G, Pizzorusso T, Cancedda L, Sernagor E. GABAergic circuit development and its implication for CNS disorders. *Neural Plast*, 2012; no. 2011: 623-705.
  72. Pallotto M, Deprez F. Regulation of adult neurogenesis by GABAergic transmission: signaling beyond GABAA-receptors. *Front Cell Neurosci*, 2014; 8:166. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999317>
  73. Anderson G, Pollak E, Chatterjee D, Leckman J, Riddle M, Cohen D. Brain monoamines and amino acids in Gilles de la Tourette's syndrome: a preliminary study of subcortical regions. *Arch Gen Psychiatry*, 2012; 49 (7): 584-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378261>
  74. Udvardi P, Nespole E, Rizzo F, Hengerer B, Ludolph A. Nondopaminergic neurotransmission in the pathophysiology of Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 95-130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295619>
  75. Weeks R, Lees A, Brooks D. Tourette's syndrome and the opioid system. *Lancet*, 1994; 343 (8905): 1107-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909135>
  76. Curtis A, Clarke C, Rickards H. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; (4): CD006565. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821373>
  77. Leckman J, Bloch M, Smith M, Larabi D, Hampson M. Neurobiological substrates of Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010; 20(4): 237-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20807062>
  78. Kataoka Y, Kalanithi P, Grantz H, Schwartz M, Saper H, Leckman J, Vaccarino F. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*, 2010; 518(3): 277-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941350>
  79. Singer H, Dickson J, Martinie D, Levine M. Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci*, 1995; 128(1): 78-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7722537>
  80. Worbe Y, Gerardin E, Hartmann A. *et al.* Distinct structural changes underpin clinical phenotypes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2010; 133(Pt 12): 3649-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959309>
  81. Worbe Y, Sgambato-Faure V, Epinat J, Chaigneau M, Tande D, Francois C, Feger J, Tremblay L. Towards a primate model of Gil-



- les de la Tourette syndrome: anatomo-behavioural correlation of disorders induced by striatal dysfunction. *Cortex*, 2013; 49(4): 1126-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040317>
82. Cummings J. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 1993; 50 (8): 873-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8352676>
  83. Worbe Y, Malherbe C., Hartmann A. *et al.* Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2012; 135(Pt 6):1937-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434213>
  84. Neuner I, Schneider F, Shah N. Functional neuroanatomy of tics. *Int Rev Neurobiol*, 2013; 112: 35-71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24295617>
  85. Neuner I, Werner C., Arrubla J., Stocker T, Ehlen C., Wegener H., Schneider F, Shah N. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients. *Front Hum Neurosci*, 2014; 8: 362 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904391>
  86. Bohlhalter S., Goldfine A., Matteson S., Garraux G., Hanakawa T., Kan-saku K., Wurzman R., Hallett M. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*, 2006; 129(Pt 8): 2029-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520330>
  87. Lerner A., Bagic A., Boudreau E. *et al.* Neuroimaging of neuronal circuits involved in tic generation in patients with Tourette syndrome. *Neurology*, 2007; 68(23): 1979-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17548547>
  88. Tobe R., Bansal R., Xu D., Hao X., Liu J., Sanchez J., Peterson B. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*, 2010; 67(4): 479-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20437583>
  89. Pourfar M., Feigin A., Tang C. *et al.* Abnormal metabolic brain networks in Tourette syndrome. *Neurology*, 2011; 76 (11): 944-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307354>
  90. Muller-Vahl K., Grosskreutz J., Prell T., Kaufmann J., Bodammer N., Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*, 2014; 15:6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24397347>
  91. Franzkowiak S., Pollok B., Biermann-Ruben K. *et al.* Motor-cortical interaction in Gilles de la Tourette syndrome. *PLoS One*, 2012; 7 (1): e27850. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238571>
  92. Ganos C., Ogrzal T., Schnitzler A., Munchau A. The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2012; 27(10): 1222-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807284>
  93. Mink J. Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamo-cortical outputs. *Adv Neurol*, 2006; 99: 89-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536354>
  94. Wang Z., Maia T, Marsh R., Colibazzi T, Gerber A., Peterson B. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 2011; 168(12): 1326-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21955933>
  95. Peterson B., Staib L., Scahill L. *et al.* Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58(5): 427-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343521>
  96. Thomalla G., Siebner H., Jonas M. *et al.* Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, 2009; 132(Pt 3): 765-77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136548>
  97. Draganski B., Martino D., Cavanna A., Hutton C., Orth M., Robertson M., Critchley H., Frackowiak R. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain*, 2010; 133(Pt 12): 3661-75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21071387>
  98. Peterson B., Choi H., Hao X. *et al.* Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64(11): 1281-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984397>
  99. Baumer T., Thomalla G., Kroeger J. *et al.* Interhemispheric motor networks are abnormal in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2010; 25 (16): 2828-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960481>
  100. Plessen K., Gruner R., Lundervold A. *et al.* Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 2006; 47(10): 1013-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073980>
  101. Wonders C., Anderson S. The origin and specification of cortical interneurons. *Nat Rev Neurosci*, 2006; 7(9): 687-96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883309>
  102. Orth M., Rothwell J. Motor cortex excitability and comorbidity in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009; 80 (1): 29-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931001>
  103. Munchau A., Thomalla G., Roessner V. [Somatosensory phenomena and the role of sensorimotor circuits in Gilles de la Tourette syndrome]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2011; 39(3): 161-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21563107>
  104. Lerner A., Bagic A., Hanakawa T. *et al.* Involvement of insula and cingulate cortices in control and suppression of natural urges. *Cereb Cortex*, 2009; 19(1): 218-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18469316>
  105. Rajagopal S., Cavanna A. Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27(1): 65-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187151>
  106. Mazzone S., McGovern A., Yang S., Woo A., Phipps S., Ando A., Leech J. Farrell M. Sensorimotor circuitry involved in the higher brain control of coughing. *Cough*, 2013; 9(1): 7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23497672>
  107. Davenport P., Vovk A. Cortical and subcortical central neural pathways in respiratory sensations. *Respir Physiol Neurobiol*, 2009; 167 (1): 72-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18977463>
  108. Orth M., Munchau A. Transcranial magnetic stimulation studies of sensorimotor networks in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 2013; 27 (1): 57-64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23187144>
  109. Peterson B., Choi H., Hao X. *et al.* Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 2007; 64(11): 1281-91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984397>
  110. Plessen K., Royal J., Peterson B. Neuroimaging of tic disorders with co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2007; 16(Suppl 1): 60-70. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17665284>
  111. van Woerkom T., Roos R., van Dijk J. Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand*, 1997; 90(2): 116-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7801737>
  112. Johannes S., Wieringa B., Mantey M. *et al.* Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand*, 2001; 104 (1): 36-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11442441>
  113. Franzkowiak S., Pollok B., Biermann-Ruben K., Sudmeyer M., Paszek J., Jonas M., Thomalla G., Baumer T., Orth M., Munchau A., Schnitzler A. Altered pattern of motor cortical activation-inhibition during voluntary movements in Tourette syndrome. *Mov Disord*, 2011; 25(12): 1960-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669250>

## Evaluarea comparativă a fezabilității chestionarelor de screening preoperatoriu al pacienților cu apnee obstructivă de somn. Revistă sistematizată de literatură

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

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### Autor corespondent:

Tatiana Ambrosii, doctorand

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, MD-2004, Republica Moldova  
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

## Comparative evaluation of the feasibility of preoperative screening questionnaires in patients with obstructive sleep apnea. Systematic review of the literature

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

<sup>1</sup>„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy from Republic of Moldova

### Corresponding author:

Tatiana Ambrosii, PhD fellow

First chair of anesthesiology and reanimatology „Valeriu Ghereg”  
„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
e-mail: tatiana.ambrosie@gmail.com

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

Screening-ul pacienților cu apnee obstructivă de somn (AOS), bazat pe chestionare de evaluare standardizate, este din ce în ce mai frecvent utilizat în medicina internă. Nu a fost, deocamdată, estimat rolul chestionarelor de screening al pacienților cu AOS pentru perioada perioperatorie și corelarea scorului lor cu rata complicațiilor postoperatorii.

### Ipoteza de cercetare

Chestionarele de screening al pacienților cu AOS au o utilitate și o capacitate de predicție a complicațiilor postoperatorii variabilă, datorate parametrilor diferiți, din care acestea sunt constituite.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Articolul evaluează datele recente, raportate în literatură, care descriu utilitatea aplicării chestionarelor de screening al pacienților cu AOS pentru perioada perioperatorii.

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

Screening patients with obstructive sleep apnea (OSA), based on evaluation with standardized questionnaires, it is becoming more commonly used in internal medicine. Not yet estimated is the role of screening questionnaires for patients with an OSA score in perioperative period and their correlation with the rate of postoperative complications.

### Research hypothesis

Screening questionnaires for patients with OSA have a utility and variable predictive capacity of the postoperative complications, due to different parameters of which they are composed.

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

Article evaluates recent data reported in the literature, describing the usefulness of application of the screening questionnaires at patients with OSA in perioperative period.

### Rezumat

**Introducere.** Apneea obstructivă de somn (AOS) este cea mai frecventă tulburare a respirației, asociată somnului, cu o prevalență crescândă în întreaga lume din cauza răspândirii obezității în populația umană și creșterii speranței ei de viață. Pentru identificarea precoce a persoanelor cu AOS, au fost elaborate o serie de chestionare specializate de screening, care

### Abstract

**Introduction.** Obstructive sleep apnea (OSA) is an extremely common sleep related breathing disorder, and its prevalence has been increasing throughout the world because of obesity and increasing age of the general population. For early identification of people with OSA, were developed many specialized screening questionnaires that include various pa-

includ diverși parametri. Utilitatea aplicării acestor chestionare în evaluarea preoperatorie a pacientului și estimarea rolului lor predictiv pentru complicațiile postoperatorii rămâne a fi stabilită.

**Material și metode.** Au fost analizate publicațiile anilor 2001-2014 din baza de date *PubMed*, selectate prin cuvintele-cheie: apnee obstructivă de somn, *screening* perioperatoriu, complicații postoperatorii, cu aplicarea unor criterii de includere și excludere. Datele obținute au fost, apoi, sistematizate și analizate.

**Rezultate.** Doar 14 articole au îndeplinit toate criteriile de includere stabilite. În acestea, AOS a fost identificată prin polisomnografie, oximetrie nocturnă și o serie de chestionare de *screening*: Berlin, ASA-checklist, STOP, STOP-BANG, Flemon, Mailin. S-a determinat că la pacienții cu AOS, spectrul complicațiilor postoperatorii este amplu, cu afectarea tuturor sistemelor de organe și cu o prevalență medie de 19,3% (extreme raportate: 1,9%-57%).

**Concluzii.** Pentru chestionarele de *screening*, s-a constatat o capacitate variabilă de identificare a AOS și de predicție a complicațiilor postoperatorii semnificativ diferită, ceea ce impune căutarea unor noi parametri specifici de evaluare și prognozare în cadrul evaluării preoperatorii și conduitei perioperatorii a pacientului cu AOS.

**Cuvinte cheie:** apnee obstructivă de somn, complicații postoperatorii, *screening* preoperatoriu.

## Introducere

Apneea obstructivă de somn (AOS) se caracterizează prin episoade recurente și intermitente de obstrucție completă sau parțială a căilor respiratorii superioare în timpul somnului. AOS s-a dovedit a fi asociată cu diverse consecințe asupra sănătății, inclusiv rată crescută de accidente auto [1, 2], hipertensiune arterială [3], diabet zaharat [4], insuficiență cardiacă congestivă [5], accidente vasculare cerebrale [6, 7] și mortalitate crescută [8, 9].

Recent, unele studii au demonstrat că pacienții cu AOS, beneficiari de intervenții chirurgicale, au avut un risc crescut de complicații și incidente perioperatorii, notamente – intubare dificilă, hipoxemie, pneumonie, infarct de miocard, tromboembolie pulmonară, atelectazie, aritmii cardiace, criză hipertensivă și internare neprevăzută în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI).

Majoritatea pacienților cu AOS nu sunt diagnosticați la internare și intră în categoria de risc sporit pentru complicații perioperatorii. Pentru realizarea intervenției chirurgicale, pacienții beneficiază de asistență anestezică monitorizată (sedare), de diverse tehnici de anestezie generală și loco-regională și de numeroase metode de analgezie postoperatorie. După cum a fost demonstrat la pacienții cu AOS, anestezicele și analgezicele opioide produc colaps faringian, reduc răspunsul ventilator la hipercapnie și hipoxemie, agravează episoadele de apnee de somn în perioada perioperatorie [10-15]. Prin urmare, devine foarte importantă identificarea precoce a riscului producerii AOS încă din momentul evaluării preoperatorii

rameters. The usefulness of applying these questionnaires in the preoperative evaluation of the patient and estimate of their predictive role for postoperative complications remains to be determined.

**Materials and methods.** Were analyzed publications from 2001-2014 years in PubMed database selected by keywords: obstructive sleep apnea, perioperative screening, postoperative complications, with applying inclusion and exclusion criteria. The database was then analyzed.

**Results.** Only 14 articles met all established inclusion criteria. In these, the OSA has been identified by polysomnography, nocturnal oximetry and screening with a series of questionnaires: Berlin, ASA-checklist, STOP, STOP-BANG, Flemon, Mailin. It was determined that in patients with OSA, postoperative complications spectrum is amply, affecting all organ systems, with an average prevalence of 19.3% (reported extreme: 1.9% to 57%).

**Conclusions.** For screening questionnaires, it was found a variable capacity of OSA identification and significantly different prediction capacity of postoperative complications, which requires the search for new parameters of evaluation and prognosis in the preoperative evaluation and postoperative care of the patient with OSA.

**Key words:** obstructive sleep apnea, postoperative complications, preoperative screening.

## Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent and intermittent episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep. OSA has been shown to be associated with various health-related consequences, including increased rate of motor vehicle accidents [1, 2], hypertension [3], diabetes mellitus [4], congestive heart failure [5], stroke [6, 7] and all-cause mortality [8, 9].

Recently, numerous studies have demonstrated that surgical patients with OSA are at increased risk of perioperative incidents and complications, noted – difficult intubation, hypoxemia, pneumonia, myocardial infarction, thromboembolism, pulmonary atelectasis, cardiac arrhythmias, hypertensive crisis and unanticipated admission to Intensive Care Unit (ICU).

The majority of patients with OSA is undiagnosed upon admission and is at the category of high risk for perioperative complications. To achieve surgery, patients have been monitored with anesthesia care (sedation), various techniques of loco-regional and general anesthesia and many ways of postoperative analgesia. As has been shown in patients with OSA, anesthetics and opioid analgesics produce pharyngeal collapse, reduced response to hypercapnia and hypoxemia fan, worsen sleep apnea episodes in the perioperative period [10-15]. Therefore, it becomes important to identify early risk of OSA production ever since preoperative assessment of the patient, to take timely preventive measures for perioperative complications.

According to Young T. *et al.* (2010), the prevalence of OSA

a pacientului, pentru a lua din timp măsuri preventive pentru complicațiile perioperatorii.

Conform datelor lui Young T. și coaut. (2010), prevalența în populație a AOS este de 9% la femei și de 24% la bărbați [16]. Pentru contingentul chirurgical de pacienți, prevalența raportată este foarte variabilă, cuprinsă între 24% și 80% [17, 18, 19].

Sforăitul este simptomul primar, cu o sensibilitate diagnostică apropiată de 100%, însă, luat în mod izolat, posedă o specificitate și o valoare predictivă pozitivă redusă. Pentru a crește specificitatea diagnosticului de AOS, au fost elaborate o serie de chestionare de *screening*, dintre care trei au fost validate pentru utilizare perioperatorie: chestionarul Berlin, ASA-checklist și STOP-BANG. Totuși, utilitatea lor diagnostică în perioada perioperatorie, precum și capacitatea lor predictivă pentru complicațiile postoperatorii rămâne, deocamdată, în mod controversat raportată în literatură.

Din aceste motive, scopul studiului a fost de a preciza prevalența AOS, identificate cu ajutorul testelor-*screening* la pacienții beneficiari de intervenții chirurgicale programate și de a evalua gradul de asociere a AOS cu complicațiile postoperatorii înregistrate.

### Material și metode

În motorul de căutare a bazei de date PubMed, au fost introduse următoarele cuvinte cheie (în limba engleză): apnee obstructivă de somn, screening preoperatoriu, complicații postoperatorii. Drept filtre de selecție au fost aplicate: perioada anilor 2001-2014, articole de limbă engleză de tip meta-analiză, reviste sistematizate de literatură, articole originale și articole de cercetare. Bibliografia articolelor selectate a fost, de asemenea, studiată, cu intenția de a găsi alte articole relevante scopului propus. Din lista de publicații, generată de motorul de căutare, au fost excluse publicațiile ce abordează tratamentul AOS și cele care au avut un număr raportat mai mic de 100 de pacienți. De asemenea, au fost excluse publicațiile de tip sinteză de literatură, cele care au abordat AOS la copii, cele efectuate pe pacienții care au beneficiat de intervenții bariatrice. Un alt grup de publicații excluse din analiză au fost cele care nu au menționat tipul de chirurgie sau complicațiile postoperatorii și cele care nu au fost accesibile pentru vizualizare în versiune completă.

Din articolele rămase pentru analiza definitivă, au fost selectați următorii parametri: primul autor, tipul de studiu, numărul de pacienți în lot, modul de diagnostic și prevalența AOS, tipul intervenției chirurgicale, complicațiile postoperatorii înregistrate.

Rezultatele sunt prezentate sub formă de cifre absolute și relative. În studiu nu au fost aplicate teste statistice.

### Rezultate

Conform cuvintelor-cheie și a filtrelor bifate în motorul de căutare al bazei de date PubMed, au fost prezentate 305 de publicații, dintre care, în urma trierii, 291 au fost rejectate. Analizei finale au fost supuse 14 publicații, care au îndeplinit toate criteriile de includere menționate.

in the population is 9% in women and 24% in men [16]. For surgical patients' contingent, reported prevalence is highly variable, ranging from 24-80% [17, 18, 19].

Snoring is the primary symptom, with a diagnostic sensitivity close to 100%, however, taken in isolation, has a specificity and positive predictive value reduced. To increase the specificity of OSA diagnosis were developed a series of screening questionnaires, three of which have been validated for perioperative use: Berlin questionnaire, STOP-BANG and ASA checklist. However, their diagnostic usefulness in the perioperative period, and their predictive ability of postoperative complications remains yet, controversially reported in the literature.

For these reasons, the purpose of the study was to clarify the prevalence of OSA, identified by test-screening at the patients beneficiary for elective surgery and to assess the recorded degree of association between OSA with postoperative complications.

### Material and methods

In the search engine PubMed database the following keywords (in English) were used: obstructive sleep apnea, preoperative screening and postoperative complications. As selection filters have been applied: the period of 2001-2014, English language articles type meta-analysis, systematic reviews of the literature, original and research articles. Bibliography of selected articles was also studied with the intention to find other relevant articles for intended purpose. From the list of publications generated by the search engine were excluded publications addressing the treatment of OSA and those that have reported lower numbers of patients than 100. Also excluded were synthesized literature type publications that addressed the OSA in children, those performed on patients who received bariatric surgeons. Another group of publications excluded from the analysis were those that did not mention the type of surgery or postoperative complications and those that were not available to view in the full version.

From the remaining articles for final analysis the following parameters were selected: first author, type of study, the number of patients in batch, mode of OSA diagnosis and prevalence of OSA, type of surgery, recorded postoperative complications.

Results are presented as absolute and relative numbers. In the study statistical tests have not been applied.

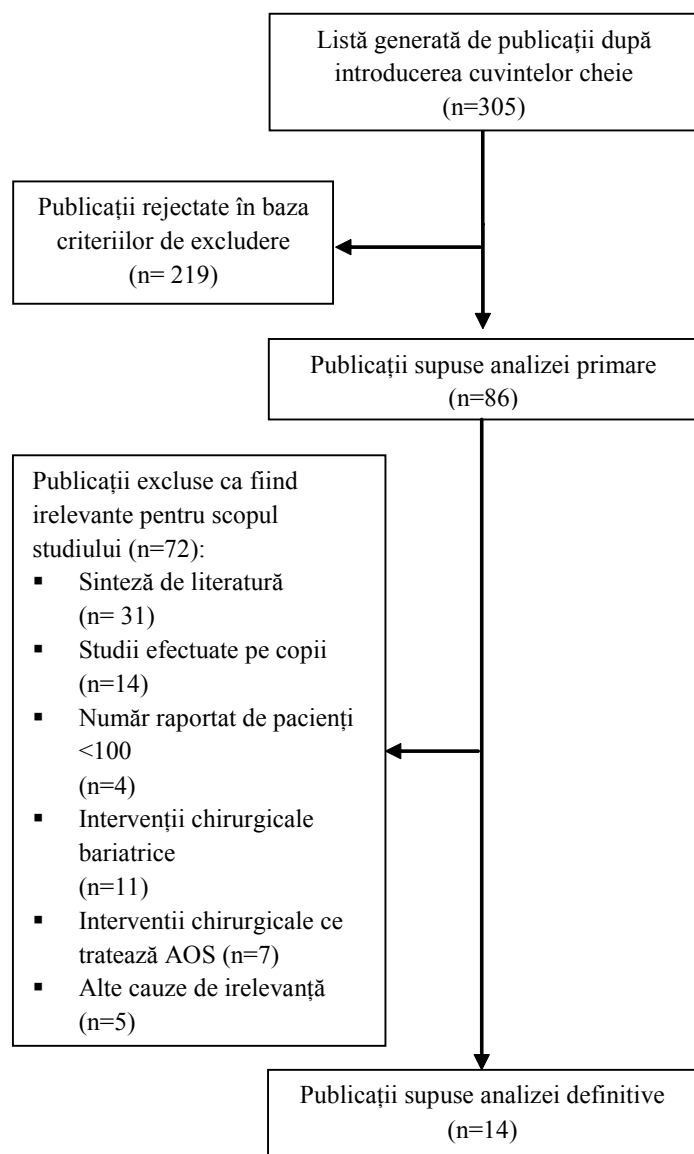
### Results

According to the keywords and filters checked in the search engine PubMed database there were 305 publications, of which, after sorting, 291 were rejected. Final analyses were subjected 14 publications that met all inclusion criteria specified.

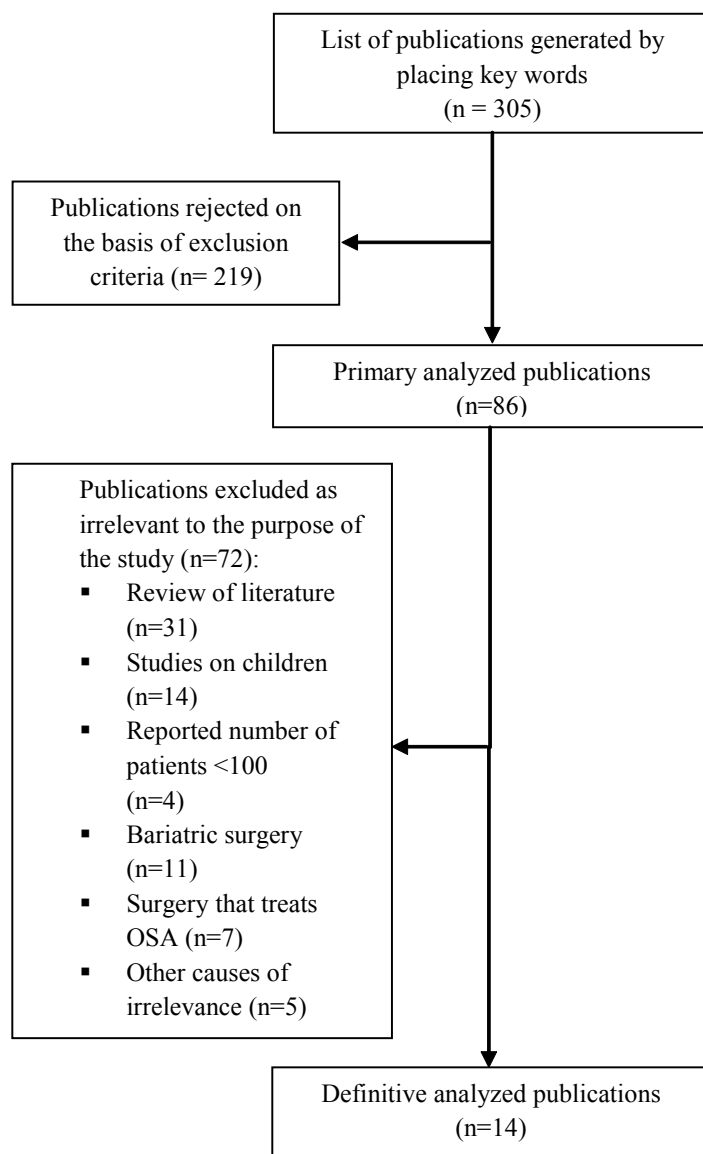
In Fig. 1 is presented the flow diagram of publications selection for the final analysis.

The registered parameters in the analyzed publications are shown in the Table 1.

There were recorded postoperative complications, men-



**Fig. 1** Diagrama de flux a selectării publicațiilor



**Fig. 1** Flow diagram of selecting publications

În figura 1 este prezentată diagrama de flux a selectării publicațiilor pentru analiza finală.

Parametrii înregistrați din publicațiile analizate sunt prezentate în Tabelul 1.

Au fost înregistrate complicațiile postoperatorii, menționate în articole, iar după caz – și prevalența lor (Tabelul 2), cu constatarea faptului că spectrul lor este deosebit de larg și implică toate sistemele de organe, în special cel cardiovascular și respirator. Așadar, complicațiile postoperatorii raportate a fi cele mai frecvente la pacienții cu AOS, au fost: hipoxemia, hipercapnia, pneumonia, tromboembolia pulmonară, edemul pulmonar, bronhospasmul, atelectazia, ARDS, insuficiența respiratorie ce necesită intubare și suport ventilator prelungit, hipotensiunea arterială, hipertensiunea arterială, aritmiile, bradicardia, fibrilația atrială, infarctul miocardic, internarea neprevăzută în secția de Terapie Intensivă și prelungirea semnificativă a duratei de spitalizare, infecția postoperatorie, delirul, disfuncția neurocognitivă și hiperglicemia.

tioned in articles, and where appropriate – their prevalence (Table 2), with the finding that their spectrum is very wide and involves all organ systems, especially the cardiovascular and respiratory systems. So, postoperative complications reported to be most frequent in patients with OSA were: hypoxemia, hypercapnia, pneumonia, pulmonary thromboembolism, pulmonary edema, bronchospasm, atelectasis, ARDS, respiratory failure requiring intubation and prolonged ventilatory support, hypertension, hypotension, arrhythmia, bradycardia, atrial fibrillation, myocardial infarction, unplanned admissions in the Intensive Care Unit and significant increased hospital length of stay, postoperative infection, delirium, neurocognitive dysfunction and hyperglycemia.

Diagnostic tools of the obstructive sleep apnea, used in the studies were: polysomnography, nocturnal oximetry, questionnaires Berlin, ASA-checklist, STOP, STOP-BANG, Flemons, Mailin.

**Tabelul 1**

Rezultatele principale ale articolelor selectate pentru analiză finală

Autorul [referința] (tip studiu)	Număr de pacienți	Instrumentul de diagnostic al AOS	Tipul de intervenție	Rezultate
Agrawal S. [28] (prospectiv, de cohortă)	204 de pacienți	Chestionarul STOP-BANG	Toate intervențiile electiv	Lot AOS [+] versus lot AOS [-]: complicații cardiovasculare (57% vs. 11,7%), pulmonare (14% vs. 3,8%), prevalență diabet zaharat (22% vs. 5,2%), prevalență hipotiroidism (6% vs. 1,9%).
Sabers C. [29] (prospectiv, caz-control)	234 de pacienți cu AOS și 234 - fără AOS	Polisomnografia	Intervenții chirurgicale ambulatorii	Lot AOS [+] versus lot AOS [-]: reinternare neprogramată (23,9% vs. 18,8%), evenimente adverse perioperatorii (2,1% vs. 1,3%).
Corso R. [30] (prospectiv, observațional)	3452 de pacienți	Chestionarul STOP-BANG	Intervenții chirurgicale electiv	Identificați cu risc înalt de AOS: 13%; dintre ei: 9% au avut complicații postoperatorii, 23% - ventilare dificilă prin masca facială, 20% - intubație dificilă.
Hwang D. [31] (retrospectiv, de cohortă)	172 de pacienți	Oximetria nocturnă	Intervenții abdominale, vasculare, ginecologice, neurochirurgicale, urologice, ortopedice	Lot AOS [+] versus lot AOS [-]: frecvență semnificativ mai înaltă a tuturor complicațiilor postoperatorii însumate (aritmii, hipoxemie, atelectazie, pneumonie, trombembolie, hemoragie gastro-intestinală) - 15,3% vs. 2,7%.
Gali B. [32] (prospectiv, de cohortă)	693 de pacienți	Scorul Flemons	Intervenții plastice, ginecologice, neurochirurgicale, urologice, ortopedice	Lotul AOS [+] a suferit de evenimente respiratorii adverse semnificativ mai frecvent decât AOS [-] (57% vs. 12%).
Liao P. [33] (retrospectiv, de cohortă)	240 de pacienți cu AOS și 240 de pacienți fără AOS	Diagnostic de AOS prestabilit	Intervenții plastice, ginecologice, urologice, ortopedice, cardiace	Lotul AOS [+] au avut o frecvență mai înaltă a complicațiilor postoperatorii însumate (48% vs. 36%).
Vasu T. [34] (retrospectiv, de cohortă)	135 de pacienți	Chestionarul STOP-BANG	Intervenții abdominale, ginecologice, la cap și gât, vasculare, cardio-toracice	Lotul AOS [+] au avut o frecvență mai înaltă a complicațiilor postoperatorii însumate (19,6% vs. 1,3%).
Sterier T. [35] (prospectiv, de cohortă)	2139 de pacienți	Indexul Maislin	Ortopedice, ginecologice, plastice, urologice, neurologice și ambulatorii	Lotul AOS [+] nu a fost asociat cu spitalizare neprevăzută semnificativ diferită, dar cu intubație dificilă, tahicardie intraoperatorie și necesitate crescută de oxigen postoperatoriu vs. lotul AOS [-].
Memtsoudis S. [36] (retrospectiv, de cohortă)	104085 de pacienți cu AOS	Diagnostic AOS prestabilit	Intervenții chirurgicale generale și ortopedice	Lotul AOS [+] vs. lotul AOS [-]: ARDS postoperatoriu (1,06% vs. 0,45%); ventilare artificială prelungită postoperatoriu: (3,99% vs. 0,79%); trombembolie pulmonară (0,51% vs. 0,42%).
Kaw R. [37] (retrospectiv, de cohortă)	471 de pacienți	Polisomnografia	Intervenții noncardiace	Lotul AOS [+] vs. lotul AOS [-]: hipoxemie postoperatorie (12,4% vs. 2,1%); internare UTI (6,7% vs. 1,6%); alte complicații (14,2% vs. 2,6%).
Gupta R. [38] (prospectiv, caz-control)	201 de pacienți	Polisomnografia	Protezare de sold și genunchi	Lotul AOS [+] au avut o frecvență mai înaltă a complicațiilor postoperatorii însumate (39% vs. 18%).
Ursavas A. [39] (retrospectiv, de cohortă)	1406 de pacienți	Chestionarul STOP-BANG	Intervenții ortopedice	Lotul AOS [+] vs. lotul AOS [-]: fără diferențe în prevalența pneumoniei și insuficienței respiratorii postoperatorii, dar semnificative în cazul atelectaziei.
Munish M. [40] (prospectiv, caz-control)	3593 de pacienți	Chestionarul ASA-checklist	Toate intervențiile programate	Lotul AOS [+] vs. lotul AOS [-]: rată a complicațiilor postoperatorii însumate semnificativ mai înaltă.
Mador M. [41] (prospectiv, de cohortă)	904 de pacienți	Chestionarul Berlin	Intervenții endoscopice	Lotul AOS [+] vs. lotul AOS [-]: complicații postoperatorii minore (10,63% vs. 10,56%); majore - 3,25% vs. 1,9%.

