



Universitatea
Transilvania
din Brașov

TEZĂ DE ABILITARE

**CONTRIBUȚII LA DEZVOLTAREA CONCEPTULUI DE
MULTIDISCIPLINARITATE ÎN BOLILE INFECȚIOASE – DE LA TEORIE LA
PRACTICĂ**

Domeniul: MEDICINĂ

Autor: Conf. univ. dr. med. Maria-Elena Cocuz

Universitatea Transilvania din Brașov

BRAȘOV, 2025

CUPRINS

Lista de abrevieri	2
(A) Rezumatul tezei de abilitare – în limba engleză	3
(B) Realizări științifice și profesionale, planuri de evoluție și dezvoltare a carierei.....	8
(B-i) Realizări științifice și profesionale	8
Cap.1. Realizări științifice și rezultatele cercetării.....	8
1.1. <i>Cercetări privind politicile de terapie antimicrobiană în prevenirea și tratamentul</i> <i>infecțiilor bacteriene</i>	10
1.1.1. Managementul infecției cu <i>Clostridioides difficile</i>	10
1.1.2. Managementul infecțiilor bacteriene în contextul general al rezistenței la antimicrobiene.....	30
1.2. <i>Contribuții la studiul impactului pandemiei de COVID-19 la nivelul populației și serviciilor</i> <i>medicale.....</i>	44
1.2.1. COVID-19 la pacienții pediatrici.....	45
1.2.2. Afectarea multisistemică în COVID-19 la adulți	58
1.2.3. Provocări etice în profilaxia infecției cu SARS-CoV-2	61
1.2.4. Impactul pandemiei de COVID-19 asupra serviciilor medicale	65
1.3. <i>Studii originale privind abordarea multidisciplinară a persoanelor cu infecții și cu risc</i> <i>crescut pentru infecții</i>	70
1.3.1. Provocări în diagnosticul și evoluția trichinelozei la om	70
1.3.2. Cercetări multidisciplinare privind pacienții cu patologii neinfecțioase și cu risc crescut de infecții	71
1.4. <i>Cercetări multidisciplinare privind acțiuni de creștere a siguranței populației prin scăderea</i> <i>riscurilor, inclusiv infecțioase</i>	87
Cap. 2. Evoluție și dezvoltare profesională	102
2.1. Dezvoltarea carierei profesionale.....	102
2.2. Teza de doctorat și alte proiecte de cercetare.....	104
2.3. Recunoașterea națională și internațională.....	105
2.4. Experiența de management și conducere	106
(B-ii) Planuri de evoluție și de dezvoltare a carierei	108
A. Plan de dezvoltare a carierei profesionale medicale	108
B. Plan de dezvoltare a carierei profesionale didactice	108
C. Plan de dezvoltare a activității de cercetare științifică	109
(B-iii). Bibliografie.....	111

Listă de abrevieri

AA – Apendicită acută
ACE- 2 - Receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei-2
AMR – rezistența la antimicrobiene a bacteriilor
AS – Antibiotic stewardship
ASP - Antimicrobial stewardship programs
AVC – Accident vascular cerebral
BC – breast cancer, cancerul de sân
C. difficile – Clostridioides difficile
CT – computer tomograf
DENV – Virusul febrei dengue
DF – Febra dengue
DHF – Febr hemoragică dengue
DSS – Sindromul șocului din dengue
EBM - medicina bazată pe dovezi
EIA - Enzyme immunoassay
EMA - Agenția Europeană pentru Medicamente
EN – Nutriție enterală
FC – colită fulminantă
FMT – Transplant de microbiotă fecală
GDH – Glutamat dehidrogenază
HCWs - health care workers
IAAM – infecții asociate asistenței medicale
ICD – infecția cu Clostridioides difficile
IMT – Transplant de microbiotă intestinală
IPC - Infection prevention and control
MDRO – Organisme multirezistente la medicamente
PCR - Polymerase chain reaction
PICU – Unitate de Terapie Intensivă Pediatrică
RCDI - Recurrent C. difficile infection
SAT – tiroidită subacută
SC – Controlul sursei
UTI – Unitate de Terapie Intensivă
WASH – water, sanitation, hygiene
WSES – World Society for Emergency Surgery

(A). Rezumatul tezei de abilitare – în limba engleză

The habilitation thesis "CONTRIBUTIONS TO THE DEVELOPMENT OF THE CONCEPT OF MULTIDISCIPLINARY IN INFECTIOUS DISEASES - FROM THEORY TO PRACTICE" presents in a unified manner my scientific, professional and academic achievements, following the activities carried out after obtaining the title of doctor in medical sciences in 2004, along with my personal plans for continuing my career development. The projects for continuing scientific research and personal professional development are based on obtaining the habilitation for the coordination of doctoral theses, a stage of maximum importance and value in the academic and scientific training for a teacher.

The first section of the thesis includes the presentation of personal scientific and professional achievements, in correlation with the level of knowledge in the research fields at that time.

Throughout the evolution of humanity and up to the present day, infectious diseases have represented a permanent presence and a major risk factor for public health, with a significant impact on the health status of the global population, on national and international health and economic systems. In this complex context, research in the field of infectious diseases has been and remains of utmost importance. The need for a multidisciplinary approach to infectious diseases is a reality for the overall management of the patient with an infectious disease or with other diseases that increase the risk of acquiring an infectious disease.

In this context, I have oriented my scientific research activity towards the vast field of infectious pathology and have collaborated with multidisciplinary teams to conduct research in fields related to infectious diseases but with important multilateral impact.

Chapter 1 presents the main results of scientific research, systematized into 4 research areas.

First research area is antimicrobial therapy policies in the prevention and treatment of bacterial infections, with a focus on the management of *Clostridioides infection difficile* and on the management of bacterial infections in the general context of antimicrobial resistance, both representing important public health problems, real challenges for the medical world and beyond, due to the significant impact it has on public health, on patients and on health systems, with costs of hundreds of millions annually.

An important category of patients in whom the risk of infection with *Clostridioides* is demonstrated *difficile* is represented by surgical patients. 2 guidelines from the World Society for Emergency Surgery (WSES), published in 2015 and 2019, with recommendations for the management of ICD in surgical patients. The final conclusion of the two guidelines is that the management of this infection requires a multidisciplinary approach, integrated between medical and surgical services, both from a curative and preventive point of view.

A study conducted to assess the organization of acute care units worldwide in the prevention and management of surgical infections is presented, to support the proposed acute care institution organizational standards. The results of the study provide recommendations

regarding the prevention and management of surgical infections. Another study, conducted by an international multidisciplinary working group with the aim of developing a common vision on the need for appropriate use of antibiotics in hospital settings, provides 10 recommended principles for the appropriate use of antibiotics that should be followed by all healthcare personnel in clinical practice.

Also in the context of the correct and appropriate application of antimicrobial therapy, a study on the pharmacological management of cholera is presented, with an emphasis on the fact that the main pharmacological progress in the management of cholera has been the use of antibiotics, along with pathogenic therapies for rapid replacement of hydroelectrolyte losses.

The second area of research is closely related to the latest pandemic in the evolution of humanity, namely the COVID-19 pandemic. The results of research on the impact of this pandemic disease at the population level and on medical services are presented.

The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare systems has been major and profound, affecting both the medical infrastructure and the provision of medical services to the population. In this complex context, determined by the emergence of SARS-CoV-2 infection, scientific research in the field has faced major challenges.

Research is presented on various aspects of SARS-CoV-2 infection in pediatric and adult patients. Thus, two studies conducted on pediatric cases with surgical conditions and COVID-19 highlighted that the evolution of SARS-CoV-2 infection was mild and no significant complications were recorded, but the provision of pediatric surgical care in terms of elective procedures at the beginning of the pandemic was negatively influenced.

Research has been conducted on the impact of treatment with the antiviral Remdesivir in infants, the conclusion being that this therapy contributed to the favorable evolution of SARS-CoV-2 infection in this vulnerable category of patients. Thus, the study contributes to the development of medical experience regarding the usefulness of Remdesivir treatment in pediatric patients with COVID-19. We also evaluated the impact of this infection in newborns, another category of patients at risk for severe forms of infections in general. And in this case, our study contributes to the accumulation of medical experience regarding various aspects of SARS-CoV-2 infection in newborns in the absence of etiological treatment. Our data support the observation that SARS-CoV-2 infection in newborns is a relatively benign condition, with a good prognosis.

Regarding multisystemic involvement in COVID-19 in adults, the results of a study are presented that highlighted the fact that subacute thyroiditis is a potential complication associated with the SARS-CoV-2 virus.

The COVID-19 pandemic has also raised numerous ethical challenges, including that related to COVID-19 vaccination. An original study is presented, which addresses the possible problem of prioritizing access to the COVID-19 vaccine, based on both ethical and objective criteria. It was highlighted that at the European level each country has adapted and implemented its own vaccination policies, depending on the characteristics and needs of its citizens.

Addressing the issue of the impact of COVID-19 on medical services, a study is presented that followed the effect of the pandemic on the specific activity in a pathological

anatomy service. The conclusion of the research was that during the COVID-19 pandemic, a decrease in histopathological diagnoses was observed for both benign and malignant pathologies, compared to the same period 1 year before the pandemic.

The third area of research was represented by the multidisciplinary approach to people with infections and at high risk for infections. Cancer patients and patients with diabetes mellitus present an increased vulnerability to infections. Early diagnosis of cancers can favorably influence the risk of infection through interventions with modern, personalized therapies and cancer control can allow additional medical interventions that protect against infections, such as vaccination against infectious diseases. Thus, it can be stated that the diagnosis and treatment of cancers can reduce, by controlling the disease and restoring the immune system, the risk of infection in these patients. In this context, of the existence of etiopathogenic connections between infectious diseases and some non-infectious diseases, I also focused my research on aspects of breast oncological pathology, skin pathology and the challenges of diabetes mellitus, highlighting the multidisciplinary aspect of the medical field.

The fourth research direction focused on multidisciplinary research on actions to increase population safety by reducing risks, including infectious ones. Disease prevention can be achieved through numerous interventions, including the identification and effective application of measures for the control and prevention of communicable diseases, waste management, epidemiological surveillance for the rapid identification of the emergence and extension of communicable diseases, along with increasing the population's access to health care, including through the use of various technological applications that allow monitoring of people's health status. Thus, the multidisciplinary approach to disease risks can only be beneficial for patients and must be adopted as a course of conduct in medical practice. The results of original multidisciplinary research are presented on the management of infectious waste, including during the COVID-19 pandemic, on the need for preclinical evaluation of some chemical entities, a mandatory stage in the discovery process of new drugs, on the phylogeographic and phylogenetic analysis of some dengue virus strains serotype 3, which showed that both structural and non-structural parts of the genome are likely to shape the evolution of the DENV-3 genome. In the context of increasing life expectancy and the share of the elderly population globally, a situation that has also determined an increasing prevalence of multimorbidity, including infectious diseases, the results of a study are presented that aimed, within a project, to create an autonomous home surveillance system dedicated to the elderly, using modern Cloud / Edge technologies, which bring artificial intelligence in cooperation with WSN (wireless sensor and actuator networks) distributed through IoT (Internet of Things).

Chapter 2 presents my professional and academic achievements. I graduated from the Faculty of General Medicine at the University of Medicine and Pharmacy in Iași in 1981 and after passing the graduation exam I became a doctor-physician with an average of 10. I did my internship at the Brașov County Hospital between 1987-1991 and in 1991 I became, through a national competition, a resident physician and I followed the residency training in the Specialization of Infectious Diseases at the Institute of Medicine and Pharmacy "Gr.T.Popa" in Iași between 1991-1994. I obtained the title of specialist in Infectious Diseases in 1994 and subsequently the title of primary physician in Infectious Diseases in 1999. I followed my

doctoral studies at the Doctoral School of the University of Medicine and Pharmacy (UMF) "Gr. T. Popa" Iași between 1997-2004, completing the thesis entitled "Contributions to the clinical and laboratory study of human trichinosis ". From 2004-2005 I followed the Master's degree program in Health Management at Lucian Blaga University in Sibiu. Between 2005-2007 I was a master's student at the master's degree in Nosocomial Infections at Transilvania University in Brașov, Faculty of Medicine.

From a medical point of view, I began my work in 1994 as a specialist physician in Infectious Diseases at the Făgăraș Municipal Hospital, where I also held the position of head of the Infectious Diseases section between 1997 and 1998. Since 1998, my medical activity has been carried out at the Brașov Clinical Hospital for Infectious Diseases, as a specialist, and then as a primary care physician. Between March 1999 and January 2021, in addition to my uninterrupted medical activity, I also held the position of head of the section in the Adult Clinical Ward I of the hospital. Between January 2021 and April 2022, in the midst of the COVID-19 pandemic, I held the position of Medical Director of the Brașov Clinical Hospital for Infectious Diseases, and from June 2022 to the present, I am the head of the Clinical Section of Infectious Diseases I Adults within the Brașov Clinical Hospital for Pneumophthisiology and Infectious Diseases.

I began my teaching career in 1998, holding the position of assistant professor at the Department of Infectious Diseases within the recently established Faculty of Medicine, which operates within the structure of Transilvania University of Brașov. From 2006 until September 2022, I held the position of head of works at the Department of Infectious Diseases. From October 2022 until today, I am an associate professor at the Department of Infectious Diseases.

I have been and am part of examination committees for the defense of bachelor's theses in the specialization of General Medical Assistance, committees for admission to the doctorate as well as for defending exams within the doctorate (doctoral students supervised by teaching staff from Transilvania University, Faculty of Medicine). In 2024 I was part of two committees for the defense of the doctoral thesis at the "Carol Davila" UMF in Bucharest, designated by order of the rector.

Regarding national and international recognition, I mention that I am a member of the Romanian National Society of Infectious Diseases and the Balkan Medical Union. I am currently a scientific referee for the journal Jurnal Medical Brașovean and the journal Bulletin of Transilvania University of Brașov. Series VI: Medical Sciences, indexed in international databases. I am a scientific referee for articles published in journals from the MDPI publishing house of scientific journals/journals. International recognition is highlighted by scientific articles published in international journals ranked ISI WOS ISI WOS: 22 articles, with 270 (260 excluding self-citations) citations and a HIRSCH index equal to 7.

The second section of my habilitation thesis refers to my career evolution and development plans. My professional evolution has been, is and will be a harmonious and constructive combination of my medical activity, as a professional in the field of infectious diseases, with the teaching activity, education and training of specialists in the medical sector and with the scientific research activity, contributing to the progress of knowledge in the vast medical field and in other related fields.

As general directions for continuing the development of my professional career as a doctor, I mainly aimed to improve my skills in the use of advanced diagnostic technologies (molecular biology techniques), participate in multidisciplinary teams in the development of new medical devices or programs to improve people's health, receive training in the field of providing specialized consultations in a virtual environment on specialized online medical platforms, and participate in actions to promote health policies and medical education in society on various current issues.

Teaching activities are closely related to professional medical activity and scientific research. I believe that teaching approaches must be directed towards harmonizing teaching-learning methods with the current needs for professional training of students. As directions for developing my professional teaching career, I have mainly proposed the creation of accessible and well-documented educational materials, including digital ones (online courses, virtual clinical case simulators) for students and resident doctors, the organization of postgraduate courses on current issues in the field of infectious diseases (reemerging diseases , emerging diseases, antibiotic therapy policies, healthcare-associated infections, etc.) for resident doctors and specialists from various medical specialties.

Scientific research is a mandatory academic attribute throughout my teaching career. I wish to continue my scientific research activity in the coming years, focused on studies on microbial resistance to antibiotics by expanding the use of molecular biology techniques; continuing research on *Clostridioides infection difficile* in different categories of patients; continuing research in the field of re-emerging diseases (measles, whooping cough) and emerging diseases (human metapneumovirus infection, etc.); involvement in research projects evaluating the possibility of involving artificial intelligence in increasing the quality of medical and educational teaching; organizing scientific events under the aegis of Transilvania University of Braşov.

(B). Realizări științifice și profesionale, planuri de evoluție și dezvoltare a carierei

(B-i). Realizări științifice și profesionale

Cap.1 Realizări științifice și rezultatele cercetării

Introducere:

Bolile infecțioase au reprezentat de-a lungul evoluției omenirii și până în prezent o prezență permanentă și un factor major de risc pentru sănătatea publică, cu impact semnificativ asupra stării de sănătate a populației globului, asupra sistemelor de sănătate și economice naționale și internaționale. Bolile infecțioase au fost și sunt responsabile de producerea de numeroase epidemii și pandemii de boli contagioase (gripă, HIV/SIDA, EBOLA, COVID-19 etc.), marcate de suferință, morbiditate, mortalitate și costuri sociale și economice însemnate.

Bolile infecto-contagioase au fost și sunt în continuare o cauză majoră de morbiditate și mortalitate pe tot globul, atât prin infecții acute, care pot produce forme severe de boală și frecvent decese la categorii vulnerabile de pacienți cât și prin infecții cronice, cu evoluție îndelungată, posibile complicații, toate afectând în mare măsură calitatea vieții. La acestea se adaugă în ultimele decenii încă două amenințări majore și anume rezistența la antibiotice, asociată cu infecții grave, dificil de tratat și cu mortalitate crescută precum și apariția de noi pericole, reprezentate de infecții emergente și reemergente.

Pandemiile și epidemiile de boli infecțioase au efecte indirecte și asupra sănătății mintale a oamenilor, datorită implicațiilor măsurilor de carantină și izolare aplicate populației pentru stoparea extensiei bolilor contagioase.

Accesul la tratament și la îngrijiri medicale pentru bolile infecțioase poate reprezenta în numeroase cazuri o adevărată provocare, la nivel național și global, mai ales în regiunile cu resurse financiare limitate, cu inegalități sociale, în care persoanele vulnerabile (vârstnicii, minoritățile, statut socio-economic redus etc.) sunt mai expuse riscului infecțios și au acces limitat la îngrijiri medicale de calitate.

Bolile infecțioase au și un impact economic important. Ele determină costuri directe, prin spitalizări, tratamente, imunizări etc. precum și costuri indirecte, prin reducerea capacității de muncă și implicit absenteism la locul de muncă.

În acest context complex cercetările în domeniul bolilor infecțioase au fost și rămân de maximă importanță pentru a permite diagnosticul rapid, intervenția terapeutică adecvată, prevenirea răspândirii sau recrudescenței lor globale, pentru a salva vieți și pentru a crește echitatea în sănătate (1,2,3,4,5,6,7).

Conform OMS, colaborarea interprofesională are scopul de a oferi servicii medicale și de îngrijire de cea mai înaltă calitate pacienților prin cooperarea între mai mulți specialiști din domeniul sănătății, alături de personalul de îngrijire, familii și comunitate (8). Abordarea interprofesională și multidisciplinară poate îmbunătăți accesul oamenilor la intervenții de sănătate precum și coordonarea între diferitele sectoare medicale, asigurând un sistem de sănătate cuprinzător, coordonat și sigur, care să răspundă nevoilor populației; poate contribui

la utilizarea eficientă a resurselor; poate determina creșterea satisfacției în muncă, scăderea stresului și a epuizării profesioniștilor din domeniul sănătății (9).

Cu toate că o mare parte din bolile infecțioase pot fi tratate etiologic și pot fi specific prevenibile, continuă impun o povară semnificativă la nivel global, astfel încât gestionarea lor cu succes necesită un efort considerabil și o abordare multidisciplinară pentru a aborda rețeaua complexă de sisteme biologice, de sănătate publică și economice interconectate. Munca în echipă multidisciplinară oferă oportunitatea îmbunătățirii calității îngrijirilor medicale utilizând o gamă mai largă de abilități și competențe (10,11).