**Table 1**

The main results of the articles selected for final analysis

Author [reference] (study type)	Number of patients	OSA Diagnostic Tool	Type of intervention	Results
Agrawal S. [28] (prospective cohort study)	204 patients	STOP-BANG questionnaire	All elective surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: cardiovascular complications (57% vs. 11.7%), respiratory complications (14% vs. 3.8%), diabetes prevalence (22% vs. 5.2%), hypothyroidism prevalence (6% vs. 1.9%).
Sabers C. [29] (prospective, case-control)	234 patients with OSA and 234 without OSA	Polysomnography	Ambulatory surgery	OSA [+] group versus OSA [-] group: unplanned readmissions (23.9% vs. 18.8%) perioperative adverse events (2.1% vs. 1.3%).
Corso R. [30] (prospective observational)	3452 patients	STOP-BANG questionnaire	Elective surgery	Identified high risk of OSA: 13%; of whom 9% had postoperative complications, 23% – difficult ventilation by mask, 20% – difficult intubation.
Hwang D. [31] (retrospective cohort)	172 patients	Nocturnal oximetry	Abdominal, vascular, gynecological, neurosurgical, urologic, orthopedic surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: significantly higher frequency of all postoperative complications (arrhythmias, hypoxemia, atelectasis, pneumonia, thromboembolism, gastrointestinal bleeding) – 15.3% vs. 2.7%.
Gali B. [32] (prospective cohort)	693 patients	Flemon score	Plastic, gynecological, neurosurgical, urologic, orthopedic surgery	OSA [+] group suffered from significant adverse respiratory events more frequently than OSA [-] group (57% vs. 12%).
Liao P. [33] (retrospective cohort)	240 patients with OSA and 240 patients without OSA	Pre-established diagnosis of OSA	Plastic, gynecological, urological, orthopedic, cardiac surgery	OSA [+] group had an high frequency of summed postoperative complications (48% vs. 36%).
Vasu T. [34] (retrospective cohort)	135 patients	STOP-BANG questionnaire	Abdominal, gynecological, head and neck, vascular, cardio-thoracic surgery	OSA [+] group had an high frequency of summed postoperative complications (19.6% vs. 1.3%).
Sterier T. [35] (prospective cohort)	2139 patients	Maislin Index	Orthopedic, gynecological, plastic, urological, neurological and ambulatory surgery	OSA [+] group was not associated with unplanned hospitalization significantly different, but with difficult intubation, intraoperative tachycardia and increased need for postoperative oxygen vs. group OSA [-] group.
Memtsoudis S. [36] (retrospective cohort)	104085 patients with OSA	Pre-established diagnosis of OSA	General and orthopedic surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: postoperative ARDS (1.06% vs. 0.45%); prolonged postoperative mechanical ventilation (3.99% vs. 0.79%); pulmonary thromboembolism (0.51% vs. 0.42%).
Kaw R. [37] (retrospective cohort)	471 patients	Polysomnography	Noncardiac surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: postoperative hypoxemia (12.4% vs. 2.1%); ICU admission (6.7% vs. 1.6%); other complications (14.2% vs. 2.6%).
Gupta R. [38] (prospective, case-control)	201 patients	Polysomnography	Hip and knee arthroplasty	OSA [+] group had a high frequency of summed postoperative complications (39% vs. 18%).
Ursavas A. [39] (retrospective cohort)	1406 patients	STOP-BANG questionnaire	Orthopedic surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: no differences in the prevalence of postoperative pneumonia and respiratory failure, but significant in atelectasis.
Munish M. [40] (prospective, case-control)	3593 patients	ASA-checklist questionnaire	All elective interventions	OSA [+] group vs. OSA [-] group: an high frequency of summed postoperative complications.
Madore M. [41] (prospective cohort)	904 patients	Berlin questionnaire	Endoscopic surgery	OSA [+] group vs. OSA [-] group: minor postoperative complications (10.63% vs. 10.56%); major – (3.25% vs. 1.9%).

**Tabelul 2**

Raportarea complicațiilor postoperatorii la pacienții cu apnee obstructivă de somn în cele 14 articole analizate

Complicații	Nr. de studii	Prevalența medie (valori extreme)
Complicații postoperatorii (însurate pe toate sistemele de organe)	14	20% (2%-57%)
Complicații respiratorii	14	13%
Complicații cardiovasculare	12	57%
Internare neprevăzută pe terapie intensivă	4	15,3% (6,7%-24%)
Creșterea duratei de spitalizare	3	23,7% (8,5%-39%)
Intubare oro-traheală dificilă	2	20%
Ventilare dificilă pe masca facială	1	23%
Fără diferență în complicațiile postoperatorii vs. cei fără AOS	2	-

Instrumentele de diagnostic al apneei obstructive de somn, utilizate în cadrul studiilor, au fost: polisomnografia, oximetria nocturnă, chestionarele Berlin, ASA-checklist, STOP, STOP-BANG, Flemons, Mailin.

### Discuții

Principala realizare a studiului nostru a fost constatarea faptului că există, de fapt, foarte puține studii calitative, prospective, care să estimeze cu exactitate prevalența apneei obstructive de somn la contingentul chirurgical de pacienți și, în special, care să o precizeze în funcție de tipul de chirurgie (de exemplu – abdominală, vasculară, cardiacă, ortopedică, bariatrică, neurochirurgie etc.). Necesitatea cunoașterii prevalenței AOS în rândul populației care beneficiază de tipuri particulare de chirurgie este importantă din perspectiva luării măsurilor specifice de profilaxie și tratament ale complicațiilor postoperatorii, de conduită perioperatorie adaptată a contingentului dat de pacienți și, nu în ultimul rând, alocării de resurse.

Instrumentele de diagnostic al AOS, utilizate în cadrul studiilor; de asemenea au fost foarte variate. Deși polisomnografia este standardul de aur în diagnosticul apneei obstructive de somn, aceasta este o metodă foarte costisitoare și impracticabilă în calitate de test-*screening*. În schimb, chestionarele de *screening*, cu toate neajunsurile lor, orientează diagnosticul apneei obstructive de somn în baza unor indicatori clinici specifici.

Chestionarul Berlin începe să fie utilizat din ce în ce mai frecvent pentru identificarea pacienților cu risc crescut de apnee obstructivă de somn în cadrul evaluării preoperatorii. Acesta constă din 11 itemi, grupați în trei categorii de simptome și a fost validat pentru aplicare în cadrul asistenței medicale primare [20]. În acest context, el prezintă o sensibilitate de 86% și o valoare predictivă pozitivă de 89% pentru identificarea pacienților cu un index de dereglări respiratorii (IDR) >5/oră. Relativ recent, Chung F. și coaut. (2008) au validat chestionarul Berlin pentru aplicare în cadrul evaluării preoperatorii. În aceste circumstanțe, a fost estimată o sensibilitate de la 74,3% la 79,5% și o valoare predictivă negativă de la 76% la

**Table 2**

Reporting postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea in the 14 analyzed articles.

Complications	Nr. of studies	The average of prevalence (extreme values)
Postoperative complications (summed over all organ systems)	14	20% (2% to 57%)
Respiratory complications	14	13%
Cardiovascular complications	12	57%
Unexpected admission on ICU	4	15.3% (6.7% to 24%)
Increased length of hospitalization	3	23.7% (8.5% to 39%)
Difficult oro-tracheal intubation	2	20%
Difficult facial mask ventilation	1	23%
No difference in postoperative complications vs. those without OSA	2	-

### Discussions

The main achievement of our study was the finding that there are actually very few qualitative studies, prospective, which estimating accurately the prevalence of obstructive sleep apnea in surgical patients contingent and in particular to a state by the type of surgery (i.e. – abdominal, vascular, cardiac, orthopedic, bariatric, neurosurgery etc.). The need to know the prevalence of OSA in the population receiving particular types of surgery is important in terms of taking specific measures for prevention and treatment of postoperative complications, perioperative care adapted to patients contingent and, not least, the allocation of resources.

OSA diagnostic tools used in the studies were also very varied. Although polysomnography is the gold standard in the diagnosis of obstructive sleep apnea, this is a very expensive and impractical as a screening test. Instead, screening questionnaires, with all their shortcomings, directs the diagnosis of obstructive sleep apnea based on specific clinical indicators.

Berlin questionnaire begins to be used increasingly frequently to identify patients at high risk for obstructive sleep apnea in the preoperative evaluation. It consists of 11 items, grouped into three categories of symptoms and has been validated for application in primary care [20]. In this context, it has a sensitivity of 86% and a positive predictive value of 89% for identifying patients with a respiratory disturbance index (RDI) >5/hour. Relatively recently, F. Chung *et al.* (2008) validated Berlin questionnaire for application in the preoperative evaluation. In these circumstances, the sensitivity was estimated from 74.3% to 79.5% and a negative predictive value of 76% to 89.3% of Berlin questionnaire to identify patients with moderate to severe OSA [21]. Unfortunately, this questionnaire has a complicated system of calculating the score and consumes a lot of time [22].

The American Society of Anesthesiology (ASA) questionnaire to identify patients with OSA in anesthesia consultation seems to be quite promising [23]. It consists of 12 items and



89,3% a chestionarului Berlin în identificarea pacienților cu AOS moderat la sever [21]. Din păcate, acest chestionar are un sistem complicat de calculare a scorului și consumă destul de mult timp [22].

Chestionarul Societății Americane a Anesteziozilor (ASA) de identificare a pacienților cu AOS în cadrul consultației de anestezie pare a fi destul de promițător [23]. El constă din 12 itemi și a demonstrat o sensibilitate de la 87,6% la 87,2% și o valoare predictivă negativă de la 72,7% la 90,9% în identificarea pacienților chirurgicali cu apnee obstructivă de somn cu grad de la moderat la sever [21]. Comparativ cu chestionarul Berlin, consumă mai puțin timp, iar scorul final se calculează mai ușor.

Recent, a fost elaborat chestionarul STOP-BANG, care include sfârșitul, starea de oboseală în timpul zilei, episoade observate de apnee, presiune arterială înaltă, indexul masei corporale, vârsta, circumferința gâtului și sexul, a fost validat pentru *screening*-ul AOS în perioada preoperatorie [24]. Acest chestionar este ușor de utilizat. Pacienții sunt considerați cu risc înalt de AOS dacă ei dau  $\geq 3$  răspunsuri „da” din cele 8 posibile. Sensibilitatea chestionarului STOP-BANG pentru un IDR  $>5$ ,  $>15$  și  $>30$  este de, respectiv, 83,6%, 92,2% și 100%; posedă, corespunzător, o valoare predictivă negativă de 60,8%, 90,2% și 100%. Astfel, acest chestionar are un nivel remarcabil de sensibilitate și specificitate pentru detectarea pacienților cu apnee obstructivă de somn moderată (IDR  $>15$ ) până la severă (IDR  $>30$ ) în populația chirurgicală. Prin urmare, dacă pacientul este plasat de către chestionarul STOP-BANG în categoria cu risc scăzut de apnee obstructivă de somn, medicul poate fi aproape sigur că pacientul nu suferă de AOS.

**Tabelul 3**

Performanța comparativă a tehnicilor de *screening* pentru apneea obstructivă de somn

	Chestionarul Berlin	Chestionarul ASA-checklist	Chestionarul STOP	Chestionarul STOP-Bang	Oximetria nocturnă
<b>Referința</b>	Netzer N. și coaut. [27]	Gross J. și coaut. [23]	Chung F. și coaut. [24]	Chung F. și coaut. [24]	Chung F. și coaut. [42]
<b>Validarea utilizării clinice</b>	Îngrijire primară și evaluare perioperatorie	Evaluare perioperatorie	Evaluare perioperatorie	Evaluare perioperatorie	Evaluare perioperatorie
<b>Numărul de itemi</b>	10	12	4	8	-
<b>Diagnostic de risc înalt de AOS*</b>	$\geq 2$ itemi	$\geq 2$ itemi	$\geq 2$ itemi	$\geq 2$ itemi	Indexul de desaturare $>5$
<b>IDR<sup>†</sup> <math>\geq 15</math></b>					
<b>Sensibilitatea</b>	79%	79%	74%	93%	76%
<b>Specificitatea</b>	51%	37%	53%	43%	93%
<b>IDR <math>\geq 30</math></b>					
<b>Sensibilitatea</b>	87%	87%	80%	100%	75%
<b>Specificitatea</b>	46%	36%	49%	37%	97%

Notă: \* - apnee obstructivă de somn; † - indexul de dereglări respiratorii.

demonstrated a sensitivity of 87.6% to 87.2% and a negative predictive value of 72.7% to 90.9% identifying surgical patients with obstructive sleep apnea with degree of moderate to severe [21]. Compared to the Berlin questionnaire, less time consuming and easier to calculate the final score.

Recently, was elaborated STOP-BANG questionnaire, which include snoring, daytime fatigue, observed episodes of apnea, high blood pressure, body mass index, age, neck circumference and sex, has been validated for screening of OSA in the preoperative period [24]. This questionnaire is easy to use. Patients are considered with high risk if they give OSA  $\geq 3$  answers „Yes” from the 8 possible. The sensitivity of STOP-BANG questionnaire for IDR  $>5$ ,  $>15$ , and  $>30$  is, respectively, 83.6%, 92.2% and 100%; has, according to a negative predictive value of 60.8%, 90.2% and 100%. The questionnaire has a remarkable level of sensitivity and specificity for the detection of patients with mild sleep apnea (RDI  $>15$ ) to severe (RDI  $>30$ ) in the surgical population. Therefore, if the patient is placed by STOP-BANG questionnaire in low risk category of obstructive sleep apnea, doctor may be almost sure that the patient does not suffer from OSA.

Abrishami *et al.* (2010) performed a systematic review to identify and assess different screening questionnaires of obstructive sleep apnea [25]. They noted that STOP-BANG and Berlin questionnaire had a high sensitivity and specificity in identifying moderate or severe OSA. Also in this article, it was found that STOP and STOP-BANG questionnaires had the highest methodological validity and are easy to use.

In Table 3 are presented comparative summaries of current screening questionnaires performance preoperatively of

**Table 3**

Comparative performance of screening techniques for obstructive sleep apnea

	Berlin questionnaire	ASA-checklist questionnaire	STOP questionnaire	STOP-BANG questionnaire	Nocturnal oximetry
<b>Reference</b>	Netzer N. <i>et al.</i> [27]	Gross J. <i>et al.</i> [23]	Chung F. <i>et al.</i> [24]	Chung F. <i>et al.</i> [24]	Chung F. <i>et al.</i> [42]
<b>Validation of clinical use</b>	Primary care and perioperative assessment	Perioperative assessment	Perioperative assessment	Perioperative assessment	Perioperative assessment
<b>Number of items</b>	10	12	4	8	-
<b>Diagnosis of high risk of the OSA*</b>	$\geq 2$ items	$\geq 2$ items	$\geq 2$ items	$\geq 2$ items	Desaturation index $>5$
<b>RDI<sup>†</sup> <math>\geq 15</math></b>					
<b>Sensitivity</b>	79%	79%	74%	93%	76%
<b>Specificity</b>	51%	37%	53%	43%	93%
<b>RDI <math>\geq 30</math></b>					
<b>Sensitivity</b>	87%	87%	80%	100%	75%
<b>Specificity</b>	46%	36%	49%	37%	97%

Note: \* - Obstructive sleep apnea; † - respiratory disturbance index.

Abrishami și coaut. (2010) au efectuat o analiză sistematică pentru a identifica și evalua comparativ diferite chestionare de *screening* al apneei obstructive de somn [25]. Ei au remarcat faptul că chestionarele Berlin și STOP-BANG au avut o sensibilitate și specificitate mai înaltă în identificarea AOS moderată sau severă. Tot în această lucrare, s-a constatat că chestionarele STOP și STOP-BANG au avut cea mai mare validitate metodologică și că sunt ușor de utilizat.

În Tabelul 3 sunt prezentate sinteze comparative ale performanțelor chestionarelor actuale de screening preoperatoriu al AOS [26]. Totuși, cea mai stringentă problemă nu este lipsa instrumentelor de diagnostic al AOS sau sensibilitatea-specificitatea lor redusă, ci necunoașterea și neaplicarea lor în practica cotidiană de către clinicieni.

### Concluzii

1. Prevalența reală a AOS la pacientul de profil chirurgical, precizată în funcție de tipul de chirurgie este, deocamdată necunoscută, datele de literatură raportând valori extrem de variate.
2. De asemenea, rămâne deocamdată, necunoscut impactul real al chestionarelor de *screening* preoperatoriu al AOS asupra ameliorării identificării pacienților suferinzi de această maladie, precum și corelarea dintre AOS și complicațiile postoperatorii cardiovasculare și respiratorii.
3. Pe lângă faptul că sunt necesare studii prospective, de calitate, care să fie efectuate asupra unor contingente mari de pacienți, destinate să precizeze atât criteriile de diagnostic (și ele, foarte eterogene), cât și rolul chestionarelor specifice în gestionarea perioperatorie a pacientului cu AOS, mai întâi de toate este imperativă difuzarea și implementarea celor deja existente în practica clinică cotidiană.

### Conflict de interese:

Nimic de declarat.

### Referințe / references

1. Howard E., Desai A., Grunstein R. et al. Sleepiness, sleep-disordered breathing, and accident risk factors in commercial vehicle drivers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 1014-21.
2. Tregear S., Reston J., Schoelles K., Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 2009; 5: 573-81.
3. Peppard P., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000; 342: 1378-84.
4. Tasali E., Mokhlesi B., Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*, 2008; 133: 496-506.
5. Sharma B., Owens R., Malhotra A. Sleep in congestive heart failure. *Med Clin North Am*, 2010; 94: 447-64.
6. Yaggi H., Concato J., Kernan W. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2034-41.
7. Marin J., Carrizo S., Vicente E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005; 365: 1046-53.
8. Punjabi N., Caffo B., Goodwin J. et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*, 2009; 6: e1000132.
9. Marshall N., Wong K., Liu P. et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*, 2008; 31: 1079-85.
10. Drummond G. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *Br J Anaesth*, 1996; 76: 663-7.
11. Drummond G. Influence of thiopentone on upper airway muscles. *Br J Anaesth*, 1989; 63: 12-21.
12. Eastwood P., Platt P., Shepherd K. et al. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 2005; 103: 470-7.

OSA [26]. However, the most pressing problem is not the lack of diagnostic tools or reduced sensitivity-specificity of OSA, but their ignorance and lack of daily practice by clinicians.

### Conclusions

1. The true prevalence of OSA in the surgical patient, specified by type of surgery, is yet unknown, literature data reporting values extremely varied.
2. It also remains yet unknown real impact of the OSA preoperative screening questionnaires on improving the identification of patients suffering from this disease, and the correlation between OSA and cardiovascular and respiratory postoperative complications.
3. In addition to, prospective high-quality studies are needed to be carried out on large contingent of patients, designed to specify both diagnostic criteria (also very heterogeneous) and specific questionnaires role in perioperative patient management with OSA, first of all it is imperative to disseminate and implement existing ones in everyday clinical practice.

### Declaration of conflicting interests:

Nothing to declare.

13. Borison H. Central nervous respiratory depressants narcotic analgesics. *Pharmacol Ther B*, 1977; 3: 227-37.
14. Berkenbosch A., Teppema L., Olivevier C., Dahan A. Influences of morphine on the ventilatory response to isocapnic hypoxia. *Anesthesiology*, 1997; 86: 1342-9.
15. Bailey P., Pace N., Ashburn M. *et al.* Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*, 1990; 73: 826-30.
16. Young T., Peppard P., Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 1217-1239.
17. Finkel K., Searleman A., Tymkew H. *et al.* Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med*, 2009; 10: 753-8.
18. Chung F, Ward B, Ho J, Yuan H, *et al.* Preoperative identification of sleep apnea risk in elective surgical patients, using Berlin questionnaire. *J Clin Anesth*, 2007; 19: 130-4.
19. Vasu T, Doghramji K, Cavallazzi R. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 136: 1020-4.
20. Netzer N., Stoohs R., Netzer C., Clark K, Strohl K. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1999; 131(7): 485-91.
21. Chung F, Yegneswaran B., Liao P., Chung S., Vairavanathan S., Islam S., Khajehdehi A., Shapiro C. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*, 2008; 108(5): 822-30.
22. Senthilvel E., Auckley D., Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *Clin Sleep Med*, 2011; 7(1): 41-8.
23. Gross J., Bachenberg K., Benumof J., Caplan R., Connis R., Coté C., Nickinovich D., Prachand V., Ward D., Weaver E., Ydens L., Yu S. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 2006; 104(5): 1081-93.
24. Chung F, Yegneswaran B., Liao P., Chung S., Vairavanathan S., Islam S., Khajehdehi A., Shapiro C. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*, 2008; 108(5): 812-21.
25. Abrishami A., Khajehdehi A., Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*, 2010; 57(5): 423-38.
26. Saravanan A., Chung F. *et al.* Considerations for patients with obstructive sleep apnea undergoing ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2011; 24: 605-611.
27. Netzer N., Hoegel J., Loube D. *et al.* Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest*, 2003; 124: 1406-1414.
28. Agrawal S., Gupta R., Lahan V. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in surgical patients presenting to a tertiary care teaching hospital in India: a preliminary study. *Saudi J Anaesth*, 2013; 7(2): 155-9.
29. Sabers C., Plevak D., Schroeder D. *et al.* The diagnosis of obstructive sleep apnea as a risk factor for unanticipated admissions in outpatient surgery. *Anesth Analg*, 2003; 96: 1328-35.
30. Corso R., Petrini F., Buccioli M. *et al.* Clinical utility of preoperative screening with STOP-BANG questionnaire in elective surgery. *Minerva Anestesiol*, 2014; 80(8): 877-84.
31. Hwang D., Shakir N., Limann B. *et al.* Association of sleep-disordered breathing with postoperative complications. *Chest*, 2008; 133: 1128-34.
32. Gali B., Whalen F., Schroeder D. *et al.* Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and post anesthesia care assessment. *Anesthesiology*, 2009; 110: 869-77.
33. Liao P, Yegneswaran B., Vairavanathan S. *et al.* Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anaesth*, 2009; 56: 819-28.
34. Vasu T, Doghramji K, Cavallazzi R. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and postoperative complications: clinical use of the STOP-BANG questionnaire. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010; 136: 1020-4.
35. Stierer T., Wright C., George A. *et al.* Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med*, 2010; 6: 467-42.
36. Memtsoudis S., Liu S., Ma Y. *et al.* Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after non cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2011; 112: 113-21.
37. Kaw R., Pasapuleti V., Walker E., Ramaswamy A., Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 2012; 141(2): 436-41.
38. Gupta R., Parvizi J., Hanssen A. *et al.* Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc*, 2001; 76: 897-905.
39. Ursavas A., Coskun F. *et al.* Association between self-reported snoring, STOP questionnaire and postoperative pulmonary complications in patients submitted to orthopedic surgery. *Multidiscip Respir Med*, 2013; 8(1): 3.
40. Munish M., Sharma V. *et al.* The use of practice guidelines by the American Society of Anesthesiologists for the identification of surgical patients at high risk of sleep apnea. *Chron Respir Dis*, 2012; 9(4): 221-30.
41. Mador M., Abo Khamis M. *et al.* Does sleep apnea increase the risk of cardiorespiratory complications during endoscopy procedures? *Sleep Breath*, 2011; 15(3): 393-401.
42. Chung F, Liao P, Sun F. *et al.* Nocturnal oximeter: a sensitive and specific tool to detect the surgical patients with moderate and severe OSA. *Anesthesiology*, 2009; 111: A480

## Bioetica socială în strategia dezvoltării inofensive: profil teoretico-metodologic

Teodor N. Țirdea\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de filozofie și bioetică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

### Autor corespondent:

Teodor N. Țirdea, dr. hab. în filozofie, prof. univ.

Catedra de filozofie și bioetică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

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

e-mail: cnbioetica@mail.ru

## Social bioethics in the strategy of safe development: theoretical methodological profile

Teodor N. Țirdea\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Chair of philosophy and bioethics, „Nicolae Testemitanu” State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova*

### Corresponding author:

Teodor N. Țirdea, PhD, university professor

Chair of philosophy and bioethics

„Nicolae Testemitanu” State Medical and Pharmaceutical University

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

e-mail: cnbioetica@mail.ru

### Rezumat

Strategia dezvoltării inofensive și durabile a societății actualmente are la îndemână un set impunător de metode și mijloace pentru a-și garanta elaborarea sa, asemenea acesteia îi sunt proprii diverse instrumentare de a se realiza. Or, acțiunile nominalizate sunt vădit insuficiente pentru practica cotidiană de azi, din cauza că situația ecologică-economică și socio-morală de pe Terra cere permanent o accelerare continuă a studiului acestei problematice atât în plan teoretic, cât și practic. În articolul de față, pentru de prima dată în literatura respectivă, în baza abordărilor sistemico-activaționale și sinergetice, se propune o interpretare deosebită, poate chiar excepțională a *rolului și locului bioeticii sociale* în constituirea strategiei de supraviețuire a civilizației contemporane. Și sociobioetica aici este tratată într-un profil nou, netradițional, ca un fenomen științific specific și neordinar ce examinează gradul de bioetizare a sociumului și nivelul de adaptare al bioeticii la fragmentele realității sociale într-o strânsă interconexiune și interacțiune ale acestora. Se demonstrează că anume aceste două fenomene (bioetizarea și adaptarea), contribuind la limitarea și diminuarea pluralismului bioetic și oferind posibilitatea devenirii treptate, pas cu pas a *bioeticii globale*, prezintă la etapa actuală de dezvoltare a sociumului chintesenta și conținutul componentei etice a strategiei de asigurare a dezvoltării admisibile și inofensive ale realității contemporane.

**Cuvinte cheie:** strategia supraviețuirii, dezvoltare inofensivă, abordare activațional-sistemică, metodă sinergetică, bioetică socială, bioetizarea sociumului, adaptarea bioeticii, biosocium, bioetică globală.

### Abstract

Strategy of safe and sustainable development of the society today has an impressive set of methods and means to ensure its advancement, also it possess various instruments for its application. Nevertheless the nominated actions are obvious insufficient for everyday practice today. For this reason ecological-economic and moral situation on Earth requires continuous permanent acceleration of this issue both theoretically as well as practically. In this article, for the first time in the field literature, based on activity systems and synergetic approach a particular interpretation, perhaps even exceptional role and place of social bioethics in the constitution of survival strategy of contemporary civilization it is proposed. And social bioethics is treated in a new, non-traditional foreshortening, as a specific and unusual scientific phenomenon that has examine the extent of bioethization of the society and level of adaptation of bioethics to social reality fragments in close interconnection and interaction of these. It demonstrates that these two phenomena namely (bioethization and adaptation), helping to limit and reduce bioethical pluralism and allowing gradual becoming, step by step of global bioethics presents the urrent stage of development of society quintessence and content of ethical component of the strategy of insurance allowable and safe development of contemporary reality.

**Key words:** Survival strategy, safe development, activity systems approach, synergetic method, social bioethics, bioethization of the society, adaptation of bioethics, bio society, global bioethics.

Strategia dezvoltării durabile și inofensive a omenirii contemporane, adică fundamentarea și garantarea evoluției sacionaturale, inclusiv și protejarea morală a tot ce-i viu în proporții biosferice se elaborează actualmente de comunitatea științifică mondială în diverse ipostaze și configurații, în diferite direcții și dimensiuni. Printre cele mai importante instrumentare de realizare a acestui obiectiv, alături de informatizarea [1, 2, p. 1-5] și intelectualizarea societății [3], de ecologizarea [4, p. 11-116; 5, p. 118-137], globalizarea [6] și noosferizarea acesteia [7; 8, p. 145-270] ar fi nu doar logic, dar și necesar la momentul actual, de inclus și *mecanismele bioeticii sociale*, care ar completa substanțial pe cele numai ce menționate.

E vorba, în primul rând, de faptul că fenomenul filosofico-științific „bioetica socială”, esența și conținutul căreia până nu demult practic nu se examina (chiar în literatura științifică respectivă nu exista un asemenea termen), ar putea juca un rol revoluționar în devenirea nu doar a bioeticii globale, dar și noosferice (și societății noosferice), în studiul și implementarea mecanismelor de dezvoltare inofensivă și durabilă a sociumului, în perfecționarea la concret a sistemului sănătății publice. În al doilea rând, astăzi suntem obligați real și palpabil în practică să implementăm doctrina teoretică lui van Rensselaer Potter vizavi de bioetică (în sensul larg al cuvântului) ca o știință a supraviețuirii, despre ce el a scris de prima dată încă la începutul anilor '70 ai secolului trecut în vestita sa operă „*Bioetica: o punte spre viitor*”, capitolul întâi al căreia se numește „*Bioetica – știință a supraviețuirii*” [9, p. 9-38] (primul său articol în domeniul bioeticii, publicat în a. 1970, V. R. Potter de asemenea l-a formulat „*Bioetica – știință a supraviețuirii*”).

Meditând asupra problemelor asigurării dezvoltării admisibile și inofensive ale civilizației contemporane, V. R. Potter scrie: „*Omenirea are nevoie de asocierea biologiei și cunoștințelor umanistice (de diverse origini), din ce urmează crearea științei supraviețuirii, prin suportul căreia se poate de stabilit sistemul priorităților*” [9, p. 11-12]. Când deciziile politice sunt adaptate în absența cunoștințelor biologice, ele (deciziile) pot supune unui pericol serios viitorul resurselor biologice mondiale, ce sunt necesare individului și deci și viitorului umanității. Ca indivizi noi adoptăm „*instinctul supraviețuirii*”, or „*suma tuturor instinctelor noastre devine insuficientă pentru a garanta existența neamului omenesc într-o formă salută de noi toți*”. Pentru a soluționa sistemic problema „*e necesar de dezvoltat știința supraviețuirii la baza căreia s-ar situa o etică nouă – Bioetica*” [9, p. 12]. Aici nu pur și simplu se cuvine, dar suntem obligați de a descifra această nouă etică, o etică interdisciplinară, alcătuită dintr-o mulțime de componente. Ne vom referi succint asupra precizării esenței teoretico-metodologice a acestui nou tip, neordinar de etică biologică – *bioeticii sociale*, căreia îi aparține un rol aparte în realizarea strategiei de supraviețuire, în scoaterea în evidență a esenței bioeticii în proporții planetare (bioeticii globale), ce constituie momentul-cheie în elaborarea strategiei de supraviețuire, în evaluarea adecvată a potențialului moral al acesteia.

Noi am argumentat deja faptul conform căruia sociobiologia nu poate fi examinată unilateral, doar ca o latură sau ca o componentă socială a eticii biologice, măcar că această

Today the world scientific community, through different configurations, directions and dimensions elaborates strategies of safe and durable development of modern mankind; strategies to guarantee the natural social evolution, including the moral protection of every alive creature in biospherical proportions.

In order to achieve these goals, important tools were used: computerization [1, 2, p. 1-5], intellectualization [3], ecologization [4, p. 11-116; 5, p. 118-137], globalization [6] and noospherization [7; 8, p. 145-270] of the society. Besides them, it is both logic and necessary today to include among these instruments the mechanisms of social bioethics, which will substantially complete the above mentioned.

The philosophical and scientific term of „social bioethics”, the sense of which hasn't been discussed until recently, could play a revolutionary role not only in the development of global bioethics, but it could also play an important role in the noospherical society, in the process of studying and implementation of safe and durable development mechanisms of the socium, and in the improvement of public health system.

Nowadays, we must implement the theoretical doctrine of Van Rensselaer Potter regarding bioethics (broad sense of the word) as a branch of science about survival. For the first time, in the 70' he wrote in his famous work called „Bioethics: a bridge to the future”, the first chapter of which was called „Bioethics – the science of survival” [9, p. 9-38] (his first article in the field of bioethics, published in 1970, was also called „Bioethics – science of survival”).

Meditating on how to ensure an acceptable and harmless development of the modern civilization, V. R. Potter writes: „*The human kind needs an association between biology and humanistic knowledge (of different origins), that will provide the creation of survival science, which will make it possible to establish a system of priorities*”, [9, p. 11-12]. When political decisions are made lacking biological knowledge, they can put in serious danger the future of the world biological resources, essential for any individual, therefore, for the entire future of humanity.

As individuals, we adopt the „survival instinct” or „*the sum of all instincts is not strong enough to guarantee the existence of our humankind in a form accepted by all of us*”. In order to solve the problem systemically „*it is required to develop survival science, the base of which would be a new ethic – Bioethics*” [9, p. 12]. It is more than preferably to decode this new ethic, an interdisciplinary ethics made of lots of compounds. We will talk briefly about the theoretical – methodological meaning of this new and not ordinary type of biological ethics – social bioethics. Social bioethics plays an important role in the strategically achievement of survival; in underlining the sense of bioethics at planet proportions (global bioethics) – the key moment in developing and proper evaluation of moral potential of the survival strategy.

We have already explained why social bioethics can't be seen only from one point of view, as a single side or piece of biological ethics, even if this kind of interpretation is very at-

interpretare este destul de ademenitoare. Este imposibil de asemenea a defini sociofenomenul nominalizat prin intermediul diferenței specifice și de gen, deoarece bioetica socială în esența sa nu prezintă un tip de bioetică, separat în baza criteriilor (sau indiciilor) formali clar expuși. Sociobioetica reprezintă altceva, ce nu este conexas cu abordarea tipologică a clasificării fenomenelor (sau sistemelor) [10, p. 40-42]. Este necesar de a căuta noi metode, noi abordări în descrierea și aprecierea naturii acestui fenomen social neordinar.

Momentul-cheie (reieșind indiscutabil din cerințele strategiei de supraviețuire a omenirii) în relevarea esenței și conținutului bioeticii sociale devine necesitatea selectării nuanțelor deosebite ale proceselor ce au loc în momentul „ciocnirii” (coliziunii) sociumului și cunoștințelor bioetice, interacțiunii sociosferei și principiilor morale (norme și reguli) ale eticii biologice. La intersecția lor apare efectul sistemic-sinergetic, adică aici se manifestă noi fenomene de o natură aparte, care astăzi nu sunt studiate, prin urmare nu sunt estimate la justa valoare semnificația și locul lor în strategia dezvoltării inofensive, pentru optimizarea sistemului sănătății publice în diferite fragmente ale sociumului.

Societatea și bioetica, fiind sisteme deschise, aliniare, dezechilibrate și autoorganizate, cu o structură complicată, permanent interacționează între ele, se influențează reciproc: dintr-o parte, societatea, *bioetizându-se* treptat, tot mai mult și mai mult se socializează sub influența cunoștințelor bioetice, pe de altă parte, etica cu prefixul „bio”, venind în raport cu sociumul și contactând cu membrii acestuia, sub presiunea tradițiilor și obiceiurilor socioculturale, dogmelor religioase și particularităților naționale tot mai frecvent se *adaptează* la fragmentele realizării sociale, adică se acomodează la valorile stabilite în comunitatea concretă, la normele etice și chiar la cele juridice ale unui sau altui stat, ale unei sau altei regiuni ale lumii etc. Altfel spus, noi devenim martorii apariției a două noi procese (și mecanisme) neordinare, contrar opuse de natură socioculturală – *bioetizarea societății și adaptarea bioeticii*, rolul cărora în elaborarea strategiei dezvoltării inofensive și durabile a civilizației contemporane este de neevaluat, prin urmare ele trebuie serios examinate, de căutat mijloace și căi de apreciere, inclusiv și metode de calculare cantitativă ale acestora [16, p. 71-72].

Bioetizarea sociumului și acomodarea eticii biologice, manifestându-se ca niște procese specifice socioculturale, se caracterizează prin indicatori calitativi și cantitativi. Este dificil, poate chiar imposibil de a stabili raportul lor exact, dat fiind faptul că el permanent variază de la o țară la alta, de la o regiune spre alta, de la o perioadă istorică la alta. În condițiile crizei antropoinvironamentale globale se extinde „câmpul de activitate” atât al bioetizării sociumului cât și al adaptării bioeticii, sporesc factorii calitativi ce influențează dezvoltarea durabilă și inofensivă a societății și se minimizează cei cantitativi [17, p. 8].

Chiar de la sine maximizarea factorilor bioetici calitativi și minimizarea celor cantitativi reprezintă o problemă complicată în contextul elaborării strategiei dezvoltării inofensive și acceptabile. Anume „bioetizarea” se manifestă aici în calitate de resursă nelimitată, care nu dă dovadă de tendință spre

tractive. It is also impossible to define the nominated social phenomenon through the specific and gender differences, because the social bioethics is not a separated (on formal specific criteria) type of bioethics. Social bioethics is something different, it is not connected to the typological approach of phenomenon (or systems) classification [10, p. 40-42]. It is required to search for new methods, new approaches for describing the nature of this unordinary social phenomenon.

The key moment in discovering the meaning of social bioethics becomes the need of selection of the special features of the processes that take place in the moment of collision between the socium and the bioethical knowledge, as well as in the moment of interaction of social sphere and moral principles of biological ethics. At the crossroads of these two, a systemic and synergetic effect appears, so a new type of phenomena appears, that has never been studied before, therefore it is hard to estimate their true value and their place in the strategy of safe development in the process of optimization of public health system located in different fragments of the socium.

The society and bioethics are open, unbalanced, self-organizing, complicated systems. They interact all the time between each other. On one hand, the society gets to socialize even more influenced by the bioethics knowledge. On the other hand, the prefix „bio” adapts even more frequently under the pressure of social and cultural customs and traditions, religious rules, national features, ethical principles, and even law systems of a certain country.

In other words we witness the appearance of 2 new unordinary processes (and mechanisms). These 2 processes (bioethization of the society and the adaptation of the bioethics) have two different social and cultural natures. The role of the both processes can't be evaluated, that is why they must be carefully examined, and special ways of assessment and quantity calculation must be found [16, p. 71-72].

The bioethization of the socium and the adaptation of the bioethics (that act like specific social and cultural processes), are characterized by quantity and quality indicators. It is hard or even impossible to establish a certain ratio between them, because it varies from country to country and from one historical era to another. During the anthropo-environmental crisis, both the adaptation of the bioethics and the bioethization of the socium „expand” their fields of activity; quality factors increase, fact that influences the long-term and safe development of the society, while quantity factors decrease [17, p. 8].

From the strategic point of view, it is very hard to increase the quality factors and decrease the quantity factors. It is the bioethization that represent and infinite resource, that doesn't seem to decrease its content made of perfect features.

Also, regarding the strategy of safe development of the society, this quantity and quality increase of the socium bioethization content, it is less likely that the process will appear only to collect random „units” of bioethics information, rules and moral principles. Accumulation exists indeed, but

micșorare din contul particularităților conținutului acesteia cu caracter ideal.

Totodată, în strategia dezvoltării inofensive a societății această creștere cantitativă dar și calitativă a conținutului fenomenului de bioetizare a sociumului puțin probabil de a prezenta ca un proces doar de acumulare a „unităților” obișnuite (invariabile) de informație bioetică (de norme, reguli, principii morale). Acumularea într-adevăr are loc, dar nu în mod de proces acumulativ excesiv, adică în mersul transformării informației bioetice atât celei depozitate, cât și celei recepționate și fabricate, dar în alt aspect. Probabil, aici este prezent modelul „modificării bioeticii sociumului”, când informația nouă produsă, recepționată și prelucrată nu doar se adaugă la cea depozitată (conservată), dar și esențial o reînnoiește, în corespundere cu tradițiile existente ale fragmentului dat al realității sociale, cu imperativele asigurării dezvoltării inofensive ale sociumului.

Probabil este evident că pentru bioetizarea societății principial devine informația morală, conținutul căreia îl constituie principiile și legile ei, regulile și normele acesteia, de asemenea tehnologiile scientofage planetare ce discret le difuzează în spațiul social. Altfel vorbind, bioetizarea societății se definește de noi din perspectiva strategiei de supraviețuire ca o activitate axată spre implementarea postulatelor metodologice și morale ale eticii biologice în mediul social cu toate consecințele ce reies din acest proces și întâi de toate cu scopul de a perfecționa ulterior procesele de socializare ale societății.

Alt moment ce ar completa esențial cele menționate ține de faptul că bioetizarea să „se manifeste” mai efectiv în strategia de asigurare a dezvoltării inofensive, este „obligată” să contribuie mai profund la formarea adecvată a conștiinței bioetice la majoritatea populației unei sau altei părți ale lumii, dar poate chiar și a planetei în genere, adică să se modifice într-un așa instrumentar, care ar atribui (acorda) bioeticii trăsături planetare, ar contribui în practică combaterea pluralismului moral existent pe Terra. Altminteri spus, e necesar să aibă loc transformarea pas cu pas a eticii biologice în *bioetica globală*, ceea ce nu-i atât de simplu, dar neapărat trebuie de realizat. În caz contrar strategia de supraviețuire nu va fi niciodată elaborată.

La această etapă de realizare a strategiei de dezvoltare inofensivă și durabilă a sociumului, bioetica comunității planetare se deplasează într-o altă configurație – de apariție și devenire a eticii biologice de ansamblu (de proporții planetare), drept o „orientare a culturii spre utopiile mai vitale cu scopul de a supraviețui” [11, p. 4]. Ceva similar se poate întâmpla, dacă bioetizarea societății și acomodarea bioeticii la fragmentele realității sociale vor fi fuzionate în manifestările lor și vor exercita o influență bioetică globală așteptată și acceptabilă asupra majorității cetățenilor societății, indiferent de distincțiile lor naționale, religioase etc [12, p. 117].

Însă, vorbind despre rolul și locul bioeticii sociale în strategia supraviețuirii prin prisma abordării sistemico-activaționale și sinergetice, e necesar de avut în vedere nu doar influența permanentă a cunoștințelor bioetice asupra societății, dar și, după cum deja s-a menționat, efectul contrar (invers) al sociumului asupra eticii biologice – adică la adaptarea acesteia. Aici avem de a face cu un alt moment cheie în pro-

not in an excessive form, it refers both to the stored information and to the received information as well, but in a different way. Probably here we witness the model of „modification of the bioethics of the socium”, when the new information is received, processed and is not only added to the old preserved information, but it renews (updates) it, in order to be up-to-date to the existing traditions in a specific time frame.

Probably it is obvious that in the process of bioethization of the society, crucial becomes the moral information made of rules, laws, principles, as well as universe technologies that are delicately rumored in the society. In other words, the bioethization of the society of defined by us through the survival strategy perspective. It is an activity focused in the implementation of moral and methodological postulates of biological ethics into the social environment, with all its consequences and primary goal to improve the processes of socialization in the society.

Another moment that would fulfil essentially is the fact that, in order to express itself more effectively, bioethization needs to contribute more deeply to the adequate formation of bioethics consciousness of the majority of population of a country or region, or even planet. Bioethization needs to change in order to give bioethics global features, fact that will help fight the moral pluralism that exists on Earth. Biological ethic needs to change into global bioethics, slowly, because it is not easy to make but it is definitely something that must be done, otherwise the survival strategy will never be elaborated.

At this level of achievement of safe and long-lasting socium development, the global bioethics community moves towards a different configuration: the appearance and becoming of the global biological ethics like „an orientation of culture towards other more vital utopias in order to survive” [11, p. 4]. Something similar can happen if the bioethization of the society and the accommodation of the bioethics to the social reality fragments will unite and will show a global bioethics influence towards the majority of citizens, regardless of nationality, religion etc [12, p. 117].

Speaking about the role and the place of social bioethics in the survival strategy, we have to take in consideration both permanent influence of bioethical knowledge on the society, as well as the opposite effect of the socium on the biological ethics. Here we face another key moment in the process of explanation of the main sense of social bioethics – its inoffensive development of the modern civilization. After these kinds of interactions, bioethics suffers essential modifications, and even sometimes it changes drastically its evolution. In this case we are talking about the adjustment of the bioethical knowledge to different sociums or its remains.

In everyday life this kind of things simplifies. Principles and moral rules of the bioethics belong to certain exponents: people (scientists, philosophers, theologians, politicians and others). That is why; it is advised to keep in mind what will happen with the opinions of these people when they meet concepts and moral traditions that exist in certain structures

cesul de explicare a chintesenței sociobioeticii, de antrenare a celei din urmă în asigurarea dezvoltării inofensive a civilizației contemporane. Bioetica în rezultatul acestei interacțiuni suferă modificării esențiale în adâncime, uneori transformând cardinal traiectoria evoluției sale. E vorba, în cazul dat, despre adaptarea cunoștințelor bioetice la diverse sociumuri sau fragmente ale acestora.

În practica cotidiană lucrurile adesea se simplifică. E vorba de faptul că principiile și regulile morale ale bioeticii sunt proprii anumitor exponenți – *oamenilor*, printre care evidențiem savanți, bioeticieni, filosofi, teologi, personalități politice și alții. De aceea, când se vorbește despre adoptarea bioeticii e necesar de avut în vedere ciocnirea (coliziunea) opiniilor acestor oameni cu concepțiile și tradițiile morale ce există în unele sau altele structuri concrete ale sociumului. Vasăzică, la nivelul relațiilor umane adaptarea bioeticii se determină prin capacitatea unor oameni de a comunica cu alții și, firesc, a înțelege, a interpreta corect unul pe altul, în loc să se respingă categoric.

Apropo, aici ar fi oportun prezența unei *toleranțe* aparte – *bioetice* [13, p. 170-174; 18, p. 3-6], care ar permite umanității, măcar parțial, de a aduce la un numitor comun imperativele bioetice privind așa fenomene netradiționale ale lumii biomedicale cum ar fi: medicalizarea, „cunoștințele periculoase”, homosexualitatea, canibalismul, incestul, violența și terorismul, sterilitatea, vandalismul, sado-mazochismul, altruismul, sporierea populației Terrei, ascetismul, prostituția, narcomania și alcoolismul, stigmatizarea, suicidul, eutanasia, traficul de oameni, pedeapsa capitală, clonarea, avortul, senectutea, copiii orfani, invalizii, bolnavii psihici și de HIV/SIDA etc. care constituie, concomitent și câmpul de probleme ale bioeticii sociale.

Ar fi logic și util în practica socială și morală a evidenția câteva variante de interacțiune adaptivă a societății și bioeticii, străduindu-ne a minimaliza la maximum perioada de acomodare a celei din urmă, mai ales când e vorba de elaborarea strategiei de dezvoltare sacionaturală și inofensivă a sociumului: (1) *reînnoirea* conținutului bioeticii, adică atunci când cerințele morale ale acesteia se modifică în corespundere cu normele, obiceiurile și tradițiile fragmentului concret al realității sociale; (2) *subordonarea* segmentului realității sociale imperativelor morale ale cunoștințelor bioetice, care la rândul său nu se schimbă radical, dar supun modificării, chiar și transformării temeliile bioetice uzuale ale sociumului dat; (3) *nu doar neliniștea și nemulțumirea* din partea sociumului față de principiile morale vechi, animozitatea lui vizavi de cele din urmă, dar transformarea creativă, constructivă și radicală a acestuia (a sociumului), unde cunoștințele noi bioetice, renunțând la scopurile uzuale (obișnuite), intervin nu de pe poziții reacționare, conservatoare dar în corespundere cu cerințele strategiei de dezvoltare inofensivă (favorabilă) a societății contemporane.

Generalizând cele spuse, bioetica socială în contextul strategiei de supraviețuire e util a o reprezenta drept o ramură specifică a eticii biologice, un fenomen extrem de complicat ce ține, dintr-o parte, de devenirea toleranței bioetice și moralității colectivului (sociumului) vizavi de toate nivelele materiei vii (*bioetizarea sociumului*), din altă parte – de *reflec-*

of the socium. In other words, at the level of human relations, the adaptation of bioethics is determined by the ability of certain people to communicate with other people to understand each other and not denying decisively.

By the way, here a certain type of bioethics tolerance would be just perfect [13, p. 170-174; 18, p. 3-6], and would allow to adjust partially the bioethical principles of the humanity regarding: medication, „dangerous knowledge”, homosexuality, cannibalism, incest, violence and terrorism, sterility, vandalism, sadomasochism, altruism, population growth, asceticism, prostitution, drug addiction, alcoholism, suicide, euthanasia, human traffic, death penalty, cloning, abortion, senescence, homeless children, disabled, psychiatric or HIV/AIDS patients; that represent the field of problems for social bioethics.

It would be logic and useful in moral and social practice to underline a few types of adaptive interaction of society and bioethics, trying to make the adaptation period as minimum as possible: (1) refresh the content of the bioethics every time its moral needs change, according to customs and traditions; (2) subordinate the reality segment to the imperatives of the bioethical knowledge (which do not change radically); (3) however, the socium will be worried and unsatisfied about the radical and creative changes that replace the old conservative and usual everyday information is replaced by new information that matches the requirements of the new strategy of safe and modern development.

In conclusion, in the context of survival strategy, it is useful to represent social bioethics as a specific branch of biological ethics – an extremely complicated phenomenon which is characterized by: bioethization of the socium (the socium becomes more tolerant regarding bioethics and morals about all levels of alive matter) and by the specific bioethical contemplations (determined in this case by a new biological idea, a new way of life and a new mentality, a new ideology, and a new politics in relation with problems in the biomedical world) [19, p. 80-81].

Sociobiology is a phenomenon that studies the processes of bioethization of the society, the accommodation of the biological ethics to a certain socium, and the strong relations between these two. Confirming the above said statement, we can affirm that social bioethics has a goal: to establish the level of bioethization of the socium and the level of accommodation of the biological ethics in the social human space. Without a proper evaluation of these 2 processes it is very hard, almost impossible to analyze the activity of the socium in acknowledging bioethics and biosphere, and come up with a strategy of survival for the modern civilization.

Such an interpretation of the social bioethics (when it is determined directly by the content, by the social-cultural orientation of the mechanisms of bioethization and by accommodation of biological ethics) makes it impossible to extend the number of specialists included in the studying of this phenomenon. Not only specialists of bioethics field may be included, but also: doctors, sociologists, attorneys, theologians,



*tarea bioetică specifică*, examinată în cazul dat drept o nouă înțelepciune (biologică), un nou mod de viață și o nouă mentalitate, o nouă ideologie și o politică aparte în raport cu problemele lumii biomedicale [19, p. 80-81].

Sociobioetica, altfel spus, este un fenomen care studiază procesele bioetizării societății și acomodării eticii biologice la sociumul concret într-o interacțiune și interacțiune strâns legată ale acestora. Concretizând definiția propusă, se poate afirma că bioetica socială are ca scop aprecierea *gradului de bioetizare a sociumului* și a *nivelului de acomodare a eticii biologice la spațiul socio-uman*. Fără o evaluare corectă a acestor două procese e foarte dificil, poate chiar imposibil, a estima activitatea sociumului în instruirea bioetică a populației vizavi de toată vietatea, de toată biosfera, de a elabora adecvat o strategie de supraviețuire a civilizației contemporane.

Tot aici se poate conchide că o asemenea interpretare a bioeticii sociale, când practic ea se determină direct de conținutul și de orientarea socioculturală a mecanismelor (proceselor) de bioetizare a sociumului și de acomodare a eticii biologice, face posibil extinderea cercului de specialiști în studiul acestui fenomen. În această activitate pot fi incluși nu doar bioeticienii, dar și medicii, sociologii, juriștii, teologii, psihologii etc. ceea ce ar permite esențial a diversifica și a aprofunda cercetările asupra bioeticii sociale, prin urmare mai adecvat a elabora strategia dezvoltării durabile și inofensive a societății.

În acest context, este util de a coordona strategia supraviețuirii cu inițierea și devenirea bioeticii globale, care, la rândul ei, nu poate să se constituie înafara bioeticii sociale, adică înafara bioetizării sociumului și adaptării bioeticii la fragmentele realității sociale [15, p. 148-149]. Procesele de reducere sau de limitare a pluralismului bioetic, concomitent de extindere a globalizării bioeticii pot și trebuie să fie realizate prin intermediul noțiunilor cheie sus menționate ale sociobioeticii.

Bioetica globală, incluzând în sine ca părți componente etica medicală și pe cea invironmentală [11, p. 12], asigură o supraviețuire durabilă și acceptabilă, iar ca domeniu de cunoștințe în devenire, strâns conexas de sociobioetică, se manifestă și se confirmă prin intermediul acestui fenomen (sociobioetica), înafara căruia univoc, în nici într-un caz ea nu doar că nu se va dezvolta, dar nici nu se va constitui.

Pe lângă acest fapt e bine venit încă un supliment practic, care ar putea să apropie în comunitatea mondială traiectoriile de evoluție ale eticii biologice și propriu-zis ale bioeticii globale. Se propune a diviza bioetica în părți: „bioetica pentru prieteni” și „bioetica pentru străini” [14, p. 48-49]. Atât prima parte – *bioetica de conținut*, cât și a doua – *bioetica de procedură*, fără îndoială, vor contribui la apropierea traiectoriilor eticii biologice și bioeticii globale, iar această acțiune substanțial v-a limita pluralismul moral și direct v-a purcede spre amplificarea poziției bioeticii în proporții planetare, adică spre extinderea armonizării morale între oameni, iar mai apoi – spre o devenire mai trainică (durabilă) a strategiei inofensive și durabile de dezvoltare a omenirii.

Luând în considerație cele expuse, ar fi firesc să confirmăm, că bioetica globală este o realitate, dar specifică, inseparabilă de bioetica socială în realizarea strategiei de supraviețuire. Bi-

psychologists etc. This fact will allow diversifying essentially and deepening the study on social bioethics, eventually it will permit to better elaborate the strategy of safe and long term development of the society.

In this context it is useful to coordinate the survival strategy with the initiation of global bioethics (which can't form outside social bioethics, outside the bioethization of the socium and outside the bioethics' adaptation to the fragments of social reality) [15, p. 148-149]. The processed of reducing or limitation of bioethics pluralism as well as the extension of bioethics globalization, can and must be achieved through the above mentioned ideas about social bioethics.

Global bioethics includes medical and environmental ethics [11, p. 12], and provides an acceptable and long term survival. As a knowledge domain, global bioethics is strongly related to social bioethics, it expresses itself through this phenomenon (social bioethics), without which neither development nor formation of it will not be possible.

Besides this, another practical supplement is welcomed, that could approach the evolutionary paths of biological ethics and global bioethics in the world community.

It is advised to divide bioethics into 2 parts: „bioethics for friends” and „bioethics for strangers” [14, p. 48-49]. Both, first („content bioethics”) and second part („procedural bioethics”) will contribute to the approach of the paths of biological ethics and global bioethics. This fact will help reduce the moral pluralism and will help amplify bioethics in global proportions, meaning it will expand moral harmony among people. This will establish an even more strong inoffensive and long term strategy of human development.

Taking in consideration the above mentioned, it is logic to confirm that global bioethics is a real fact, but a specific one, that is inseparable of social bioethics in the accomplishment of survival strategy. From many points of view and in almost every case, bioethics is conditioned by the content, by the level of maneuver of social bioethics, by the impact of bioethical paradigm on the socium and by reasonable adaptation to the fragments of the society.

Global bioethics is a special structure. It is artificial, theoretical and applicative, it follows its way from theory and practice, from different experts (in bioethics, bio and nano technology, genetics that want to establish a biological ethics) in order to be accepted and assimilated by the majority of population on earth in the name of the inoffensive, long term and acceptable strategy of development of modern civilization [15, p. 149].

In conclusion, we would like to underline that the establishment of the concept of social bioethics (the meaning and content of which is exclusively determined by the implementation of moral principles of bioethics in the social sphere) is a result of modern technologic event in the domain of ethic thinking, as well as a result of the occurrence in the society of global features of moral experience, so necessary in the process of elaboration of the acceptable and long term development strategy, important in the becoming noospheric

oetica în proporții de dezvoltare planetară în multe privințe, dacă, nu chiar în toate cazurile, este condiționată de conținutul și de gradul de manevrabilitate a sociobioeticii, de forța acțiunii paradigmei bioetice asupra sociumului și adaptării rezonabile a acesteia la fragmentele societății. Bioetica globală este o construcție (o structură) aparte, artificială, teoretico-aplicativă, care-și urmează calea de la teoreticieni și practicieni, diverși experți, mai ales din domeniul bioeticii, bio- și nanotehnologiilor, geneticii etc., ce își doresc să fondeze o așa etică biologică, care ar putea fi asimilată și aprobată (acceptată) de majoritatea populației Terrei în numele unei strategii de dezvoltare durabilă, inofensivă și acceptabilă a civilizației contemporane [15, p. 149].

În încheiere, subliniem că fundamentarea concepției de bioetică socială, esența și conținutul căreia exclusiv este determinată de difuzarea și implementarea principiilor morale ale bioeticii în sfera socială și concomitent influenței sociomediei asupra manifestării acestora, este rezultatul unui eveniment tehnologic contemporan în domeniul cunoștințelor etice (gândirii etice) și, ceea ce este foarte important, apariției în societate a reprezentărilor despre caracterul *global, planetar* al experienței morale, atât de necesar în elaborarea strategiei dezvoltării durabile și acceptabile a civilizației contemporane, în devenirea conștiinței noosferice, intelectului noosferic (și social) și mentalității noosferice, fără de care devine imposibilă civilizația noosferică inofensivă.

Bioetica socială, astfel, prin intermediul noțiunilor ei inerente cheie (bioetizarea sociumului și acomodarea bioeticii la realitățile sociale) devine instrumentarul cel mai important în avansarea (promovarea) societății contemporane pe traiectoria noosferică, în transformarea sociosferei în noosferă, în tranziția civilizației contemporane spre dezvoltarea socioculturală, inofensivă, prin urmare, în depășirea crizei antropoinvironmentale, adică și a omnicidului global.

#### Declarația de conflict de interese:

Nimic de declarat.