Este evident astfel faptul că nevoia abordării multidisciplinare este o realitate, atât pentru gestionarea unor modalități evolutive (de exemplu forme severe, amenințătoare de viață) ale unei boli infecțioase cât și pentru managementul în ansamblu al pacientului cu o boală infecțioasă sau cu alte boli ce cresc riscul de achiziție a unei boli infecțioase.

În acest context mi-am orientat activitatea de cercetare științifică, alături de cea didactică și de practica medicală curentă, spre vasta patologie infecțioasă dar am colaborat cu interes și entuziasm și în echipe multidisciplinare pentru realizarea de cercetări în domenii conexe cu cel al bolilor infecțioase dar cu impact multilateral important.

1.1. Cercetări privind politicile de terapie antimicrobiană în prevenirea și tratamentul infecțiilor bacteriene

1.1.1. Managementul infecției cu *Clostridioides difficile*

Introducere:

Infecția cu *Clostridioides difficile* (ICD) este o infecție bacteriană considerată în prezent o infecție emergentă datorită creșterii semnificative în incidență și severitate în ultimele decenii, în special datorită apariției și răspândirii *C. difficile* tip BI/NAP1/027. Este considerată drept dintre cele mai importante infecții asociate asistenței medicale (IAAM) și a devenit o preocupare și o provocare majoră pentru lumea medicală și nu numai, datorită impactului semnificativ pe care îl are asupra sănătății publice, asupra pacienților și asupra sistemelor de sănătate, cu costuri de sute de milioane anual, atât pentru infecția primară dar mai ales pentru recidive (12-21).

Clostridioides difficile (*C. difficile*) este o bacterie anaerobă Gram-pozitivă, care formează spori, rezistenți la majoritatea dezinfectanților și la unele antibiotice, astfel încât poate supraviețui în medii ostile, inclusiv în mediile spitalicești. Factorii de risc pentru infecția cu *C. difficile* sunt multipli, reprezentați în cele mai multe cazuri de utilizarea de antibiotice pe termen lung, în special a celor cu spectru larg (Ex. clindamicină, cefalosporine, fluoroquinolone), alte terapii concomitente (inhibitori de pompă de protoni, antiinflamatorii nesteroidiene și steroidiene), vârsta avansată prin susceptibilitatea crescută la infecții în general, diferite comorbidități (diabetul zaharat, boala cronică de rinichi, cancere, hemopatii maligne, boala inflamatorie intestinală, boala pulmonară obstructivă cronică, hipovitaminoza D etc.), imunosupresiile de diferite cauze (prin boli cronice severe, transplanturi de organe, medicații imunosupresoare etc.) care favorizează infecțiile, episoadele anterioare de ICD, intervenții chirurgicale anterioare, spitalizare sau ședere într-o instituție de îngrijire pe termen lung, prin mediul propice pentru răspândirea bacteriilor și prin utilizarea frecventă a antibioticelor în aceste medii, cu impactul cunoscut asupra echilibrului microbiomului intestinal (12,13,14,17,18,19,21).

Manifestările clinice ale ICD sunt extrem de variate, de la forme ușoare de enterocolită la colită severă, complicată cu megacolon toxic, sepsis, insuficiență multiplă de organ. Aceste complicații necesită frecvent tratamente agresive, inclusiv intervenții chirurgicale, cu prognostic rezervat pentru pacienți și risc crescut de deces. Recidivele de ICD sunt frecvente, necesită în multe cazuri multiple cure de antibiotice sau chiar tratamente mai avansate, precum transplantul de microbiotă fecală, ceea ce face gestionarea infecției mai complexă și costisitoare și pot duce la o scădere semnificativă a calității vieții și la un risc crescut de deces, mai ales în rândul pacienților vârstnici și celor cu comorbidități (12,13,16,17,19,20,21).

Prevenirea ICD este dificilă și se bazează pe un ansamblu complex de măsuri, reprezentate în principal de prescrierea prudentă de antimicrobiene, igiena mâinilor, izolarea sau îngrijirea în cohortă a pacienților cu ICD, decontaminarea mediului și utilizarea echipamentului de protecție personală, educația personalului medical pentru identificarea

rapidă a infecțiilor și aplicarea măsurilor de prevenire a răspândirii (13,14,15,16).

Infecția cu *Clostridioides difficile* a prezentat dintotdeauna un mare interes profesional pentru mine, fiind implicată, în calitate de medic infecționist și șef al unei secții de Boli Infecțioase, în managementul medical și administrativ al pacienților cu această patologie.

În continuare voi prezenta sintetic principalele rezultate ale cercetărilor mele, efectuate în colaborare cu alți autori, asupra problematicii infecției cu *Clostridioides difficile* la diferite categorii de pacienți.

WSES Guidelines for Management of Clostridium difficile Infection in Surgical Patients

Massimo Sartelli, Stefano Di Bella, ... **Maria E. Cocuz**, et al.

World Journal of Emergency Surgery, 2015, 10.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0033-6>. (22)

În ultimele două decenii, creșterea dramatică a incidenței și severității infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) în multe țări din întreaga lume (23), a făcut din această infecție o provocare globală de sănătate publică (24-27). Recent, au fost publicate două seturi cuprinzătoare de ghiduri pentru managementul CDI (28,29) care nu abordează în mod specific aspecte ale infecției cu *C. difficile* la pacienții chirurgicali. ICD la pacienții operați prezintă un interes deosebit. Chirurgia, în special chirurgia gastrointestinală, poate predispune pacienții la dezvoltarea CDI. Chirurgia este, de asemenea, o opțiune de tratament în cazurile severe de CDI (30-33). Optimizarea managementului perioperator al pacientului CDI este, prin urmare, necesară pentru reducerea costurilor de îngrijire a sănătății, precum și a morbidității și mortalității pacientului. Pentru a oferi recomandări utile pentru chirurgul chemat să asiste în îngrijirea pacientului cu ICD, un grup internațional multidisciplinar de experți din întreaga lume, din care am avut privilegiul de a face și eu parte, a pregătit acest ghid, bazat pe dovezi pentru gestionarea infecției cu *C. difficile*. Au fost analizate extrem de multe publicații din literatura de specialitate, informațiile obținute permițând sistematizarea recomandarilor mai sus menționate. În constituirea grupului de experți, consiliul de administrație al Societății Mondiale de Chirurgie de Urgență (WSES) a implicat mulți dintre cei mai importanți experți în chirurgie din lume în gestionarea ICD. Acest grup de experți include profesioniști care tratează zilnic pacienții cu ICD precum și cei cu interese de cercetare în această afecțiune. Aceste ghiduri subliniază recomandări clinice bazate pe criteriile ierarhice Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (34,35).

Recomandări pentru managementul ICD:

A. Diagnosticul ICD

Testarea scaunului trebuie efectuată numai pe scaunele cu diaree de la pacienții cu risc cu diaree semnificativă clinic (Recomandarea 1 C).

Pentru pacienții cu ileus care ar putea fi în imposibilitatea de a produce probe de scaun, testarea prin PCR din tampoanelor perirectale poate fi o metodă precisă și eficientă de a detecta tulpina toxigenică de *C. difficile* la pacienți cu simptome de ICD (Recomandarea 2B).

Diagnosticul prompt și precis este important pentru gestionarea eficientă a CDI. Pe de o parte identificarea precoce a ICD permite tratamentul precoce și poate îmbunătăți evoluția bolii iar pe de altă parte izolarea rapidă a pacienților infectați este importantă în controlul transmiterii *C. difficile* (39).

Diagnosticul ICD se bazează pe prezența unui tablou clinic compatibil și pe evidența microbiologică a toxinei libere și/sau demonstrarea unei tulpini toxigene de *C. difficile* într-o probă de scaun diareic (139). Caracteristicile clinice includ: diaree (definită ca prezența a 3 sau mai multe scaune neformate în 24 de ore), dureri și crampe abdominale, distensie abdominală, ileus și megacolon toxic.

Deoarece *C. difficile* poate coloniza tractul intestinal al indivizilor sănătoși, testarea diagnostică pentru CDI ar trebui efectuată numai pe scaunele diareice de la pacienții simptomatici. Testarea scaunului format poate duce la teste fals pozitive, ceea ce poate duce la terapie cu antibiotice inutilă.

O limitare a dependenței de speciemenle de scaun diareic este reprezentată de suspiciunea de ICD severă complicată de ileus, deoarece acești pacienți pot fi în imposibilitatea de a produce probe pentru testare. Pentru acești pacienți, testarea tampoanelor perirectale poate fi o metodă precisă și eficientă de a detecta *C. difficile* toxigen. În 2012 Kundrapu et al. (40) a descris rezultatele unui studiu prospectiv pe 139 de pacienți testați pentru infecția cu *Clostridium difficile* prin PCR. Sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă a testării tampoanelor perirectale au fost de 95,7, 100, 100 și, respectiv, 99,1%. Autorii au concluzionat că pentru pacienții selectați, tampoanele perirectale au oferit o alternativă acceptabilă la analiza probelor de scaun. Contextul clinic, cum ar fi antecedentele administrării recente de antibiotice și/sau rezidența în spital, sunt utile în selectarea pacienților pentru testare. Alte semne precum febră, dureri abdominale, leucocitoză, în combinație cu alte teste de laborator (de exemplu, creatinina și lactatul seric) sunt utile pentru a defini severitatea infecției.

Testele de screening pentru glutamat dehidrogenază (GDH) pentru *C. difficile* sunt sensibile, dar nu fac diferența între tulpinile toxigenice și netoxigenice. Ele pot fi utilizate în asociere cu testarea EIA a toxinelor A și B. Pot fi utilizați algoritmi care implică screening cu un EIA pentru GDH urmat de un test de toxine (Recomandarea 1 B).

Testul imunoenzimatic (EIA) pentru toxina A/B este rapid și ieftin și are specificitate ridicată, dar nu este recomandat singur datorită sensibilității sale relativ scăzute. (Recomandarea 1 B).

Testarea prin cultură pentru *Clostridium difficile* este relativ lentă, dar sensibilă. Se efectuează rar astăzi ca test de diagnostic de rutină și este recomandată pentru tiparea epidemiologică ulterioară și caracterizarea tulpinilor (Recomandarea 1 C).

Repetarea testelor în decurs de 7 zile nu trebuie efectuată la pacienții care anterior au fost negativi, cu excepția cazului în care tabloul clinic s-a schimbat semnificativ (Recomandarea 1 C).

Cel mai bun test standard de laborator pentru diagnosticul ICD nu a fost clar stabilit (41). În trecut, cultura toxigenă (TC) a fost acceptată de mulți microbiologi ca metodă de alegere pentru diagnosticul CDI. Procedura include cultura de scaun pentru *C. difficile* pe un mediu

diferential selectiv și un test pentru a testa coloniile pentru capacitatea de a produce toxine. În ciuda faptului că TC este considerată o metodă standard de aur, există probleme semnificative, inclusiv timpul de răspuns lent și incapacitatea de a detecta prezența toxinelor în scaun. Acest lucru poate duce, de asemenea, la rezultate fals pozitive dat fiind faptul că până la 7% dintre pacienții asimptomatici spitalizați pot fi colonizați cu *C. difficile* toxigen (42).

Cultura *C. difficile* este, de asemenea, necesară pentru tiparea epidemiologică ulterioară și caracterizarea tulpinilor.

EIA pentru toxina A/B a fost adoptată de majoritatea laboratoarelor clinice deoarece este rapidă, convenabilă și ieftină (43). Cu toate acestea, studiile au arătat că sensibilitatea poate fi scăzută. Testele EIA cu toxina A+B au o sensibilitate descrisă de 32–98% și o specificitate de 84–100% (44).

Glutamat dehidrogenaza (GDH) este o enzimă produsă de *C. difficile* în cantități relativ mari în comparație cu toxinele A și B (45,46). Un test GDH pozitiv documentează doar prezența *C. difficile*, dar nu face distincție între tulpinile toxigene și netoxigene (aproximativ 20% din populația de *C. difficile*). Prin urmare, un al doilea test pentru producerea de toxine este necesar pentru confirmare. Testele de screening GDH pentru *C. difficile* utilizate în asociere cu toxina A+B Testarea EIA oferă rapid un rezultat precis al testului (43,44) chiar dacă sensibilitatea unei astfel de strategii este mai mică decât testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT).

NAAT, cum ar fi PCR pentru genele toxinei CD, au o sensibilitate și specificitate ridicate, dar nu toate laboratoarele efectuează în mod obișnuit acest test (46). Un subiect actual de dezbatere este dacă o probă de scaun care a fost pozitivă printr-un test molecular trebuie testată cu un test de confirmare a toxinei (47), având în vedere că poate identifica și *C. difficile* toxigen la pacienții asimptomatici. Acest lucru subliniază importanța testării numai a pacienților cu simptome. Nu există dovezi care să sugereze că pacienții cu intervenții chirurgicale ar trebui să fie diagnosticați diferit de pacienții medicali generale.

Pacienții imunocompromiși (inclusiv pacienții aflați în chimioterapie, terapie cronică cu corticosteroizi sau agenți imunosupresori și pacienții post-transplant) trebuie întotdeauna testați pentru CDI dacă au o boală diareică (Recomandarea 1 C).

Imagistica CT este sugerată pentru cazurile de ICD cu complicații severe. Cu toate acestea, sensibilitatea sa nu este satisfăcătoare în scopuri de screening (Recomandarea 2 B).

CT a fost studiată ca modalitate imagistică pentru diagnosticarea colitei cu *C. difficile* (48-52). Cu toate acestea, cea mai frecventă constatare, îngroșarea peretelui colonului este nespecifică și poate fi întâlnită în alte forme de colită.

Un studiu realizat de Johal et al. (53) a descris utilizarea sigmoidoscopiei flexibile ca instrument pentru diagnosticarea colitei cu *C. difficile* atunci când testele scaunelor au fost negative. Din 136 de pacienți cu diaree asociată cu *C. difficile*, 56 de pacienți au prezentat colită pseudomembranoasă la sigmoidoscopie. Testul cu citotoxină *C. difficile* în scaun a fost negativ în 29 (52%), dar *C. difficile* toxigen a fost izolat din toate cele nouă probe de scaun cultivate. Dintre pacienții cu colită pseudomembranoasă, 30,4% au recidivat în următoarele 57,7 zile. Autorii au concluzionat că sigmoidoscopia ar trebui luată în considerare la toți pacienții spitalizați cu diaree la care testele scaunului pentru citotoxina *C. difficile* și agenții patogeni

enterici sunt negative.

Colonoscopia de urgență sau sigmoidoscopia poate evidenția, de asemenea, colita pseudomembranoasă la pacienții cu stare gravă, la care nu se pot aștepta rezultatele de laborator.

B. Terapia antimicrobiană

Agenții antimicrobieni inutil(i) și inhibitorii pompei de protoni trebuie întrerupte dacă se suspectează CDI (Recomandarea 1 C). O meta-analiză care abordează factorii asociați cu simptome prelungite și boli severe din cauza *Clostridium difficile* a arătat că utilizarea continuă a antimicrobienuleor pentru alte infecții decât ICD este asociată semnificativ cu un risc crescut de recidivă a bolii (54,55).

Terapia empirică pentru CDI ar trebui evitată, cu excepția cazului în care există o suspiciune puternică pentru CDI. Dacă un pacient are o suspiciune puternică de CDI, terapia empirică pentru CDI ar trebui luată în considerare în timp ce se așteaptă rezultatele testelor (Recomandarea 1 B).

Când terapia antimicrobiană este indicată pentru cazurile simptomatice cu un rezultat pozitiv al toxinei *C. difficile*, opțiunile includ metronidazol, vancomicina orală sau intraluminală și fidaxomicină (56-62).

Metronidazolu este recomandat pentru tratamentul bolii ușoare-moderate (Recomandarea 1 A). Administrat în doză de 500 mg pe cale orală de 3 ori pe zi timp de 10 zile, metronidazolu s-a dovedit a fi un tratament ieftin și eficient al CDI non-severă (63). Metronidazolu poate fi, de asemenea, administrat intravenos cu sau fără vancomicină intraluminală la pacienții care nu pot lua medicamente orale, de ex. cei cu ileus post-chirurgical.

Vancomicina orală este recomandată pentru tratamentul pacienților cu boală severă sau pacienților cu boală ușoară-moderată care nu răspund la metronidazol. (Recomandarea 1 A). Vancomicina orală 125 mg de patru ori pe zi timp de 10 zile este considerată superioară metronidazolului în boala severă *C. difficile* (64-66). Acest lucru poate reflecta proprietățile farmacocinetice superioare ale vancomicinei, care este concentrată în lumenul intestinal. Doze de până la 500 mg au fost utilizate la unii pacienți cu ICD severă (29), deși există puține dovezi pentru acest lucru în literatură.

La pacienții la care antibioticele orale nu pot ajunge în colon, vancomicina poate fi administrată prin clisma și metronidazolu poate fi administrat intravenos (Recomandarea 1 B). Vancomicina intravenoasă nu are efect asupra ICD deoarece antibioticul nu este excretat în colon. Clisma cu vancomicină poate fi o terapie eficientă pentru pacienții care nu pot tolera preparatul oral sau pentru pacienții cu ileus care au întârziat trecerea antibioticelor orale de la stomac la colon. Vancomicina transstomică poate fi, de asemenea, eficientă la pacienții operați cu rezecție Hartmann, ileostomie sau deviere de colon. Kim PK și colab. au publicat o analiză retrospectivă a unui singur spital pentru 47 de pacienți consecutivi cu colită *C. difficile* tratați cu vancomicină intra-colonică (ICV) (67). Treizeci și trei din 47 de pacienți (70%) cu colită severă cu *C. difficile* au răspuns la ICV adjuvant cu rezoluție completă fără intervenție chirurgicală. Analiza multivariabilă a sugerat că eșecurile la clismele intra-colonice cu vancomicină au apărut la pacienții care erau mai în vârstă și fragili cu albumină < 2,5 g/dl și ar trebui luată în considerare

intervenția chirurgicală precoce pentru acești pacienți. Intervenția chirurgicală precoce ar trebui, de asemenea, oferită acelor pacienți care nu reușesc terapia medicală maximă care include clisme cu vancomicină.

Fidaxomicina poate fi utilizată pentru tratarea ICD, în special la pacienții cu risc mai mare de recidivă (de exemplu, pacienții vârstnici cu boală subiacentă severă sau cei care necesită antibiotice concomitente) (Recomandarea 1 A). Fidaxomicina orală 200 mg de două ori pe zi timp de 10 zile poate fi o alternativă la vancomicina la unii pacienți cu ICD (60,61,68,69).

Fidaxomicina poate fi utilă pentru tratarea pacienților care sunt considerați cu risc crescut de recidivă (pacienți vârstnici cu comorbidități multiple care primesc antibiotice concomitente). Cu toate acestea, este important de reținut că nu există date disponibile cu privire la eficacitatea Fidaxomicinei în boala severă care pune viața în pericol.

Utilizarea altor antibiotice precum tigeciclina (70,71) acidul fusidic, teicoplanina, rifamixina (63) și nitazoxanida (72), a fost descrisă în literatură, dar nu sunt recomandate în prezent pentru utilizare generală.

C. Managementul chirurgical

Pacienții cu colită fulminantă (FC) care progresează spre toxicitate sistemică necesită intervenție chirurgicală. Pentru a determina predictorii clinici ai dezvoltării colitei fulminante la pacienții cu ICD, a fost efectuată o revizuire retrospectivă pe 10 ani a pacienților cu FC care au suferit colectomie și a fost comparată cu pacienții formă nefulminantă de ICD, selectați aleatoriu în funcție de vârstă și sex, într-un studiu efectuat de Girotra în 2012 (73). Caracteristicile clinice și de laborator predictive reieșite din studiu au inclus: vârsta înaintată (>70 de ani), ICD anterioară, leucocitoză marcată ($>18.000/\text{mm}^3$), instabilitate hemodinamică, utilizarea medicamentelor anti-peristaltice și o triadă clinică de creștere a durerii abdominale, distensie și diaree.