#### Referințe / references

1. Ващекин Н. П., Пасхин Е. Н., Урсул А. Д. Информатизация общества и устойчивое развитие. Москва: Изд-во МГУК, 2000. 268 с.
2. Țârdea T. N. Informatizarea în strategia supraviețuirii omenirii. În: Probleme filosofice, de etică, drept și tehnico-organizaționale privind informatizarea societății. Tezele referatelor și comunicărilor, 24-25 octombrie, 1995. Red. științific: acad. Țârdea T. N.; Chișinău, Ed. I.C.Ș.I.T.M., 1995. 95 p.
3. Țârdea T. N., Leancă V. Intellectul social din perspectiva supraviețuirii omenirii. Chișinău, CEP „Medicina”, 2008. 199 p.
4. Урсул Т.А., Урсул А. Д., Шевелев В. В. Цивилизационная стратегия III тысячелетия (на пути к устойчивому развитию). Москва-Курск: Изд-во ГУИПП «Курск», 2000. 320 с.
5. Семенюк Е. П. Філософські засади сталого розвитку. Львів; Афіша, 2002. 199 с.
6. Мунтян М. А., Урсул А. Д. Глобализация и устойчивое развитие. Учебное пособие. Москва: СТУПЕНИ, 2003. 304 с.
7. Урсул А. Д. Путь в ноосферу. Концепция выживания и устойчивого развития цивилизации. Москва: Луч, 1993. 275 с.
8. Țârdea T. N. Elemente de informatică socială, sociocognitologie și noosferologie. Chișinău, CEP „Medicina”, 2001. 273 p.
9. Поттер В. Р. Биоэтика: мост в будущее. Київ: Видавец Вадим Карпенко, 2002. 216 с.
10. Цырдя Т. Н. Проблема дефиниции социальной биоэтики. В: Актуальні питання сучасної біомедичної етики та деонтології. Матеріали Науково-практичного семінару, 14 жовтня, 2011 р.; Київ: НАНУ, 2011. 46 с.
11. Поттер В. Р. Глобальная биоэтика: движение культуры к более жизненным утопиям с целью выживания. *Практична філософія*, 2004; №1, с. 4-14.
12. Цырдя Т. Н. Ноосферная стратегия безопасного развития в контексте глобальной биоэтики: теоретико-методологический анализ. Матеріали I Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Формування нового сві-

- тогяду як основа стратегії сталого розвитку», присвяченої 150-річчю з дня народження академіка, першого президента Української Академії наук Володимира Івановича Вернадського (14-16 березня 2013 року). Львів: Видавництво РВВ НЛТУ України, 2013. 222 с.
13. Țirdea T.N. Toleranța bioetică în asigurarea comunicării sociale: configurații teoretico-metodologice. În: Dialogul civilizațiilor: etică, educație, libertate și responsabilitate într-o lume în schimbare. Materialele Conferinței științifice internaționale. Chișinău, 2013; Tipogr. „Almor-Plus”. 252 p.
  14. Engelhardt H. T. (jr.) Fundamentele bioeticii creștine. Perspectivă ortodoxă. Trad. de Mihai Neamțu, Cezar Login și diac. Ioan I. Ică jr. Sibiu (România): Deisis, 2005. 507 p.
  15. Цырдя Т. Н. Социальная и глобальная биоэтика: сравнительно-методологический анализ. П'ятий національний Конгрес з біоетики з міжнародною участю. 23-25 вересня, 2013, Київ, Україна. Київ: НАН України, НАМН України, МОЗ України, 2013. 218 с.
  16. Цырдя Т. Н. Биоэтизация социума и адаптация биоэтики – ключевые понятия в экспликации природы социальной биоэтики. Етичні проблеми профілактичної медицини: вплив довкілля, харчування та умов праці на здоров'я населення. Матеріали VI Міжнародного симпозіуму з біоетики. 11-12 жовтня 2012 р., Київ. «Арктур-А», 2012. 92 с.
  17. Цырдя Т. Н. Статус, предмет и проблемное поле социальной биоэтики: методологический анализ. *Биоэтика. Федеральный научно-практический журнал*. Волгоград, 2012; № 1. с. 5-11.
  18. Țirdea T. N. Strategia dezvoltării inofensive din perspectiva toleranței bioetice: analiză teoretico-metodologică. Științele socioumanistice și progresul tehnico-științific. Conferință științifică interuniversitară. Materialele comunicărilor științifice. 4 aprilie 2014. Chișinău, Univ. Tehnică din Moldova, 2014. p. 3-6.
  19. Цырдя Т. Н. *Биотерроризм в контексте социальной биоэтики*. Сахаровские чтения 2010 года: Экономические проблемы XXI века. Материалы 10-ой международной научной конференции. Часть I. 20-21 мая 2010 года, г. Минск, Республика Беларусь. Минск: МГЭУ им. А. Д. Сахарова, 2010. с. 80-81.

## Anestezia cu flux redus, explicată simplu

Paul Zilberman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de Anestezie, Centrul Medical Universitar Hadassah, Campusul Har Hatzofim, Ierusalim, Israel

### Autor corespondent:

Dr. Paul Zilberman, MD,  
Departamentul de Anestezie  
Centrul Medical Universitar Hadassah  
Campusul Har Hatzofim, Kiryat Hadassah, POB 12000  
Ierusalim, 91120, Israel  
e-mail: paulzi60@yahoo.com

## Low flow anesthesia made simple

Paul Zilberman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, Hadassah Medical Center, Har Hatzofim Campus, Jerusalem, Israel

### Corresponding author:

Dr. Paul Zilberman, MD  
Department of Anesthesia  
Hadassah Medical Center  
Har Hatzofim Campus, Kiryat Hadassah, POB 12000  
Jerusalem, 91120, Israel  
e-mail: paulzi60@yahoo.com

### Rezumat

Anestezia cu flux redus (LFA, în engleză) a fost descrisă mai demult [1, 2]. E dificil de dat o definiție exactă a acestei metode, deoarece și criteriile de definire sunt diferite. Toate au, însă, o trăsătură comună: folosirea fluxurilor mai mici decât ventilația pe minut a pacientului. Inițial, această metodă a fost utilizată doar de un număr redus de anesteziști datorită complexității generate de lipsa analizatoarelor de gaz [3]. Apariția și dezvoltarea progresivă a acestor aparate a făcut LFA mult mai ușor de aplicat. Dar generații întregi de clinicieni au fost instruiți să utilizeze fluxuri mult mai apropiate de „zona de confort”, și anume – ventilația pe minut a pacientului. Tehnica LFA își face din nou drumul către sălile de operație. Cu toate acestea, lipsa unei înțelegeri corecte și teama de așa-zisa noutate, precum și modelele matematice complicate din articolele despre LFA, de neînțeles pentru majoritatea anesteziștilor, nu ajută la răspândirea largă a acestei tehnici, făcând acest proces foarte dificil [4, 5]. Acest articol încearcă să transforme noțiuni și formule complicate în „instrumente de lucru” simple și ușor de aplicat în practica zilnică.

**Cuvinte cheie:** anestezie, circuit anestezic, flux redus, flux minim, flux metabolic, masă corporală, temperatură corporală, umidificare, protecția căilor aeriene, constantă de timp, flux de gaz proaspăt.

### Scurt istoric

Încă din 1850, John Snow și-a dat seama că o mare parte din anestezicele inhalatorii erau returnate nemodificate în aerul expirat de pacienți. Astfel, el a tras concluzia, dar a și demonstrat că efectul narcotic poate fi prelungit semnificativ

### Abstract

Low Flow Anesthesia (LFA) has been described many years ago [1, 2]. There is difficulty in exactly defining it because there are also different criteria. But all have in common one characteristic: using flows less than the patient's minute volume. In the beginning this method has been the focus of only a limited number of anesthesiologists due to the complexity generated by the lack of gas analyzers [3]. The appearance and the progressive development of such devices made the LFA much easier to apply. But generations after generations of practitioners were trained to use flows closer to their „comfort zone”, the minute ventilation of the patient. The LFA technique is making its way again towards the operation rooms. However, the lack of correct understanding and fear of so called novelty and complicated mathematical modelling associated with low-flow anesthesia articles, incomprehensible to the majority of anesthesiologists, has not assisted the widespread utilization of appropriate fresh gas flows and make this process extremely difficult [4, 5]. This article is trying to transform complicated notions and formulas in easy to understand and apply „working tools” in the daily practice.

**Key words:** anesthesia, circle system, low flow, minimal flow, metabolic flow, body weight, body temperature, humidification, airway protection, time constant, fresh gas flow.

### Short history

As early as in 1850, John Snow recognized that a considerable amount of inhalation anesthetics were exhaled unchanged in the expired air of anaesthetized patients. He concluded and could prove that the narcotic effect could be mark-

prin reinhalarea acestor vapori. În 1924, au fost introduse în practică sistemele cu re-inspirație, echipate cu absorbante de dioxid de carbon. În timp ce Ralph Waters folosea un sistem de re-inspirație de tip „înainte și înapoi”, un ginecolog german, Carl J. Gauss și un chimist, Hermann D. Wieland, au propus folosirea unui sistem anestezic în circuit pentru aplicarea acetilenei purificate în calitate de gaz anestetic. Introducerea gazului anestetic ciclopropan, în 1933, care era foarte inflamabil, a determinat anesteziștii să folosească fluxuri cât mai mici posibil pentru a reduce poluarea sălilor de operație și, în modul acesta, să minimalizeze riscul de explozii accidentale.

Halotanul a fost introdus în arsenalul anestezic în anul 1954. Pe atunci, era un gaz anestetic nou, caracterizat printr-o mare putere anestezică, dar, în același timp, de o fereastră terapeutică redusă. Pentru asigurarea securității pacienților, folosirea acestui gaz era legată strâns de cunoașterea concentrației vaporilor utilizați. Estimarea acestei concentrații era posibilă și simplă, doar dacă se folosea un flux de gaz proaspăt (FGP) ridicat și o proporție redusă a gazelor reinhalate. Vaporizatoarele din acea vreme nu erau suficient de exacte în regim de flux redus. Astfel, deși aproape toate mașinile de anestezie erau deja echipate cu sisteme de reinhalare sofisticate, în mod paradoxal, în practica de rutină se foloseau fluxuri de gaz proaspăt de 4-6 l/min, eliminând, astfel, orice reinhalare de gaze.

Dezvoltarea aparatelor moderne de anestezie, disponibilitatea largă de analizoare complexe de gaz, creșterea gradului de conștientizare a protecției mediului, introducerea de noi gaze anestezice avantajoase clinic, dar cu preț de cost ridicat, precum și tendința mondială de a eficientiza resursele economice dedicate sectorului medical au condus, treptat, la reapariția interesului pentru tehnicile cu flux redus. Această tendință trebuie încurajată [6].

### Noțiuni de bază

În mod tradițional, circuitele anestezice au fost clasificate de tip deschis, semi-deschis, semi-închis și închis. Această clasificare se raporta la legătura între FGP, absorbția gazelor anestezice și ventilația pe minut. Această clasificare a generat multe confuzii, deoarece nu se poate măsura fiecare parametru în mod independent. Dacă sistemele deschise sunt ușor de perceput, iar un sistem închis e posibil de realizat doar teoretic, deosebirea dintre celelalte două e, practic, artificială. Deși, utilă din punct de vedere didactic, această clasificare are o valoare redusă în practica zilnică. Circuitul semi-închis e definit ca unul în care ventilația pe minut e mai mare decât FGP, iar acesta din urmă e mai mare decât absorbția de către pacient. În sistemul semi-deschis, FGP e mai mare decât ventilația pe minut.

Consumul bazal de oxigen ( $VO_2$ ) fusese măsurat cu mulți ani înainte [7] și exprimat în formula care include masa corporală (MC). Pentru simplificare, e calculat ca:  $VO_2 = 3,5 \times MC$  și exprimat în ml/kg/min.

Constanta de timp, având ca simbol litera grecească „tau” ( $\tau$ ), este o noțiune algebrică ce descrie evoluția în timp a unui sistem în echilibru atunci când asupra sa se exercită o forță constantă, până când sistemul ajunge la un nou nivel de echilibru. Pentru anestezia volatilă, această formulă este:

edly prolonged by inhaling these unused vapors. In 1924, rebreathing systems equipped with carbon dioxide absorbers were introduced into anesthetic practice. While Ralph Waters used a „to-and-fro” system, the German gynecologist Carl J. Gauss, and the chemist Hermann D. Wieland did advocate the use of a circle system for application of purified acetylene as an inhalation anesthetic. The introduction of the highly combustible anesthetic gas cyclopropane in 1933 urged anesthesiologists to use fresh gas flows as low as possible to reduce pollution of the operating room and, thus, to minimize the risk of inadvertent explosions.

In 1954, halothane was introduced. It was a new volatile anesthetic, characterized by high anesthetic potency, yet narrow therapeutic width. To ensure patients safety, the use of this anesthetic was bound to the knowledge of the applied vapor concentration. Its estimation, however, only was simple and easy if a high fresh gas flow was used and the proportion of rebreathing was kept rather low. The vaporizers available at that time, didn't work sufficiently reliably and precisely in the low flow range. Thus, although nearly all anesthetic machines were already equipped with sophisticated rebreathing circle systems, paradoxically, it became clinical routine to use fresh gas flows as high as 4 to 6 l/min, completely excluding any significant rebreathing. In many countries this is still the routine way to execute inhalational anesthesia.

The development of modern anesthetic apparatus, the availability of comprehensive gas monitoring, an increasing environmental awareness, the introduction of new advantageous but expensive inhalational anesthetics, and the worldwide restriction of economic resources in medical care, a seemingly trend towards low flow techniques can be observed – and should be encouraged [6].

### Basic notions

Traditionally, the breathing circuits have been classified in open, semi-open, semi-closed and closed. This classification related the fresh gas flow to the uptake and the minute ventilation. However, it was a source of confusion because no one can measure exactly each parameter independently. While the open system is easy to conceive and a closed system is only theoretically possible, the distinction between the other two is rather artificial. It may still be useful as a didactic tool, but less relevant in the clinical practice. A semi closed circuit has been defined as one in which the minute ventilation is bigger than the FGF and the FGF bigger than the uptake. In a semi open one the FGF is bigger than the minute ventilation.

Basal (metabolic) oxygen consumption ( $VO_2$ ) has been measured long ago [7], expressed in a formula that include the body weight (BW). For simplicity, it is calculated as:  $VO_2 = 3.5 \times BW$  and expressed in ml/kg/min.

The time constant, written as the Greek letter „tau” ( $\tau$ ) is an algebraic notion that describes the evolution in time of a system in equilibrium when a changing force is applied upon it, until the system reaches a new equilibrium. For the volatile anesthesia it is expressed as:

$$\tau = \text{VOLUM}/\text{FLUX}$$

Din formula dată, se poate ușor deduce următorul lucru: deoarece volumul (circuitul respirator și plămâni) este constant, numai fluxul poate fi variabil. Prin variabilitate se are în vedere evoluția compoziției gazului din circuitul respirator și plămâni atunci când fluxul e schimbat. Se pot, de asemenea, obține combinații complexe, modificând și gradul de deschidere/închidere a vaporizatorului, dar pentru simplificarea percepției, ne limităm doar la modificarea fluxului.

Toate aceste elemente par dificil de „absorbit”, la prima vedere, dar devin foarte simple odată ce noul adept al LFA începe să însușească procesul.

### De ce avem nevoie pentru folosirea în siguranță a anesteziei cu flux redus?

E poate surprinzător faptul, dar, odată cu perceperea primelor noțiuni de LFA, – până și cu cele mai simple mașini de anestezie această tehnică poate fi aplicată în deplină siguranță. Important e că mașina respectivă de anestezie să fie corect întreținută! Din punct de vedere practic, FGP nu poate fi redus prea mult, dacă mașina are pierderi mari. Dar dacă aceste pierderi sunt depistate și măsurate, toate celelalte calcule încep din acest punct mai departe, adică după compensarea prin flux a acestor pierderi [8].

Conformația circuitului este, de asemenea, importantă. Dacă evacuarea analizatorului de gaz este direcționată către sistemul de ventilare (l. engl. *scavenger*), atunci N<sub>2</sub>O poate fi folosit fără probleme. Dar; dacă evacuarea analizatorului e redirecționată către circuit (conformație numită „circuit închis”), atunci N<sub>2</sub>O trebuie evitat, deoarece se acumulează rapid în circuit datorită coeficientului de solubilitate redus. În această situație, LFA trebuie evitată, pentru că hipoxia se poate instala rapid. Or, reamintim că un circuit închis ideal e imposibil de realizat, deoarece și cea mai bună mașină de anestezie tot are pierderi.

Ca instrument principal, un analizator fiabil de gaz, rapid și calibrat, TREBUIE întotdeauna folosit în LFA. Și, de asemenea, anestezistul, cel mai important „component” în această „conformație”, trebuie să stăpânească la perfecție teoria din spatele LFA.

### Când se poate folosi anestezia cu flux redus?

LFA se poate folosi oricând e cunoscută anamneza pacientului. În urgențe și nu numai, indiferent de natura acestora, prima prioritate rămâne siguranța pacientului. Pacienții pot veni intoxicați, cu dezechilibre metabolice și cu multe altele. Dacă atenția anestezistului, în aceste cazuri, este îndreptată spre activități, precum LFA, viața pacientului este în pericol. De aceea, e nevoie de a stabili o ordine de priorități, excluzând adoptarea unor practici doar din motive de „competiție” [9].

### Cum să aplicăm anestezia cu flux redus?

Ca și în alte domenii din medicină, și în anestezie nu există o metodă „cea mai bună” – există suficientă literatură în acest sens [10, 11]. Descriu în acest articol doar modul meu personal de progres, atenționând cititorul, că sunt și alte metode de

$$\tau = \text{VOLUME}/\text{FLOW}$$

From this formula it is easy to understand that while the volume (lungs and circuit) is constant only the flow can play a role in this change. By change we understand the evolution of the composition of the gas within the circuit and lungs once the flow is changed. Complex combinations can be done by modifying the vaporizer dial too, but for the simplicity of the understanding we limit only to the flow change.

All these elements seem difficult to „absorb” at the first glance, but they are very simple once the new adept of the LFA is starting to understand the process.

### What do we need for a safe low flow anesthesia?

It is surprising to learn, once one advances understanding of the very basics of LFA that even with the most simple anesthesia machines this technique can be applied perfectly safe. All it takes is a correctly maintained anesthesia machine! Strictly speaking, one cannot lower the flows too low if the machine has large leaks. However, if those leaks are measured, the whole calculations are started from that point on and, as such, compensated for [8].

The circuit conformation is important too. If the gas analyzer exhaust gas is diverted to the scavenging system, N<sub>2</sub>O can be used without problems. But if the gas analyzer exhaust is redirected to the breathing circuit, a conformation called closed circuit, then N<sub>2</sub>O must be avoided as it builds up quickly in the circuit due to its low solubility coefficient. In this situation the LFA must be avoided as hypoxia can develop rapidly. At this point it must be remembered that an ideal closed circuit is impossible to achieve as even the best anesthesia machine has leaks.

As a main instrument, a reliable, fast and calibrated gas analyzer MUST be always used when in LFA. And, of course, the anesthesiologist, the most important piece in this „conformation” must be perfectly knowledgeable of the theory of LFA.

### When can low flow anesthesia be used?

LFA can be applied anytime the patient’s medical history is known. In an emergency, no matter its nature, the first priority remains the patient’s safety. Patients may arrive intoxicated, with different metabolic derangements and others. If the anesthetist’s attention is even partially diverted to other tasks like LFA, the patient’s life is in danger. So, we need to prioritize the things and not just go on with a certain technique „just for the record” [9].

### How to do low flow anesthesia?

As in any other fields of medicine there is no „best solution”. Extensive literature can be found elsewhere too [10, 11]. I describe here the way I did it, pointing the reader’s attention to the fact that other ways of learning LFA can be good as well.

1. Start by reading and understanding the theory.
2. Be sure to know the exact conformation of the circle system (closed or not). Depending on that you decide if to use N<sub>2</sub>O or not.
3. Start with someone already experienced.

însușire, la fel de bune și utile. Esențialul e să se aplice următoarele:

1. Citirea și înțelegerea elementelor teoretice.
2. Cunoașterea exactă a conformației circuitului anestezic (închis sau nu). În funcție de aceasta, se decide folosirea  $N_2O$  sau nu.
3. Inițierea în metoda dată se face sub observația unui instructor cu experiență.
4. Se începe cu cazuri de lungă durată, cu pacienți necomplicați.
5. Indiferent cu ce fluxuri sunteți obișnuiți să lucrați, trebuie de început prin reducerea fluxului total cu 50 ml/săptămână. Această metodă vă va ajuta la formarea unui model mintal de reducere graduală a fluxului și vă va conduce la un mod organizat de setare a unui anumit flux. Continuați doar până la acel nivel, când considerați că ați dobândit îndemânarea necesară. În orice caz de nesigurantă, nu ezitați să cereți AJUTOR IMEDIAT!

În rest, totul se reduce la obișnuitul parcurs: „CITIT – ÎNȚELES – APLICAT – FEED BACK – CORECTAT”. După mai mulți ani de utilizare a fluxurilor mari (de obicei, 2-4 litri pe minut), pare incomod să se folosească fluxuri în zona de 0,7 litri pe minut și chiar mai puțin. Totuși, se merită de perseverat în această direcție – rezultatele nu vor întârzia să vină.

### Concluzii

LFA a fost privită ani la rândul mai mult ca o curiozitate, o tehnică aplicată doar de entuziaști. În era actuală, cu mașini de anestezie moderne și monitoare fiabile, LFA e o metodă de lucru perfect sigură. Totodată, considerentele financiare și de protecție a mediului au început să joace un rol tot mai important în modul cum se efectuează anestezia volatilă [12, 13].

În același context: nu există un consens general asupra modelului, în care sala de operație trebuie concepută cu privire la mașinile de anestezie – fie a avea un singur model în toate sălile, fie a avea modele diferite. În prima situație, orice anestezist, trecând dintr-o sală de operație în alta, știe, adesea prin reflex, unde se află fiecare buton sau indicator pe monitor. Astfel, se pot minimiza erorile legate de interfața „om – mașină”. În cea de-a doua variantă, atenția anestezistului e „trezită” din nou atunci când se trece de la un model de mașină de anestezie la altul. Cu toate că, în momentul de față, e dificil să se tragă o concluzie definitivă.

Cel mai important, totuși, în aplicarea în siguranță a LFA, rămâne factorul uman. Anestezistul trebuie să aplice cunoștințe teoretice solide la condițiile concrete din sala de operație. Concluzionând, LFA este, în prezent, o metodă de lucru atât de sigură, încât nu ar trebui să existe nici o rezervă în a o aplica.

### Declarația de conflict de interese:

Nimic de declarat.

4. Start in longer and elective cases, with uncomplicated patients.
5. No matter with what flows you are used to work with, start by reducing the total flow by 50 ml/week. This will help you progressively build a mental sliding scale and get you used to an organized track to get to a certain flow. The moment you feel uncomfortable stop at that level and continue only when you feel safe. In any case of uncertainty don't hesitate and CALL FOR HELP.

All the rest is the usual „READ – UNDERSTAND – APPLY – FEED BACK – CORRECT” sequence of things. After many years of working with higher flows, usually in the 2-4 liters per minute range, it may seem uncomfortable to go as low as 0.7 liters per minute and even lower. However, once the theory and practice build up in front of the clinician's eyes, confidence follows quickly.

### Conclusions

LFA has been regarded for many years as a curiosity, a technique that only a few dedicated enthusiasts applied. In the modern era with modern anesthesia machines and very reliable monitors, the LFA is a perfectly safe method. Financial and environmental concerns started playing a more and more role in the way volatile anesthesia is performed [12, 13].

One more idea needs to be brought front. There is not a definite consensus about the way the ORs must be conceived concerning the anesthesia machines. Either have a single model in all the ORs of a certain hospital or have different models. In the first situation each anesthetist moving from one room to another knows automatically where and when each button or screen indicator is situated. Thus, the chances of error due to human-machine interface error are minimized. In the second situation the attention of the anesthesiologist is „aroused” again as he/she must fit in to every anesthesia machine. It is difficult for the moment to draw a definitive conclusion.

The most important factor, yet, in applying safe LFA, remains the human factor, that needs to apply solid theoretical knowledge to the concrete conditions in his/her specific environment. With all the above mentioned conditions the LFA is nowadays such a safe way of working that there should be no reason not to apply it.

### Declaration of conflicting interests:

Author declares no financial or non-financial conflicts of interest.

**Referințe / references**

1. Kety S. The physiological and physical factors governing the uptake of anesthetic gases by the body. *Anesthesiology*, 1990; 11: 517.
2. Kety S. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lung and tissues. *Pharmacol Rev*, 1951; 3: 1.
3. Anesthesia gas monitoring – evolution of a *de facto* Standard of Care. Published by ProMed Strategies, LLC, under an educational grant from PHASEIN AB, Sweden, Copyright® 2009; ProMed Strategies, LLC.
4. <http://ehealth.eletsonline.com/2013/09/how-low-can-you-flow>.
5. Hendricks J. F. The pharmacokinetics of inhaled aneshtetics and carrier gases. June 18, 2004, Chapter 8 (Introduction), page 186.
6. Baum J., Aitkinhead A. Low Flow Anesthesia. *Anesthesiology*, 1995; 50(Suppl. 37): 44.
7. Brody S. Bioenergetics and growth. Reinhold Publishing Corporation, 1945.
8. Marja Lajunen R. What and Why of low flow anesthesia. Clinical Window, Educational Support, Datex-Ohmeda Division Instrumentarium Corp., Helsinki.
9. Baum J. Low Flow Anesthesia with Drager Machines. pages 108-117. ([http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/ane\\_Vapor\\_D\\_Vapor/DE/M-644-Low%20low-Anaesthesia.pdf](http://www.draeger.com/sites/assets/PublishingImages/Products/ane_Vapor_D_Vapor/DE/M-644-Low%20low-Anaesthesia.pdf)).
10. Ibidem 9, pages 118-128.
11. Ibidem 5, Chapter 8, pages 185-193.
12. Suttner S., Boldd J., Low Flow Anesthesia – does it have potential pharmacoeconomic consequences? Review article. *Pharmacoeconomics*, 2000; 17(6): 585-590.
13. Ryksen E., Diedericks B. Calculation of comparative utilization and cost: a South African perspective on intravenous vs. inhalational anaesthesia for procedures of differing duration. Original research. *South Afr J Anaesth Analg*, 2012; 18(6): 310-317.



## Anestezia prin bloc de plan transvers abdominal pentru deschiderea abcesului parietal profund și repararea herniei liniei albe. Caz clinic

Ion Chesov\*<sup>1</sup>, Elena Fatnic<sup>1</sup>, Serghei Cobîlețchi<sup>2</sup>, Serghei Ignatenco<sup>3</sup>, Gheorghe Rojnovanu<sup>3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Secția Anestezie și Terapie Intensivă, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova; <sup>3</sup>Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

### Autor corespondent:

Ion Chesov, asistent universitar,  
Catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165  
Chișinău, MD 2004, Republica Moldova  
e-mail: ion.chesov@usmf.md

## *Transversus abdominis* plane block used as anesthesia technique for opening parietal deep tissue abscess and white abdominal line hernia repair. Case report

Ion Chesov\*<sup>1</sup>, Elena Fatnic<sup>1</sup>, Serghei Cobîlețchi<sup>2</sup>, Serghei Ignatenco<sup>3</sup>, Gheorghe Rojnovanu<sup>3</sup>, Adrian Belii<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chair of Anaesthesia and Intensive Care nr. 1 „Valeriu Ghereg”, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>2</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova; <sup>3</sup>Chair of Surgery nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

### Corresponding author:

Ion Chesov, assistant professor,  
Chair of Anaesthesia and Intensive Care nr. 1 „Valeriu Ghereg”  
„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy  
Ștefan cel Mare și Sfânt, 165 ave.  
Chisinau, MD 2004, Republic of Moldova  
e-mail: ion.chesov@usmf.md

### Ce este deja cunoscut despre subiectul abordat

Blocul de plan abdominal transvers (TAP-bloc) este o tehnică relativ nouă de analgezie regională postoperatorie, descrisă pentru prima dată în anul 2001 de către Rafi A. TAP-blocul ecoghidat capătă, în ultimul timp, o răspândire din ce în ce mai largă datorită eficienței lui înalte, scăderii necesarului de opioizi postoperatorii și reducerii duratei de spitalizare a pacienților.

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

Controversele ce țin de TAP-bloc se referă la argumentarea punctului de injectare, a volumului și concentrației optime a soluției de anestezic local (AL), a plusvalorii aduse de adjuvanți la soluția de AL, precum și la spectrul aplicabil de intervenții chirurgicale.

### Ce aduce nou literaturii articolul dat?

Autorii prezintă al doilea caz de utilizare a TAP-blocului în calitate de tehnică anestezică unică, raportat în literatură pentru o intervenție chirurgicală relativ lungă pe peretele abdominal.

### What is already known on this subject?

*Transversus abdominis* plane block (TAP-block) is a relatively new technique of postoperative regional analgesia, first described in 2001 by Rafi A. Ultrasound-guided TAP-block gain popularity in recent years due to its high efficiency, decrease postoperative opioid requirements and accelerate hospital discharge of patients.

### What is not known on this subject yet?

There are still concerns related to the injection points, the volume and the optimal concentration of the local anaesthetic solution (LA), the role of the adjuvants, the range of surgeries when TAP-block could be applied.

### What is new in this article?

The authors present the second case, reported in the literature, for the use of TAP-block as a single anesthetic technique for relatively long surgery on the abdominal wall.

## Rezumat

**Introducere.** Blocul de plan abdominal transvers (TAP-blocul) este o tehnică de analgezie regională care asigură analgezia peretelui abdominal anterior. De obicei, TAP este citat drept componentă a unui program de analgezie multimodală postoperatorie [1].

TAP-blocul a fost implementat cu succes în practica clinică din Republica Moldova pentru analgezia multimodală postoperatorie, începând cu anul 2012. În premieră în Republica Moldova, iar conform datelor disponibile – pentru a doua oară în lume [9], TAP-blocul a fost utilizat drept metodă de anestezie pentru tratamentul chirurgical concomitent al abcesului ligatural al cicatricei peretelui abdominal anterior și plastia herniei liniei albe.

**Materiale și metodă.** Pacientă de 68 de ani, ASA III, internată în mod urgent cu diagnosticul de abces ligatural al cicatricei peretelui abdominal anterior, hernie a liniei albe. A fost efectuată incizia și drenarea abcesului tegumentelor și țesuturilor moi ale peretelui abdominal anterior, cu plastia herniei liniei albe. Drept metodă de anestezie a fost utilizat TAP-blocul bilateral, în combinație cu sedare intravenoasă.

**Rezultate.** Pe parcursul intervenției pacienta nu a acuzat durere și nu a dezvoltat tahicardie, hipertensiune arterială, semne de ischemie sau aritmii pe electrocardiogramă, scădere de SpO<sub>2</sub> sub 98%. În perioada postoperatorie TAP-blocul a asigurat un grad adecvat de analgezie (o durere moderată SVA 40/100 mm a fost raportată abia la ora 6 postoperatoriu). Calitatea recuperării postoperatorii a fost bună (QoR-15 preoperatoriu – 90 de puncte, postoperatoriu 87 – de puncte) [15].