Pacienții cu ICD severă care progresează spre toxicitate sistemică trebuie să fie supuși unui consult chirurgical precoce și evaluați pentru o potențială intervenție chirurgicală (Recomandarea 1 C). Întârzierea intervenției chirurgicale în acest grup duce la o probabilitate crescută de rezultate adverse (74), deși unele rapoarte arată că o perioadă scurtă de optimizare medicală poate îmbunătăți rezultatele înainte de colectomie (75). Nu există rezultate clinice și/sau de laborator fiabile care să poată prezice acei pacienți care vor răspunde la terapia medicală și cei care vor avea nevoie ulterior de intervenție chirurgicală (76). Datele care compară ratele mortalității între tratamentul chirurgical și cel medical pentru colita fulminantă cu C. difficile au fost publicate într-o revizuire sistematică recentă de către Stewart și colab. (77). Cinci sute zece pacienți cu FC au fost identificați în șase studii. Concluzia analizei a fost aceea că intervenția prin colestomie de urgență pentru pacienții cu FC a oferit un avantaj de supraviețuire în comparație cu continuarea antibioticelor. Trebuie menționat și faptul că momentul intervenției chirurgicale este cheia supraviețuirii pacienților cu FC (78-81).

Seder și colab. (82) au analizat 6.841 de pacienți cu ICD și au evidențiat o mortalitate scăzută asociată cu intervenția chirurgicală efectuată înainte de necesitatea de vasopresoare, în special la pacienții <65 ani. Hall și colab. (80) au analizat 3.237 de cazuri consecutive de CDI și au arătat o rată de mortalitate crescută atunci când explorarea chirurgicală a fost efectuată

după intubare sau dezvoltarea insuficienței respiratorii și utilizarea vasopresoarelor.

Ferrada și colab. (83) a revizuit literatura existentă privind tratamentul ICD și a publicat ghidurile de management al practicii (PMG) pentru Asociația de Est pentru Chirurgia Traumatologică (EAST). Autorii au recomandat cu tărie ca pacienții adulți cu ICD să fie supuși unei intervenții chirurgicale precoce înainte de a dezvolta șoc și necesitatea de vasopresoare. Deși momentul rămâne controversat, Ferrada și colab. a constatat că intervalul de timp optim a fost între 3 și 5 zile după diagnostic la pacienții care se agravează sau nu se îmbunătățesc clinic (83).

Un aspect important al managementului cazului de ICD care necesită intervenție chirurgicală este reprezentat de predictorii mortalității la acești pacienți. Sailhamer și colab. (84) a revizuit înregistrările medicale a 4796 de pacienți internați diagnosticați cu colită cu C dificile. La 199 de pacienți (4,1%) cu colită C dificile fulminantă rata mortalității în spital a fost de 34,7%. Predictorii independenți ai mortalității au inclus vârsta de 70 de ani sau mai mult, leucocitoză severă sau leucopenie (număr de globule albe, $>$ sau $= 35.000 \times 10^9/L$ sau $< 4.000 \times 10^9/L$ și insuficiența cardiorespiratorie. Ratele de supraviețuire au fost mai mari la pacienții care au fost îngrijiți de secțiile chirurgicale comparativ cu departamentele nechirurgicale.

Baza de date ACS-NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) din 2005 până în 2010 a fost utilizată de Lee și colab. pentru a studia colectomiile deschise de urgență efectuate pentru colita cu C. dificile în SUA (85). Mortalitatea totală a fost de 33%. Vârsta de 80 de ani sau mai mult, dependența de dializă preoperatorie, boala pulmonară obstructivă cronică și clasa III a plăgilor au fost asociate cu o mortalitate ridicată a pacienților. Trombocitopenia (numărul de trombocite $< 150 \times 10^3/mm^3$), coagulopatia (International Normalized Ratio $> 2,0$) și insuficiența renală (azotul ureic din sânge > 40 mg/dL) au fost, de asemenea, asociate cu o mortalitate mai mare. O revizuire sistematică și o meta-analiză a rezultatelor după intervenția chirurgicală de urgență pentru colita C. dificile a fost publicată de Banghu și colab. (86). Au fost incluse treizeci și unu de studii, care au prezentat date pentru 1.433 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale de urgență pentru colita C. dificile. S-a concluzionat că cei mai puternici predictorii ai decesului postoperator au fost cei referitori la starea fiziologică preoperatorie: intubația preoperatorie, insuficiența renală acută, insuficiența multiplă de organe și șoc care necesită vasopresoare.

Rezecția întregului colon ar trebui luată în considerare pentru a trata pacienții cu colită fulminantă (FC) (Recomandarea 1 B). Ileostomia de ansă de deviere cu lavaj colon poate fi o alternativă utilă la rezecția întregului colon (Recomandarea 2 C).

Tratamentul medicamentos ar trebui asociat intervenției chirurgicale. Astfel pacienții cu FC trebuie tratați cu doze mari orale sau prin clisma vancomicină (500 mg, 6 ore) în asociere cu metronidazol intravenos (500 mg, 8 ore). (Recomandarea 1 C).

În metaanaliza realizată de Bhangu et al. (86) operația cel mai frecvent efectuată pentru tratamentul FC a fost colectomia totală cu ileostomie finală (89 % din cazuri). Când colectomia totală cu ileostomie finală nu a fost efectuată a fost necesară reoperația pentru rezecția intestinului în continuare în 15,9% (20/126). În meta-analiză recentă a lui Ferrada și colab. (83), au fost analizate 17 studii care au comparat colectomia cu alte proceduri sau nicio intervenție chirurgicală ca tratament pentru ICD. Autorii au recomandat ca colectomia totală (vs.

colectomia parțială sau alte intervenții chirurgicale) să fie procedura de elecție pentru pacienții cu colită cu *C. difficile*. Ileostomia de ansă de deviere cu lavaj colonic antegrad poate fi o alternativă la colectomia totală în vederea conservării (87,88).

D. Intervențiile suportive

Măsurile de susținere, inclusiv resuscitarea intravenoasă cu lichid și înlocuirea electroliților, ar trebui furnizate tuturor pacienților cu formă severă de ICD. (Recomandare 1 C).

După cum se știe diareea are ca rezultat o depleție hidrică semnificativă și anomalii electrolitice, situație în care dezechilibrul fluidelor și electroliților trebuie corectat prompt (37,38). Detectarea precoce a șocului și managementul agresiv al disfuncției de organ subiacente sunt esențiale pentru rezultate optime la pacienții cu colită fulminantă (38)(Recomandare 1 C). În plus monitorizarea atentă invazivă într-o unitate de terapie intensivă și resuscitarea agresivă sunt adesea necesare în colita fulminantă.

E. Probioticele

Probioticele pot fi considerate ca un tratament adjuvant la antibiotice pentru pacienții imunocompetenți cu RCDI (Recomandare 2 B). Există puține dovezi care să susțină utilizarea probioticelor în primul episod de ICD (36). Două studii randomizate controlate au arătat o anumită eficacitate pentru *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 în ICD recurent. Primul a demonstrat o rată de recădere mai scăzută în comparație cu un grup de control placebo (35 față de 65% în grupul placebo) (89) și al doilea a constatat că combinația de *S. boulardii* (1 g/zi) cu doza mare de vancomicină (2 g) /zi) a fost mai eficient decât vancomicina cu doze mari și placebo (17 vs 50% rata de recurență) (90). Probioticele nu trebuie administrate la pacienții cu risc de bacteriemie sau fungemie (36).

Există dovezi limitate care să susțină utilizarea probioticelor pentru prevenirea primară a dezvoltării ICD. O meta-analiză a 11 studii a fost publicată în 2012 (91). Două studii au arătat rate semnificativ mai mici ale ICD în rândul primitorilor de probiotice. O meta-analiză a trei studii care au folosit combinația de probiotice *Lactobacillus acidophilus* CL1285 și *Lactobacillus casei* LBC80R și o analiză combinată a acelor studii cu patru studii care au folosit *Saccharomyces boulardii*, au arătat rate mai mici de ICD la primitorii de probiotice în comparație cu cei care au primit placebo (Risk ratio = 0,39; interval de încredere 95% 0,19–0,79. Cu toate acestea, având în vedere riscul potențial de infecție sistemică cu aceste organisme, sunt justificate studii suplimentare înainte ca utilizarea lor să fie recomandată de rutină.

F. Transplantul de microbiotă fecală

Transplantul de microbiotă intestinală sau fecală (IMT sau FMT) poate fi o opțiune eficientă pentru tratamentul recurenței ICD (RCDI) (Recomandare 1 B).

Transplantul de microbiotă intestinală sau fecală (IMT sau FMT) a fost considerat o terapie alternativă pentru tratarea RCDI (92-97). Aceasta implică infuzarea microorganismelor intestinale (într-o suspensie de scaun donator sănătos) în intestinul pacienților pentru a restabili microbiota intestinală. Rațiunea FMT este aceea că perturbarea echilibrului normal al florei colonice permite tulpinilor de *C. difficile* să crească și să producă ICD. Prin reintroducerea

florei normale prin fecalele donatorului, dezechilibrul poate fi corectat, iar funcția intestinală normală poate fi restabilită (92).

FMT nu a fost adoptat pe scară largă ca instrument terapeutic, probabil din cauza preocupărilor privind siguranța și acceptabilitatea (204).

O revizuire sistematică a literaturii de specialitate a tratamentului prin transplant de microbiotă intestinală pentru RCDI și colita pseudomembranoasă a fost publicată în 2011 de Gough și colab. (94). La 317 pacienți tratați în 27 de serii de cazuri și rapoarte, IMT a fost extrem de eficientă, ducând la remisia bolii în 92% din cazuri. În aceste studii, 35% dintre pacienți au primit IMT prin clismă, cu o rată de răspuns de 95%; 23% pacienți au primit IMT prin tub nazo-jejunal prin gastroscop, cu o rată de răspuns de 76% și 19% prin colonoscopie, cu o rată de răspuns de 89%. Eficacitatea a variat în funcție de calea de instilare, relația cu donatorul de scaun, volumul IMT administrat și tratamentul înainte de perfuzie. Recent, o revizuire sistematică a fost publicată de Cammarota și colab. (95). Aproape toți pacienții tratați cu infuzie fecală a donatorilor au prezentat episoade recurente de diaree asociată cu CD, în ciuda tratamentului standard cu antibiotice. Dintr-un total de 536 de pacienți tratați, 467 (87%) au prezentat rezoluția diareei. Ratele de rezoluție a diareei au variat în funcție de locul de perfuzie: 81% în stomac; 86% în duoden/jejun; 93% în cecum/colon ascendent; și 84% în colonul distal. Nu au fost raportate evenimente adverse severe cu procedura.

FMT poate fi eficientă la pacienții imunocompromiși și la pacienții care au avut transplant de organe solide (Recomandarea 2 B).

Pacienții care sunt imunocompromiși prezintă un risc crescut de ICD. În ultimii doi ani au început să apară în literatura medicală primele date despre FMT la pacienții imunocompromiși (98). În 2014 a fost publicat un studiu retrospectiv multicentric privind utilizarea FMT la pacienții imunocompromiși (IC) cu ICD recurentă, refractară sau severă (99). Motivele pentru imunosupresie au inclus: HIV/SIDA (3), transplant de organe solide (19), afecțiune oncologică (7), terapia imunosupresoare pentru boala inflamatorie intestinală (IBD; 36) și alte afecțiuni/medicamente medicale (15). Studiul a demonstrat utilizarea eficientă a FMT pentru ICD la acești pacienți, cu puține evenimente adverse grave sau evenimente adverse asociate.

G. Anticorpilor monoclonali

Perfuzia cu anticorpi monoclonali poate fi de folos pentru a preveni recurența ICD, în special la pacienții cu ICD produsă de tulpina epidemică 027 (Recomandarea 2 C).

Într-un studiu clinic de fază II (100), s-a demonstrat că utilizarea anticorpilor monoclonali la toxinele A și B ca adjuvant la antibiotice scade ratele de recurență la pacienții cu ICD în comparație cu placebo. Ratele de recurență în rândul pacienților cu tulpina epidemică BI/NAP1/027 au fost de 8% pentru grupul tratat cu anticorpi monoclonali comparativ cu 32% pentru placebo ($P = 0,06$); în rândul pacienților cu mai mult de un episod anterior de CDI, ratele de recurență au fost de 7, respectiv 38% ($P = 0,006$). Autorii au concluzionat că adăugarea de anticorpi monoclonali împotriva toxinelor C. difficile la medicația antibiotică a redus semnificativ reapariția infecției cu C. difficile. Concluziile acestui studiu necesită confirmare înainte de a putea face recomandări ferme.

H. Nutriția enterală în ICD

Pacienții alimentați prin sondă/tub trebuie evaluați clinic din cauza riscului lor de a dezvolta ICD (Recomandarea 2 C).

Este larg acceptat faptul că nutriția enterală (EN) menține integritatea mucoasei intestinale, ceea ce duce la scăderea permeabilității intestinale, la scăderea infecțiilor și la o stare imunologică îmbunătățită. EN în timpul episoadelor de diaree poate fi bine tolerată și poate îmbunătăți vindecarea enterocitelor și menținerea activității enzimatică (101,102). Cu toate acestea, EN a fost asociată și cu un risc crescut de ICD (103). Bliss și colab. au evaluat 76 de pacienți din spital alimentați pe sondă sau nealimentați pe sondă cu tub dezvoltarea ICD (104). Pacienții care au fost hrăniți pe sondă au fost statistic mai susceptibili de a dezvolta diaree asociată cu *C. difficile* (20 versus 8%, $p = 0,03$). Unul dintre motive poate fi utilizarea prelungită a dietelor elementare. Se știe că pacienții în stare critică tolerează bine hrănirea dacă hrana este administrată în formă elementară și livrată dincolo de stomac în jejun, deoarece este total absorbită în intestinul subțire superior (105). Dietele elementare sunt complet absorbite în intestinul subțire și, prin urmare, privează microbiota colonică de sursa lor de nutriție, cum ar fi fibrele alimentare, oligozaharidele cu fructoză și amidonul rezistent (106). Rezultă o supresie a fermentației colonice, care poate duce la perturbarea florei intestinale normale și la crearea unui mediu „permisiv” pentru colonizarea cu *C. difficile* și infecție ulterioară. La pacienții cu tuburi de hrănire înlocuirea hrănirii cu dietă elementară cu o dietă care conține carbohidrați nedigerabili corespunzători după prima săptămână de boală critică poate fi, teoretic, utilă.

Recent, Puri et al. (107) au evidențiat faptul că tratamentul zilnic concomitent cu 4 g colestiramină la pacienții cărora li s-a administrat pe termen lung ceftriaxonă intravenos (2 până la 4 g ceftriaxonă pe zi, timp de o medie de >10 săptămâni) a fost asociat cu ICD la doar trei din 46 de pacienți (6,5%) comparativ cu 23,1% dintre cei care au primit ceftriaxonă în monoterapie (108). Colestiramina este o rășină schimbătoare de anioni de bază hidrofilă, insolubilă în apă, nedigerabilă, care poate lega TcdA și TcdB lumenale.

I. Prevenirea ICD

Administrarea adecvată a antimicrobienelelor, respectiv selectarea unui antibiotic adecvat și optimizarea dozei și a duratei tratamentului pentru a vindeca o infecție poate preveni apariția ICD. (Recomandare 1 B). Recent, o revizuire sistematică (109) a intervențiilor pentru îmbunătățirea practicilor de prescriere a antibioticelor pentru pacienții spitalizați a sugerat că reducerea prescrierii excesive de antibiotice poate preveni infecțiile dobândite în spital și că intervențiile pentru creșterea prescrierii eficiente îmbunătățesc rezultatul clinic.

Pacienții cu ICD suspectată sau dovedită trebuie supuși măsurilor de precauție de contact (enteric) (Recomandarea 1 B).

Identificarea promptă a pacienților cu CDI simptomatică este esențială, astfel încât să poată fi puse în aplicare măsurile de izolare adecvate. Acest lucru este deosebit de important în reducerea contaminării mediului, deoarece spori pot supraviețui luni de zile în mediu (110), în ciuda utilizării regulate a agenților de curățare a mediului.

Precauțiile de contact (enteric) pentru pacienții cu ICD trebuie menținute până la

rezolvarea diareei. Pacienții cu ICD cunoscută sau suspectată ar trebui să fie plasați în mod ideal într-o cameră separată (36,111), cu baie separată pentru spălarea mâinilor și toaletă. Dacă nu este disponibilă o cameră separată, pacienții cu ICD cunoscuți pot fi îngrijiți în cohortă în aceeași zonă (112), deși există riscul teoretic de infecție cu tulpini diferite. Acest lucru este susținut de un studiu retrospectiv de cohortă, efectuat pe 2859 de pacienți de Chang și colab. (113). Pacienții care erau colegi de cameră sau vecini ai unui pacient cu ICD au fost expuși riscului de dobândire nosocomială a ICD (RR, 3,94; 95% CI, 1,27–12,24).

Igiena mâinilor cu apă și săpun este o piatră de temelie a prevenirii infecției cu *C. difficile*. Igiena mâinilor, măsurile de precauție de contact și curățarea și dezinfecția bună a mediului și a echipamentului de îngrijire a pacienților ar trebui să fie utilizate de toți lucrătorii din domeniul sănătății care contactează orice pacient cu ICD cunoscută sau suspectată (Recomandare 1 B).

Igiena mâinilor cu apă și săpun și utilizarea măsurilor de precauție de contact, împreună cu curățarea și dezinfectarea bună a mediului și a echipamentului pacientului, ar trebui să fie utilizate de toți lucrătorii din domeniul sănătății care îngrijesc orice pacient cu ICD cunoscută sau suspectată. Cel mai eficient mod de a le îndepărta de pe mâini este spălarea mâinilor cu apă și săpun.

Pentru curățarea mediului, dezinfecția cu preparate cu clor, cum ar fi soluțiile de hipoclorit de sodiu, sunt recomandate pentru utilizare regulată în zonele cu pacienți în care transmiterea *C. difficile* este identificată (112).

Deși utilizarea mănușilor de unică folosință în timpul îngrijirii unui pacient cu ICD poate fi eficientă în prevenirea transmiterii *C. difficile* (111), acestea trebuie îndepărtate în momentul utilizării și mâinile trebuie decontaminate complet după aceea prin spălarea mâinilor cu apă și săpun.

În concluzie, infecția cu *Clostridioides difficile* este o patologie frecvent întâlnită în mediul spitalicesc. Managementul acestei infecții necesită o abordare multidisciplinară, integrată între serviciile medicale și cele chirurgicale, atât din punct de vedere curativ cât și de prevenție.

În anul 2019 s-a publicat o actualizare a ghidului de management pentru managementul infecției cu *Clostridioides difficile* la pacienții chirurgicali. În contextul unui interes constant față de această problemă am participat în mod activ la această actualizare, făcând parte din colectivul multidisciplinar de autori, experți în domeniu. Noul ghid a fost întocmit în urma unei revizuirii aprofundate a celei mai recente literaturi actuale, folosind MEDLINE, EMBASE și baza de date Cochrane și și-a propus să ofere o perspectivă asupra problemelor complexe produse de ICD. Acest ghid conturează recomandări clinice bazate pe criteriile ierarhice Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) de la Guyatt et al. (20,21).