**Concluzii.** Cu toate că riscul complicațiilor asociate TAP-blocului este redus, iar rata de succes – înaltă, în special dacă se practică ecoghidat [10], metoda dată rămâne a fi o tehnică de analgezie-anestezie regională cu potențial clinic deocamdată nevalorificat. Sunt necesare studii suplimentare în vederea selectării spectrului de intervenții eligibile pentru realizare doar cu TAP-bloc, precum și elaborarea aspectelor metodologice de practicare a TAP-blocului în calitate de tehnică anestezică distinctă.

**Cuvinte cheie:** TAP-bloc, anestezie, ecoghidat, reparare hernie.

## Descrierea cazului

### Prezentarea generală

Pacientă de 68 de ani, a fost internată în mod urgent în Institutul de Medicină Urgentă cu diagnosticul: abces ligatural al cicatricei peretelui abdominal anterior, hernie a liniei albe. Cu opt luni înainte de internare, pacienta a beneficiat de o cură a herniei ventrale strangulate, complicate cu flegmon al sacului herniar. Cu 10 zile anterior internării, în zona cicatricei postoperatorii, la pacientă apare o tumefiere dureroasă, care progresează în dimensiuni. Ulterior, în centrul tumefierii a apărut un orificiu, prin care se elimină lichid purulent, fapt care a determinat adresarea pacientei pentru asistență medicală specializată.

Pacientei i s-a atribuit o clasă de risc anestezic sporit (ASA III), din cauza următoarelor comorbidități:

## Abstract

**Introduction.** *Transversus abdominis* plane block (TAP-block) is a regional analgesia technique that provides analgesia for anterior abdominal wall. Usually, TAP is cited as a component of multimodal postoperative analgesia program [1].

Since 2012, TAP-block has been successfully implemented for multimodal postoperative analgesia in clinical practice of the Republic of Moldova. For the first time in the Republic of Moldova, and according to available data from literature – for the second time in the world [9], TAP-block has been used as anesthesia technique for surgical treatment of the suture abscess of the postoperative anterior abdominal wall scar and white line hernia repair.

**Materials and methods.** A 68 years old female patient (anesthesia risk – ASA III) hospitalized with diagnosis of the suture abscess of the postoperative anterior abdominal wall scar and white abdominal line hernia. Was performed incision and drainage of the abscess of the skin and soft tissue of anterior abdominal wall, with white line hernia repair. Bilateral TAP-block with intravenous sedation (anxiolysis) was used as anesthesia technique.

**Results:** During the intervention, the patient did not complain of pain, there were no tachycardia, hypertension, and signs of ischemia or arrhythmias on electrocardiogram, or decrease of SpO<sub>2</sub> below 98%. In the postoperative period, TAP-block has provided an adequate degree of analgesia (moderate pain on VAS 40/100 mm was reported only at 6 hours after the surgery). The quality of postoperative recovery was good (QoR-15 preoperatively – 90 points, postoperatively –87 points) [15].

**Conclusions.** Although the risk of complications associated with TAP-block is small and the rate of success is high (particularly, if the USG-guided technique is used) [10], the *transversus abdominis* plane block remains a technique of regional anaesthesia/analgesia with unfulfilled clinical potential. Further studies are needed to specify the range of surgical interventions that can be done only under protection of TAP-block, as well as to develop of methodological aspects of TAP-block, used as distinct anesthetic technique.

**Key words:** TAP-block, anesthesia, ultrasound-guided, hernia repair.

## Case report

### General data

A 68 years old female patient was admitted to the Institute of Emergency Medicine with diagnosis: suture abscess of the postoperative anterior abdominal wall scar, white abdominal line hernia. Eight months earlier, the patient had strangled ventral hernia repair, complicated with the hernial sac phlegmon. Ten days before actual hospital admission, a painful, and progressive in size swelling appeared in the area of postoperative scar. Subsequently, in the center of swelling appeared an orifice and purulent fluid came out through it. As a result, the patient decided to call for specialized medical help.

The patient was included into anaesthesia risk class ASA III, due to presence of following associated diseases:

- cardiopatie ischemică și hipertensivă, cu afectarea funcției diastolice, angină pectorală de efort, clasa funcțională III; bradicardie sinusală cu accese de tahiaritmie supraventriculară paroxismală, extrasistole ventriculare paroxismale; hipertensiune arterială gr. II, risc înalt; insuficiență cardiacă NYHA III;
- hipertensiune pulmonară, cord pulmonar cronic, scleroză pulmonară difuză;
- în antecedente – tromboembolie de ramuri mici ale arterelor pulmonare;
- obezitate gr. II (IMC=36,89 kg/m<sup>2</sup>);
- sindrom metabolic (HTA gr. II, glicemia à jeun – 5,9 mmol/l, IMC – 36,89 kg/m<sup>2</sup>, circumferința abdominală – 110 cm);
- tiroidită autoimună.

Medicația cronică: warfarină 5 mg/zi, izosorbit dinitrat 20 mg/2 ori pe zi, bisoprolol 2,5 mg/zi, aspirină 75 mg/zi, L-tiroxină 100 mg/zi, trimetazidină 35 mg/2 ori zi.

Examinări paraclinice, efectuate după internare: fistulografie – a fost determinată răspândirea substanței de contrast subcutanat, la o adâncime de 4,5 cm și longitudinal, la 6 cm.

Coagulograma: protrombina – 48%, INR – 2,93, TTPA – 53 sec., fibrinogenul – 4,2 g/l.

#### Managementul chirurgical

Au fost stabilite indicații pentru intervenția urgent-amânată – incizia și drenarea abcesului tegumentelor și țesuturilor moi ale peretelui abdominal anterior. Intraoperatoriu a fost efectuată excizia în bloc a fistulei ligaturale, fiind depistat și sacul herniar fără conținut, care a fost excizat până la poarta herniară. Ulterior, a fost suturat defectul aponevrotic și efectuată drenarea închisă a spațiului subcutanat, pentru lavaj continuu (Figura 1). Durata intervenției a constituit 115 minute.

#### Asistența anestezică și realizarea blocului de plan transvers abdominal

Drept metodă de anestezie a fost propus TAP-blocul bilateral, în combinație cu sedarea intravenoasă (pentru anxioliză). Până la efectuarea TAP-blocului, pacienta a fost poziționată pe masa de operații în decubit dorsal. Intraoperatoriu au fost monitorizate: frecvența contracțiilor cardiace, tensiunea arterială (noninvaziv), electrocardioscopia (derivația II și V), pulsoximetria, frecvența respirațiilor, cu ajutorul monitorului *Infinity Vista XL* (Draeger Medical System Inc., Telford, USA).

Anxioliză cu midazolam 0,01 mg/kg intravenos. Cu scop de

- ischemic heart disease, stable *angina pectoris* functional class III; sinus bradycardia with paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia, paroxysmal ventricular extrasystoles, arterial hypertension gr. II, high risk; hypertensive cardiopathy with impaired diastolic function; heart failure NYHA Class III;
- pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart, pulmonary diffuse sclerosis;
- history of thromboembolism of small pulmonary arteries;
- obesity gr. II (BMI – 36.89 kg/m<sup>2</sup>);
- metabolic syndrome (arterial hypertension gr II, blood glucose à jeun – 5.9 mmol/l, BMI – 36.89 kg/m<sup>2</sup>, abdominal perimeter – 110 cm);
- autoimmune thyroiditis.

Chronic preoperative medication history: warfarine 5 mg/q1d, isosorbite dinitrate 20 mg/bds, bisoprolol 2.5 mg/q1d, aspirin 75 mg/q1d, L-thyroxine 100mg/q1d, trimetazidine 35mg/bds.

Fistulography: contrast medium spread at 4.5 cm below the skin, for a length of 6 cm.

Laboratory tests: prothrombin – 48%, INR – 2.93, APTT – 53 sec., fibrinogen – 4.2 g/l.

#### Surgical management

Above mentioned pathology was considered to be indication for delayed emergency surgery – incision and drainage of the abscess of skin and soft tissues of the anterior abdominal wall. Intraoperative was performed excision „en bloc” of the suture fistula; the hernial sac was located; it was without content and was excised at the neck. Subsequently, aponeurotic defect was sutured and closed drainage with continuous lavage of subcutaneous space was set (Figure 1). Surgery duration was 115 minutes.

#### Anaesthesia management

Anesthesia was provided by bilateral TAP-block in combination with intravenous sedation for anxiolysis. Patient was positioned in supine position on the operating table before performing the block. During the surgery, we monitored: heart rate, blood pressure (NIBP), ECG (lead II and V), pulse oximetry, and respiratory rate with *Infinity Vista XL* (Draeger Medical System

Inc., Telford, USA) vital sign monitor.

Initially, was administered midazolam 0.01 mg/kg IV for anxiolysis purpose, and fentanyl 1.0 µg/kg IV, in order to reduce procedural pain during TAP-block performing. After-



Fig. 1 Plaga postoperatorie

Fig. 1 Postoperative wound

analgezie, în timpul efectuării TAP-blocului, a fost administrat intravenos fentanil 1 µg/kg.

Ulterior, în condiții de asepsie chirurgicală, a fost efectuat TAP-blocul bilateral conform tehnicii următoare: sub ghidaj ecografic (*Mindray Ultrasound Diagnostic System M7*, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics CO., LTD, Nanshan, Shenzhen, R. P. China), folosindu-se o sondă liniară cu frecvența de 12MHz, a fost identificat planul fascial între mușchiul transvers abdominal și cel oblic intern, așa-numitul „plan transvers abdominal” (Figura 2). Anestezic local, în concentrație anestezică (amestec de lidocaină 2% – 10 ml și bupivacaină 0,5% – 10 ml, ambele produse de *SC Balkan Pharmaceuticals SRL*, Chișinău, Moldova), a fost injectat *single-shot* bilateral, pe linie medio-axilară, la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliacă.

Anestezia peretelui abdominal anterior s-a instalat în aproximativ 10 minute după injectare.

#### Parcursul intervenției și anesteziei

Pe parcursul intervenției, pacienta nu a dezvoltat: tahicardie, hipertensiune arterială, semne de ischemie sau aritmii pe electrocardiogramă, scăderea SpO<sub>2</sub> sub 98%. La etapa preparării și exciziei sacului herniar, pacientei i-a fost administrat i.v. fentanil 4 µg/kg din măsură de precauție, deoarece plaga este laparotomică, iar atingerea sau eventuala manipulare a peritoneului visceral și anșelor intestinale de către chirurg, ar fi putut provoca un puseu dureros.

#### Evoluția postoperatorie

În perioada postoperatorie pacienta a fost transferată direct din sala de operații pe secția de profil. La transfer din sala de operații, pacienta și-a autoevaluat intensitatea durerii, aceasta fiind quasi-absentă atât în repaus, cât și la tuse (SVA < 10/100 mm). Ulterior, la 3 ore postoperatoriu, durerea în repaus și la tuse a fost cotată, în ambele cazuri, la un nivel SVA 20/100 mm. La 6 ore postoperatoriu, intensitatea durerii în repaus a fost pe SVA de 40/100 mm, iar la tuse – 45/100 mm. La aceasta etapă, pentru calmarea durerii, a fost administrat tramadol 100 mg i.m.

La 24 de ore după intervenție, pacienta a fost chestionată cu privire la calitatea recuperării postoperatorii cu ajutorul chestionarului QoR-15 [15]. Scorul QoR-15 (l. engl. *Quality of Recovery*) este un instrument psihometric validat, propus pentru evaluarea recuperării postoperatorii. QoR-15 este compus

wards, bilateral TAP-block was performed with respect to surgical aseptic requirements. We used USG-guided approach (*Diagnostic Ultrasound System Mindray M7*, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics CO., LTD, Nanshan, Shenzhen, P R China). With a 12MHz linear probe, fascial plane between the transverse abdominal muscle and internal oblique muscle was identified – „transverse abdominal plan” (Figure 2). Local anesthetic (for each side: mixture of lidocaine 2% – 10 ml, and bupivacaine 0.5% – 10 ml, *Balkan Pharmaceuticals Ltd.*, Chisinau, Moldova) was injected bilaterally (single-shot technique). Injection point was at midway between the costal margin and iliac crest, on midaxillary line. Ten minutes after the injection, adequate motor and sensor block was installed.

#### During surgery and anaesthesia

During the surgery, the patient didn't developed tachycardia, hypertension, signs of ischemia or arrhythmias on electrocardiogram, SpO<sub>2</sub> didn't decrease below 98%. Fentanyl (4.0 µg/kg IV) was administered at the stage of preparation and resection of the hernial sac, in order to avoid any eventual painful experience related to the handling of visceral peritoneum or gut loops by the surgeon.

#### Postoperative evolution

At the end of the intervention, the patient was transferred directly to the surgery unit. Before the transfer, the patient self-assessed the pain intensity both at rest and during coughing as quasi absent (VAS < 10/100 mm). Three hours after the surgery, the patient self-assessed the pain intensity both at rest and during coughing at a level of 20/100 mm on VAS; at 6 hours postoperatively, pain intensity at rest was reported 40/100 mm on VAS and during coughing – 45/100 mm on VAS. At that point, tramadol 100 mg IM was done for pain relief.

At 24 hours after surgery, the patient was asked to assess the quality of postoperative recovery using the questionnaire QoR-15 [15]. QoR-15 score (Quality of Recovery score) is a psychometric instrument, developed to assess postoperative quality of recovery. QoR-15 is composed of 15 questions that specifically address five dimensions of postoperative recovery (pain, physical comfort, degree of physical independence, emotional status, and psychological support). Thus, in the pre-operative period, patient reported a QoR-15 score of 90 points, and 24 hours after the surgery, the QoR-15 score was



Fig. 2 Imaginea ecografică a peretelui abdominal anterior

Fig. 2 Echographic view of anterior abdominal wall

din 15 întrebări care se adresează la 5 dimensiuni ale recuperării postoperatorii (durerea, confortul fizic, gradul de autonomie fizică, statutul emoțional, suportul psihologic). Astfel, preoperatoriu pacienta a raportat un scor QoR-15 de 90 de puncte, iar la 24 de ore postoperatoriu – un scor QoR-15 de 87 de puncte, ceea ce indică la un grad bun de recuperare postoperatorie.

Pacienta a raportat prima priză de apă la 2 ore postoperatoriu, prima alimentare – la 25 de ore postoperatoriu, primul scaun – la 26 de ore postoperatoriu, iar prima sculare din pat – la 28 de ore postoperatoriu.

În scopul asigurării analgeziei postoperatorii după trecerea efectului analgezic, conferit de TAP-bloc, pacientei i s-a administrat: metamizol, 1,0 g de 3 ori/zi și tramadol, 100 mg/zi (ambele – i.m. în primele 2 zile postoperatoriu).

Pacienta a fost externată la a 5-a zi postoperatoriu.

### Discuții

Evoluția anesteziei pe parcursul ultimelor decenii este o istorie a succesului, orientat spre fortificarea siguranței pacientului. Dezvoltarea noilor tehnologii și tehnici anestezice a permis diminuarea dramatică a mortalității și morbidității perioperatorii. Ca rezultat al îmbunătății calității serviciilor medicale, echipa anestezico-chirurgicală urmează să abordeze pacienți cu o condiție de sănătate tot mai complexă, anterior incompatibilă cu efectuarea actului chirurgical. Astfel, în prezent, decizia de efectuare a intervenției chirurgicale este direct dependentă de necesitatea managementului comorbidităților și riscurilor prezentate de pacient. Adesea, imperativele terapeutice fiind contradictorii, deciziile de tratament pot fi luate în condiții când orice eroare poate avea urmări dezastruoase.

În cazul clinic prezentat mai sus, pacienta internată cu abces ligatural al cicatricei peretelui abdominal anterior, prezenta indicații evidente pentru intervenție chirurgicală [2]. Un abces al țesuturilor moi, cu o întindere longitudinală de 6 cm și o profunzime de 4,5 cm, nu putea fi rezolvat în mod conservativ, prin simplă administrare de antibiotic. Iar caracterul progresiv al abcesului pe parcursul a celor 10 zile premergătoare internării în spital, au denotat necesitatea deschiderii și drenării urgente a focarului infecțios [3].

Tradițional, pentru managementul anestezic în chirurgia abdominală, se practică anestezie generală (TIVA balansată sau pe pivot inhalator), combinată sau nu cu blocuri neuraxiale (rahianestezie sau anestezie epidurală) [4, 5]. Comorbiditățile prezente la pacientă, precum și aspectele logistice existente în aceea perioadă în instituția medicală vizată, nu puteau asigura un nivel acceptabil de securitate a pacientului, oricare dintre aceste două tehnici anestezice (TIVA și/sau anestezia neuraxială) ar fi fost utilizată.

Practicarea unei anestezii generale la pacienta în cauză cu medicamentele avute atunci la îndemână, ar fi putut determina o instabilitate hemodinamică marcată și o urgență întârziată din anestezie. Amintim că pacienta era cunoscută cu cardiopatie ischemică și hipertensivă, cu afectarea funcției diastolice, angină pectorală de efort, clasa funcțională III, bradicardie sinusală, episoade de tahiaritmie supraventriculară

87 points. This indicates a good quality of postoperative recovery.

In postoperative period, first fluid intake was at 2 hours, first feeding – at 25 hours, and first stool – at 26 hours after the surgery. Patient got out of the bed at 28 hours after the surgery.

For postoperative pain relief, patient received metamizole 1.0 g/tds IM and tramadol 100 mg/q1d IM, both – for 2 days.

The patient was discharged 5 days after the surgery.

### Discussions

The evolution of anaesthesia, during last decades is a history of success oriented towards strengthening the patient safety. The development of new technologies and techniques in anaesthesiology produce a dramatic decrease of perioperative mortality and morbidity. As a result of quality improvement of health care services, surgical team must address patients with more complex health issues; prior being considered unsuitable for surgical treatment. In present days, decision making about surgery is directly dependent on management of patients associated diseases and risk factors. Often therapeutic imperatives are contradictory, and treatment decisions are made in conditions when any error will have disastrous consequences.

In case report presented above, the patient admitted with the suture abscess of the postoperative anterior abdominal wall scar had obvious indications for urgent surgical intervention [2]. A soft tissues abscess, 6 cm in length, cannot be resolved conservatively, just by administration of antibiotic therapy. Progressive character of the pathological process during 10 days before hospital admission, prove the need of surgical drainage of infectious site [3].

Usually, for anesthetic management in abdominal surgery is used general anesthesia (TIVA, inhalational or combined), in conjunction or, where appropriate, as an alternative – neuraxial blocks (spinal or epidural anesthesia) [4, 5]. Due to patient's associated diseases and logistical issues existing at that time in the host hospital, an acceptable level of patient safety couldn't be assure, if either of these two anesthesia approaches were used.

General anaesthesia raises several concerns in this patient. First of all, general anaesthesia in host hospital is provided by intermittent administration of intravenous boluses of general anaesthetics; available at that time drugs could cause a marked hemodynamic instability and delayed emergence from anaesthesia. We would like to stress that patients was known with ischemic heart disease, stable angina pectoris functional class III; paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia, paroxysmal ventricular extrasystoles, sinus bradycardia; arterial hypertension gr. II, high risk; heart failure NYHA Class III, pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart, pulmonary diffuse sclerosis. These comorbidities make aggressive hydration quite challenging, in the same time, vasopressor agents (norepinephrine, ephedrine) were not available. As well, volatile anesthetic agents necessary for practicing VIMA (Volatile Induction and Maintenance of

paroxismală, extrasistole ventriculare paroxismale, hipertensiune arterială gr. II, risc înalt, insuficiență cardiacă NYHA III, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar cronic – situații ce fac periculoasă o prehidratare agresivă, iar agenții vasopresori necesari (norepinefrina, efedrina) nu erau disponibili. Anestezicele inhalatorii, capabile pentru realizarea unei inducții și mențineri a anesteziei conform tehnicii anestezice VIMA (l. engl. *Volatile Induction and Maintenance of Anesthesia*), care ar fi putut asigura o stabilitate hemodinamică și o trezire rapidă din anestezie a pacientei date, de asemenea nu erau disponibile [6]. Având în vedere comorbiditățile, practicarea anesteziei cu anestezicele intravenoase disponibile, ar fi putut conduce la o ventilație pulmonară artificială prelungită postoperatoriu, riscul instalării unei insuficiențe respiratorii fiind foarte înalt (valoarea *PRF risk score* – 21,14%) [7]. Astfel, anestezia totală intravenoasă, practică de rutină în instituția vizată prin bolusuri intravenoase intermitente, probabilitatea înaltă de insuficiență respiratorie și de ventilare pulmonară artificială prelungită postoperatoriu, impuneau rezervarea pentru pacienta în cauză a unui pat pe terapia intensivă (și acesta indisponibil, din cauza supraîncărcării secției cu pacienți).

Blocurile neuraxiale, la fel, ridicau o serie de inconveniente. Pe lângă riscul provocării unor paroxisme de tahiaritmie supraventriculară și/sau extrasistoliei ventriculare, care ar fi redus substanțial toleranța organismului față de vasoplegia indusă de blocurile neuraxiale, și mai redutabil era considerat riscul unei hemoragii în canalul medular. Riscul estimat de dezvoltare a unui hematom epidural este de 1:150.000 de pacienți „obișnuiți” după anestezia epidurală și de 1:220.000 – după rahianestezie (aici, amintim, că INR-ul pacientei era de 2,93, fapt ce impunea, ca măsură de precauție, administrarea de vitamină K în scopul antagonizării efectelor warfarinei; efectul scontat se putea obține cel devreme în 14 ore după administrare i.v. și în minim 24 de ore – după administrare perorală) [12]. Evidențele actuale recomandă reversia anticoagulantelor cumarinice în situații de urgență prin administrare de vitamină K și concentrat de complex de protrombină [8].

La pacienții anticoagulați cu heparine cu masă moleculară mică, probabilitatea producerii hematomului epidural după rahianestezie este de 1:100.000, iar după bloc epidural – de 33:100.000 [13]. Un *review* al literaturii din 1904 și până în 1994, a raportat 64 de cazuri de hematoame epidurale, asociate cu anestezia spinală sau cea epidurală [14]; în 87% din cazuri pacientul a fost pe tratament anticoagulant, sau inserarea acului fusese dificilă.

Pacienta în cauză fiind obeză (consecința: stază venoasă în plexurile epidurale, dificultate în abordarea spațiilor intervertebrale), pe medicație antiplachetară (aspirină) și anticoagulantă (warfarină), era cu risc sporit de producere a hemoragiei epidurale (protrombina – 48%, INR – 2,93, TTPA – 53 de secunde). Complexul protrombinic nu este disponibil în Republica Moldova. Efectuarea *bridging*-ului cu heparină nefracționată și vitamina K timp de 5 zile ( $CHADS_2 > 2$ ) este o altă opțiune, însă aplicabilă doar pacienților programați [8]. Scorul  $CHADS_2$  (insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârsta mai mare sau egală cu 75 ani, diabet zaharat, accident cerebro-vascular sau tromboembolie în anamneză),

Anaesthesia) [6], technique that can provide hemodynamic stability and fast emergence from anesthesia in a cardiac patient, also were not available. With available anesthetic agents, patient could require prolonged mechanical ventilation postoperatively (elder patient, obesity, emergency surgery, pulmonary hypertension, pulmonary diffuse sclerosis). Moreover, patient had a risk of 21.14% (on PRF risk score) for perioperative respiratory failure [7]. Thus, total intravenous anaesthesia (provided by intermittent boluses), high risk of postoperative respiratory failure and high probability of prolonged postoperative mechanical ventilation, raised the need to book an ICU bed for postoperative care of this patient (there is no recovery room in the hospital!). This was impossible due to the overload of intensive care service. With „traditional approach”, the patient had to be on waiting list for several days, but as we mentioned previously, from surgical point of view, there was no time to wait.

Neuraxial blocks raise a few concerns too. Beside the risk of paroxysm of supraventricular tachyarrhythmia and/or ventricular extrasystoles that would annihilate the body's compensatory reaction to induced vasoplegia by neuraxial blocks, more important was the risk of epidural bleeding and hematoma formation. According to data from the literature, 1:150,000 patients will develop an epidural hematoma after epidural anaesthesia and 1:220,000 patients – after spinal anaesthesia, if patients are not anticoagulated [12]. In anticoagulated patients with low molecular weight heparins, incidence of epidural hematoma after spinal block is 1:100,000, and after epidural block – 33:100,000 [13]. A review of the literature from 1904 to 1994 reported a series of 64 cases of epidural hematomas associated with spinal or epidural anaesthesia [14]. In 87% of reported cases, the patients were on anticoagulant therapy or needle insertion was difficult.

In our case, patient was obese (stasis in epidural venous plexus, hard to identify intervertebral spaces), on antiplatelet therapy (aspirine) and anticoagulants (warfarine) (prothrombin – 48%, INR – 2.93, APTT – 53 sec.), all these increases the risk of epidural hemorrhage. Guidelines recommend reversal of coumarin oral anticoagulants in emergency cases by administration of vitamin K and prothrombin complex concentrate [8]. The last one is not available in the Republic of Moldova. Another option is „bridging” with unfractionated heparin and vitamin K for 5 days ( $CHADS_2 > 2$ ) [8].  $CHADS_2$  score (congestive heart failure, hypertension, age  $\geq 75$  years, diabetes mellitus, history stroke or pulmonary embolism), first published in 2001, and was developed as a predicting instrument of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation [11]. Thus, for neuraxial block in this particular patient, a 5 days delay was required, contrary surgical tactics.

In such circumstances, TAP-block provides anaesthesia of anterior abdominal wall, does not interfere with coagulation and respiratory system, ensure effective postoperative analgesia, and prevents peripheral vasoplegia. Also, TAP-block doesn't increase heart work when associated with intravenous opioids; accordingly, it was considered as a reasonable solution for the anesthetic management and postoperative analgesia in this patient.

publicat pentru prima dată în 2001, a fost dezvoltat ca instrument de prognostic al riscului de accident cerebro-vascular la pacientul cu fibrilație nonvalvulară [11]. În consecință, practicarea unui bloc neuraxial la pacienta în cauză ar fi necesitat amânarea intervenției chirurgicale cu 5 zile (timp în care se putea optimiza statutul ei coagulant), fapt incompatibil cu urgența chirurgicală.

În condițiile descrise, TAP-blocul a părut opțiunea anestezică cea mai rezonabilă. El asigură anestezia peretelui abdominal anterior, nu interferează cu homeostazia sanguină, cu sistemul respirator, produce o analgezie eficientă a peretelui abdominal postoperatoriu, contribuie la prevenirea insuficienței respiratorii și nu generează vasoplegie periferică; nu crește lucrul inimii – fenomen asociat cu administrarea sistemică de opioizi.

TAP-blocul este o tehnică de anestezie regională, care asigură analgezia peritoneului parietal, pielii și mușchilor peretelui abdominal anterior. Pentru prima dată, blocul TAP a fost propus în anul 2001 de Rafi A., ca o tehnică „single shot”, injectarea anestezicului făcându-se în planul transvers abdominal (acesta fiind traversat de mai multe ramuri nervoase ce inervează peretele abdominal anterior), la nivelul triunghiului Petit [16].

În prezent, sunt propuse mai multe modificări a tehnicii realizării acestui bloc:

– abordarea bazată pe repere anatomice. Se identifică triunghiul Petit. Acul este inserat cu 1-1,5 cm anterior de marginea laterală a *m. latissimus dorsi*, perpendicular la piele. Pentru a penetra pielea, se va folosi un ac 18G cu vârful ascuțit, ulterior – un ac bont 22G, pentru a identifica planul transvers;

– tehnica clasică Rafi [16] – acul este inserat puțin mai jos de marginea cristei iliace, avansat până la atingerea planului osos; apoi acul este lent avansat peste creasta iliacă, până se simte un *click*, ce semnifică penetrarea fasciei transverse;

– tehnica O'Donnell [17] – acul este inserat mai sus de marginea cristei iliace, avansat până se simt două *click*-uri (primul *click* semnificând penetrarea planului fascial comun al oblicilor, cel de-al doilea *click* – penetrarea fasciei transverse).

Ambele tehnici folosesc ac bont pentru a îmbunătăți sensibilitatea tactilă și aprecierea *click*-ului. Uneori, însă, datorită particularităților anatomice, este foarte greu de identificat triunghiul Petit.

– abordarea prin ghidaj ecografic. Transductorul ecografic se aplică pe linie medio-axilară, la mijlocul distanței dintre crista iliacă și rebordul costal. Se identifică planul fascial dintre mușchiul oblic intern și cel transvers. Acul este inserat din anterior, prin tehnica „in plane”. Ecografia în timp real permite vizualizarea avansării acului și identificarea momentului atingerii planului dorit. La fel, se vizualizează bine și haloul hipoecogen, produs de injectarea anestezicului local. În mod asemănător, se efectuează TAP-blocul superior (la vârful apendicelui xifoid).

– abordarea chirurgicală. Au fost propuse două tehnici chirurgicale (în chirurgia laparoscopică) de efectuare a TAP-blocului. Prima presupune efectuarea TAP-blocului, prin tehnica reperelor anatomice, însă cu vizualizarea laparoscopică concomitentă, endo-abdominală, a triunghiului Petit (pentru a

*Transversus abdominis* plane block (TAP-block) is a relatively new technique of regional anesthesia for parietal peritoneum, skin and anterior abdominal wall muscles. In 2001, Rafi A. was the first who described „single shot” technique of TAP block. Rafi introduced LA into *transversus abdominis* plane (area is crossed by several nerve branches that innervate the anterior abdominal wall) *via* Petit triangle. In present days, there are several different techniques proposed for TAP-block:

– anatomical approach. Initially, Petit' triangle is identified. The needle is inserted with 1-1.5 cm anterior to the lateral edge of *m. latissimus dorsi*, perpendicular to the skin. A needle (18G) with sharp edge should be used for penetration of the skin, and then a 22G blunt needle – to identify the transverse plane can be used.

– Rafi's classical technique [16] – the needle is inserted just below the edge of iliac crest and moved forward until the bone plane is reached; the needle is advanced slowly over the iliac crest until a click is obtained, penetration of the transverse fascia.

– O'Donnell technique [17] – the needle is inserted above the edge of the iliac crest advanced to feel two clicks (the first click signifies penetration of common fascial plane of oblique muscles, the second click – penetration of the transverse fascia).

Both techniques use blunt needle to improve the tactile sensitivity and appreciation of the clicks. However, sometimes due to anatomical features, is very difficult to identify Petit' triangle.

– USG guided approach. USG probe is applied on the midaxillary line at midway between the costal margin and iliac crest. The fascial plane between the internal oblique and transverse muscles is identified. The needle is inserted from anterior site, „in plane” approach. Real-time ultrasound guidance facilitates anatomical site identification and control of needle advancement. Hypo-echogenic layer produced by injection of LA is well visualized too. Similarly can be performed upper TAP-block immediate under the xiphoid appendix.

– Surgical approach. In laparoscopic surgery, two surgical techniques have been proposed to perform TAP-block. First technique is based on anatomical approach. The needle insertion in Petit' triangle is from outside. Meanwhile, the surgeon monitors from the inside the needle advancement and LA injection, to avoid penetration of the needle into the peritoneal cavity. The second technique consists in laparoscopic anesthetic administration from the inside of abdominal cavity into Petit' triangle.

In literature there are a lot of studies that suggest different dosing regimens of local anesthetics to be used for TAP-block. For this purpose were used: lidocaine 2.0%, ropivacaine 0.375%, ropivacaine 0.475%, ropivacaine 0.5%, bupivacaine 0.25%, bupivacaine 0.375%, bupivacaine 0.5%, L-bupivacaine 0.5% – in a volume of 15 to 30 ml unilaterally. Reported total doses of used LA is variable (e.g., range for bupivacaine is 0.3 to 3.0 mg/kg). Available papers are not homogeneous in terms of mode of administration (single shot or continuous), the volume administered and dose of LA and adjuvants used;

evita pătrunderea accidentală a acului în cavitatea peritoneală). A doua, presupune administrarea anestezicului local pe cale laparoscopică, din interior spre exterior, la nivelul triunghiului Petit, până la semnalizarea unui *click*.

Studiile propun diverse regimuri de dozare a anestezicului local pentru realizarea TAP-blocului. Astfel, au fost utilizate: lidocaina 2,0%, ropivacaina 0,375%, ropivacaina 0,475%, ropivacaina 0,5%, bupivacaina 0,25%, bupivacaina 0,375%, bupivacaina 0,5%, L-bupivacaina 0,5%, în volume de la 15 la 30 ml pentru o singură parte. Doza totală administrată de anestezic local, descrisă în literatură, a fost foarte variabilă (de ex., pentru bupivacaină variind de la 0,3 la 3,0 mg/kg). Cel mai frecvent în cadrul studiilor a fost raportată administrarea de bupivacaină 0,5% în volum de 15-30 ml.

Deoarece articolele publicate până în prezent nu sunt omogene cât privește: modul de administrare (*single shot*, sau continuu), volumul administrat, doza, substanța activă și adjuvanții folosiți, este imposibil de stabilit superioritatea unei practici față de alta. Cert este faptul, că atunci când se dorește o analgezie de lungă durată, trebuie de plasat un cateter pentru administrare continuă de anestezic local [18, 19].

Complicațiile asociate TAP-blocului sunt rare. Hessian E. *et al.* (2013), a raportat apariția semnelor de toxicitate sistemică la 4 pacienți după administrarea unei doze totale de 200 mg de ropivacaină în volum de câte 20 ml, bilateral, cu toate că pragul de toxicitate nu fusese depășit (a fost măsurată concentrația plasmatică de ropivacaină) [23]. Griffiths J. *et al.* (2010) a raportat o medie a concentrațiilor plasmatice maxime de ropivacaină de  $2,54 \pm 0,75$   $\mu\text{g/ml}$  după efectuarea TAP-blocului cu o doză totală de 3 mg/kg [21]. Această concentrație plasmatică o depășește pe cea toxică minimă pentru ropivacaină, care este de 2,2  $\mu\text{g/ml}$ , însă nu este mai mare decât cele măsurate în cazul efectuării altor blocuri regionale (de ex., concentrația plasmatică maximă de ropivacaină după blocul axilar este de 2,58  $\mu\text{g/ml}$ ). La fel, Kato N. *et al.* (2009), a sugerat că un nivel toxic al concentrației plasmatice de lidocaină poate fi atins după administrarea unui volum de 40 ml de lidocaină de 1% [22]. Astfel, chiar dacă din considerente anatomice injectarea intravasculară directă în cazul TAP-blocului este foarte puțin probabilă, studiile sugerează că un efect toxic sistemic este, totuși, posibil. De aceea, este necesară respectarea măsurilor de precauție, similare blocurilor perineurale, pentru prevenirea unei eventuale toxicități sistemice.

Reieșind din particularitățile anatomice ale planului abdominal transvers, la efectuarea blocului este puțin probabilă administrarea intravasculară a anestezicului local. În literatură a fost descris doar un caz de leziune hepatică după efectuarea TAP-blocului, însă pacientul respectiv avea un ficat gigant, ce cobora până la crista iliacă [20]. Teoretic, splina și rinichii ar putea fi expuși unui risc de leziune în timpul realizării TAP-blocului. Însă, aceste riscuri sunt reduse la minim prin utilizarea tehnicii ecoghidate. În pofida faptului că riscul complicațiilor este mic, iar rata de succes – înaltă, în special în cazul tehnicii ecoghidate, potențialul blocului TAP nu este, deocamdată, apreciat la justa valoare [10].

Autorii au reușit să găsească în literatură doar o singură publicație care descrie utilizarea TAP-blocului drept metodă

due to this it is impossible to determine the superiority of one regimen vs. another. When long lasting analgesia is needed there are sufficient evidences to consider the use of catheters for continuous infusion [18-19]. More commonly used LA in studies is bupivacaine 0.5% in volume of 15-30 ml.

TAP-block associated complications are rare. Hessian E. *et al.* (2013) reported signs of systemic toxicity in a series of 4 patients after bilaterally administration of 200 mg ropivacaine in 20 ml; despite this, the toxicity threshold of ropivacaine plasma concentration was not reached in these patients [23]. Griffiths E. *et al.* (2010) reported after TAP-block an average of maximal ropivacaine plasma concentration of  $2.54 \pm 0.75$   $\mu\text{g/ml}$ , total dose of administered ropivacaine was 3  $\mu\text{g/kg}$  [22]. This concentration slightly exceeds minimal toxic concentration for ropivacaine (2.2  $\mu\text{g/ml}$ ), but is similar to ropivacaine plasma concentration after performing other peripheral blocks (e.g. 2.58  $\mu\text{g/ml}$  – after axillary block). Kato N. *et al.* (2009) suggested that toxic plasma concentration threshold may be achieved by administration of lidocaine 1% in volume of 40 ml [22]. Thus, even if the direct intravascular injection of LA during TAP is unlikely, due to anatomic considerations, studies suggest that systemic toxic effects are possible. Therefore, all precautions should be taken to prevent any possible systemic toxic reaction.

Given the anatomical features of the *transversus abdominis* plane block direct intravascular administration of LA is unlikely. The literature describes a case of hepatic laceration after TAP-block, but it was the case of a patient with giant liver, that went down to the iliac crest [20]. Theoretically, spleen and kidneys may be at risk of laceration due to the TAP-block. But these risks are minimized by using of USG guided approach. Despite the risk of complications is low and rate of success is high, particularly if USG approach is used, clinical potential TAP block remains underestimated [10].

The authors were able to find in English peer reviewed journals only one paper that refers to the use of TAP-block as a distinct technique of anaesthesia. In 2012, Herring A. *et al.* published a series of 4 cases in which TAP-block was used for anaesthetic purposes for the drainage of anterior wall abscesses [9]. Similar to our case, Herring A. reported an adequate level of anaesthesia.

## Conclusions

This case report suggests that *transversus abdominis* plane block, performed with „anesthetic” concentrations of LA, can be used successfully for surgical interventions that don't go beyond the anterior abdominal wall, regardless of their duration, in fragile patients with history of associated diseases and chronic anticoagulant medication (which cannot be quickly adjusted to perioperative needs).

*Transversus abdominis* plane block remains a technique of regional anaesthesia/analgesia with unfulfilled clinical potential. Further studies are needed to specify the range of surgical interventions that can be done only under protection of TAP-block, as well as to develop of methodological aspects of TAP-block, used as distinct anesthetic technique.



de anestezie. În anul 2012, Herring A. *et al.*, a publicat o serie de 4 cazuri de utilizare a TAP-blocului pentru anestezierea pacienților care au beneficiat de drenarea abceselor peretelui abdominal anterior [9]. Similar cazului nostru, Herring A. a raportat o anestezie adecvată.

### Concluzii

Cazul dat ne sugerează că blocul de plan transvers al peretelui abdominal, realizat prin administrarea de concentrații „anestezice” de anestezic local, poate fi folosit cu succes pentru intervențiile chirurgicale, limitate la peretele abdominal, indiferent de durata lor; metoda ar putea fi deosebit de utilă pentru pacienții fragili, cu comorbidități severe și medicație anticoagulantă, în condiții urgente, când este imposibil de a optimiza starea de sănătate generală a pacientului.

Potențialul acestei tehnici de analgezie și de anestezie urmează, încă, a fi valorificat; astfel, sunt necesare studii suplimentare în vederea selectării spectrului de intervenții eligibile pentru realizare doar cu TAP-bloc, precum și elaborarea aspectelor metodologice de practicare a TAP-blocului în calitate de tehnică anestezică distinctă.

### Contribuția autorilor:

CI și FE au realizat anestezia prin TAP-bloc; CI, SC și AB au participat la luarea deciziei clinice referitoare la managementul perioperatoriu al cazului, la conceperea și scrierea manuscrisului; SI a realizat intervenția chirurgicală; RG a revăzut și a completat manuscrisul. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a manuscrisului.

### Declarația de conflict de interese:

Autorii declară lipsa conflictului de interese, financiare ori nonfinanciare.

### Authors' contribution:

CI and FE performed TAP-block anesthesia; CI, SC and AB participated in clinical decision-making regarding the perioperative management of the case, realized the design and writing of the manuscript; SI performed surgical intervention; RG reviewed and completed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

### Declaration of conflicting interests:

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

### Referințe / references

1. Young M., Gorlin A., Modest V., Quraishi S. Clinical implications of the transversus abdominis plane block in adults. *Anesthesiology Research and Practice*, 2012; ID731645.
2. Stevens D., Bisno A., Chambers H. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections (2014). Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2014; 59(2): 147-159.
3. Vinh D., Embil J. Rapidly progressive soft tissue infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 2005; 5(8): 501-513.
4. Rucklindge M. General surgery. Chapter 20. In: *Oxford Handbook of Anaesthesia*, Oxford University Press, 2<sup>nd</sup> Edition, 2007.
5. Davies P. Day surgery. Chapter 28. In: *Oxford Handbook of Anaesthesia*, Oxford University Press, 2<sup>nd</sup> Edition, 2007.
6. Pavelescu D., Cucereanu-Badica I., Barbilian R., Grințescu I. VIMA (volatile induction and maintenance anesthesia) for the geriatric patients, an alternative to choose in one-day plastic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*, 2010; 27(47): 41.
7. Gupta H., Gupta P., Fang X., Miller W., Cemaj S., Forse R., Morrow L. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest*, 2011; 140(5): 1207-15.
8. Kozek-Langenecker S. *et al.* Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, 2013; 6: 270-382.
9. Herring A., Stone M., Nagdev A. Ultrasound-guided abdominal wall nerve blocks in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012; 30(5): 759-64.
10. Kearns R., Young S. Transversus abdominis plane blocks: a national survey of techniques used by UK obstetric anaesthetists. *International Journal of Obstetric Anaesthesia*, 2011; 20(1): 103-104.
11. Gage B., Waterman A., Shannon W., Boechler M., Rich M., Radford M. Validation of clinical classification schemes for predicting stro-

- ke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*, 2001; 285(22): 2864-70.
12. Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: pro. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1993; 28: 179-181.
  13. Schroeder D. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Regional Anesthesia and Pain Med*, 1998; 23: 183-189.
  14. Vandermeulen E., Van Aken H., Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*, 1994; 79: 1165-77.
  15. Stark P, Myles P, Burke J. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: the QoR-15. *Anesthesiology*, 2013; 118(6): 1332-40.
  16. Rafi A. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. *Anaesthesia*, 2001; 56(10): 1024-1026.
  17. O'Donnell B., McDonnell J., McShane A. The transversus abdominis plane (TAP) block in open retropubic prostatectomy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2006; 31(1): 91.
  18. Niraj G., Kelkar, Jeyapalan I. *et al.* Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2011; 66(6): 465-471.
  19. Niraj G., Kelkar A., Fox A. Oblique sub-costal transversus abdominis plane (TAP) catheters: an alternative to epidural analgesia after upper abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2009; 64(10): 1137-1140.
  20. Farooq M., Carey M. A case of liver trauma with a blunt regional anesthesia needle while performing transversus abdominis plane block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2008; 33(3): 274-275.
  21. Griffiths J, Barron F, Grant S, Bjorksten A, Hebbard P, Royse C. Plasma ropivacaine concentrations after ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *British Journal of Anaesthesia*, 2010; 105(6): 853-856.
  22. Kato N., Fujiwara Y, Harato M. *et al.* Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block. *Journal of Anaesthesia*, 2009; 23(2): 298-300.
  23. Hessian E., Evans B., Woods J, Taylor D., Kinkel E., Bjorksten A. Plasma ropivacaine concentrations during bilateral transversus abdominis plane infusions. *British Journal of Anaesthesia*, 2013; 111(3): 488-495.

## Neoplazie vasculară multicentrică

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu\*<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>1</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină Internă, Disciplina Pneumologie și Alergologie, Chișinău, Republica Moldova

### Autor corespondent:

Dr. Oxana Munteanu  
Disciplina Pneumologie și Alergologie  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165  
Chișinău, MD-2004, Republica Moldova  
e-mail: obarbieru@yahoo.com

Pacient 39 de ani, HIV infectat de 6 ani, fără tratament antiretroviral. Solicită consultul infecționistului pentru febră (38°C), tuse seacă, scădere ponderală, mialgii, astenie marcată. Obiectiv: leziuni maculare cutanate de culoare violacee (0,5-2 cm) pe torace și membrele superioare, candidoză orofaringiană, raluri sibilante unice bilateral, hemodinamic stabil, fără semne de insuficiență respiratorie. Radiografia toracelui cu opacități reticulare, alveolare și nodulare bilateral în regiunile hilare, la pacientul cu valoarea CD4 50/mm<sup>3</sup>, a fost interpretată ca și pneumonie prin pneumocist. Multiplele opacități nodulare (1-3 cm) stelate, difuz răspândite bilateral, cu arii de condensare și reticulație în lobul inferior și mediu pe dreapta la HRCT (l. engl. *High Resolution Computed Tomography*), au fost atribuite tuberculozei pulmonare (testele bacteriologice și biomoleculare pentru micobacteria tuberculozei – negative, la fel ca și culturile pentru fungi), leziunile cutanate maculare de culoare violacee pe torace fiind subestimate (Figurile „a-k”).

### Întrebări:

1. Considerând datele anamnestice și modificările cutanate, care este cel mai probabil diagnostic?
2. Care alte localizări ale leziunilor cutanate sunt frecvent întâlnite în această maladie?
3. Care sunt formele clinice ale acestei boli?
4. Care semn imagistic traduce prezența unei hemoragii alveolare?
5. Descrieți piesa histologică.

## Multicentric vascular neoplasm

Victor Botnaru<sup>1</sup>, Oxana Munteanu\*<sup>1</sup>, Doina Rusu<sup>1</sup>, Dumitru Chesov<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Department of Internal Medicine, Division of Pneumology and Allergology, Chisinau, Republic of Moldova

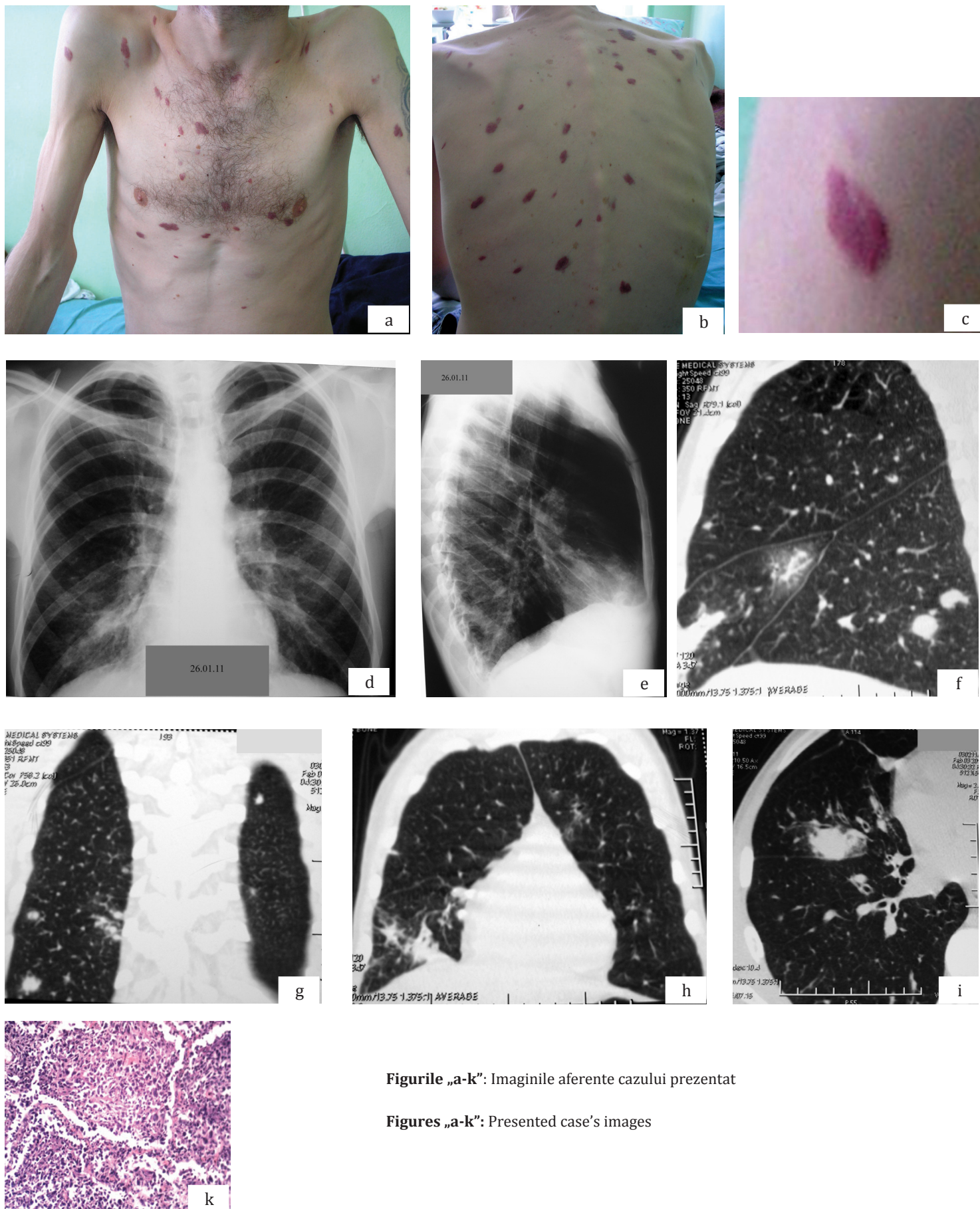
### Corresponding author:

Dr. Oxana Munteanu  
Division of Pneumology and Allergology  
„Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy  
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165  
Chisinau, MD-2004, Republic of Moldova  
e-mail: obarbieru@yahoo.com

A thirty-nine years old man, known as HIV positive during the last 6 years, not on antiretroviral treatment, is consulted for fever (38°C), dry cough, unintentional weight lost, myalgia and severe fatigue. Physical exam reveals purple macular skin lesions (0.5-2 cm) on chest and upper limbs, oropharyngeal candidiasis, scattered bilateral wheezing and no signs of respiratory or cardiovascular failure. The chest X ray image, showing reticular and nodular opacities combined with hilar distributed lung consolidation, in a patients with 50/mm<sup>3</sup> CD4 cells count was interpreted as *Pneumocystis jiroveci* pneumonia. At the same time, underestimation of the chest skin lesions and detection of the multiple nodular opacities (1-3 cm) with diffuse bilateral distribution, associated with areas of consolidation and reticulation in the right lower lobe by HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) pushed the diagnosis for the lung abnormalities towards pulmonary tuberculosis. However, sputum molecular assays for *Mycobacterium tuberculosis* were negative as well as sputum culture for fungi (Figures „a-k”).

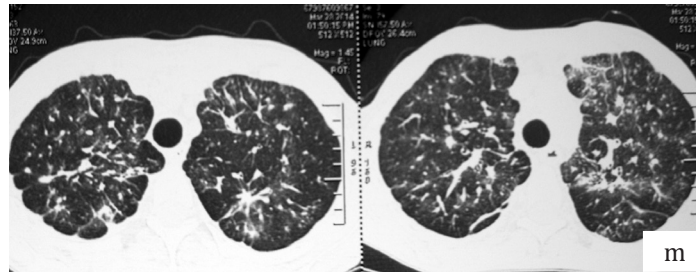
### Questions:

1. Considering history and skin lesions, which is the most likely diagnosis?
2. What other sites of the skin lesions are commonly encountered in this disease?
3. What are the clinical variants of the disease?
4. What chest imaging sign does reveal an alveolar hemorrhage?
5. Describe the histological abnormalities.



Figurile „a-k”: Imaginile aferente cazului prezentat

Figures „a-k”: Presented case's images



Figurile „l, m”: Imagini cutanate și pulmonare caracteristice

Figures „l, m”: Characteristic skin and pulmonary images

### Răspunsuri

1. Sarcomul Kaposi.
2. Leziunile cutanate maculare de culoare roșie-violete sau brună sunt frecvent întâlnite și la nivelul extremității cefalice – nas, pleoape și urechi (Figura l).
3. Există patru forme de sarcom Kaposi: forma clasică sau mediteraneană, forma africană sau endemică, sarcomul Kaposi asociat cu SIDA și sarcomul Kaposi asociat cu o imunodepresie iatrogenă.
4. Semnul haloului, definit prin prezența ariilor de opacități tip „sticlă mată”, ce se extind circumferențial, pornind de la un nodul sau masă pulmonară dispuse central. Este frecvent în stadiul inițial al aspergilozei invazive la pacienții imunocompromiși. A mai fost descris la pacienții cu pneumonie eozinofilică, pneumonie organizantă, candidoză, granulomatoza cu poliangiită, carcinom bronșiolo-alveolar, sarcom Kaposi și cu limfom. Mecanismul de formare a haloului este variat în boli diferite: hemoragia alveolară în aspergiloză și/sau infiltrația tumorală în carcinomul bronșiolo-alveolar și în sarcomul Kaposi.
5. Infiltrație tumorală a septurilor alveolare și a spațiilor intra-alveolare.

Sarcomul Kaposi, de rând cu limfomul non-Hodgkin și carcinomul invaziv de col uterin sunt recunoscute ca și boli SIDA-definitorii. Sarcomul Kaposi (SK) este o tumoră angioproliferativă, provenită din celulele endoteliale, apreciată ca și cea mai frecventă boală malignă HIV-asociată. Incidența a sporit odată cu creșterea numărului de cazuri cu SIDA. Mai des, boala apare pe fundalul unei imunopresii severe cu CD4 sub 50/mm<sup>3</sup>, dar sunt descrise tot mai multe cazuri cu CD4 între 100 și 350/mm<sup>3</sup>. Apariția sarcomului Kaposi este asociată cert cu infecția cu virusul herpetic uman de tip 8 (HHV8). Indiferent de tipul epidemiologic al sarcomului Kaposi, practic toți pacienții sunt infectați cu HHV8 (numit, actualmente, virusul herpetic asociat sarcomului Kaposi). Mecanismele oncogenezei nu sunt cunoscute până la capăt, dar este recunoscut că imunopresia la persoanele infectate cu HHV8 conduce la expresia acestei malignități. Implementarea HAART (l. engl. *Highly Active Antiretroviral Therapy*) pentru infecția HIV a condus la reducerea incidenței sarcomului Kaposi printre bolile SIDA-definitorii, mai probabil în rezultatul reconstituirii imune.

Spre deosebire de celelalte forme clinice de sarcom Kaposi (clasică, iatrogenă și africană), forma asociată infecției HIV debutează la persoane tinere prin leziuni maculare multiple, de culoare roșie-violete sau brună care, ulterior, iau un aspect papulo-nodular și nodular. Cele mai multe leziuni se localizează la nivelul extremității cefalice (nas, pleoape și urechi) și pe

### Answers

1. Kaposi sarcoma.
2. Macular red-purple or brown skin lesions are frequently encountered in the cephalic end – nose, eyelids and ears (Figure l).
3. Four variants of Kaposi sarcoma are known: the classical or Mediterranean, African or endemic, Kaposi sarcoma associated with AIDS, and Kaposi sarcoma associated with iatrogenic immunosuppression.
4. Halo sign is defined by areas of ground glass opacities extending circumferentially from a centrally located pulmonary nodule or mass. It is frequent in the initial stage of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Also, it was described in patients with eosinophilic pneumonia, organizing pneumonia, pulmonary candidiasis, granulomatosis with polyangiitis, bronchioloalveolar carcinoma, Kaposi sarcoma and lymphoma. The underlying lesions of the halo vary in different diseases: alveolar hemorrhage in aspergillosis and/or malignant cells infiltration in bronchioloalveolar carcinoma and Kaposi sarcoma.
5. Malignant cells infiltration of the alveolar septa and alveoli.

Kaposi sarcoma, along with non-Hodgkin lymphoma and invasive cervical carcinoma are recognized as AIDS-defining malignancies. Kaposi sarcoma (KS) is a tumor derived from endothelial cells, reported as the most common HIV-associated malignancy. The KS incidence has increased once the AIDS patients' number increased. More often the disease occurs on the background of severe immunosuppression, when the CD4 count goes under 50 cells/mm<sup>3</sup>. However, an increasing number of KS cases in subject with a CD4 counts between 100 and 350/mm<sup>3</sup> is observed. Kaposi sarcoma is definitely associated with infection with human herpes virus type 8 (HHV8). Irrespective of the KS variant, almost all patients are infected with HHV8 (now called Kaposi's sarcoma associated herpes virus). Despite the fact that the mechanisms of the oncogenesis are not completely understood, it is recognized that immunosuppression in persons infected with HHV8 leads to the expression of KS. The implementation of HAART (highly active antiretroviral therapy) for HIV has reduced the incidence of Kaposi sarcoma among AIDS-defining diseases, most likely as a result of immune reconstitution.

Unlike other clinical forms of Kaposi sarcoma (classic, iatrogenic and African) that associated with HIV infection, usually develops in young adults with multiple red-purple or brown macular lesions that subsequently take a papulo-pustular and nodular appearances. Majority of the lesions are localized on

trunchi (unde urmează liniile de clivaj), fiind dispuse simetric. În cazurile cu evoluție prelungită, este posibilă coalescența leziunilor în plăci întinse, boala luând un aspect diseminat la nivel cutanat. Prezentări atipice posibile sunt formele paucilezionale, formele cu leziuni telangiectatice, echimotice, cheloidiene, buloase, cavernoase, limfangiom-like. Leziunile cutanate pot fi asimptomatice, pruriginoase sau dureroase. Asociază fenomene generale (scădere ponderală, astenie, febră) și, în peste 30% dintre cazuri, adenopatii. Sarcomul Kaposi SIDA determinant decurge nu doar cu implicare cutanată și a ganglionilor limfatici, dar, deseori și prin forme diseminate pulmonare, în tractul digestiv, ficat și splină, prezența afectării viscerale fiind estimată la 30-80% dintre cazuri. Uneori, leziunile sarcomatoase viscerale le preced pe cele cutanate.

Localizarea toracică este mai puțin frecventă decât implicarea cutaneo-mucoasă, digestivă sau ganglionară (rareori poate apărea succesiv implicării cutanate). Ca și sediu al tumorii poate fi, în egală măsură, atât parenchimul pulmonar, cât și bronhiile, pleura, ganglionii mediastinali. Tabloul clinic nu prezintă nimic specific, fiind mai mult sau mai puțin similar celui dintr-o infecție pulmonară (tuse, dispnee, febră, rareori junghi toracic sau hemoptizie). La apariția simptomelor pulmonare (inclusiv, a dispneei cu o reducere semnificativă a DLCO [capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon]) contribuie edemul peritumoral, uneori foarte important. Tabloul auscultativ este sărac.

Diagnosticarea sarcomului Kaposi pulmonar rămâne dificilă. Aspectul imagistic (radiografia și CT) este adesea foarte caracteristic și permite suspectarea diagnosticului. Sunt prezente opacități liniare, reticulare de tip interstițial, dar mai ales îngroșări peribronhovasculare, al căror substrat este infiltrația tumorală a interstițiului pulmonar ca și urmare a distribuției limfatice (Figura „m”). Acest sindrom interstițial predomină în regiunile perihilare. La CT pot fi vizualizate opacități nodulare de diverse dimensiuni (0,5-3 cm), cu un contur spiculat, deseori – mai mult de 10. Acești noduli, atunci când sunt prezenți într-un număr mai mare, prin confluență, dau sindromul de condensare alveolară. Sunt posibile și condensări alveolare sistematizate segmentare sau lobare. Opacitățile tip „sticlă mată” sunt întâlnite la fel de frecvent și traduc, de obicei, o hemoragie alveolară (semnul haloului).

Atingerea pleurală se traduce prin colecții lichidiene uni- sau bilaterale, uneori masive, izolate, dar mai des în asociere cu leziuni parenchimotoase, mai rar – în asociere cu o colecție pericardică. Adenopatia mediastinală și/sau hilară, unilaterală sau bilaterală, asociată cu leziuni parenchimotoase, relatează implicarea ganglionară a tumorii. Adenopatia nu are aspect necrotizat, ceea ce permite diferențierea de o micobacterioză tipică sau atipică. În cazul implicării izolate a bronhiilor, radiografia poate fi nemodificată sau prezenta atelectazie distal de sediul tumorii; diagnosticul se stabilește prin fibrobronhoscopie.