2019 Update of the WSES Guidelines for Management of *Clostridioides (Clostridium) Difficile* Infection in Surgical Patients

Massimo Sartelli, Stefano Di Bella, ... **Maria E. Cocuz**, et al.

World Journal of Emergency Surgery, 2019, 14,

doi: [10.1186/s13017-019-0228-3](https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3). (114)

Ghidul conține în prima parte o aducere la zi a informațiilor cu privire la etiologia și patogenia ICD, factorii de risc pentru îmbolnăvire (cu referire la caracteristicile pacienților, expunerea la sporii de *C. difficile*, expunerea la terapii cu antibiotice și cu alte medicamente) și pentru recurențe, manifestări clinice și forme clinice, predictorii pentru formele severe de boală.

Un aspect important studiat este cel al apariției ICD la pacienții chirurgicali, datorată pe de o parte utilizării pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg și pe de altă parte favorizată de numărul tot mai mare de pacienți vârstnici și imunocompromiși supuși intervențiilor chirurgicale (32,115,116).

Abdelsattar și colab. (33) a analizat prospectiv pacienții postoperatori cu ICD confirmată de laborator în urma intervențiilor chirurgicale generale, vasculare sau ginecologice la 52 de spitale academice și comunitare din statul Michigan, SUA, între iulie 2012 și septembrie 2013. Cele mai mari rate de ICD au apărut după amputații de extremități inferioare (2,6%), urmate de rezecții intestinale (0,9%) și intervenții chirurgicale gastrice sau esofagiene (0,7%). Operațiile ginecologice și endocrine au avut cele mai scăzute rate de ICD (0,1% și, respectiv 0%). Analiza multivariată a identificat creșterea vârstei, imunosupresia cronică, hipoalbuminemia ($\leq 3,5$ g/dL) și sepsisul preoperator ca fiind asociate cu ICD postoperator. Zerey și colab. (30) a efectuat o analiză retrospectivă pe 5 ani pe pacienții internați aflați în baza de date națională a Agenției pentru Cercetare în domeniul Sănătății și Calitate, reprezentând un eșantion stratificat de 20% din spitale din Statele Unite, din 1999 până în 2003. Intervenția chirurgicală de urgență a prezentat un risc mai mare de ICD decât intervenția chirurgicală elective. Colectomia, rezecția intestinului subțire și rezecția gastrică au fost asociate cu cel mai mare risc de ICD. Pacienții supuși colecistectomiei și apendicectomiei au avut cel mai scăzut risc.

În 2010, Rodriguez și colab. (117) a publicat o analiză retrospectivă a tuturor intervențiilor chirurgicale generale la pacienții internați într-o unitate chirurgicală generală terțiară mare de referință din Marea Britanie, între martie 2005 și mai 2007. Analiza multivariată a identificat malignitatea, bolile gastrointestinale, anemia, boli le respiratorii, bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, chirurgia gastrointestinală și vârsta asociate în mod independent cu infecția cu *C. difficile*. Folosind Japanese Diagnosis Procedure Combination inpatient database, Yasunaga și colab. (118) au analizat factorii asociați cu incidența ICD și rezultatele după intervenția chirurgicală a tractului digestiv. Din 143.652 de pacienți supuși unei intervenții chirurgicale la nivelul tractului digestiv, ICD a fost identificat la 409 (0,28%) pacienți. Mortalitatea ridicată, spitalizarea îndelungată și costurile ridicate au fost asociate cu ICD post-chirurgical.

Chirurgia colorectală este un factor de risc documentat pentru ICD (119,120). Damle și colab. (121) a publicat o analiză retrospectivă a pacienților care au dezvoltat ICD în urma rezecției colorectale. Autorii au identificat pacienți adulți supuși unei intervenții chirurgicale

colorectale între 2008 și 2012 din baza de date a Consorțiului Sistemului de Sănătate al Universității din SUA. Un total de 84.648 de pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiu. CDI a apărut la 1266 (1,5%) pacienți. Cei mai puternici predictorii ai CDI au fost procedura de urgență, boala inflamatorie intestinală și scorul de severitate al bolii. CDI a fost asociată cu o rată mai mare de complicații, internare în unitatea de terapie intensivă (ICU), spitalizare preoperatorie mai lungă, rată de readmisie de 30 de zile și deces în decurs de 30 de zile, comparativ cu pacienții non-CDI. Recent, o analiză retrospectivă a bazei de date de colectomie a American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program din 2015 (122) a demonstrat că anularea stomei, fumatul (OR = 2,701), steroizii și cancerul diseminat au fost factori asociați cu ICD în perioada postoperatorie de 30 de zile. În 2008, Lumpkins et al. a publicat un studiu observațional retrospectiv asupra incidenței CDI în populația cu traumatisme critice (123). Cinci sute optzeci și unu de pacienți consecutivi cu traumatisme critice au fost urmăriți prospectiv pentru dezvoltarea ICD. Dintre 581 de pacienți, au fost diagnosticate 19 cazuri de ICD (3,3%). Durata șederii la UTI, durata ventilației mecanice și durata șederii în spital au fost asociate cu ICD. Diagnosticul a fost documentat cu o întârziere medie de 17 zile de la internare. Paisprezece pacienți (74%) au primit antibiotice pentru infecție confirmată sau suspectată înainte de ICD; 4 pacienți (21%) au primit numai profilaxie intraoperatorie, iar 1 pacient nu a avut expunere la antibiotice.

A fost analizat impactul celor mai frecvente două intervenții chirurgicale bariatrice asupra ICD și anume bypass-ul gastric Roux-en-Y (RYGB) și gastrectomia cu mânecă verticală (VSG). Un studiu de cohortă retrospectiv, recent publicat (124) a arătat că ratele de ICD au fost mai mari după RYGB decât VSG în primele 30 de zile (OR = 2,10; 95% CI, 1,05-4,20) cu o tendință similară, dar nu semnificativă, în 31-120 de zile.

Un alt aspect de noutate în a fost reprezentat de evaluarea consecințelor suplimentare semnificative ale ICD. Astfel s-a constatat faptul că pacienții care dezvoltă ICD au o durată de spitalizare crescută, costuri mai mari de îngrijire medicală, mai multe reinternări în spital și o mortalitate mai mare (125-127). Aceste consecințe se intalnesc si la pacientii chirurgicali cu ICD. În studiul Abdelsattar și colab. (33), ICD postoperator a fost asociat în mod independent cu o durată crescută a șederii (medie, 13,7 zile vs. 4,5 zile), prezentări la urgențe (18,9 vs. 9,1%) și reinterne (38,9% vs. 7,2%, toate $p < 0,001$). De asemenea a fost analizat un studiu realizat pentru a cuantifica șederea suplimentară în spital atribuită ICD în patru țări europene, prin analiza datelor la nivel național privind episoadele spitalicești (27). Pacienții din Anglia au avut cea mai lungă ședere suplimentară în spital atribuită ICD (16,09 zile), urmați de Germania cu 15,47 zile, Spania cu 13,56 zile și Țările de Jos cu 12,58 zile. Rezultatele acestui studiu demonstrează în mod constant că în țările europene, la pacienții a căror spitalizare este complicată de ICD, infecția determină o creștere semnificativă statistic a duratei de spitalizare.

Recomandările actualizate pentru managementul ICD au fost reprezentate în principal de următoarele:

A. Prevenirea și controlul infecțiilor

Pentru a controla cu succes focarele de ICD se recomandă utilizarea unei strategii de „pachet” de control al infecțiilor. Abordarea „pachet” ar trebui să includă intervenții cu mai

multe fațete, inclusiv administrarea antibioticelor, igiena mâinilor, măsuri de izolare și dezinfectia mediului.

Se menține recomandarea de administrare adecvată a antibioticelor, atât în ceea ce privește selectarea unui antibiotic adecvat, cât și optimizarea dozei și a duratei acestuia pentru vindecarea infecției pentru care a fost recomandat. (Recomandare 1 B). Deoarece se cunoaște faptul că ICD se datorează perturbării florei bacteriene normale a colonului, consecință a utilizării antibioticelor (128), este logic că programele de administrare a antibioticelor pot fi utile în prevenirea CDI (129).

Pentru a estima eficacitatea și siguranța intervențiilor pentru îmbunătățirea practicilor de prescriere a antibioticelor la pacienții spitalizați în 2017, a fost publicată o revizuire sistematică care include 221 de studii (130). Rezultatele au arătat un nivel foarte scăzut de dovezi cu privire la efectul intervențiilor de reducere a ICD. O altă revizuire sistematică și meta-analiză au cuantificat efectul programelor de administrare a antimicrobienelelor atât persuasive (educație și îndrumare) cât și restrictive (care necesită aprobare, eliminare) pentru ICD (129). S-a găsit un rol protector semnificativ ($RR = 0,48$, 95% CI 0,38–0,62), cu cele mai puternice dovezi pentru programul restrictiv și cele cu cea mai lungă durată. Reducerea cefalosporinelor și chinolonelor ar trebui să fie o țintă importantă pentru programele de administrare, cu un impact semnificativ așteptat asupra incidenței CDI (131, 132).

Purtătorii de *C. difficile* trebuie să fie plasați în precauții de contact (enterice) (Recomandarea 1 B), chiar dacă sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili beneficiul screening-ului și eficacitatea măsurilor de control al infecțiilor pentru purtătorii asimptomatici. Identificarea promptă a pacienților cu ICD este esențială, astfel încât să poată fi puse în aplicare măsuri de izolare adecvate (133). Acest lucru este deosebit de important în reducerea contaminării mediului, deoarece sporii pot supraviețui luni de zile în mediu (110), în ciuda utilizării regulate a agenților de curățare a mediului.

Un alt aspect de noutate face referire la colonizarea cu *C. difficile*. Se constată un interes tot mai mare pentru transportul/colonizarea asimptomatică a *C. difficile*, deoarece purtătorii asimptomatici sunt considerați un rezervor pentru *C. difficile*. Colonizarea de către o tulpina toxigenă de *C. difficile* pare să fie asociată cu risc crescut de a progresa la ICD. Zacharioudakis și colab. (134) au arătat că purtătorii de tulpini toxice prezintă un risc mai mare pentru dezvoltarea unei infecții în comparație cu pacienții necolonizați. Pe de altă parte, pacienții colonizați de tulpini non-toxigenice pot fi chiar protejați de dezvoltarea ICD (135). Sunt necesare mai multe date pentru a evalua rolul precis al microbiotei și condițiile care permit progresia de la colonizarea asimptomatică la ICD, în special recunoașterea mecanismului care poate declanșa producția de toxine. Pe baza datelor actuale, screening-ul pentru purtători asimptomatici și o eradicare a *C. difficile* nu este indicat, deoarece colonizarea cu *C. difficile* nu este considerată a fi un precursor independent direct pentru ICD. Purtătorii asimptomatici de *C. difficile* pot juca, de asemenea, un rol în diseminarea sporilor în spital și se consideră că multe cazuri de ICD pot fi atribuite contaminării încrucișate de la purtătorii asimptomatici. Curry și colab. (136) a evaluat pacienții pentru colonizarea *C. difficile* și a constatat că 29% dintre ICD au fost legate de purtători asimptomatici de *C. difficile*. Purtătorii asimptomatici care sunt colonizați la internare par să contribuie la susținerea transmiterii *C. difficile* în secție prin

eliminarea sporilor în mediu. Frecvența contaminării mediului depinde de starea pacientului cu *C. difficile* – 34% din camerele pacienților cu colonizare asimptomatică și 49% din camerele pacienților cu ICD s-au dovedit a fi contaminate cu *C. difficile* (137). Măsurile de control al infecțiilor pentru purtătorii asimptomatici pot fi eficiente prin limitarea contaminării mediului spitalicesc și a mâinilor lucrătorilor din domeniul sănătății, precum și prin prevenirea transmiterii directe de la pacient la pacient. Longtin și colab. (138) au raportat că screening-ul colonizării *C. difficile* la internarea în spital și precauțiile de contact au fost asociate cu o scădere semnificativă a ratei de incidență a HA-CDI. Acest studiu oferă cele mai convingătoare dovezi de până acum pentru efectul semnificativ al izolării purtătorilor asimptomatici.

Se mențin recomandările cu privire la igiena mâinilor cu apă și săpun, considerată în continuare piatra de temelie a prevenirii infecției cu *C. difficile*. Igiena mâinilor, măsurile de precauție pentru contact și curățarea și dezinfectarea corectă a echipamentului de îngrijire a pacienților și a mediului ar trebui să fie utilizate de toți lucrătorii din domeniul sănătății în contact cu orice pacient cu CDI cunoscut sau suspectat (Recomandarea 1 B). În plus, deși utilizarea mănușilor de unică folosință în timpul îngrijirii unui pacient cu CDI poate fi eficientă în prevenirea transmiterii *C. difficile*, acestea trebuie îndepărtate la punctul de utilizare, iar mâinile trebuie apoi decontaminate complet cu apă și săpun.

În 2016, a fost efectuat un studiu transversal într-un spital de îngrijire terțiară pentru a analiza impactul locației chiuvetelor asupra respectării spălării mâinilor după îngrijirea pacienților cu ICD. Conformitatea lucrătorilor din domeniul sănătății la spălarea mâinilor a fost scăzută, iar un acces redus la chiuvete a fost asociat cu o conformitate scăzută la spălarea mâinilor (139).

Se recomandă decontaminarea de mediu a zonelor clinice, în mod ideal folosind agenți hipoclorit sau un produs sporidic; cu toate acestea, în practică, respectarea protocoalelor de curățare este adesea suboptimă.

În 2017, o revizuire sistematică calitativă, care a inclus 46 de studii, a investigat impactul intervențiilor specifice asupra ratelor ICD în spitalele de îngrijire acută. Cele mai eficiente intervenții, care au dus la o reducere de 45% până la 85% a ICD, au inclus dezinfectarea zilnică până la de două ori pe zi a suprafețelor cu atingere ridicată (inclusiv balustradele patului) și curățarea terminală a camerelor pacienților cu produse pe bază de clor. Baia cu clorhexidină și practicile intensificate de igienă a mâinilor nu au fost eficiente pentru reducerea ratelor CDI (140). Au fost introduse alternative mai noi pentru decontaminarea mediului, în special vaporii de peroxid de hidrogen (HPV) și, mai recent, decontaminarea UV (141).

Grupul de studiu al Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID) pentru *C. difficile* (ESGCD) a publicat recent un set de linii directoare privind măsurile de prevenire a infecției cu *C. difficile* în mediile acute de asistență medicală (142). Potrivit comisiei, se recomandă:

- Utilizarea echipamentului personal de protecție (mănuși și halate/șorțuri de unică folosință) pentru a reduce transmiterea *C. difficile* sau incidența ICD
- Utilizarea măsurilor de precauție de contact pentru a reduce transmiterea *C. difficile* și a reduce incidența ICD
- Introducerea zilnică a dezinfectării sporicide de mediu și a dezinfectării terminale a

camerelor pacienților cu ICD pentru a reduce transmiterea infecției

- Implementarea de protocoale de restricție ale utilizării agenților/claselor de antibiotice (eficiente în reducerea ratelor ICD)
- Implementarea de protocoale de reducere a duratei terapiei cu antibiotice (eficiente în reducerea ratelor ICD)
- Educația lucrătorilor din domeniul sănătății cu privire la prevenirea ICD pentru a-și îmbunătăți cunoștințele și abilitățile privind strategiile de prevenire

B. *Diagnosticul ICD*

Foarte important, se recomandă ca diagnosticul ICD să se bazeze pe semne și simptome clinice în combinație cu teste de laborator. Testarea scaunului trebuie efectuată numai pe scaune diareice de la pacienții cu risc cu diaree semnificativă clinic (≥ 3 scaune moi în 24 de ore), fără o altă cauză evidentă (Recomandarea 1 C).

Tiparea este utilă pentru a diferenția tulpinile de *C. difficile* și pentru a obține informații epidemiologice. Diferite metode de tipare pentru *C. difficile* disponibile în prezent sunt: analiza endonucleazei de restricție (REA), electroforeză pe gel în câmp pulsant (PFGE), tiparea secvenței multi-locus (MLST), tiparea PCR cu elemente repetitive, tiparea toxinelor, PCR-ribotyping etc. (142). Tulpini de *C. difficile* hipervirulente au fost descrise în ultimii 15 ani, în special ribotipul 027, asociat cu o severitate crescută a bolii, recurență și o mortalitate semnificativă (143).

Deoarece *C. difficile* poate coloniza tractul intestinal al indivizilor sănătoși, testarea diagnostică pentru ICD ar trebui efectuată numai pe scaunele diareice de la pacienții simptomatici. Testarea scaunului format poate duce la teste fals pozitive, ceea ce poate duce la terapie cu antibiotice inutilă.

Testele de amplificare a acidului nucleic (NAAT) pentru genele toxinei *C. difficile* par a fi sensibile și specifice și pot fi utilizate ca test standard de diagnostic pentru ICD. NAAT ca algoritm cu un singur pas poate crește depistarea colonizării asimptomati-ce, prin urmare ar trebui efectuat la pacienții cu suspiciune mare de ICD sau inclus în algoritmul în doi pași începând cu toxină-EIA (Recomandarea 1 B).

Repetarea testelor după o primă probă negativă în timpul aceluiași episod diareic poate fi utilă numai în cazuri selectate cu suspiciune clinică continuă în timpul unei situații epidemice sau în cazurile cu suspiciune clinică ridicată în situații endemice (Recomandarea 1 C).

Se mențin recomandările ca investigațiile imagistice (CT) să fie indicate pentru pacienții cu manifestări clinice de colită cu *C. difficile* severă sau complicată (144); cu toate acestea, sensibilitatea sa nu este satisfăcătoare în scopuri de screening (145) (Recomandarea 2 B).

O recomandare actuală este utilizarea ecografiei abdominale, care poate fi utilă la pacienții în stare critică suspecți de colită pseudomembranoasă și care nu pot fi transportați la sala de scanare CT (146) (Recomandare 2 C). Rezultatele ecografice ale colitei pseudomembranoase în cazurile severe includ un perete colonic îngroșat cu ecogenitate eterogenă, precum și îngustarea lumenului colonului (147).

De asemenea sigmoidoscopia flexibilă poate fi utilă în diagnosticul colitei cu *C. difficile* atunci când există un nivel ridicat de suspiciune clinică pentru infecția cu *C. difficile* (Recomandarea 2 B). Endoscopia trebuie utilizată cu moderație pentru a confirma diagnosticul

de CDI, deoarece colonoscopia poate fi periculoasă în cazul colitei fulminante, unde poate exista un risc crescut de perforare (148). Un studiu realizat de Johal et al. (53) a descris utilizarea sigmoidoscopiei flexibile ca instrument pentru diagnosticarea colitei cu *C. difficile* atunci când testele scaunului au fost negative, sugerând că sigmoidoscopia ar trebui luată în considerare la toți pacienții spitalizați cu diaree la care testele de scaun pentru citotoxina *C. difficile* și patogeni enterici. sunt negative.

C. Terapia cu antibiotice

Se menține recomandarea conform căreia terapia cu antibiotice este prima alegere pentru tratamentul ICD, iar recomandările specifice pentru tratamentul cu antibiotice ar trebui să se bazeze pe severitatea bolii.

Atunci când terapia cu antibiotice este indicată pentru cazurile simptomatice cu un rezultat pozitiv al toxinei *C. difficile*, opțiunile includ metronidazolul, vancomicina orală sau intraluminală și fidaxomicină orală (56-62).