### Referințe / references

1. Schwartz R. Kaposi's sarcoma: an update. *J Surg Oncol*, 2004; 87: 146-151.
2. Crum-Cianflone N., Hullsiek K., Satter E. *et al.* Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*, 2009, 169(12): 1130-8.
3. Schwartz R., Micali G., Nasca M., Scuderi L. Kaposi sarcoma: a con-

tinuing conundrum. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 59(2): 179-206.

the cephalic end (nose, eyelids and ears) and trunk (following the cleavage lines) and have a symmetrical distribution. In cases of prolonged evolution, large plaques or disseminated skin lesions could occur. Atypical presentations are possible (telangiectasia, ecchymosis, keloid, bullae, cavernous, lymphangioma-like). Skin lesions may be asymptomatic, itchy or painful. General signs (weight loss, fatigue, fever) and lymphadenopathy (30% of cases) could be present. AIDS defining KS could involve not only skin and lymph nodes, but also lung, gastrointestinal tract, liver and spleen. Presence of visceral involvement is reported in 30-80% of the cases. Sometimes sarcomatous visceral lesions precede those on skin.

Chest involvement is less frequent than that of skin, mucosa, gastrointestinal tract or lymph nodes (rarely may occur sequentially to skin involvement). Lung parenchyma, bronchi, pleura and mediastinal lymph nodes are involved with an equal frequency. The clinical presentation does not show anything specific, being more or less similar to that of a respiratory infection (cough, dyspnea, fever, chest pain or rarely hemoptysis). The respiratory symptoms (including dyspnea with a significant reduction in DLCO [Carbon Monoxide Diffusing Capacity]) are due to peritumoral edema, sometimes quite important. Changes at auscultation are insignificant.

Diagnosis of pulmonary KS remains difficult. Radiologic imaging (radiography and CT) is often very characteristic and suggest the diagnosis. Linear, reticular opacities and especially peribronchovascular thickening are present. The underlying morphology abnormalities consist of malignant cells infiltration of the lung interstitium, as a result of lymphatic spread (Figure „m”). This interstitial pattern is distributed predominantly in perihilar regions. On chest CT scan spiky nodular multiple opacities (often more than 10) of various sizes (0.5-3 cm) could be revealed. Areas of lung consolidation generated by merging of the nodules could be present. Consolidation could be segmental or lobar. Ground glass opacities are encountered with a similar frequency and usually translate an alveolar hemorrhage (halo sign).

Pleural involvement is translated by uni- or bilateral pleural effusion. The latter could be massive and /or isolated, but more often in association with parenchymal lesions, rarely in association with pericardial effusion. Mediastinal adenopathy and/or hilar, uni- or bilateral associated with parenchymal lesions, reveals the lymph nodes involvement. No necrotic aspect of the adenopathy allows distinguishing from typical or atypical mycobacteriosis. In case of isolated bronchial involvement, the chest X-ray may be normal or presenting signs suggestive for atelectasis; diagnosis is established by bronchoscopy.

4. Cușa A., Chiurtu A. Manifestările cutanate din sarcomul Kaposi la pacienții cu infecție HIV. Aspecte etiopatogenice, epidemiologice, clinice și terapeutice. *Revista Română de Boli Infecțioase*, 2010; 2: 92-96.
5. Zibrak J. *et al.* Bronchoscopic and radiologic features of Kaposi's sarcoma involving the respiratory system. *Chest*, 1986; 90: 476.

## Vasile Procopișin: prezența vie a Marelui Dispărut

Nume de referință în lumea farmaceutică din spațiul ex-sovietic, Profesorul Vasile Procopișin, fondator și reper de calibrul al învățământului farmaceutic superior din Republica Moldova, la 20 noiembrie anul curent (2014) ar fi adunat în palmăresul tumultuoasei sale activități rodul toamnei octogenarului.

Pornit de la baștină – satul Șaptebani din raionul Râșcani – cel care avea să devină savant de anvergură, cap de școală științifică în domeniu, a avut un parcurs profesional fulminant.

Studii la Institutul de Farmacie din orașul Odessa, farmacist-diriginte, șef al Direcției farmaceutice regionale din Ucraina, șef al Direcției principale a Farmaciilor din RSS Moldovenească, șef de catedră, decan al facultății de Farmacie a Institutului, actualmente Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; timp de 35 ani, Președinte al Asociației Farmaciștilor din Moldova, specialist principal netitular al Ministerului Sănătății în probleme farmaceutice, membru-corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, Președinte al Consiliului științific specializat – iată doar câteva jaloane biografice ale Dascălului nostru, supranumit, pe bună dreptate, *Patriarh* al Farmaciei Moldave.

Ar fi incompletă imaginea Profesorului nostru, al tuturor ce s-au alimentat la Școala Măriei Sale, fără a lua în considerare dimensiunea științifică a prodigiosului Vasile Procopișin.

Prima teză, de doctorat (1969), a constituit o contribuție serioasă tocmai prin aplicarea metodei programării liniare pentru optimizarea amplasării rețelei de farmacii în localitățile rurale – lucru de pionierat pentru acea perioadă.

Teza de doctor habilitat (1987) a abordat exhaustiv principiile integrării asistenței farmaceutice cu cea medicală pentru perfecționarea sistemului de ocrotire a sănătății.

Cele 4 monografii, 4 manuale, 10 îndrumare, peste 250 de alte lucrări științifice, publicate în reviste de specialitate din țară și de peste hotare, sunt produsul finit al efortului intelectual, al muncii fără rest pe care a depus-o Profesorul, iar cei 11 doctori în științe, dintre care 5 activează la USMF „Nicolae Testemițanu”, erau pentru coordonatorul lor științific un prilej de mândrie și un titlu de noblețe.

Centrul Farmaceutic Universitar și Catedra de farmacie socială, ambele purtându-i numele, sunt dovada respectului, a recunoștinței discipolilor, dar și a prezenței *in absentia* a redutabilului academician Vasile Procopișin.

**Mihail Brumărel**, conferențiar universitar, șef catedră, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”



## Vasile Procopișin: the living presence of the Great Missing

This year (2014) on 20 November, the name of reference in pharmaceutical world of ex-soviet space, professor Vasile Procopișin, that was the main landmark of higher pharmaceutical education in the Republic of Moldova, would gathered in his victorious list of success and rich activity the autumn fruit of his eightieth anniversary.

Started from home – village Saptebani in Riscani – the one who was to become a grateful scientist, the head of scientific school in domain, had a great professional climb.

Studies at the Pharmaceutical Institute, head of pharmacy, head of Pharmaceutical regional Department of Ukraine, Head of principal Pharmaceutical Department Management from Soviet Socialist Moldovan Republic, head of Social Pharmacy department, dean of Pharmaceutical Faculty of the Institute, actually – „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy during 35 years, President of Pharmacists Association from Moldova, main specialist of Ministry of Health in pharmaceutical problems, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Moldova, President of scientific specialized council – there is just some of biographical activities of our Teacher, justly dubbed Patriarch of Moldavian Pharmacies.

It used to be incomplete the view of our Professor, all those who gained knowledge from his „Great life school”, despite of consideration of scientific values the remarkable Vasile Procopișin.

His first doctor degree (1969) formed a serious contribution through application methods of linear programming for optimization the pharmacy situation networks in country locations – a work of innovation for that period of time.

His PhD degree revealed exhausting principles of pharmaceutical assistance integration with medical assistance for the improvement the Health Care System.

The results of his long, amazing activity, intellectual effort and hard work without having time for rest, are: 4 books, 4 monographs, 10 guidelines, over 250 scientifically papers, published in national and international professional journals. Our Professor also was a scientific coordinator of 11 PhD theses, 5 of PhD fellows still are working at „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, and they were for their coordinator a great pride and a title of generosity.

The Pharmaceutical University Center and Chair of social pharmacy, both holding the name of Vasile Procopișin, are the proof of respect, thankfulness of disciples, and also the presence *in absentia* of valorous academician Vasile Procopișin.

**Mihail Brumarel**, associate professor, chairman, Chair of social pharmacy „Vasile Procopișin”

COMEMORATIVE

COMMEMORATIVES

## Natalia Gheorghiu: istoria lucrului bine făcut (1914-2014)



## Natalia Gheorghiu: the history of a well-done thing (1914-2014)

Edificiul chirurgiei din Moldova a fost înălțat de personalități marcante, trudituri modești, care au adus o contribuție neprețuită la zidirea lui.

Una dintre persoanele a cărei bogată experiență chirurgicală, didactică și științifică o considerăm un model demn de urmat este Natalia Gheorghiu, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al Academiei de Medicină din Rusia; Om Emerit în Științe, Medic Emerit, cavaler al Ordinului Republicii Moldova, cetățean de Onoare al orașului Chișinău.

Născută la 29 noiembrie 1914 în satul Lesnoe, județul Tighina, face studiile universitare la facultatea de medicină generală din București, frecventând cursurile celor mai cunoscuți profesori ai timpului. Mai apoi, parcurge întreaga „ierarhie medicală”, fiind extern, intern, apoi – secundar al unor clinici de prestigiu din București.

După absolvirea facultății și-a început cariera profesionalistă în calitate de medic de familie, apoi, în timpul celui de-al II-lea Război Mondial, a lucrat în calitate de chirurg militar.

De mai bine de jumătate de secol (din mai 1946 și până în februarie 2001), a activat la USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova la catedrele chirurgicale, ascensiunea Domniei sale fiind marcată de următoarele „reper”: medic secundar de clinică, asistent, conferențiar, profesor universitar, academician al AȘM din Rusia. Caracteristica principală a Domniei sale, în condițiile în care, fiind chirurg la adulți, a izbutit să separe chirurgia copilului; cunoștințele în domeniul dat au devenit tot mai sofisticate, iar procedurile chirurgicale – din ce în ce mai complexe. Părintele chirurgiei pediatrice, academicianul Natalia Gheorghiu, ne apare în ipostaza unui gigant, al cărui operă este imposibil de reproșat.

A îmbrățișat chirurgia pediatrică imediat după război, manifestându-se ca un chirurg de talie europeană. În 1957 a fost numită șef al Catedrei de chirurgie pediatrică, pe care a condus-o cu competență și autoritate până la pensionare (1986), urmând să activeze în calitate de profesor al aceleiași catedre până în februarie 2001.

Energia creatoare a Nataliei Gheorghiu a ajutat-o să extindă în termeni relativ reduși baza clinică și cea de studii a catedrei, s-o înzestreze cu cele mai moderne aparate de diagnostic și tratament. Academicianul Natalia Gheorghiu a depus mari eforturi pentru dezvoltarea chirurgiei pediatrice în Republica Moldova. Una din inițiativele ei prevedea înființarea unei Clinici Universitare și a unui Centru Universitar de Chirurgie Pediatrică în Republica Moldova.

The foundation of surgery in Moldova was laid by a series of remarkable personalities – modest workers who built it up brick by

brick.

One of these greats, a role model owing to her vast surgical, educational, and scientific careers, is Natalia Gheorghiu, *doctor habilitatus* in medical sciences, university professor, Academician of Academy of Medicine in Russia, Chevalier of Order of Republic of Moldova, and Honorable Citizen of City of Chisinau.

Born on the November 29, 1914 in Lesnoe village, Tighina county, she graduates medical university in Bucharest, attending the courses of some of the most famous professors of that time. She climbs the hierarchy of the medical profession, starting as an extern, then – as intern in the most prestigious clinics of Bucharest.

She started her professional career as a family practitioner, but was recruited as a military surgeon during the Second World War.

For more than half a century, (May 1946 – February 2001) she was actively involved in the surgical departments of the „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy, rising from intern, assistant professor, associate professor, university professor, to Academician of Medical Academy in Russia. Her greatest achievement was to separate pediatric surgery as a distinct discipline, building a vast knowledge base, and developing ever more complex techniques in the field through research and experimentation. Founder of Moldovan pediatric surgery, Academician Natalia Gheorghiu is for us as an architect whose masterpiece cannot be criticized.

In 1957, she was named Chief of Pediatric Surgery, a function she performed with authority and competence until her retirement in 1986, though she continued to work as a professor until February 2001.

Natalia Gheorghiu made a titanic effort to development pediatric surgery in Moldova. She drastically extended the clinical and study base of the department in a remarkably short period of time, managed to provide the clinic with the most modern devices for diagnostics and treatment, and convinced the university leadership to open a University Clinic, and, also, the first Clinic of Pediatric Surgery in the Republic of Moldova.

She embraced pediatric surgery immediately after war



Personalitate integră, înzestrată cu un profund sentiment civic, a fost conștientă de viitorul medicinei din republică, de aceea a pregătit o pleiadă de discipoli, care muncesc cu aceeași dăruire de sine. Colectivul creat de Dna profesoară la catedră a constituit temelia celei mai importante școli științifice – școala de chirurgie, ortopedie, traumatologie, urologie, anesteziologie și reanimatologie pediatrică, școala pediatrică reconstructivă și reparatorie.

Omnia Natalia Gheorghiu a fost o personalitate de o certă probitate profesională, dotată cu sinceritate, înțelepciune. Diagnostician de mare finețe, care poseda o tehnicitate chirurgicală aparte, a fost un gânditor prin excelență al gestului chirurgical; a avut un simț deosebit la intuirea complicațiilor postoperatorii, și-a îngrijit întotdeauna deosebit de atent bolnavii. A inspirat bolnavilor încredere și dragoste caldă, găsind pentru fiecare cuvântul potrivit, care le reda optimismul. A studiat permanent, până la ultima suflare, fiind la curent cu ultimele noutăți chirurgicale. Succesiunea exactă a celor mai importante realizări ale Doamnei Natalia Gheorghiu ca specialist-chirurg, savant, Om de Omenie, este greu de stabilit. Putem însă spune, că, în mod cert, ele au fost precedate de punerea la punct a cercetărilor în anatomia și fiziologia copilului, fiind, inițial, remarcată prin preocupările sale de chirurgie experimentală, mai apoi – de cea aplicată.

A contribuit mult la formarea tinerilor chirurși, care, aflați în diverse secții de chirurgie din țară și de peste hotarele ei, îi păstrează și acum o vie și frumoasă amintire.

Lupta cu boala s-a dovedit a fi, uneori, peste puterile strălucitelor sale capacități. Da, curajoasă fiind, nu și-a ascuns „înfrângerile”, aducându-le mereu la „judecata” colegilor, în discuția Societății Chirurgilor, convinsă că din fiecare nereușită se pot trage învățăminte, concluzii și se poate învăța ceva.

Prin neobosita sa activitate, a contribuit esențial la diversificarea chirurgiei abdominale a nou-născutului; a avut mari realizări în chirurgia tubului digestiv (preponderent chirurgia colonului, regiunii ano-rectale), chirurgia ficatului, căilor biliare, tumorilor mediastinale și retroperitoneale, chirurgia toracică, urologică, plastică, în domeniile ortopediei și traumatologiei, combustiologiei, anesteziologiei și terapiei intensive, hemodializei etc.

Valoroasa sa activitate științifică s-a încununat cu două teze: cea de doctor în științe medicale (1949) și cea de doctor habilitat în științe medicale (1954), susținute cu calificatul „excellent”. De asemenea, a avut 650 de lucrări științifice publicate în țară și peste hotare, 6 monografii, 5 culegeri tematice, două brevete – iată opera din cei 57 de ani de activitate a Marelui Savant. Articolele și monografiile academicianului Natalia Gheorghiu nu prezintă doar interes istoric; și în prezent ele sunt actuale și utile, în pofida diversificării continui a metodelor de diagnostic și tratament.

După retragerea din chirurgia activă, profesorul Natalia Gheorghiu a continuat să fie consilierul generațiilor de discipoli, pe care i-a format timp de 52 de promoții. Mulți dintre discipoli erau oaspeți frecvenți ai profesorului Natalia Gheorghiu, care locuia pe strada Florilor din capitală.

Nesecatul spirit activ, zbuciumul creator și imensul aport al marelui savant au fost prețuite la jubileul de 80 de ani al

and proved herself to be a surgeon of European renown. Possessing a deep sense of civic responsibility, she ensured the future of surgery and pediatric medicine in Moldova by training and setting along this path a great number of medical professionals. Her students and staff became the foundation of the most important medical schools in the country – the schools of surgery, orthopedy, traumatology, urology, anesthesiology, pediatric intensive care and pediatric reconstructive surgery.

Her wisdom, intuition, and depth of knowledge came across in the setting of her diagnostics, excellent surgery performance, her foresight of post-operative complications, and the special care she always took of her patients. A lifelong learner, she was up to date with the latest techniques and discoveries in the surgical world until she breathed her final breath.

It is difficult to establish a chronological list of her most important achievements, as a savant, surgeon, or simply as a remarkable human being. We can certainly say her pediatric career started with the detailed study of child anatomy and physiology, which was clear in her preoccupations of experimental surgery, and later, applied surgery.

At times helpless when facing a disease but always resolute, she shared her failures with the Surgical Society, convinced that valuable lessons can be learned even from defeat. Her tireless efforts in abdominal, hepatic and biliary surgeries, mediastinal tumors, retroperitoneal tumors, thoracic, urology, plastic surgeries, orthopedy, traumatology, anesthesiology, resuscitation, and hemodialysis resulted in the diversification of new-born surgery.

Her valuable scientific activity culminated with two theses: PhD-thesis (1949), and *Doctor Habilitatus* thesis (1954), both graded as „excellent”. Her other works over her 57 year long career include 650 medical scientific articles published in Moldova and abroad, 6 books, 5 guides in various medical fields, and 2 brevets. Her articles and books aren't just of historic interest; they are actual and useful in spite of the continuous diversification of investigation methods.

Following her retirement from active surgery, she continued on teaching and counseling new generations of medical professionals (52 promotions). Many of them were frequent guests at her home on Florilor Street in Chisinau.

Her boundless energy and tireless dedication to the medical profession were celebrated at her 80<sup>th</sup> anniversary with the award of Moldova's highest civilian distinction: the Order of the Republic, adorned with an additional 4 devices. In this small way, the country expressed gratefulness for her unmatched contributions to surgery, pediatric surgery, and medicine.

Natalia Gheorghiu passed away on the February 4, 2001, at the age of 86. Feeling that she was near the end in the days leading up to her passing, she said her good-byes to students and colleagues as she never had before.

Those of us who remain in the schools of Surgery, Orthopedy, Traumatology, Urology, Neurosurgery, Anesthesia, Intensi-

Domniei sale cu cea mai înaltă decorație a țării – Ordinul Republicii, anticipat de încă 4 ordine și medalii. Astfel, a fost exprimată recunoștința față de această distinsă personalitate pentru contribuția deosebită la progresul chirurgiei, chirurgiei pediatrice și, în general, al medicinei din Republica Moldova.

Natalia Gheorghiu s-a stins din viață în ziua de 4 februarie, la vârsta de 86 de ani. A plecat în această ultimă călătorie, având un puternic presentiment. Și-a luat rămas bun de la toți discipolii, asistentele și infirmierele din clinică, așa cum nu a făcut-o niciodată.

A fost o bună cunoscătoare a istoriei Basarabiei, având și o vastă cultură umanistă. Ca un bun povestitor al unor întâmplări de demult, a înțeles viața cu un umor cald și subtil.

Toate acestea s-au întrunit în Chirurgicalul, Savantul Natalia Gheorghiu, figură remarcabilă a medicilor și chirurgilor pediatri din Republica Moldova.

Celor rămași în Clinicile de Chirurgie, Ortopedie, Traumatologie, Urologie, Neurochirurgie, Anestezie, Reanimare, Combustologie și Oncologie pediatrică ne vor lipsi de aici înainte nu numai un sfat bun al unui chirurg cu mare experiență, dar și zâmbetul ei fin, uneori trist.

În numele elevilor academicianului Natalia Gheorghiu,  
la cei 100 de ani de la nașterea Savantului,  
**Eva Gudumac**, dr. hab. șt. med, prof. univ.,  
academician al AȘM

ve care, Combustion and Pediatric Oncology will not only miss her enlightened advice, but also her warm, delicate smile.

In the name of Academician Natalia Gheorghiu' Students, at the 100<sup>th</sup> anniversary of her birth,  
**Eva Gudumac**, *dr. habilitatus*, university professor,  
Academician of ASM

# Revista de Științe ale Sănătății din Moldova

## Moldovan Journal of Health Sciences

### Ghidul autorului

#### Criteria pentru publicare

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

Manuscrisele prezentate trebuie să corespundă standardelor STROBE (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Prezentarea manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză. Dacă manuscrisul a fost depus doar în limba română, odată ce a trecut procedura de recenzare internă, acesta va fi tradus integral de către autori în limba engleză, pentru a putea trece procedura de recenzare externă. În același manuscris se permite utilizarea *US English* sau *British English*, dar nu mixt. Varianta tipărită (hârtie) nu va fi acceptată. Doar autorul corespondent va putea depune manuscrisul la redacție; tot el va deține responsabilitatea completă de procesul de depunere, de corespondența cu redacția pe durata procesului de publicare.

Procesul de publicare poate fi amânat, întrerupt sau anulat, la discreția autorului corespondent. Odată manuscrisul depus, autorul corespondent va primi un cod electronic de identificare a manuscrisului, pe care îl va folosi în corespondența ulterioară cu redacția.

În scopul menținerii integrității editoriale și a standardelor internaționale de calitate, Redacția *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* utilizează un sistem de detectare a plagiatului și va supune manuscrisul unei verificări antiplagiat. Depunerea manuscrisului pentru publicare înseamnă, implicit, acordul tuturor autorilor cu verificarea lui antiplagiat. În cazul suspectării că manuscrisul depus a încălcat politicile de publicare, acesta poate fi suspendat sau respins, indiferent de etapa procesului de publicare.

#### Scrisoarea de însoțire

La depunere, autorul corespondent va anexa la manuscris o scrisoare de însoțire. Formularul tipizat al Scrisorii de însoțire este oferit de către Redacție. Scrisoarea de însoțire include: (1) titlul manuscrisului; (2) o scurtă descriere despre relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă; (3) contribuțiile aduse de manuscris pentru domeniul său; (4) modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate; (5) numele și semnăturile tuturor coautorilor; (5) datele complete de contact ale Autorului corespondent, cu menționarea instituției și adresei instituționale, nr. de telefon, nr. de fax și adresa e-mail.

În scrisoarea de intenție, Autorul corespondent trebuie să indice

### Instructions for Authors

#### Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

Manuscripts submitted must meet STROBE standards (<http://www.strobe-statement.org>).

#### Manuscript submission

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. Once past the internal reviewing procedure, the manuscript was submitted only in Romanian will be fully translated by the authors in English to pass the external reviewing procedure. In the manuscript are allowed to use U.S. English or British English, but not mixed. Printed version (paper) will not be accepted. Only the corresponding author may submit the manuscript. The corresponding author holds full responsibility of the submission and correspondence with the editor during reviewing and publication process.

The publication of the manuscript may be postponed, stopped or canceled at the request of the corresponding author. Once the manuscript is submitted, the corresponding author will receive an electronic identification code of the manuscript, which should be used for subsequent correspondence with the editor.

In order to maintain editorial integrity and international quality standards, editor of the *Moldovan Journal of Health Sciences* reserves the right to use a plagiarism detection system. Thus the submitted manuscript will be checked for plagiarism. Manuscript submission involves agreement of all coauthors for checking for plagiarism. If the submitted manuscript violates copyright policies; it can be suspended or dismissed, regardless of the stage of the publishing process.

#### Cover letter

A submitted manuscript should be accompanied by a Cover letter. A template of Cover letter is provided by editor. Cover letter should include: (1) the title of the manuscript; (2) a short statement regarding the relevance of the manuscript for the journal proposes; (3) contributions of the manuscript for to field; (4) what is the added value of the manuscript to the already published scientific literature; (5) the names and signatures of all coauthors; (5) the full contact details of corresponding author, indicating the institution and institutional address, no. telephone, no. fax and e-mail.

In the Cover letter, the corresponding author should clearly indicate that: (1) the paper contain original data; (2) the paper has not been published before; (3) the manuscript is not submitted for publication to another journal; (4) all authors have contributed to the manuscript; (5) the informed consent were obtained from all study

în mod clar că: (1) lucrarea menționată este originală; (2) lucrarea menționată nu a fost publicată anterior; (3) lucrarea menționată nu este depusă pentru publicație în altă revistă; (4) toți autorii subsemați au contribuit la elaborarea manuscrisului; (5) de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat; (6) toți autorii subsemați au aprobat versiunea finală a manuscrisului; (7) acordul implicit de verificare antiplagiat al manuscrisului; (8) au fost declarate orice potențiale conflicte de interes. De asemenea, Autorul corespondent poate include orice informație suplimentară în Scrisoarea de intenție, dacă consideră că aceasta poate fi utilă pentru Redacție.

#### **Consimțământul informat**

Orice manuscris care comunică rezultate experimentale, obținute de la subiecți umani, trebuie să fie bazat pe studii, în care a fost obținut consimțământul informat de la subiect (ți) și/sau tutore (i). În scrisoarea de intenție, autorul corespondent trebuie să indice în mod clar obținerea consimțământului informat. În caz de necesitate, Redacția este în drept să solicite probe suplimentare, care atestă obținerea consimțământului informat.

#### **Comitetul de Etică**

Pentru orice studiu experimental, efectuat pe oameni sau animale, este necesar de a menționa evaluarea etică a proiectului de cercetare. În acest sens, în articol vor fi menționate numărul procesului verbal și data ședinței Comitetului de Etică, când a fost aprobat proiectul de cercetare.

#### **Permișiuni**

În conformitate cu ghidurile Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale (*ICMJE Guidelines*), în cazul când în manuscrisul prezentat este folosită sau reprodusă o informație publicată anterior, sau un material cu drepturi de autor, este de responsabilitatea Autorului corespondent să obțină permisiunea în scris a deținătorului de drepturi (*Copyright*) și să citeze corect sursa originală. Cu scopul de a menține transparența, se recomandă ca această permisiune, sub formă de copie, să fie depusă împreună cu manuscrisul.

#### **Fotografiile cu pacienți identificabili**

În conformitate cu ghidurile internaționale ale Comitetului de Etică a Publicațiilor (*COPE Guidelines*), în cazul când în imaginile prezente în manuscris (fotografii, radiograme, rezultate de laborator, rezultatele investigațiilor paraclinice, înregistrări video sau sonore ș. a.) o persoană este identificabilă fizic, de la aceasta trebuie obținută o permisiune în scris de utilizare a imaginii date. Se recomandă ca permisiunea dată să fie depusă împreună cu manuscrisul, iar în manuscris să fie stipulat în mod clar, că această permisiune a fost obținută.

#### **Specificarea medicamentelor și dispozitivelor**

În manuscris se vor utiliza nume generice de medicamente, urmate, dacă este cazul, de denumirea lor comercială între paranteze. Pentru medicamente și dispozitive, includeți numele producătorului și localizarea acestuia (țara de origine).

#### **Formatul fișierelor**

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) și formatele „.rtf”, „.doc”, „.docx”. Se acceptă următoarele formate pentru imagini: „.jpeg”, „.tiff”, „.eps”, „.ppt”, „.pptx”. Este posibil ca imaginile articolului să fie transmise în format „.ppt” sau „.pptx” (o imagine – un slide). Calitatea imaginilor, indiferent de format, trebuie să fie, minim: pentru desene – 800 dpi, pentru imagini cu detalii fine – 1000 dpi, pentru imagini alb-negru – de 300 dpi.

subjects (6) all coauthors approved the final version of the manuscript; (7) agreement for checking of the manuscript for plagiarism; (8) any potential conflicts of interest were disclosed. Corresponding author may include in the Cover letter any other additional information which could be useful for the editor.

#### **Informed consent**

Manuscripts that report experimental results obtained on human subjects must be based on studies in which informed consent was obtained from study subjects and/or their legal representative. The corresponding author should clearly indicate in his letter of intention about the obtaining of the informed. Editor reserved the right to request additional evidence attesting the obtaining of the informed consent.

#### **Ethic Committee**

For any experimental study conducted on humans or animals, it is necessary to mention in the article the ethical evaluation of the research project (such as date of evaluation and reference number of approval).

#### **Permissions**

In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journals Editors (*ICMJE Guidelines*) if the submitted manuscript used or reproduced information/material previously published or copyrighted is the responsibility of the corresponding author to obtain a written permission from the owner of the copyright and properly cite the original source. In order to maintain transparency, it is recommended to submit the permission, as a copy, along with the manuscript.

#### **Pictures**

In accordance with international guidelines of the Publications Committee of Ethics (*COPE Guidelines*), if the manuscript contains pictures (photographs, radiograms, laboratory results, results of laboratory investigations, videos or sound etc.) which allows physical identification of the person, it must be obtained a written permission for the use of the image data. It is recommended to submit the permission along with the manuscript. Also in the manuscript text should be clearly stated that permission was obtained.

#### **Drugs and devices specifications**

In manuscript generic names of drugs, followed by their trade name in parentheses (if appropriate) should be used. For drugs and devices, manufacturer's name and location (country of origin) should be mentioned.

#### **Files format**

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (97, 2003, 2007, 2010) “.rtf”, “.doc”, “.docx”. Pictures should be submitted in one of the following formats: “.jpeg”, “.tiff”, “.eps”, “.ppt”, “.pptx”. The images could be transmitted also, in a format item “.ppt” or “.pptx” (one image - one slide). Scanning resolution should be as follows: drawings – at least 800 dpi, fine line images – 1000 dpi and greyscale images – at least 300 dpi.

#### **Structure of the manuscript**

*Moldovan Journal of Health Sciences* follows STROBE recommendations for reporting observational biomedical research studies. To facilitate the development of the manuscript, please consult this information available online at [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

The volume of the manuscript text should not exceed 6000 words.

### Structura manuscrisului

Publicația Periodică *Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sănătății din Moldova* respectă recomandările STROBE de raportare a cercetărilor observaționale biomedicale. Pentru a vă ușura procesul de elaborare și structurare a manuscrisului, vă recomandăm să consultați informația respectivă, disponibilă online, pe site-ul [www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org).

Volumul textului unui manuscris nu trebuie să depășească 6000 de cuvinte. Cu toate că numărul figurilor și tabelelor în manuscris rămâne la discreția autorilor, se recomandă ca numărul lor să fie limitat la 5, pentru a nu reduce din lizibilitatea articolului pe paginile Revistei.

### Structura unui articol original trebuie să respecte următoarea consecutivitate:

- Titlul lung (formulat în conformitate cu ghidurile STROBE)
- Numele și prenumele complete ale autorului (autorilor)
- Afilierile autorului (autorilor)
- Datele de contact ale autorului corespondent
- Titlul scurt (va fi utilizat în calitate de colontitlu pe paginile Revistei)
- Elementele scoase în evidență din articol:
  - Ce nu este, deocamdată, cunoscut la subiectul abordat (descriș în 1-3 fraze)
  - Ipoteza de cercetare (formulată în 1-2 fraze)
  - Noutatea adusă de articol literaturii științifice din domeniu (limitată la 1-3 fraze).
- Rezumatul articolului (compus din: introducere, materiale și metode, rezultate, concluzii), limitat la maximum 350 de cuvinte.
- Cuvinte cheie
- Introducere
- Materiale și metode
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii
- Lista abrevierilor utilizate (dacă este cazul)
- Declarația de conflict de interese
- Contribuțiile autorilor
- Mulțumiri și finanțare (dacă este cazul)
- Referințe bibliografice
- Tabele și legende la tabele (dacă este cazul)
- Ilustrații și figuri (dacă este cazul)
- Legendele figurilor (dacă este cazul)
- Descrierea datelor suplimentare, anexe (dacă este cazul)

### Pe pagina de titlu a manuscrisului trebuie să fie prezente următoarele elemente:

- **Titlul manuscrisului:** formulat în conformitate cu ghidurile STROBE, trebuie să fie laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (*design*-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.
- **Titlul scurt** (ce va fi utilizat drept colontitlu pe paginile Revistei) reprezintă o versiune scurtă, de esență, a titlului complet. Va fi limitat la 40 de caractere, inclusiv spațiile.
- **Numele autorului (autorilor).** Autori sunt numiți doar acele persoane, care au avut o contribuție substanțială la lucrare. Exemple de contribuție esențială la lucrare sunt: elaborarea *design*-ului studiului, recrutarea pacienților, participarea în colectarea datelor, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, scrierea propriu-zisă a articolului, realizarea tehnică a testelor, investigațiilor, realizarea imaginilor, formularea concluziilor. Pot fi citați până la 10 autori indivi-

Although, the number of figures and tables in the manuscript is at the discretion of the authors, in order to not reduce article legibility it is recommended to limit their number to five.

### Structure of original article must comply with the following sequence:

- Full title (according to the STROBE guidelines)
- Full authors' name
- Authors' affiliations
- Contact details of corresponding author
- Short title (to be used as a running head on the journal)
- Article highlights:
  - What is not yet known on the issue addressed in the submitted manuscript (described in 1-3 sentences)
  - The research hypothesis (described in 1-2 sentences)
  - The novelty added by manuscript to the already published scientific literature (limited to 1-3 sentences).
- Abstract (consisting of background, materials and methods, results and conclusions), to not exceed 350 words.
- Keywords
- Introduction
- Materials and methods
- Results
- Discussions
- Conclusions
- List of abbreviations used (if applicable)
- Declaration of conflict of interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements and funding (if applicable)
- References
- Tables and tables' captions (if applicable)
- Pictures and figures (if applicable)
- Figures' legends (if applicable)
- Description of additional data, appendices (if applicable)

### The cover page of the manuscript should include:

▪ **Title of the manuscript:** written according to the STROBE guidelines, should be concise, relevant to the content of the manuscript, and reflect the study design. The title length should not exceed 25 words. It is not allowed the presence of abbreviations in the title.

▪ **Short title:** (to be used as a running title) is a short version of the essential of the full title. Short title will be limited to 40 characters, including spaces.

▪ **Author(s) name:** Authors list must include only those persons who had a substantial contribution to the work. Examples of essential contribution to the work are: developing of the study design, patients recruitment, participation in data collection, data analysis, interpretation of results, writing of the manuscript, performing of the tests, pictures taking, drawing conclusions. The authors list should not exceed 10 persons. If the research group exceed 10 individual authors, in the "Authors name" section first two will be cited, all others should be mentioned at the end of the article, in the "Acknowledgements and funding" section.

Members of the research group who do not meet the formal criteria of the authorship, but have had some contribution to the paper, may be mentioned in the "Acknowledgements and funding" section.

**Note:** To differentiate the corresponding author, as well as authors who have an equal contribution to the work, using special characters as a superscript index at the end of their names is recommended:

duali. În cazul când grupul de lucru depășește 10 autori individuali, vor fi citați în secțiunea „Numele și prenumele autorilor” doar primii doi, iar restul vor fi menționați la sfârșitul articolului, la secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

Membrii grupului de lucru, care nu îndeplinesc criteriile formale de autor enumerate, dar au avut o oarecare contribuție la lucrare, pot fi menționați în secțiunea „Mulțumiri și finanțare”.

**Notă:** Pentru a diferenția autorul corespondent și autorii care au contribuit în aceeași măsură la lucrare, folosiți caractere speciale, ca exponenți, la sfârșitul numelor lor:

(\*) – pentru Autorul corespondent;

(†) – pentru Autorii care au avut o contribuție egală.

(De exemplu: Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

Nu se vor menționa gradele și titlurile științifice și cele științifico-didactice.

▪ **Afilieri.** Afilieră autorilor se va scrie după secțiunea „Numele autorului (autorilor)”. În acest sens, se va menționa numele complet al instituției de afiliere a autorului (autorilor), localitatea și țara.

Afilieră se marchează cu cifre arabe, în superscript (de exemplu: Adrian 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;
- **Materiale și metode** – cum a fost realizat studiul și ce teste statistice au fost aplicate;
- **Rezultate** – prezintă rezultatele principale ale studiului;
- **Concluzii** – o scurtă trecere în revistă a constatărilor făcute, cu posibile implicări pentru studii ulterioare.

Nu utilizați abrevieri și citații în rezumatul articolului.

**Cuvintele cheie**

Enumerați 4-10 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <http://nlm.nih.gov/mesh>.

**Înregistrarea trialului clinic**

În caz dacă articolul Dvs. comunică rezultatele unui trial clinic, vă rugăm să indicați Registrul trialului și numărul unic de înregistrare a trialului.

Exemplu: „*Current Controlled Trials ISRCTN61362816*”. Atenție! Nu trebuie să existe niciun spațiu între literele și cifrele numărului unic de înregistrare a trialului. Pentru mai multe informații, va rugăm să accesați <http://www.isrctn.org> (*International Standard Randomized Controlled Trial Number*) și <http://www.icmje.org> (*International Committee of Medical Journal Editors*).

(\*) – Corresponding author;

(†) – Authors with equal contribution.

(e.g. Adrian Belii\*, Adrian Belii†)

▪ **Affiliation:** Please state the full name of institution, city and country to which the author(s) is affiliated. Affiliation should be marked with Arabic numerals in superscript after the author(s) name (e.g. Adrian 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;
- **Materials and methods** – describe how the study was conducted and specify the applied statistics;
- **Results** – present the key results of the study;
- **Conclusions** – a brief overview of the findings, with possible implications for further studies.

Do not use abbreviations or citations in the abstract of the article.

**Key words**

List 4-10 keywords that are representative for the contents of the article. To facilitate finding of your article by search engines of electronic databases, use MESH keywords list (available on <http://nlm.nih.gov/mesh>).

**Registered clinical trial**

In case if your article reported the results of a clinical trial, please indicate Trial Register and the unique registration number of the trial.

E.g.: “Current Controlled Trials ISRCTN61362816”

Attention! There should be no space between letters and numbers of the unique record number of the trial. For more information, please visit <http://www.isrctn.org> (International Standard Randomized Controlled Trial Number) and <http://www.icmje.org> (International Committee of Medical Journal Editors).

**From new page:**

**Introduction**

The Introduction section should be written using past tense, third person, and should:

- provide information that would allow readers outside of the field to enter the context of the study, to understand its meaning;
- define the problem addressed and explain why it is important;
- include a brief review of recent literature in the field;
- mention any controversy or disagreement existing in the field;
- formulate research hypothesis and present the main and secondary assessed outcomes;
- conclude with the research’ propose and a short comment whether the purpose has been achieved.

**Din pagină nouă:****Introducerea**

Introducerea, scrisă la timpul trecut, persoana a treia, trebuie:

- să ofere informații care ar permite cititorilor din afara domeniului să intre în contextul studiului, să-i înțeleagă semnificația;
- să definească problema abordată și să explice de ce aceasta este importantă;
- să includă o scurtă trecere în revistă a literaturii recente din domeniu;
- să menționeze orice controverse sau dezacorduri relevante în domeniu;
- să formuleze ipoteza de cercetare și să prezinte parametrul principal și cei secundari de rezultat;
- să concludă cu scopul lucrării și cu un comentariu care să ateste dacă scopul propus a fost atins.

**Materiale 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 comparițiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente. Atunci când în cercetare sunt folosite branduri, se indică în paranteze denumirea lor comercială. În cazul studiilor pe subiecți umani sau pe animale, trebuie să fie menționată aprobarea etică (data și nr. procesului verbal al ședinței Comitetului de Etică, președintele CE și denumirea instituției, în cadrul căreia activează CE), precum și consimțământul informat al persoanelor.

**Rezultate**

Rezultate și discuțiile vor fi prezentate în secțiuni separate.

Autorii trebuie să prezinte rezultate clare și exacte. Rezultatele prezentate trebuie explicate (nu justificate sau comparate, în această secțiune) cu constatări fundamentale, evident, referitoare la ipoteza care a stat la baza studiului. Rezultatele trebuie redactate concis și logic, cu accentuarea celor noi.

**Discuții**

Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute în domeniul respectiv. Rezultatele obținute se vor compara cu cele provenite din studiile anterioare din domeniu și se vor trasa potențiale direcții viitoare de cercetare. Discuțiile trebuie să conțină interpretări importante ale constatărilor și rezultatelor, în comparație cu studiile anterioare. De asemenea, se vor menționa limitele studiului și factorii potențiali de *bias*.

**Concluzii**

Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu și să specifice, care este plus-valoarea adusă la informațiile disponibile despre subiectul abordat. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor dubla (repetă) cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

**Abrevieri**

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.

**Materials and methods**

“Materials and methods” section should present in sufficient details all carried out procedures. Here should be described protocols and supporting information on the used methods. It will include study design, subjects’ recruitment procedure, clear description of all interventions and comparisons and applied statistics. In the manuscript text the generic names of drugs should be used. When drug brands are used their trade name will be shown in parentheses. For studies on humans or animals a statement about ethical approval and informed consent of study subjects should be included. Please specify date and number of Ethics Committee (EC) decision, chair of the EC as well as institution within EC is organized.

**Results**

Results and discussion should be presented in separate sections. Authors must present results in a clear and accurate manner. Results should be explained (not justified or compared in this section) and include fundamental statements related to hypothesis behind the study. The results should be presented concisely and logically, emphasizing on new original data.

**Discussions**

Describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. The results are compared with those from previous publications and draw potential future research directions. Discussions should include important interpretations of the findings and results compared with previous studies. Also, study limitations and potential bias should be mentioned.

**Conclusions**

This section should conclude laconically entire study, and highlight the added-value brought on the studied issue. The conclusions should not provide new information or double (repeat) those presented in the “Results” section.

**Abbreviations**

Use only standard abbreviations. Other abbreviations may be defined and provided when are used for the first time in the manuscript. Abbreviations in the figures and tables will be explained in legend. Abbreviations should be used as rare as possible.

**Declaration of conflict of interests**

Following publication, persons or organizations involved in the study become public and thus their reputation may be influenced. Therefore, authors must disclose financial and non-financial relationship with people or organizations and to declare conflicts of interest related to the data presented in the manuscript. In accordance with the ICMJE guidelines, authors must fulfill a statement of conflicts of interest, which will be published at the end of the article.

Complementing the declaration of conflicts of interest the following will be taken into consideration

**For financial conflicts of interest**

- specify whether any organization has financial relationship with research presented in the manuscript, including funding, salary, reimbursements;
- mentioned, if the article has any impact on the eventually involved organization and could generate losses or profits after publication, now or in the future;
- authors must indicate if they have shares ownership in any organization that may incur losses or take profits after publication, now or in the future. Also, you should specify whether the

### Declarația de conflict de interese

După publicare, persoanele sau organizațiile implicate în studiu vor deveni publice și astfel poate fi influențată reputația lor. Prin urmare, autorii trebuie să dezvăluie relația financiară sau non-financiară cu persoane sau organizații și să declare conflictele de interese pentru datele și informațiile prezentate în manuscris. În conformitate cu ghidurile ICMJE, Autorul (autorii) trebuie să completeze o declarație privind Conflictele de interese, care va fi prezentată la sfârșitul articolului publicat.

Completând declarația referitoare la Conflictele de interes, se vor lua în considerație:

#### Pentru Conflicte de interese financiare

- specificați dacă vreo organizație are relație financiară cu lucrarea științifică reflectată în manuscris, inclusiv de finanțare, salariu, rambursări;
- menționați, dacă articolul are un impact asupra organizației date, ce ar genera pierderi sau profituri după publicare, în prezent sau în viitor;
- autorul (autorii) trebuie să precizeze dacă dețin cote de proprietate în orice organizație care ar putea să suporte pierderi sau să aibă profituri după publicare, în prezent sau în viitor. De asemenea, se recomandă să se specifice dacă autorul (autorii) dețin(e) sau aplică pentru orice drepturi de proprietate (brevet) în legătură cu conținutul utilizat în manuscris;
- precizați dacă există oricare alte conflicte de interese.

#### Pentru Conflicte de interese non-financiare

- Vă rugăm să specificați oricare conflicte de interese non-financiare legate de politică, individuale, religioase, ideologice, educaționale, raționale, comerciale etc., care au legătură cu manuscrisul.

### Contribuția autorilor

Această secțiune a manuscrisului are rolul de a specifica contribuția și gradul de implicare a fiecărui autor. În acest sens, vă rugăm să respectați formatul exemplului propus: „*HW a conceput studiul, a participat la design-ul studiului și a ajutat la redactarea manuscrisului. MG a efectuat procesarea exemplarelor, a metodelor de cultură ale țesutului și a elaborat manuscrisul. TK a efectuat testele de imunofluorescență. PN a participat la colorarea probelor și la analiza citometrică prin flux. AR a participat la elaborarea design-ului studiului și a efectuat analiza statistică. Manuscrisul final a fost citit și aprobat de către toți autorii*”.

Fiecare Autor trebuie să aibă o contribuție individuală în desfășurarea cercetării, pregătirii manuscrisului și publicării lucrării. Un Autor trebuie să contribuie semnificativ la conceptul și design-ul lucrării, la efectuarea procedurilor experimentale, la colectarea datelor, la compilarea, analiza, interpretarea și validarea rezultatelor.

Conform recomandărilor Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale, ICMJE, ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), drept autor poate fi considerată persoana care se încadrează în toate cele 4 criterii:

1. a adus o contribuție individuală substanțială concepției, elaborării design-ului cercetării, sau a colectat, analizat sau interpretat datele;
2. a elaborat manuscrisul sau l-a revăzut în mod critic, aducând o contribuție intelectuală importantă;
3. a aprobat versiunea finală a manuscrisului, gata pentru publicare;
4. este de acord să fie responsabilă pentru toate aspectele legate de cercetarea efectuată și de manuscrisul depus pentru publicare și să dea asigurare, că toate întrebările referitoare la acuratețea sau integritatea lucrării vor fi investigate și rezolvate în mod corespunzător.

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 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.



**Notă:** Persoanele, care au contribuit la realizarea lucrării, însă nu se încadrează în toate cele 4 criterii enunțate mai sus, nu pot fi considerate drept autori; contribuția acestora va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare” a manuscrisului. De asemenea, persoanele care au fost implicate doar în colectarea datelor, supraveghere, asistență tehnică și finanțare, nu dețin drept de Autor, dar ei pot fi menționați în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Simpla deținere a funcției de șef de unitate, departament sau instituție, în cadrul căreia s-a efectuat cercetarea, fără îndeplinirea tuturor celor 4 recomandări ale ICMJE, nu oferă dreptul de a fi (co)autor al lucrării.

### Mulțumiri și finanțare

Persoanele care au contribuit la elaborarea *design*-ul studiului, colectarea datelor, analiza și interpretarea acestora, la pregătirea manuscrisului și la redactarea lui critică, au oferit suport general sau tehnic, au contribuit cu materiale esențiale pentru studiu, dar care nu îndeplinesc criteriile ICMJE de Autor, nu vor fi considerate drept Autori, dar contribuția lor va fi menționată în secțiunea „mulțumiri și finanțare”. Tot în această secțiune se vor menționa sursele de finanțare ale lucrării. Menționarea persoanelor fizice sau juridice, care au contribuit la realizarea lucrării și manuscrisului, poate fi făcută doar după obținerea unei permisiuni de la fiecare dintre ele.

### Tabelele

Fiecare tabel va fi creat cu dublu-spațiere și amplasat pe o pagină separată, după textul manuscrisului. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului. Fiecare tabel va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) sub numărul tabelului. Nu utilizați caractere bold în interiorul tabelului. Urmați exemplul prezentat:

**Tabelul 1**

Evenimente adverse intra-anestezice și imediat post-extubare

	Lot experimen- tal (n=100)	Lot control (n=100)	P
Disritmii	6,0%	3,0%	0,49
Instabilitate hemodinamică	7,0%	1,0%	0,034
Trezire prelungită*	11,0%	4,0%	0,19
GVPO† post-extubare	8,0%	27,0%	0,007
Durere intensă la trezire	17,0%	19,0%	1,0

Notă: \* – trezire neobișnuit de lentă, după ce concentrația cerebrală a reziduurilor de anestezice a trecut sub pragul de inducere a hipnozei; † – greață și vomă postoperatorie. Analiza statistică utilizată: testul Fisher.

Legende și notele explicative vor fi făcute sub tabel. Toate abrevierile non-standard se vor explica în notele de subsol, folosind următoarele simboluri, în următoarea ordine: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Menționați, de asemenea, testele statistice aplicate și tipul de date prezentate. Asigurați-vă că fiecare tabel este citat în text. Dacă utilizați date din altă sursă publicată sau nepublicată, trebuie să obțineți permisiunea și să declarați pe deplin sursa sub tabel.

### 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

### Tables

Content of each table should be double-spaced and placed on a separate page after the text of the manuscript. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table. Each table should have a concise title that will be written in bold (regular) under table number. Do not use bold within the table. Please follow the example:

**Table 1**

Intra-anesthetic and immediately post-extubation adverse events

	Experimental Cohort (n=100)	Control Cohort (n=100)	p
<i>Dysrhythmia</i>	6.0%	30%	0.49
Hemodynamic instability	7.0%	1.0%	0.034
Prolonged awakening*	11.0%	4.0%	0.19
PONV† post-intubation	8.0%	27.0%	0.007
Strong pain on awakening	17.0%	19.0%	1.0

Note: \* – Unusually slow awaking, after that cerebral concentration of the anesthetic reach the under hypnotic level; † – postoperative nausea and vomiting. Used statistical analysis: Fisher's exact test.

Legends and notes will be placed under the table. All non-standard abbreviations should be explained in footnotes, using the following symbols, in the following order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶ etc.

Applied statistical tests and the type of presented data should be also mentioned. Make sure that each table is cited in the text. If you use data from another published or unpublished source, you must obtain permission and cite the source below the table.

### Figures

Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be presented, each one on a separate page and should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (**Fig. 1**), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure. Each figure should have a laconic title that will be written using regular font and placed in the right of the figure's number.

Figures' quality should assure the visibility of details. Pictures of persons potentially identified must be accompanied by written permission to use it. If a figure has been previously published, please cite the original source and submit the written permission to reproduce the figure from the copyright owner. Permission can be taken from both the author and the publisher, except the documents of public domain.

For figures, the following file formats are accepted:

- TIFF
- JPEG
- EPS (preferred format for diagrams)
- 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

(Fig. 1), cu caractere grase (**bold**), alinierea – pe stânga, sub figură. Fiecare figură va avea un titlu laconic, care va fi scris cu caractere normale (regular) în dreptul numerotării.

Figurile trebuie să fie calitative, vizibile în detaliu. Fotografiile cu persoane potențial identificabile trebuie să fie însoțite de permisiunea scrisă de a utiliza fotografia. În caz contrar, fața persoanelor trebuie acoperită cu o bandă neagră. În cazul în care o figură a fost publicată anterior, faceți referință la sursa originală și prezentați permisiunea scrisă de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figura. Permișiunea poate fi luată atât de la autorul figurii, cât și de la editor, cu excepția documentelor din domeniul public.

Pentru figuri, sunt acceptate următoarele formate de fișiere:

- TIFF
- JPEG
- EPS (format preferat pentru diagrame)
- PowerPoint (figurile trebuie să fie de mărimea unui singur diapozitiv)

Titlul fișierului va consta din numărul figurii și un titlu scurt, identificabil.

#### Legendele figurilor

Legenda figurii va fi scrisă în continuare, imediat după titlul figurii. Descrierea figurii nu trebuie să repete descrierea din textul manuscrisului. Când sunt folosite simboluri, săgeți, numere sau litere pentru a identifica, descrie părți ale ilustrațiilor, identificați-le și explicați-le pe fiecare în mod clar în legendă. Explicați scala internă și identificați metoda de colorare în microfotografii.

Vă rugăm să rețineți că este de responsabilitatea autorului (autorilor) de a obține permisiunea de la deținătorul drepturilor de autor pentru a reproduce figuri sau tabele care au fost publicate anterior în altă parte. Imaginile color vor fi tipărite din contul autorilor.

#### Referințele bibliografice

Toate referințele bibliografice trebuie să fie numerotate consecutiv, între paranteze pătrate [ ], în ordinea în care sunt citate în text. Citatele de referință nu trebuie să apară în titluri sau subtitluri. Fiecare referință trebuie să aibă un număr individual. Citările multiple din cadrul unui singur set de paranteze trebuie să fie separate prin virgulă și spațiu. În cazul în care există trei sau mai multe citări secvențiale, acestea ar trebui să fie indicate sub formă de serie. Exemplu: [1, 5-7, 28].

Vă rugăm să evitați folosirea excesivă a referințelor. În cazul în care se folosesc sisteme automate de numerotare, numerele de referință trebuie să fie finalizate, iar bibliografia trebuie formatată complet înainte de depunere. Lista de referință trebuie să conțină toți autorii. Abrevierea revistelor trebuie să fie în conformitate cu Index Medicus / MEDLINE. Pot fi citate doar articolele sau rezumatele care au fost publicate și care sunt disponibile, accesibile prin intermediul serverelor publice. Orice rezumate sau articole nepublicate sau cu caracter personal nu trebuie să fie incluse în lista de referință, dar pot fi incluse în text și citate în mod corespunzător, indicând cercetătorii implicați. Obținerea permisiunii printr-o scrisoare de la autori pentru a le cita comunicările sau datele nepublicate sunt în responsabilitatea autorului corespondent al articolului.

#### Formatul referințelor

Autorii sunt rugați să furnizeze cel puțin un link pentru fiecare referință bibliografică (preferabil PubMed).

##### ○ 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 pagini-

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 perioperative. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66."

##### ○ Book reference

Surname and initials of the author (s), separated by commas (regular). Title of chapter (regular) (cited page(s) number). In: Title of book. Details of the editor, publisher, place, year of publication.

e.g. "Belii A. Risk management and patient safety version anesthesia and intensive care unit (p. 115-134). In: Recommendations and Protocols in Anesthesia, Intensive care and Emergency medicine. Editors: Sandesc D., Bedreag O., Papurica M. Ed. Mirton, Timisoara, Romania, 2010".

##### ○ Web reference

Name and initials of the author(s), separated by commas, or Copyright holder (regular). Title. Site Name. Available at: [URL]. Accessed: date.

E.g.: "Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production Pressures. WebM & M. Available at: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID = 150]. Accessed on: 18.06.2010".

#### For more details, please contact:

Adrian Belii, PhD, Associated Professor  
Editor-in-chief  
tel: +373 79579474  
e-mail: editor.mjhs@usmf.md

lor (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. Belîi A., Cobălețchi S., Casian V., Belîi N., Severin G., Chesov I., Bubulici E. Les aspects pharmaco-economiques dans la gestion de la douleur periopératoire. Mise au point. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2012; 31: 60-66.”

○ *Referință la carte*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă (regular). Titlul capitolului (regular) (numărul paginii sau paginilor citate). În: Titlul cărții. Detalii privind Editorul. Editura, locul, anul editării.

Ex: „1. Belîi 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: Sândesc D., Bedreag O., Păpurică M. Ed. Mirton, Timișoara, România, 2010.”

○ *Referința la Web*

Numele și inițialele autorului sau al autorilor, separate prin virgulă, sau denumirea deținătorului de drept de autor (regular). Titlul. Numele site-ului. Disponibil la adresa: [URL]. Accesat pe: data.

Exemplu: „Agency For Healthcare Research and Quality (AHRQ). Production pressures. WebM&M. Disponibil la adresa: [http://webmm.ahrq.gov/case.aspx? caseID=150]. Accesat pe: 18.06.2010.”

**Pentru precizări și informații suplimentare:**

Adrian Belîi, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Redactor-șef

tel: +373 79579474

e-mail: editor.mjhs@usmf.md

## SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Relevanța manuscrisului pentru scopul promovat de Revistă: \_\_\_\_\_

Ce aduce nou manuscrisul domeniului (specialității) în care este publicat: \_\_\_\_\_

Modul în care manuscrisul adaugă valoare la literatura științifică de specialitate: \_\_\_\_\_

Noi, autorii subsemnați ai manuscrisului, declarăm că (bifați):

- lucrarea menționată este originală;
- lucrarea menționată nu a fost publicată anterior;
- lucrarea menționată nu este depusă pentru publicare în altă revistă;
- toți autorii subsemnați au contribuit la elaborarea manuscrisului;
- de la subiecții incluși în studiu a fost obținut consimțământul informat;
- toți autorii subsemnați au aprobat versiunea finală a manuscrisului;
- suntem de acord cu verificarea antiplagiat a manuscrisului;
- au fost declarate orice potențiale conflicte de interes.

Prin prezenta, autorii sunt de acord să transfere drepturile de proprietate (copyright) Revistei de Științe ale Sănătății din Moldova – Moldovan Journal of Health Sciences, în caz că manuscrisul va fi publicat.

**Autorii (nume, prenume complet, semnătură):**

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_

Locul și data: \_\_\_\_\_

**Datele de contact ale autorului corespondent:**

Instituția: \_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

tel./fax: \_\_\_\_\_

## DECLARAȚIA AUTORILOR

Titlul manuscrisului: \_\_\_\_\_

Toate persoanele care îndeplinesc criteriile de autor sunt menționate drept autori. Toți autorii certifică faptul că au participat suficient elaborarea lucrării, încât să își asume responsabilitatea publică pentru conținutul remis, inclusiv pentru concept, design, analiză, scris sau revizuire a manuscrisului. Mai mult decât atât, fiecare autor certifică faptul că acest material sau un material similar nu a fost și nu va fi propus spre publicare sau publicat în orice altă ediție periodică, înainte de apariția lui în Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.

**Contribuția autorilor:**

Vă rugăm să indicați contribuțiile specifice efectuate de fiecare autor (înscrieți inițialele autorilor, urmate de numele lor, de exemplu: A. Belfi, Gh. Rojnovanu). Numele fiecărui autor trebuie să apară cel puțin o dată în fiecare dintre cele trei categorii, menționate mai jos.

**Categoria 1**

Conceptia și design-ul studiului: \_\_\_\_\_;

Achiziția de date: \_\_\_\_\_;

Analiza și/sau interpretarea datelor: \_\_\_\_\_.

**Categoria 2**

Elaborarea (drafting-ul) manuscrisului: \_\_\_\_\_;

Revizuirea semnificativă a manuscrisului, cu implicare intelectuală semnificativă: \_\_\_\_\_.

**Categoria 3**

Aprobarea versiunii „gata pentru tipar” a manuscrisului (trebuie menționate numele tuturor autorilor):

\_\_\_\_\_;

\_\_\_\_\_.

**Mulțumiri:**

Toate persoanele care au adus contribuții importante la lucrul raportat în scris (de exemplu, ajutor tehnic, scris și asistență la editare, suport general), dar care nu îndeplinesc criteriile de autor, sunt menționate în secțiunea „Mulțumiri”, iar acestea și-au dat acordul în scris ca să fie menționate. Dacă secțiunea „Mulțumiri” lipsește din manuscris, atunci acest fapt semnifică că nu au existat contribuții substanțiale din partea non-autorilor.

\_\_\_\_\_.

**Prezenta declarație este semnată de către toți autorii:***(puteți utiliza o fotocopie a formularului dat în cazul existenței mai mult de 6 autori)*

Numele autorului (tipărit)

Semnătura autorului

Data

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Vă rugăm să transmiteți acest formular completat și scanat pe adresa: editor.mjhs@usmf.md

## COVER LETTER

Manuscript title: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Relevance of the manuscript for the Journal purposes: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Contributions of the manuscript for to the research field: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

What is the added value of the manuscript to the already published scientific literature: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

We, the undersigned authors of the manuscript, declare that (please, tick):

- the paper contain original data;
- the paper has not been published before;
- the manuscript is not submitted for publication to another journal;
- all authors have contributed to the manuscript;
- the informed consent were obtained from all study subjects
- all coauthors approved the final version of the manuscript;
- we agree for checking of the manuscript for plagiarism;
- any potential conflicts of interest were disclosed.

With this, the authors agree to transfer property rights (copyright) to the Moldovan Journal of Health Sciences – Revista de Științe ale Sanatatii din Moldova, in the event that the manuscript will be published.

**Authors (name, surname, signature):**

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

5. \_\_\_\_\_

6. \_\_\_\_\_

7. \_\_\_\_\_

Place and date: \_\_\_\_\_

**Corresponding author data:**

Institution: \_\_\_\_\_

Address: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

tel./fax: \_\_\_\_\_

## AUTHORSHIP STATEMENT

Manuscript title: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript. Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication before its appearance in the *Moldovan Journal of Health Sciences*.

### Authorship contributions:

Please indicate the specific contributions made by each author (list the authors' initials followed by their surname(s), e.g., *A. Belîi, Gh. Rojnoveanu*). The name of each author must appear at least once in each of the three categories below.

#### Category 1

Conception and design of study: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_;

Acquisition of data: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_;

Analysis and/or interpretation of data: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

#### Category 2

Drafting the manuscript: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_;

Revising the manuscript critically for important intellectual content: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

#### Category 3

Approval of the version of the manuscript to be published (the names of all authors must be listed):

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

### Acknowledgements:

All persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (e.g., technical help, writing and editing assistance, general support), but who do not meet the criteria for authorship, are named in the „*Acknowledgements*” and have given us their written permission to be named. If we have not included an „*Acknowledgements*”, then that indicates that we have not received substantial contributions from non-authors:

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.

### This statement is signed by all the authors:

(a photocopy of this form may be used if there are more than 6 authors):

Author's name (typed)	Author's signature	Date
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____