Metronidazolul oral trebuie limitat la tratamentul unui episod inițial de CDI ușoară-moderată (63) (Recomandare 2A). Curele repetate sau prelungite de metronidazol trebuie evitate din cauza riscului de neurotoxicitate cumulativă și potențial ireversibilă (149) (Recomandarea 1 B). Vancomicina orală este recomandată pentru tratamentul pacienților cu boală ușoară-moderată care nu răspund la metronidazol (Recomandare 1 A). În 2017, într-o actualizare a unei revizuirii Cochrane publicate anterior, dovezi de calitate moderată au sugerat că vancomicina este superioară metronidazolului în toate cazurile de CDI (150). Diferențele de eficacitate dintre aceste antibiotice nu au fost prea mari, iar avantajul metronidazolului este costul mult mai mic, chiar dacă vancomicina lichidă este mai ieftină și reduce costul.

Atât vancomicina orală, cât și fidaxomicina sunt recomandate pentru tratamentul tuturor pacienților cu ICD severă (64-66) (Recomandarea 1 A). Doze de până la 500 mg au fost utilizate la unii pacienți cu ICD severă sau fulminantă, așa cum este definită ca hipotensiune sau șoc, ileus sau megacolon (29), deși există puține dovezi pentru acest lucru în literatură. La pacienții la care antibioticele orale nu pot ajunge în colon sau la cei care nu tolerează preparatul oral vancomicina poate fi administrată ca clismă de retenție printr-un tub rectal mare sau cateter (151) (Recomandarea 1 B).

Fidaxomicina poate fi utilizată pentru a trata ICD, în special la pacienții cu risc mai mare de recidivă (de exemplu, pacienți vârstnici sau cei care primesc antibiotice concomitente) (60,61) (Recomandare 1A).

D. Managementul chirurgical

Se menține indicația ca pacienții cu colită fulminantă (FC) care progresează spre toxicitate sistemică necesită intervenție chirurgicală. O caracteristică clinică importantă care ar trebui luată în considerare la pacienții cu risc de evoluție spre colită fulminantă este apariția unei modificări a stării mentale care ar putea reflecta toxemie semnificativă (152).

Se recomandă în continuare abordarea multidisciplinară a pacienților cu ICD severă care progresează spre toxicitate sistemică în sensul realizării unui consult chirurgical precoce pentru o potențială intervenție chirurgicală (Recomandarea 1 C).

Pacienții cu ICD severă care progresează spre toxicitate sistemică sunt susceptibili de a

avea comorbidități grave. Întârzierea intervenției chirurgicale în acest grup duce la o probabilitate crescută de rezultate adverse (74), deși unele rapoarte arată că o perioadă scurtă de optimizare medicală poate îmbunătăți rezultatele înainte de colectomie (75).

Nu există rezultate clinice și/sau de laborator fiabile care să poată prezice acei pacienți care vor răspunde la terapia medicală și cei care vor avea nevoie de intervenție chirurgicală (76).

Pacienții cu colită fulminantă trebuie tratați cu doze mari de vancomicină (500 mg, 6 ore), oral și/sau clismă, în asocieri cu metronidazol intravenos (500 mg, 8 ore) (Recomandarea 1 C).

Pentru a evalua rolul colectomiei de urgență la pacienții cu FC și pentru a identifica subgrupuri de pacienți care ar putea beneficia de aceasta, Lamontagne et al. (153) a publicat un studiu de cohortă observațional retrospectiv a 165 de cazuri de FC care au necesitat internare în UTI sau prelungire a șederii în UTI în 2 spitale terțiare din Quebec, Canada. Pacienții care au suferit o colectomie de urgență au avut mai puține șanse de a muri decât cei tratați medical.

Un studiu retrospectiv multicentric realizat pentru a compara ileostomia în ansă versus colectomia totală ca tratament chirurgical pentru ICD a fost publicat în 2017 (154). Au fost colectate date de la zece centre de pacienți care s-au prezentat cu CDI necesitând intervenții chirurgicale între 1 iulie 2010 și 30 iulie 2014. Când s-a comparat colectomia și ileostomia în ansă, nu a existat nicio diferență statistică între aceste două strategii operatorii.

E. Tratamentul suportiv

Detectarea precoce a șocului și gestionarea agresivă a disfuncției de organ de bază sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu colită fulminantă (155) (Recomandarea 1 C). Măsurile de susținere, inclusiv resuscitarea intravenoasă cu lichide, suplimentarea cu albumină și înlocuirea electroliților, ar trebui furnizate tuturor pacienților cu infecție severă cu *C. difficile* (Recomandarea 1 C).

F. Probioticele

Se mențin recomandările din ghidul anterior referitoare la utilizarea probioticelor în managementul terapeutic al ICD. Există dovezi directe limitate care susțin utilizarea probioticelor în gestionarea unui prim episod de ICD ca tratament adjuvant la antibiotice pentru pacienții imunocompetenți (Recomandare 2 B).

Compoziția modificată a microbiotei intestinale în contextul infecției cu *C. difficile* a suscitât interesul pentru rolul potențial al probioticelor (156). Utilizarea lor are ca scop recolonizarea și restabilirea diversității florei în urma perturbării datorate tratamentului cu antibiotice și a creșterii excesive a *C. difficile*.

O meta-analiză a 22 de studii randomizate controlate folosind analiza de subgrup pentru 5 tipuri diferite de probiotice pentru prevenirea primară a CDI a găsit 4/5 (*Saccharomyces boulardii* I-745, *Lactobacillus casei* DN114001, un amestec de *Lactobacillus acidophilus* și *Bifidobacterium* și *Bifidobacterium* și un alt amestec de trei tulpini de *Lactobacili* (*L. acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2) au fost eficiente și un tip (*L. rhamnosus* GG) nu a fost eficient (157). Utilizarea pe termen scurt a probioticelor pare să fie sigură și eficientă atunci când este utilizată împreună cu antibiotice la pacienții care nu sunt

imunocompro-miși. Probioticele nu trebuie administrate pacienților cu risc de bacteriemie sau fungemie.

Probioticele pentru prevenirea CDI recurente pot fi un adjuvant eficient la tratamentul antibiotic standard (vancomicină) la pacienții cu cel puțin un episod anterior de ICD (Recomandare 2 B). Două studii randomizate controlate au constatat că mai puțini pacienți cu ICD au dezvoltat recidive atunci când *Saccharomyces boulardii* I-745 a fost combinat cu terapia standard cu antibiotice (89,90).

G. Transplantul de microbiotă fecală

În continuare transplantul de microbiotă fecală (FMT) poate fi o opțiune eficientă pentru pacienții cu recurențe multiple ale ICD la care au eșuat tratamentele antibiotice adecvate (Recomandare 2 C). FMT nu a fost adoptat pe scară largă ca instrument terapeutic, probabil din cauza preocupărilor privind siguranța și acceptabilitatea (74).

Recent, a fost publicată o revizuire pentru a evalua eficacitatea FMT în tratarea ICD recurente și refractare (158). Au fost incluse treizeci și șapte de studii; 7 studii randomizate controlate și 30 de serii de cazuri. FMT a fost mai eficientă decât vancomicina (RR = 0,23, 95% CI 0,07–0,80) în rezolvarea ICD recurente și refractare.

Deși FMT are rate mari de succes cu durabilitate pe termen lung (159), există încă dezavantaje, legate în special de manipularea fecalelor și metodele clasice de administrare enterală, care sunt doar laborioase și tind să facă procedura destul de neatractivă pentru medici și pacienți. Mai recent, preparatele încapsulate de FMT au fost utilizate cu succes. Această strategie are avantajul de a fi mai puțin invazivă și mai simplă, ceea ce poate duce, de asemenea, la îmbunătățirea eficienței costurilor (160,161,96,97).

H. Anticorpilor monoclonali

Tratamentul adjuvant cu anticorpi monoclonali (bezlotoxumab) poate preveni recidivele ICD, în special cele datorate tulpinii epidemice 027, la pacienții imunodeprimați și la pacienții cu ICD sever (Recomandare 1 A).

Întrucât exprimarea toxinelor clostridiene (TcdA și TcdB) este obligatorie pentru dezvoltarea ICD, dezvoltarea de anticorpi monoclonali care vizează prevenirea efectului citotoxic al acestor toxine este o strategie potențială pentru controlul bolii. În 2016, FDA a aprobat bezlotoxumab pentru a reduce recurența ICD la pacienții adulți care primesc terapie antimicrobiană pentru ICD și care prezintă un risc ridicat de recidivă a acesteia. Bezlotoxumab (MK-6072) este un anticorp monoclonal uman care reduce recurența ICD prin blocarea legării toxinei B a *C. difficile* de celulele gazdă, limitând astfel afectarea epitelială și facilitând recuperarea microbiomului (162). Pe lângă bezlotoxumab, un alt anticorp monoclonal uman, actoxumab (MK-3415), a fost proiectat recent pentru a neutraliza toxina *C. difficile*.

Datele din două studii dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, de fază 3, MODIFY I și MODIFY II, care au implicat 2655 de adulți cărora li s-au administrat antibiotice orale standard de îngrijire pentru infecția primară sau recurentă cu *C. difficile*, au arătat că bezlotoxumab a obținut un beneficiu semnificativ peste placebo în tratamentul CDI recurente (163,164).

I. Nutriția enterală în ICD

Se mențin recomandările cu privire la necesitatea evaluării și aplicării diferitelor tipuri de nutriție enterală la pacienții alimentați prin sondă din cauza riscului lor de a dezvolta ICD. (Recomandare 2 C).

În concluzie, în ultimele trei decenii, creșterea la nivel mondial a incidenței infecției cu *Clostridioides difficile* a fost deosebit de evidentă în rândul pacienților operați, devenind o provocare globală de sănătate publică. Prin urmare, diagnosticul prompt și precis este primordial pentru managementul eficient al ICD, permițând atât implementarea imediată a strategiilor de prevenire și control al infecțiilor, cât și optimizarea tratamentului la pacienții operați, având în vedere cele mai recente modificări introduse în managementul acestei infecții.

În cadrul aceleiași direcții de cercetare și anume problematica infecției cu *Clostridioide difficile* am mai publicat articole în reviste BDI și am coordonat numeroase lucrări de licență și de disertație, dintre care menționez:

- **Maria-Elena Cocuz**, Ligia Rodina, Iuliu-Gabriel Cocuz. Epidemiological and clinical considerations on *Clostridium difficile* colitis in Brasov County. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, 15-17 octombrie 2014, București
- **Maria-Elena Cocuz**, Iuliu Gabriel Cocuz. Tratamentul infecțiilor urinare asociate la pacienții cu enterocolită cu *Clostridium difficile* - o provocare? Jurnal Medical Brașovean, nr.2 (2018), <https://webbut.unitbv.ro/index.php/jmb/article/view/2785>
- **Maria-Elena Cocuz**, Ligia Rodina, Iuliu-Gabriel Cocuz. Abordarea multidisciplinară a pacientului vârstnic cu enterocolită cu *Clostridium difficile* – o necesitate? Comunicare orală la Conferința Națională de Boli Infecțioase, 7-9 iunie 2018, Galați
- **Maria-Elena Cocuz**, Ligia Rodina, Iuliu-Gabriel Cocuz. Etiology and treatment options in urinary tract infections in patients admitted with *Clostridium difficile* colitis in the Clinical Infectious Diseases Hospital Brasov in 2015. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, 31 octombrie-2 noiembrie 2018, București
- **Maria-Elena Cocuz**, Ligia Rodina, Tatiana Melicianu, Cristina Pușcașu, Iuliu-Gabriel Cocuz. Infection with *Clostridium difficile* resistant to Vancomycin in medical practice. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, 30 octombrie - 1 noiembrie 2019, București
- Nicoleta Dinescu. Particularități ale enterocolitei cu *Clostridium difficile* la pacienții vârstnici. Lucrare de licență 2020. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
- Torok Boglarka. Particularități de management medical în enterocolita cu *Clostridium difficile* la pacientul vârstnic. Lucrare de disertație, 2020. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
- Ana-Iuliana Chiș. Infecții asociate asistenței medicale cu *Clostridioides difficile* – implicații clinico-economice. Lucrare de disertație, 2024. Sub coordonarea conf. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**

1.1.2. Managementul infecțiilor bacteriene în contextul general al rezistenței la antimicrobiene

Introducere:

Antibioticele sau, mai precis, antibacterienele, sunt medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene, documentate etiologic prin diferite metode de diagnostic specific. Terapia antibacteriană este una dintre cele mai utilizate resurse terapeutice în întreaga lume. Aplicarea acestei terapii în practica medicală necesită decizii responsabile, bazate pe o multitudine de aspecte: stabilirea unui diagnostic real și precis de boală infecțioasă bacteriană, bazat pe investigații adecvate; alegerea momentului intervenției terapeutice în funcție de urgența de aplicare a acesteia; în unele situații aplicarea inițială a unei terapii antibiotice empirice, susținută de date epidemiologice și clinice, cu reevaluare după identificarea agentului patogen cauzal și a susceptibilității/rezistenței sale la antibacteriene, luându-se în considerare orice posibilitate de restrângere a spectrului antibioticelor; alegerea unui produs bactericid pentru tratamentul infecțiilor grave; utilizarea combinațiilor de antibiotice în situații bine stabilite și anume obținerea unui efect aditiv sau sinergic, tratamentul infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM), frecvent cauzate de bacterii multirezistente la antibiotice; adaptarea la particularitățile pacienților (vârstă, susceptibilitatea genetică la efectele adverse ale agenților antimicrobieni, funcțiile renală și hepatică, sarcina și alăptarea, antecedente alergice la unele medicamente etc.); farmacocinetica și farmacodinamia antibioticului etc. Un argument important în decizia de aplicare și de alegere a tratamentului antibacterian, inclusiv a asocierilor medicamentoase, este și necesitatea prevenirii apariției sau extinderii rezistenței la antibacteriene (AMR) (165,166).

În ultimele decenii lumea medicală s-a confruntat cu apariția rezistenței la antibiotice a bacteriilor, situație ce reprezintă în prezent o problemă importantă de sănătate publică pe plan mondial și o amenințare majoră pentru practica medicală, indiferent de specialitate. AMR reduce substanțial resursele terapeutice eficiente în infecțiile produse de bacteriile multirezistente și poate complica gestionarea oricărei infecții, cu efectele secundare medicale și cu riscurile de apariție a unor infecții asociate asistenței medicale cunoscute. Cu prognostic rezervat pentru pacienți, în unele cazuri infecțiile cu bacterii multirezistente la antimicrobiene nu au opțiuni de tratament (167-170). AMR are și costuri economice semnificative. Banca Mondială estimează că AMR ar putea duce la costuri suplimentare de asistență medicală de 1 trilion de dolari până în 2050 și pierderi de produs intern brut (PIB) de la 1 trilion de dolari până la 3,4 trilioane de dolari SUA până în 2030 (169,171). Cauzele apariției AMR sunt numeroase, intricate, reprezentate în principal de utilizarea excesivă sau incorectă a antibioticelor în medicina umană, alături de automedicația fără prescripție medicală, folosirea de antibiotice în zootehnie (administrare animalelor în hrană sau în apă în scop profilactic sau terapeutic în unele boli, cu transferul ulterior al bacteriilor rezistente de la animale la om) și agricultură și nu în ultimul rând eliminarea necorespunzătoare a medicamentelor în mediu, inclusiv în ape. AMR a fost direct responsabilă pentru 1,27 milioane de decese la nivel global în 2019 și a fost asociată cu aproape 5 milioane de decese în anul 2019 (168,169,172). AMR necesită o abordare complexă, cu acțiuni specifice fiecărui sector în care sunt folosite antibiotice (sănătatea umană,

sectorul animal, sănătatea mediului, producția de alimente etc.) dar și coordonate. Conceptul actual de One Health se bazează pe interdependența strânsă între sănătatea oamenilor, a animalelor domestice și sălbatice, a plantelor și a mediului. Abordarea One Health pentru prevenirea și controlul AMR reunește părțile interesate din sectoarele relevante pentru a comunica și a lucra împreună în proiectarea, implementarea și monitorizarea programelor, politicilor, legislației și cercetării pentru a atenua RAM și pentru a obține rezultate mai bune în materie de sănătate și economice (173,174). Principalele acțiuni recomandate pentru controlul și prevenirea rezistenței la antimicrobiene sunt reprezentate de îmbunătățirea diagnosticului microbiologic (inclusiv prin tehnici de biologie moleculară de tip PCR), utilizarea rațională a antimicrobienelelor și regimuri terapeutice optimizate, adoptarea pe scară largă a programelor de administrare a antibioticelor (antibiotic stewardship programs), scăderea/eliminarea disponibilității fără prescripție medicală a antibioticelor, aplicarea și îmbunătățirea măsurilor de prevenire a transmiterii infecțiilor bacteriene la pacienți prin programele de control a infecțiilor (igiena mâinilor, dezinfecția mediului și a echipamentelor medicale), descoperirea de noi antibacteriene, acțiuni desfășurate în mod esențial pe fondul unei abordări internaționale, naționale și locale, multidisciplinare, colaborative și de reglementare. (169,175,176,177,178,179).

Data fiind actualitatea problematicii politicilor de terapie antimicrobiană corectă și amenințarea crescândă a augmentării rezistenței bacteriilor, și nu numai, la resursele terapeutice existente de-a lungul anilor, m-am implicat cu mare interes, pasiune și conștiinciozitate în cercetările pe această temă, alături de acțiunile de implementare a regulilor de bună practică medicală în secția clinică de Boli Infecțioase pe care o conduc și alături de demersurile susținute în cadrul procesului didactic desfășurat cu studenții din ciclurile de licență și de masterat.

It Is Time to Define an Organizational Model for the Prevention and Management of Infections along the Surgical Pathway: A Worldwide Cross-Sectional Survey

Massimo Sartelli, Francesco M. Labricciosa, ... **Maria-Elena Cocuz**, et al.

World Journal of Emergency Surgery, 2022, 17,

doi: [10.1186/s13017-022-00420-4](https://doi.org/10.1186/s13017-022-00420-4). (180)

Introducere:

Îmbunătățirea siguranței pacienților în îngrijirea sănătății necesită o abordare sistematică și simultană pentru combaterea rezistenței antimicrobiene (AMR) și prevenirea și tratarea adecvată a infecțiilor (181).

Pacienții spitalizați pot avea mai mulți factori de risc pentru dobândirea unei infecții cu germeni multirezistenți la antibacteriene iar instituțiile de îngrijire acută sunt incubatoare pentru dezvoltarea acestora (181,182). Utilizarea excesivă și inadecvată a antibioticelor și practicile slabe de prevenire și control al infecțiilor (IPC) sunt cei doi factori principali ai apariției AMR. În plus practicile bazate pe dovezi sunt adesea subutilizate în practica de rutină. Dezvoltarea supravegherii, prevenirea și controlul infecțiilor (IPC) și politicile de antibioterapie corectă sunt primii pași în prevenirea AMR iar educația este esențială și ar trebui să înceapă

devreme în formare, să fie un proces activ și să fie susținut prin programe regulate educaționale (183).

Prevenirea și gestionarea infecțiilor la pacienții chirurgicali ar trebui să se concentreze întotdeauna pe colaborarea între personalul medical și împărtășirea cunoștințelor despre cele mai bune practici, alături de aplicarea acestora (184,185). Unele dintre cele mai frecvente afecțiuni pe care chirurgii le gestionează sunt infecțiile. În plus, infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM), cum ar fi infecțiile la nivelul locului chirurgical (SSI), infecțiile tractului urinar asociat cateterului (CA-UTIs) și pneumonia bacteriană dobândită în spital sau asociată ventilatorului (HABP/VABP), sunt printre cele mai frecvente complicații cu care se confruntă chirurgii în practica clinică.

IPC este o componentă esențială a tuturor sistemelor de sănătate, care influențează sănătatea și siguranța pacienților. O cultură stabilită a practicilor sigure de îngrijire a sănătății poate preveni și controla diseminarea agenților patogeni și este crucială pentru limitarea răspândirii AMR, deoarece fiecare infecție prevenită echivalează cu un caz mai puțin de utilizare a antibioticelor. Astfel, IPC este unul dintre principalii piloni ai cadrului global de reducere a AMR (186).

Importanța fenomenului reprezentat de IAAM nu este încă suficient și corect percepută în rândul personalului medical, rezultând un nivel scăzut de reacție atunci când vine vorba de prevenire (185). Cel mai important motiv pentru practicile inadecvate de prescriere a antibioticelor în spitale este lipsa de cunoștințe, dar și motivele culturale și sociale pot juca un rol. Abordări sistematice pentru optimizarea utilizării antibioticelor la nivel mondial sunt acum necesare urgent (181). Politicile de stewardship în antibioterapie ar trebui să se bazeze pe liniile directe internaționale/naționale de prescriere a antibioticelor și adaptate la microbiologia locală și tiparele AMR. Pe baza liniilor directe și a opțiunilor de formulare locale promovate de echipa de AS recomandările de tratament specifice unității pot ghida clinicienii în selectarea agentului antibiotic și durata terapiei. Deoarece medicii sunt principalii prescriptori de agenți antimicrobieni, educația pentru schimbarea atitudinilor și îmbunătățirea cunoștințelor îndreptate către medici este crucială pentru îmbunătățirea practicilor de prescriere a antibioticelor.

Foarte important este și controlul sursei (SC), care cuprinde toate măsurile fizice întreprinse pentru a elimina sursa de infecție. Ca principiu general, fiecare sursă verificată de infecție ar trebui controlată cât mai curând posibil. SC adecvată este de cea mai mare importanță în managementul infecțiilor chirurgicale. SC implică, în general, drenarea abceselor sau a colecțiilor de fluide infectate, debridarea țesuturilor necrozate sau infectate și controlul definitiv al sursei de contaminare (187).

AS, IPC și SC sunt strict interconectate și sinergice. Preocuparea crescută cu privire la gestionarea corectă a infecțiilor și incidența tot mai mare a AMR în unitățile de îngrijire acută din întreaga lume fac necesare abordări multidisciplinare, întărind conceptul că fiecare aspect aduce o contribuție specială la îngrijirea pacientului. Ansamblurile de prevenire și management de succes depind de comportamentul personalului medical și de caracteristicile organizaționale ale unităților de îngrijire medicală acută care promovează schimbarea comportamentală (Fig.1).

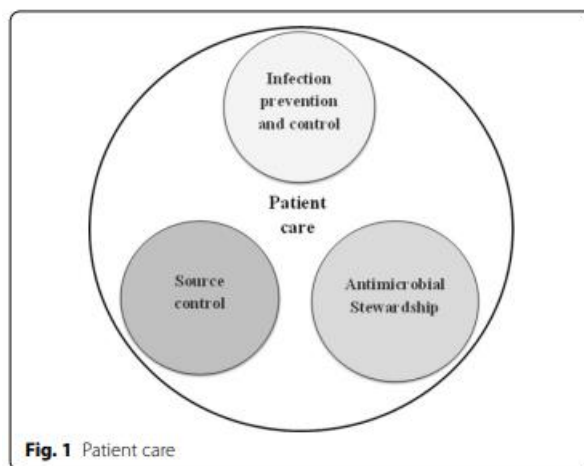


Fig. 1 – Îngrijirea pacienților (180)

Acest studiu a fost realizat pentru a evalua organizarea unităților de îngrijire acută din întreaga lume în prevenirea și gestionarea infecțiilor în chirurgie, pentru a sprijini standardele organizaționale ale instituțiilor de asistență medicală acută propuse.

Metode:

A fost efectuat un sondaj electronic transversal cu scopul de a: (1) investiga caracteristicile organizaționale ale unităților de îngrijire acută din întreaga lume în prevenirea și gestionarea infecțiilor în chirurgie; (2) evalua percepția participanților cu privire la măsurile ICP, practicile de prescriere a antibioticelor și SC; (3) descrie gradul de conștientizare cu privire la povara globală a măsurilor AMR și IPC; (4) determina rolul pandemiei de COVID-19 asupra conștientizării respective.

Populația țintă a fost reprezentată de personalul medical înregistrat în baza de date a Alianței Globale pentru Infecții în Chirurgie (GAIS). Un total de 1432 de HCW au fost contactați prin e-mail cu o scrisoare de invitație și un link pentru sondaj (Google Docs, Alphabet Inc., Mountain View, CA, SUA). Sondajul a fost deschis timp de o lună, între 22 mai 2021 și 22 iunie 2021. Chestionarul auto-administrat a fost conceput de o echipă multidisciplinară de investigatori (inclusiv un chirurg, un epidemiolog și un medic de boli infecțioase). Participarea a fost voluntară, dar nu anonimă; confidențialitatea respondenților și a alegerilor acestora a fost asigurată prin deidentificarea răspunsurilor înainte de analiza datelor. Nu au fost acordate stimulente pentru participare. Datele au fost introduse automat într-o bază de date Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, SUA).

Chestionarul autoadministrat a cuprins: o caracterizare a profilurilor profesionale ale participanților, cum ar fi țara, profesia, anii de experiență și apartenența la o echipă IPC sau la o echipă AS; caracteristici despre mediul de lucru al respondenților: tipul spitalului, existența și caracteristicile echipei IPC și a echipei AS, existența măsurilor IPC; implementarea și caracteristicile protocoalelor locale pentru profilaxia antibiotică chirurgicală și pentru terapia infecțiilor chirurgicale; existența și caracteristicile sistemelor de supraveghere pentru prevenirea infecțiilor asociate asistenței medicale (IAS) și pentru monitorizarea IS; caracteristicile testelor de laborator; disponibilitatea rapoartelor periodice privind datele locale (AMR); disponibilitatea și caracteristicile instrumentelor radiologice pentru intervenția

chirurgicală de urgență; disponibilitatea unei săli de operație dedicată pentru intervenții chirurgicale de urgență; existența unității de terapie intensivă chirurgicală (UTI).

Chestionarul a inclus 13 întrebări despre percepția participanților cu privire la respectarea precauțiilor IPC, practicile de prescriere a antibioticelor și principiile controlului sursei în spitalele lor. Au fost evaluate existența muncii în echipă, siguranța pacienților și a culturii medicinei bazate pe dovezi (EBM), precum și percepția participanților cu privire la rolul personalului medical, educația și motivația acestora. Ultimele trei întrebări au investigat gradul de conștientizare al participanților cu privire la povara globală a AMR și rolul pandemiei COVID-19 în creșterea gradului de conștientizare cu privire la IPC și practicile adecvate de prescriere a antibioticelor. Pe baza rezultatelor sondajului, anchetatorii au elaborat 15 recomandări referitoare la prevenirea și managementul infecțiilor în chirurgie. S-a ajuns la un acord cu privire la declarații printr-un sondaj pe internet (folosind Google Docs). Declarațiile au fost aprobate cu un acord de $\geq 80\%$. Declarațiile pot fi punctul de plecare pentru elaborarea viitoarelor recomandări bazate pe dovezi despre prevenirea și managementul infecțiilor în chirurgie.

1. Un program IPC ar trebui să existe în fiecare unitate de îngrijire acută din întreaga lume. Ar trebui să fie condus de profesioniști instruiți și dedicați IPC; și ar trebui să includă și lucrătorii din domeniul sănătății care sunt direct implicați în măsurile de prevenire a infecțiilor în domeniile lor de expertiză clinică (208 răspunsuri: acord 98,1%).
2. Fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume ar trebui să implementeze, în funcție de resursele disponibile, măsuri menite să reducă riscul de infecții ale situsului chirurgical înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală (208 răspunsuri: Acord 100%), adaptare locală a liniilor directoare bazate pe dovezi pentru prevenirea IAAM, în funcție de resursele disponibile, ar trebui dezvoltată și implementată în fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume. Educația și formarea lucrătorilor din domeniul sănătății cu privire la recomandări și monitorizarea aderării la recomandările ghidului ar trebui întreprinse pentru a obține implementarea cu succes (208 răspunsuri: Acord 99%).
3. Igiena mâinilor este piatra de temelie a IPC. Atunci când este realizată în mod optim, igiena mâinilor reduce infecția și răspândirea AMR. Respectarea slabă a practicilor de igienă a mâinilor rămâne o provocare pentru practicienii IPC din întreaga lume. Igiena mâinilor ar trebui să fie aplicată corespunzător în fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume, conform resurselor disponibile (208 răspunsuri: Acord 100%).
4. Supravegherea IAAM la nivel de unități, inclusiv supravegherea AMR, ar trebui efectuată pentru a ghida intervențiile și a detecta focarele, în funcție de resursele disponibile. Colectarea și analiza datelor de monitorizare ar trebui să servească la identificarea vulnerabilităților din sistem și să servească drept bază pentru îmbunătățirea organizațională și reducerea riscurilor. Ar trebui furnizat personalului medical un feedback în timp util cu privire la rezultate (208 răspunsuri: acord 97,6%).
5. Conform resurselor disponibile, un program de prescriere a antibioticelor ar trebui să existe în fiecare unitate de îngrijire acută din întreaga lume. Ar trebui să fie condus de profesioniști instruiți în administrarea antimicrobienelor și ar trebui să includă și lucrătorii aliați din domeniul sănătății implicați direct în prescrierea antibioticelor în practica clinică zilnică (208

răspunsuri: Acord 98,6%).

6. Adaptarea locală a liniilor directe bazate pe dovezi pentru practicile adecvate de prescriere a antibioticelor, în conformitate cu epidemiologia locală și în funcție de resursele disponibile, ar trebui dezvoltată și implementată în fiecare unitate de asistență medicală acută din întreaga lume. Educația și formarea lucrătorilor relevanți din domeniul sănătății cu privire la aceste orientări și monitorizarea respectării recomandărilor lor ar trebui întreprinse pentru a obține implementarea cu succes (208 răspunsuri: Acord 99,5%).
7. Monitorizarea utilizării antibioticelor împreună cu datele de supraveghere a rezistenței antimicrobiene și măsurile de rezultat clinic ar trebui efectuate în mod regulat (de exemplu, la fiecare trei până la șase luni), rezultatele fiind furnizate tuturor membrilor echipei programului de administrare a antibioticelor pentru revizuire (208 răspunsuri: Acord 97,1%).
8. Fiecare chirurg ar trebui să aibă o înțelegere de bază a nevoii și a abordărilor pentru prevenirea și gestionarea infecțiilor iar chirurgii cu interes și cunoștințe speciale în infecțiile chirurgicale ar trebui încorporați în echipele de control al infecțiilor și administrarea antimicrobiene (208 răspunsuri: acord 95,2%).
9. Capacitatea de a efectua proceduri de control al sursei pentru tratarea infecțiilor chirurgicale, inclusiv săli de operație dedicate, ar trebui să fie disponibilă 24 de ore pe zi în fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume, pentru a evita întârzierile inutile în tratarea infecțiilor dependente de timp (208 răspunsuri: Acord 95,7%).
10. Educația în prevenirea și gestionarea infecțiilor în chirurgie, prin utilizarea tacticilor bazate pe echipă și sarcini, ar trebui să fie disponibilă pentru toți lucrătorii din domeniul sănătății din fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume (208 răspunsuri: Acord 99,5%).
11. Implementarea activităților de lucru în echipă pentru îmbunătățirea practicilor clinice în prevenirea și gestionarea infecțiilor în chirurgie este recomandată pentru fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume (208 răspunsuri: Acord 98,6%), cultură care să pună accent pe siguranța pacienților ar trebui să fie un obiectiv strategic al fiecărei unități de îngrijire medicală acută din întreaga lume (208 răspunsuri: Acord 99,5%).
12. Conform resurselor disponibile, protocoalele pentru triajul pacienților care necesită intervenții chirurgicale de urgență pentru infecții chirurgicale ar trebui implementate în fiecare unitate de asistență medicală acută din întreaga lume (208 răspunsuri: Acord 97,6%).
13. Fiecare unitate de îngrijire medicală acută din întreaga lume ar trebui să organizeze inițiative locale pentru a îmbunătăți mortalitatea cauzată de sepsis. Acestea includ programe pentru prevenirea sepsis-ului, depistarea precoce și administrarea unui tratament precoce. Ca parte a unui program de sepsis la nivelul întregului spital, o „echipă de sepsis” dedicată pentru evaluarea pacienților cu sepsis și șoc septic poate influența în mod favorabil rezultatele (208 răspunsuri: Acord 91,8%).

Ten Golden Rules for Optimal Antibiotic Use in Hospital Settings: The WARNING Call to Action

Massimo Sartelli, Philip S. Barie, ... **Maria Elena Cocuz**, et al.

World Journal of Emergency Surgery, 2023, 18,

doi: [10.1186/s13017-023-00518-3](https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3). (188)

Tratamentul eficient cu antibiotice este o componentă esențială a asistenței medicale universale. De la descoperirea penicilinei de către Sir Alexander Fleming în 1928, antibioticele au revoluționat medicina și au jucat un rol esențial în salvarea a nenumărate vieți. Asigurarea prescrierii adecvate a antibioticelor este un aspect fundamental al unei bune practici clinice (189,190). Există o responsabilitate colectivă globală de a utiliza antibioticele în mod corespunzător pentru a le menține eficacitatea. Companiile farmaceutice au puține stimulente pentru a dezvolta noi antibiotice din cauza numeroaselor bariere științifice, de reglementare și financiare (191-194).

Antibioticele sunt utilizate în mod obișnuit în spitalele de îngrijire acută pentru tratamentul atât al infecțiilor dobândite în comunitate, cât și a infecțiilor dobândite în spital (IAAM), precum și pentru profilaxia chirurgicală (9). Atunci când sunt prescrise incorect antibioticele oferă puține beneficii pacienților în timp ce îi expun la riscuri de efecte adverse (195). Studiile au demonstrat că evenimentele adverse sunt asociate cu terapia cu antibiotice la până la 20% dintre pacienții care primesc tratament sistemic (196,197). Aceste evenimente, la rândul lor, pot prelungi spitalizările, pot cauza vizite suplimentare în serviciile de urgență și reinternări în spital și pot duce la necesitatea unor servicii spitalicești suplimentare care cresc costul spitalicesc (198).

Optimizarea prescrierii de antibiotice la pacienții internați are ca rezultat îmbunătățirea eficacității tratamentului și siguranței pacientului, minimizează riscul de infecții asociate cu consumul de antibiotice (de exemplu, infecția cu *Clostridioides difficile*) precum și selecția și transmiterea bacteriilor rezistente la antimicrobiene la pacienți, individuali în și între spitale, țări și la nivel global (199).

Metode:

În ianuarie 2023, Alianța Globală pentru Infecții în Chirurgie (200) a înființat un grup de lucru multidisciplinar internațional cu scopul de a dezvolta o viziune comună cu privire la necesitatea utilizării adecvate a antibioticelor în mediile spitalicești pentru a aborda amenințarea AMR, în special rezistența antibacteriană. Au participat două sute nouăzeci și cinci de experți din 115 țări de pe șase continente, inclusiv specialiști în anestezie, farmacologie clinică, medicină de urgență, medicină de urgență, epidemiologie, sănătate globală, politici și management de sănătate, farmacie spitalicească, prevenire și control al infecțiilor, boli infecțioase, medicină internă, microbiologie, sănătate publică și chirurgie generală și de urgență.

S-au efectuat căutări de publicații în domeniul propus folosind PubMed și Google Scholar. Căutarea a identificat articole publicate în limba engleză între ianuarie 2000 și februarie 2023. Doi experți, care au colaborat la redactarea manuscrisului inițial, au revizuit articolele selectate. Ulterior, prima versiune a fost distribuită grupului de experți și a fost revizuită cu încorporarea de referințe suplimentare. Documentul final a fost revizuit amănunțit de fiecare membru al grupului de lucru pentru a asigura acuratețea, promptitudinea și consensul. Proiectul a fost denumit WARNING (Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group) (Fig. 2).



Fig. 2 Worldwide Antibiotic Resistance National/International Network Group (WARNING)

**Fig. 2 – Grupul Național/Internațional pentru Rezistența Globală la Antibiotice (WARNING)
(188)**

Prin aderarea la cele 10 principii de bază descrise, profesioniștii din domeniul sănătății din spitale (și din comunitate) pot sprijini utilizarea responsabilă și eficientă a antibioticelor, pot atenua riscurile de efecte adverse și AMR și pot promova rezultate mai bune pentru pacient în practicile lor clinice. Pentru a spori gradul de conștientizare și a promova cele mai bune practici, a fost realizată o iconografie de impact care transmite mesaje importante, facilitează implementarea și îmbunătățește păstrarea și aplicarea principiilor și practicilor recomandate.

Principalele aspecte analizate au fost: povara globală a rezistenței germenilor (în special bacterii dar și fungi) la antimicrobiene și necesitatea cooperării internaționale pentru promovarea de practici durabile pentru echilibrarea și optimizarea sănătății oamenilor, animalelor, plantelor și mediului (201-220); utilizarea antibioticelor în mediul spitalicesc și comunitar, cu accent pe necesitatea existenței în toate spitalele a programelor de administrare a antimicrobienelor precum și pe înțelegerea diferențelor dintre terapia profilactică, empirică și țintită, terapii care aplicate corect, conform ghidurilor de prescriere, atât în serviciile medicale cât și în cele chirurgicale, pot ajuta la asigurarea utilizării adecvate și la prevenirea dezvoltării AMR (221-227).

Cele 10 principii (Fig. 3) recomandate pentru utilizarea adecvată a antibioticelor și care ar trebui să fie respectate de tot personalul medical în practica clinică și considerate componente de bază ale activității în cadrul ASP sunt:

- Îmbunătățirea prevenirii și controlului infecțiilor
- Prescrierea antibioticelor atunci când sunt cu adevărat necesare
- Prescrierea antibioticelor adecvate la momentul potrivit
- Administrarea de antibiotice în doze adecvate și căi adecvate
- Inițierea, cât mai curând posibil, a unui tratament țintit pe baza rezultatelor culturii și testelor de susceptibilitate
- Folosirea celei mai scurte durate de tratament antibiotic pe baza dovezilor
- Realizarea controlului sursei prin identificarea și eliminarea sursei infecției sau prin

reducerea încărcăturii bacteriene

- Sprijinirea supravegherii IAAM și AMR, monitorizarea utilizării antibioticelor, a consumului și a calității prescrierii

Educarea personalului medical și îmbunătățirea gradului de conștientizare

Scopul final al oricărui program de administrare a antibioticelor ar trebui să fie stimularea unei schimbări comportamentale în practicile de prescriere (228). Este important să se încorporeze principiile fundamentale ale administrării medicației antimicrobiene, managementului diagnosticului și IPC în formarea și educația preuniversitară și postuniversitară pentru a oferi încredere, abilități și expertiză în domeniul managementului infecțiilor (229).

Sprijinirea ASP multidisciplinare și îmbunătățirea colaborării dintre profesioniștii din domeniul sănătății din diverse discipline

Promovarea ASP este esențială pentru a asigura o utilizare mai standardizată și mai responsabilă a antibioticelor într-o unitate de sănătate (230). ASP promulgă și implementează cele mai bune practici pentru prescrierea, administrarea, monitorizarea și eliminarea antibioticelor. Promovarea ASP în și între specialitățile clinice este crucială pentru asigurarea utilizării standardizate și raționale a antibioticelor într-o unitate, precum și a unui sistem de sănătate (231). Atunci când sunt implicați într-un ASP, medicii specialiști în boli infecțioase pot ajuta la adaptarea politicii de antibiotice pe baza datelor locale, la auditarea prescrierii de antibiotice, la furnizarea de feedback, la integrarea celor mai bune practici de utilizare a antibioticelor și la acțiunea de „campioni” între colegi.



Fig. 1 The 10 “golden rules” for optimal antibiotic use in hospital settings, which clinicians should always follow in their clinical practice

Fig. 3 – Susținerea unei abordări coezive și multidisciplinare (188)



Fig. 14 Supporting a cohesive and multidisciplinary approach

Fig. 4 – Grupul Național/Internațional pentru Rezistența Globală la Antibiotice (WARNING) (188)

În cadrul acestei direcții de cercetare și anume problematica politicilor de tratament antimicrobian și studiul rezistenței bacteriene la antibiotice am mai publicat articole în reviste BDI și am coordonat numeroase lucrări de licență și de disertație, dintre care menționez:

- Oana-Cristina Țicău, Mihaela Elena Idomir, **Maria-Elena Cocuz**, Lavinia Ghib. Studiu privind sensibilitatea la antibiotice a bacteriilor implicate în infecții ale căilor aeriene superioare. Sibiul Medical, ISSN 1221-2873, volum 15, nr.3, iulie-septembrie 2004, pag.328-329
- Lavinia Ghib, Oana-Cristina Țicău, Mihaela Idomir, **Maria-Elena Cocuz**. Studiu asupra sensibilității la antibiotice a tulpinilor de Escherichia coli izolate din diverse produse patologice. Sibiul Medical, ISSN 1221-2873, volum 16, nr.1, ianuarie-martie 2005, pag.90-91
- Mihaela-Elena Idomir, **Maria-Elena Cocuz**, Laura Dobrin. Studiu în dinamică asupra spectrului etiologic al infecțiilor de plagă. Sibiul Medical, ISSN 1221-2873, volum 15, nr.3, iulie-septembrie 2004, pag.330-331
- **Maria-Elena Cocuz**, Roxana Miclăuș, Mihaela Idomir. Sensibilitatea actuală la antibiotice a tulpinilor de Salmonella spp. netifoidice agenți cauzali ai enteritelor acute. Jurnal Medical Brașovean, ISSN 1841-0782, nr.3, an V, 2009, pag.34-35
- Ioana Dosinescu, Elena Runceanu, Raluca Tancău, Gianina Butnariu, **Maria-Elena Cocuz**. Sepsis cu punct de plecare urinar cu Klebsiella pneumoniae XDR și Enterococcus faecalis la un pacient imunodeprimat. Prezentare de caz. Comunicare la Forumul Tinerilor Medici Infecționiști, Ediția a II-a, București, 20-21 septembrie, 2024
- Andreea Matei. Actualități în tratamentul etiologic al infecțiilor urinare bacteriene la copil. Lucrare de licență, 2021. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
- Pană Adina-Theodora. Particularități de îngrijire medicală și posibilități actuale de

tratament etiologic în infecțiile urinare la gravide. Lucrare de licență, 2021. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**

- Ilinca Boboce. Evaluarea profilului de rezistență la antibiotice a bacteriilor izolate din urocultură pre- și post- pandemie de COVID-19 –rol major în managementul de tract urinar. Lucrare de disertație, 2024. Sub coordonarea conf. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**

În contextul global al existenței și extensiei rezistenței la antimicrobiene a bacteriilor și în calitate de cadru didactic la disciplina de Boli Infecțioase, în programa căreia se regăsesc și bolile tropicale, m-am aplecat cu mare interes asupra problematicii legate de managementul holerei, cu atât mai mult cu cât riscurile de îmbolnăvire a oamenilor sunt în creștere datorită intensificării călătoriilor în diferite și numeroase zone ale globului, alături de migrația populației dinspre zonele inclusiv tropicale spre alte regiuni, inclusiv Europa și implicit România. Astfel am participat la realizarea unui articol științific cu privire la posibilitățile actuale de tratament antibiotic în holeră.

Pharmacological Management of Cholera: A Century of Expert Opinions in Cecil Textbook of Medicine,

Sama Hassoun, Florin Leășu, Peter Manu, Liliana Rogoza, Eleonora Dinu, **Maria-Elena Cocuz**, *Am J Ther.*, 2023 Nov-Dec; 30(6):e519-e525,
doi: <https://doi.org/10.1097/mt.0000000000001679>. (232)

Introducere:

Holera, boală cu transmitere fecal-orală, rămâne o problemă majoră de sănătate publică, în special în țările din Asia și Africa, și poate afecta atât localnicii, cât și oamenii care călătoresc în acele zone din diverse motive, de la activități lucrative la turism (233).

Cunoscută încă din antichitate, holera se caracterizează printr-o distribuție geografică mare, risc de reintroducere în teritoriile din care a fost eradicată, posibilitatea de a persista mult timp fără a provoca infecție, dar și de probleme majore de sănătate publică induse de o perioadă scurtă de incubația și riscul de apariție rapidă a unui număr mare de cazuri. Din punct de vedere al sănătății publice, boala a intrat într-o nouă eră, în care se încearcă asigurarea controlului bolii și chiar a eradicării acesteia (234,235). La nivel global a fost înființat Grupul de lucru global pentru controlul holerei (GTFCC). Acest organism a dezvoltat deja strategia până în 2030, principala direcție preventivă rămânând în continuare WASH: apă, salubritate, igiena (236). Potrivit OMS, deși ținta propusă la nivel internațional este reducerea transmiterii locale în cel puțin 20 de țări, în ultimii 3 ani s-a înregistrat o creștere a cazurilor de holeră. Față de anul 2021, în anul 2022 numărul țărilor care au raportat cazuri de holeră a crescut de la 23 la 29, fiind raportate chiar un număr mai mare de cazuri decât în perioada anterioară și focare în țări care nu au raportat anterior astfel de situații în ultimii ani (237).

Holera este încă o afecțiune care afectează un număr mare de oameni. Deși numărul real este necunoscut, se estimează că peste 2,5 milioane de oameni sunt afectați anual și peste 90.000 mor (234).

Boala a evoluat sub forma a 7 pandemii (1817-1824, 1827-1849, 1852-1859, 1863-1879, 1881-1896, respectiv 1899-1923, respectiv 1961 până în prezent). Cele mai frecvente serotipuri care cauzează boala sunt *Vibrio cholerae* O1 (cele 7 pandemii) sau O139, biotipul O1 El Tor (a șaptea pandemie), fiind descoperite diferite variante de alele, dintre care ctxB1 reprezintă biotipul clasic O1, ctxB3 biotipul El Tor, și ctxB7 variantele recente El Tor (237,238).

Holera, o afecțiune cu potențial fatală în lipsa unei intervenții rapide, se manifestă prin diaree, cel mai frecvent neînsoțită de febră, deshidratare severă, ca urmare a pierderilor de hidroelectroliti prin diaree, care poate ajunge la 13,5 l/zi la adulți și 368 ml/kg greutate corporală la copii, determinând șoc hipovolemic și deces (237).

Rehidratarea și reechilibrarea hidroelectrolitică stau la baza tratamentului, necesitând adesea cantități mari de soluții intravenoase și chiar mai multe linii intravenoase de administrare. Antibioticele sunt indicate doar în situații grave sau pentru persoanele cu risc (malnutriție, sarcină, coinfecții - HIV, malarie, diabet, insuficiență renală etc.) și spre deosebire de alte boli, au doar rolul de a reduce durata bolii și perioada de contagiozitate. Unele cercetări au arătat că există un efect benefic al administrării, în special la copii, a 20 mg/zi de zinc timp de 10 zile (239,240). Utilizarea antibioticelor este limitată și de faptul că vibriionul holerice a dobândit rezistență la aminoglicozide (streptomycină), cloramfenicol, nitrofurani (furazolidonă) sau sulfonamide (co-trimoxazol), dar acestea au fost înlocuite cu medicamente eficiente precum tetraciclina, macrolide sau fluorochinolone (241).

Protecția prin imunitate naturală sau vaccinare este limitată la 5 ani în cazul vaccinării și la 3 ani după infectarea cu un serogrup omolog, protecția încrucișată fiind asimetrică și incompletă (237). La nivel mondial sunt disponibile 3 tipuri de vaccin oral, care combinate cu 3 măsuri de salubritate ar trebui să reducă frecvența bolilor. Costurile ridicate, inaccesibilitatea, nevoia de rapel, dar și lipsa unor dovezi clare a eficacității lor pe termen lung împiedică utilizarea pe scară largă a acestor vaccinuri (235).

Obiectivul studiului a fost identificarea reperelor recomandate de experți pentru managementul farmacologic cu antibiotice al holerei în ultimul secol și identificarea schimbărilor cu privire la gestionarea holerei, așa cum sunt prezentate într-un manual utilizat pe scară largă în Statele Unite.

Sursele primare de date pentru această lucrare au fost capitolele privind managementul holerei din cele 26 de ediții consecutive ale Cecil Textbook of Medicine, prima publicată în 1927 și cea mai recentă devenită disponibilă în 2020. Sursele secundare au fost publicații preluate de la Medline care clarificau probleme tehnice legate de dezvoltarea, aprobarea de reglementare și utilizarea medicamentelor menționate în Cecil Textbook of Medicine.

Rezultatele studiului au evidențiat faptul că principalul progres farmacologic în managementul holerei a fost utilizarea antibioticelor. Aceasta a urmat perioadei preantibiotice (1927-1943), când Andrew Watson Sellards de la Departamentul de Medicină Tropicală de la Harvard Medical School a descris-o în prima ediție a Cecil's (242). În ceea ce privește tratamentul, Sellards a conturat clar prioritățile și anume ameliorarea toxemiei, refacerea lichidelor și prevenirea acidozei și uremiei.

Perioada tratamentului cu antibiotice (1947-prezent) începe cu utilizarea sulfonamidelor, menționată pentru prima dată de Francis Dieuaide de la Universitatea Columbia în 1947 și care

au fost considerate de valoare incertă (243). Singura recomandare specifică a fost pentru sulfaguanidină, dar numai la pacienții a căror debit urinar fusese restabilit după hidratare. Sulfaguanidina nu a mai fost recomandată din 1963. Ultima mențiune a unui medicament din această clasă a fost trimetoprim-sulfametoxazol în 1988 (244).

Cea mai importantă schimbare în managementul holerei a avut loc la începutul anilor 1950, după descoperirea tetraciclinelor. Până în 1967, tetraciclina era considerată o componentă standard a intervenției terapeutice, deoarece scurta durata diareei și diminuea necesarul de lichide (245). În 1992 doxiciclina a înlocuit tetraciclina ca medicament de elecție, dar s-a menționat rezistența dobândită rapid la aceasta (246). Macrolidele și fluorochinolonele au fost adăugate ca antibiotice de salvare până în 2000. (Fig. 5)

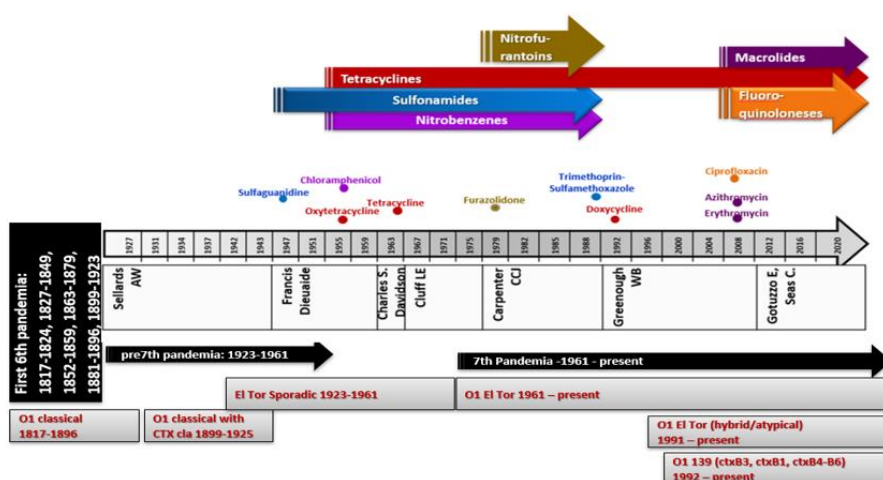


Figure 1. Chronology of Pharmacological Interventions for Cholera Recommended in Cecil Textbook of Medicine (1928-2020), correlate with timeline of Cholera pandemics

Fig. 5 – Cronologia intervențiilor farmacologice pentru holeră recomandate în Cecil Textbook of Medicine (1928–2020), corelată cu cronologia pandemiilor de holeră (232)

Discuții:

Prioritatea în managementul terapeutic al bolii este înlocuirea rapidă a pierderilor hidroelectrolitice, împreună cu tratamentul etiologic cu antibiotice atunci când este indicat. Antibioterapia are o serie de efecte benefice în sensul că scade durata de evoluție a bolii, îmbunătățește severitatea tabloului clinic prin reducerea volumului scaunelor apoase, ceea ce duce implicit la scăderea cantității de lichide necesare pentru a compensa pierderi, cu impact favorabil asupra costurilor financiare. Tratamentul etiologic influențează și vindecarea bacteriologică, alături de vindecarea clinică, reducând astfel riscurile de contaminare a mediului (247,248).

De-a lungul timpului, în tratamentul etiologic al holerei s-au folosit mai multe clase de antibiotice dar utilizarea acestor antimicrobiene a fost îngreunată de-a lungul timpului, mai ales în ultimii ani, de apariția rezistenței antimicrobiene. Prin urmare, OMS nu recomandă utilizarea lor în toate cazurile de holeră, ci doar la cele cu deshidratare severă, din cauza riscului de

creștere a rezistenței și de limitare a posibilităților de tratament(249,250). Rezistența la antibiotice multiple și ratele ridicate de rezistență au condus la evaluarea vibrionului holerici ca agent patogen rezistent la multidrog (MDR) (248). Tulpinile multirezistente au fost izolate atât de la pacienți, cât și de la mediu, ceea ce a condus la ideea că terapia cu antibiotice ar trebui recomandată selectiv și că ar trebui găsite metode complementare de tratament a holerei (247,251). În plus, biofilmul pe care vibrionul coleric îl formează în scopul protecției împotriva mediului, inclusiv a antibioticelor, favorizează și crește rezistența la antibiotice. Acest mecanism ar explica eșecul în unele cazuri tratate cu antibiotice de tip Ciprofloxacină și Azitromicină, cu referire în special la clearance-ul bacteriologic. În același context, nu poate fi exclusă posibilitatea evadării antimicrobiene asociată cu biofilmul (252).

Antibioterapia recomandată în prezent în tratamentul holerei se adresează în principal pacienților cu forme severe de boală, gravidelor (indiferent de gradul de deshidratare) și persoanelor cu comorbidități, care prezintă risc de evoluție severă. Atât la copiii sub 12 ani, cât și la copiii peste 12 ani, adulți și femeile însărcinate, schemele terapeutice conțin Doxiciclină ca primă alegere, cu o singură doză orală de 2-4 mg/kg, respectiv 300 mg. Opțiunea de tratament alternativă (alegerea alternativă a medicamentului) este reprezentată de Azitromicină, tot o singură doză orală, în doză de 20 mg/kg, respectiv 1 g, sau Ciprofloxacină, o singură doză orală, 20 mg/kg, respectiv 1 g (235).

Administrarea concomitentă de zinc poate reduce absorbția antibioticelor, în special a Ciprofloxacină, de aceea se recomandă îndepărtarea lui unul de celălalt³.

În contextul apariției și extinderii rezistenței vibrionului holerici la antibiotice, se caută terapii alternative eficiente în tratamentul adjuvant al holerei, cum ar fi terapia cu fagi (253,254,255) și probioticele. Există date care atestă faptul că utilizarea probioticelor ar putea limita utilizarea antibioticelor și, prin urmare, rezistența bacteriană la antimicrobiene (256).

Concluzii:

Tratamentul cu antibiotice a fost și continuă să fie o resursă terapeutică valoroasă și eficientă în tratamentul holerei, dar nu a putut înlocui sau reduce importanța hidratării. Rezistența actuală la antibiotice a vibrionilor holerici, variată pe clase de antibiotice și variabilă ca intensitate și răspândire regională, impune evaluarea sensibilității la medicamentele antibacteriene înainte de inițierea terapiei etiologice, împreună cu o decizie corectă cu privire la criteriile de prescriere a acestei terapii. Sunt necesare studii ale terapiilor farmacologice alternative pentru a limita utilizarea antibioticelor în contextul global amenințător al creșterii rezistenței bacteriene la antimicrobiene.

1.2. Contribuții la studiul impactului pandemiei de COVID-19 la nivelul populației și serviciilor medicale

Introducere:

Pandemia de COVID-19, declarată ca atare de OMS în 11 martie 2020, la scurt timp după raportarea în decembrie 2019 în localitatea Wuhan din China a primelor cazuri de pneumonie de cauză infecțioasă necunoscută până în acel moment și care a manifestat o răspândire extrem de rapidă pe tot globul, a avut un impact major și a determinat modificări importante la nivelul vieții sociale, economice și politice la nivel mondial (257-260).

Impactul asupra sistemelor de sănătate fost unul major, profund, afectând atât infrastructura medicală cât și furnizarea serviciilor medicale către populație. Sute de milioane de îmbolnăviri, milioane de decese (mai ales la persoane vârstnice sau cu comorbidități), long-COVID, identificat la de o mare parte dintre supraviețuitori, suprasolicitarea sistemelor de sănătate prin nevoia bruscă de posibilități crescute de spitalizare, de echipamente medicale și de protecție, de tratamente eficiente și de vaccinuri sunt doar câteva aspecte ale efectelor dramatice ale infecției cu SARS-CoV-2. Accesul la serviciile medicale al populației a fost îngreunat, restricționat sau chiar suspendat, atât pentru bolile infecțioase cât și pentru multe alte patologii majore (cardio-vasculare, oncologice, respiratorii, neurologice, chirurgicale etc.), cu impact major și pe termen lung asupra stării de sănătate a populației (258-265).

Măsurile de izolare și distanțare, impuse la începutul pandemiei de COVID-19 pentru a reduce răspândirea bolii, au avut efecte și asupra stării de sănătate mintală a oamenilor, ducând la creșterea numărului cazurilor de anxietate, depresie și alte patologii psihiatrice (266,267,268).

Personalul medical, în special cel care a îngrijit pacienții cu COVID-19, dar nu numai, a fost supus unor eforturi fizice și psihice crescute, alături de riscul mare de îmbolnăvire, astfel încât cazurile de burn-out și alte tulburări psihiatrice au crescut în rândul profesioniștilor din sectorul medical (269).

Un aspect remarcabil și care a relevat capacitatea de adaptare rapidă la situații de urgență a cercetării științifice medicale fost dezvoltarea rapidă și darea în folosință a vaccinurilor anti COVID-19, care au influențat favorabil în mare măsură gravitatea formelor clinice și prognosticul bolii. Tot în acest sens se remarcă evoluția rapidă și din ce în ce mai adecvată a protocoalelor de management, inclusiv terapeutic (etiologic și patogenetic), pentru infecția cu SARS-CoV-2 (270-273).

Modificările radicale impuse de politicile de izolare, distanțare socială au dus și la dezvoltarea unor abordări diferite a procesului muncii. Astfel s-a dezvoltat accelerat telemunca, inclusiv telemedicina, tehnologiile digitale au cunoscut un mare progres, chiar și învățământul online a dominat o perioadă de timp și în anumite zone din lume procesul educațional.

În acest context complex, determinat de apariția infecției cu SARS-CoV-2, cu evoluție rapidă de tip pandemic, cercetarea științifică în domeniu a înregistrat provocări majore. Studiile au fost îndreptate preponderent spre cercetări asupra aspectelor epidemiologice, patogenice și clinice ale virusului SARS-CoV-2; un aspect extrem de important a fost identificarea unor

metode de diagnostic rapid și sigur al infecției; descoperirea unor tratamente etiologice și patogenice eficiente și sigure pentru pacienți. Dezvoltarea unor vaccinuri eficiente s-a realizat într-un timp record, de aproximativ 1 an față de perioadele uzuale de 10-15 ani, alături de aspectul inovator al tipului de vaccin tip ARNm (272,273).

Un aspect extrem de important ce trebuie menționat este cel reprezentat de provocările și dilemele etice, nu puține, care au însoțit atât evoluția pandemiei cât și cercetările medicale. Numeroase aspecte au suscitat numeroase dezbateri, dintre care s-au remarcat cele referitoare la măsurile de restricționare a libertății, testarea rapidă pe scară largă a tratamentelor și vaccinurilor în contextul unei urgențe globale precum și accesul echitabil la tratamente și vaccinuri în diferitele țări ale lumii și la diferite categorii de pacienți (274,275).

Pandemia de COVID-19 a avut profunde consecințe și asupra economiei țărilor, prin scăderea marcată a activității în numeroase sectoare economice, cu dificultăți financiare și necesitatea alocării de fonduri suplimentare pentru sprijinirea acestora. Totodată au fost necesare alocări urgente de resurse financiare pentru sprijinirea instituțiilor sanitare implicate în îngrijirea pacienților cu COVID-19, achiziția de echipamente medicale și de protecție și asigurarea achiziției de vaccinuri (259,265,276).

Astfel putem afirma faptul că pandemia de COVID-19 a produs la nivel global schimbări importante sociale, economice, politice, a constatat vulnerabilități ale sistemelor de sănătate din diferite zone ale lumii, a evidențiat nevoia și importanța investițiilor în sistemele de sănătate și a determinat un ritm extrem de rapid al cercetării științifice medicale.

În acest context, de impact major al pandemiei de COVID-19 asupra sănătății populației și asupra sistemelor de sănătate, în același timp cu implicarea directă, în calitate de medic infecționist și de șef de secție, în activitatea de management al pacienților cu COVID-19 internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Brașov și în alte spitale zonale, alături de continuarea neîntreruptă a activității didactice cu studenții de la Facultatea de Medicină din cadrul Universității Transilvania din Brașov (cursuri, stagii clinice – desfășurate on-line la începutul pandemiei, ulterior in-site; coordonare de lucrări de licență și disertație) am continuat și activitatea de cercetare științifică orientată spre diferite aspecte legate de pandemia de COVID-19, concretizată în publicarea de articole științifice în diferite reviste internaționale și naționale, precum și prezentări la diferite manifestări științifice.

1.2.1. COVID-19 la pacienții pediatrici

Infecția cu SARS-CoV-2 a afectat pe tot globul atât adulții cât și copiii. De-a lungul evoluției pandemiei și ulterior acesteia s-au conturat unele particularități legate de managementul COVID-19 la copii. Astfel s-a constatat că majoritatea copiilor au prezentat forme clinice ușoare de boală și asimptomatice, spre deosebire de adulți, la care riscul de forme grave de boală a fost mai crescut, în special la persoanele vârstnice sau/și cu comorbidități (277-280).

O altă particularitate evolutivă a COVID-19 la copii a fost reprezentată de apariția unei complicații rare dar severe și anume sindromul inflamator multisistemic (MIS-C), care a necesitat spitalizarea copiilor și intervenții terapeutice energice (281-284).

Rata mortalității asociate cu COVID-19 a fost mult mai mică la copii față de adulți, asociată cu anumiți factori de risc (vârsta mică, comorbidități prezente) (285,286).

O altă particularitate a managementului COVID-19 la copii a fost absența o buna perioadă de timp a unei terapii etiologice aplicabilă la copii, astfel încât tratamentele aplicate constant au fost în special patogenice și simptomatice.

În acest context am fost interesată de impactul COVID-19 asupra pacienților pediatrici și am participat la efectuarea de studii de cercetare în acest sens, concretizate în articole publicate în reviste de specialitate de renume.

COVID-19 Positive Cases in a Pediatric Surgery Department from Romania: Case Series from 2 Years of Pandemics,

Florin Filip, Ramona Avramia, Monica Terteliu-Baitan, **Maria-Elena Cocuz**, Roxana Filip,
Medicine, 102(48):p e36235, December 01, 2023.

DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036235> . (287)

Introducere:

Pandemia de COVID-19 a avut un efect dramatic asupra sistemelor naționale de sănătate din întreaga lume în ceea ce a constat spitalizările pacienților, disponibilitatea personalului și managementul clinic (288,289). Copiii au avut un risc similar ca adulții de a fi infectați cu virusul SARS-CoV-2, dar la început erau asimptomatici sau au dezvoltat forme mai ușoare ale bolii COVID-19 a focarului. Majoritatea cazurilor pediatrice au prezentat simptome respiratorii sau nespecifice (290-293), mai rar simptome gastrointestinale (uneori mimând boli chirurgicale acute) și complicații trombotice (294-297). S-a estimat că mai puțin de 20% dintre cazurile pediatrice au fost severe. Rata generală a mortalității la copii a fost inițial calculată a fi de 2,3% de către Centrul chinez pentru controlul și prevenirea bolilor (290, 298-300), crescând la 50% în cazurile severe de COVID-19.

Mai multe rapoarte au estimat impactul pandemiei de COVID-19 asupra activității chirurgicale pediatrice obișnuite, inclusiv cazuri de urgență, cum ar fi, dar fără a se limita la, apendicita acută (301-304). A existat o percepție generală că în contextul pandemiei de COVID-19 s-au întârziat prezentările pentru cazurile chirurgicale la copii sau a fost constatată o incidență crescută a cazurilor chirurgicale complicate (305,306). Pentru a rezolva aceste probleme, Colegiul American de Chirurgie (American College of Surgeons) a publicat ghiduri care afirmă că toate procedurile electiv ar trebui amânate sau efectuate într-un centru de chirurgie ambulatorie, dacă este fezabil (307). S-a recomandat ca intervențiile chirurgicale să fie efectuate în cazurile în care întârzierea acestora poate cauza prejudicii pacienților, poate crește durata șederii în spital sau poate determina readmisia acestora. Singurele excepții au fost considerate majoritatea procedurilor chirurgicale oncologice și de urgență (308,309).

Articolul prezintă caracteristicile și managementul pacienților pediatrici chirurgicali COVID-19 pozitivi într-o Secție de Chirurgie Pediatrică situată în județul Suceava, Nord-Estul României. Această experiență ar permite adaptarea corespunzătoare la orice provocări viitoare ridicate de situații similare cu pandemia COVID-19.

Material și metodă:

Am efectuat un studiu retrospectiv al copiilor COVID-19 pozitivi internați în departamentul nostru între 1 aprilie 2020 și 31 martie 2022. A fost obținut acordul Comitetului de etică al spitalului și pacienții au fost deidentificați. Toți pacienții au fost testați pentru infecția cu SARS-CoV-2 la internare folosind fie RT-PCR, fie testarea rapidă a antigenului, conform protocolului național COVID-19 în vigoare la acel moment. Toate datele studiului au fost obținute din bazele de date administrative existente ale spitalelor sau din fișele medicale electronice de către autorul principal. Conform politicii spitalului, doar cazurile chirurgicale pediatrie de urgență pacienții COVID-19 pozitivi au fost selectate pentru operație. Toți pacienții au fost internați inițial într-o zonă chirurgicală tampon, în așteptarea ca rezultatul testelor PCR să devină disponibil. Pentru pacienții cu rezultate pozitive pentru infecția cu SARS-CoV-2 care au necesitat tratament chirurgical, intervenția chirurgicală a fost efectuată într-o sală de operație desemnată COVID-19. După operație, pacienții care au fost testați pozitiv pentru infecția cu SARS-CoV-2 au fost transferați într-o zonă specială din spital unde s-au folosit măsurile standard de izolare. Pacienții au fost trimiși acasă în izolare, de îndată ce au îndeplinit criteriile standard de externare, pentru a minimiza șederea lor în spital. (Fig. 6). Severitatea bolii a fost clasificată în 3 grupe, conform datelor din literatură: (1) Ușoară – nu a necesitat oxigen suplimentar, inotropi sau internare la PICU; (2) Moderat – a necesitat oxigen suplimentar prin canulă nazală sau mască facială și poate fi necesar internarea la PICU, dar nu a avut nevoie de intubare sau suport inotrop; (3) Sever – ventilație mecanică necesară sau suport inotrop în PICU.

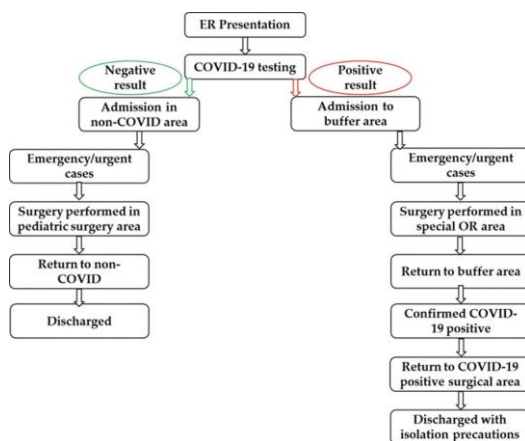


Fig. 6 – Diagrama fluxului de lucru pentru pacienții din chirurgie pediatrică. (287)

Rezultate:

Între 1 aprilie 2020 și 31 martie 2022, un număr de 1.598 de copii au fost internați în secția noastră. Acest număr a reprezentat o scădere semnificativă față de un interval de timp similar cu 2 ani înainte (1 aprilie 2018 – 31 martie 2020), cu 2.334 de pacienți externați (o scădere de 31,54%). Dintre acești pacienți un număr de 18 (1,13%) care au fost operați au fost testați pozitiv pentru infecția cu SARS-CoV-2. Studiul a fost efectuat pe 14 pacienți, ceilalți 4 fiind incluși într-un articol anterior. Principalele date referitoare la restul de 14 pacienți sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1 - Date clinice și de laborator pentru cei 14 pacienți COVID-19 pozitivi. (287)

No.	Age (yr + mo)	Sex	Diagnosis	COVID-19 status	WBC at admission	Surgical procedure	Clinical course	Follow-up
1.	12 + 7	M	Displaced fracture of the distal left forearm	Mild	Total WBC = 10.00×10^9 Neu = 1.50×10^9 (15.0%) Lym = 1.70×10^9 (17.0%) Mo = 6.80×10^9 (68.0%) (neutropenia)	ORIF with 2 TENS	No complications, no O ₂ requirements, 3-d admission	Discharged home* with isolation precautions/treatment† for 12 d
2.	17 + 8	F	Facial thermal burn (2nd degree, 1% Body Surface Area – BSA)	Mild	Total WBC = 7.9×10^9 Neu = 7.52×10^9 (75.2%) Lym = 0.38×10^9 (3.8%) (leucopenia)	Local debridement, burn area dressing	Diagnosed with rapid Ag test No complications, no O ₂ requirements, 1-d admission, ophthalmology and ENT consult to rule out complications	Discharged home with isolation precautions/treatment for 14 d
3.	10 + 2	F	Fracture of the right radial neck 5/9 ORIF. Elbow stiffness, local cellulitis	Mild	Total WBC = 6.00×10^9 Neu = 2.2×10^9 (36.7%) Lym = 2.3×10^9 (38.3%) Mo = 1.5×10^9 (25.0%) (neutropenia)	Removal of a 2.5 mm titanium elastic nail (TEN), right radius	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
4.	9 + 2	M	Displaced fracture of the left radial neck, 4th degree	Mild	Total WBC = 6.0×10^9 Neu = 4.68×10^9 (78.0%) Lym = 1.32×10^9 (22.0%) Mo = 0.70×10^9 (11.7%) (neutropenia)	ORIF with 1 TEN left radial neck	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
5.	12 + 6	M	Displaced fracture of the middle 1/3rd left forearm	Mild	Total WBC = 6.0×10^9 Neu = 4.68×10^9 (78.0%) Lym = 1.32×10^9 (22.0%) Mo = 0.70×10^9 (11.7%) (neutropenia)	ORIF with 2 TENS	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
6.	10 + 2	M	Left forearm cellulitis following ORIF for forearm fracture	Mild	Total WBC = 6.00×10^9 Neu = 2.10×10^9 (35.0%) Lym = 3.90×10^9 (65.0%)	Removal of 2 TENS left forearm, local debridement	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
7.	1 + 1	M	Undescended left testis. Left testicular torsion	Mild	Total WBC = 11.20×10^9 Neu = 1.80×10^9 (16.1%) Lym = 9.40×10^9 (83.9%) (neutropenia, lymphocytosis)	Left orchiopexy	No complications, no O ₂ requirements, 4-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 10 d
8.	18	M	Liver laceration. Hemoperitoneum. Multiple rib fractures	Mild	Total WBC = 10.40×10^9 Neu = 2.50×10^9 (24.0%) Lym = 7.90×10^9 (76.0%) Mo = 0.0×10^9 (0.0%) (neutropenia, monocytosis)	Conservative treatment, i.e. hydration, bed rest, pain control, hemostatic	One (1) d ICU admission for vital signs monitoring No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
9.	8 + 5	M	Left thumb accidental trauma with disruption of the flexor muscles	Mild	Total WBC = 1.3×10^9 Neu = 0.32×10^9 (24.6%) Lym = 0.98×10^9 (75.4%)	Flexor tendons suture, local debridement, casting	No complications, no O ₂ requirements, 4-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 10 d
10.	9 + 9	M	Left axillary abscess. Cellulitis	Mild	Total WBC = 6.7×10^9 Neu = 8×10^9 (80%) Lym = 1.87×10^9 (27.9%) (neutropenia and lymphopenia)	I & D, debridement, dressing	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
11.	13 + 1	F	Displaced fracture, right clavicle	Mild	Total WBC = 5.01×10^9 Neu = 0.35×10^9 (7.0%) Lym = 1.17×10^9 (23.2%) (lymphopenia)	ORIF (plate and screws)	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
12.	17 + 5	M	Pilonidal abscess	Mild	Total WBC = 16.91×10^9 Neu = 19.48×10^9 (115.2%) Lym = 2.80×10^9 (16.6%) (lymphopenia)	I & D, debridement, dressing	No complications, no O ₂ requirements, 5-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 9 d
13.	1 + 7	M	Symptomatic bilateral inguinal hernia	Mild	Total WBC = 11.79×10^9 Neu = 1.00×10^9 (8.5%) Lym = 6.10×10^9 (51.8%) Mo = 4.69×10^9 (39.7%) (neutropenia, lymphocytosis)	Inguinal hernia repair, bilateral	No complications, no O ₂ requirements, 2-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 12 d
14.	1	M	Perianal abscess	Mild	Total WBC = 16.27×10^9 Neu = 2.50×10^9 (15.4%) Lym = 13.77×10^9 (84.6%) Mo = 1.2×10^9 (7.4%) (neutropenia, lymphocytosis, and monocytosis)	I & D, debridement, dressing	No complications, no O ₂ requirements, 5-d admission	Discharged home with isolation precautions/treatment for 9 d

F = female, I & D = incision and drainage, Lym = lymphocyte count, M = male, Mo = monocyte count, Neu = neutrophil count, ORIF = open reduction & internal fixation, WBC = white blood cell count.

*Discharged home if proper isolation criteria met.

†Treatment generally included antibiotics and tetanus for 10 d.

Cele mai multe cazuri au fost reprezentate de fracturi ale membrelor – 4 (24,57% din numărul total) cazuri, urmate de abcese ale țesuturilor moi cu celulită – 3 pacienți (21, 42% din totalul cazuri) și alte afecțiuni chirurgicale frecvente la copii (traume, hernie inghinală, torsiune testiculară, arsuri și îndepărtarea implanturilor metalice care generează celulită locală). Nu au existat copii cu afecțiuni chirurgicale cardio-toracice, acești pacienți fiind operați în centre specializate.

Toți pacienții au fost clasificați ca având forme ușoare de boală COVID-19, așa cum sa menționat mai sus. Nu au fost înregistrate complicații în timpul spitalizării lor.

Concluzii:

Incidența pacienților chirurgicali pozitivi pentru SARS-CoV-2 a fost mică (aproximativ 1%) în rândul copiilor care au fost internați în Departamentul de Chirurgie Pediatrică în timpul pandemiei de COVID-19. Au fost doar cazuri ușoare de COVID-19 și nu au fost înregistrate complicații semnificative. Cu toate acestea, provocarea ridicată de COVID-19 asupra sistemului de sănătate a influențat și furnizarea de îngrijiri chirurgicale pediatrice în ceea ce privește anularea procedurilor electivă la începutul pandemiei. Ajustările corespunzătoare au inclus pregătirea adecvată a forței de muncă existente, menținerea în siguranță a pacienților și a personalului medical și maximizarea utilizării resurselor spitalului. O lecție pe care noi și alții am învățat-o este că autoritățile de sănătate publică au nevoie de o strategie cuprinzătoare pentru a evita creșterea morbidității în timpul unei pandemii.

Clinical Management and Complications of Acute Appendicitis in 3 Children with SARS-CoV-2 Infection: Case Report,

Florin Filip, Monica Terteliu-Baitan, Ramona Avramia, Roxana Filip, **Maria-Elena Cocuz**, *Medicine (Baltimore)*, 2024 Oct 25; 103(43):e40105.

doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040105> (310)

Introducere:

Impactul pandemiei de COVID-19 asupra sistemelor de sănătate din întreaga lume, inclusiv asupra celor chirurgicale, a fost prezentat pe larg în literatura de specialitate (311-314). În comparație cu populația adultă, copiii au avut o incidență mai mică a formelor severe, posibil datorită unei exprimări mai scăzute a receptorilor enzimei de conversie a angiotensinei-2 (ACE-2) la nivelul epiteliului nazal și ulterior mai puține site-uri de legare virală (315,316). Copiii cu manifestări severe au prezentat afectare gastrointestinală (durere, vărsături sau diaree), mimând abdomenul acut (inclusiv apendicita acută) în multe cazuri (317-319). Asocierea dintre COVID-19 și apendicita acută la copii a fost dezbătută în mare măsură, deoarece simptomele gastrointestinale în infecția cu SARS-CoV-2 pot acoperi sau imita apendicita (320-322). Unele cercetări au evidențiat o posibilă implicare a infecției cu SARS-CoV-2 în etiologia apendicitei acute, explicată prin numărul mare de receptori ACE-2 din ileonul terminal. S-a postulat ideea conform căreia că ileita terminală și/sau hiperplazia limfoidă asociată cu COVID-19 ar putea reprezenta punctul de plecare pentru apendicita acută (323,324).

Multe studii au subliniat faptul că pandemia de COVID-19 a limitat accesul la îngrijire specializată în multe domenii, în special în țările cu venituri mici sau medii. Drept consecință diagnosticul și tratamentul definitiv al apendicitei acute în populația pediatrică posibil să fi fost întârziat (325,326). Unele studiile efectuate în fazele incipiente ale pandemiei de COVID-19 (327-329) dar nu toate (340, 341) au sugerat că prezentarea întârziată la spital a copiilor cu apendicită acută a fost responsabilă pentru o incidență mai mare a cazurilor complicate. Ca urmare, managementul clinic al cazurilor de apendicită acută la copii a trebuit să fie adaptat la noile condiții epidemiologice pentru a determina un rezultat optim (342,343). Odată cu trecerea timpului numărul de infecții cu SARS-CoV-2 a scăzut semnificativ la începutul anului 2022 dar au fost încă înregistrate cazuri sporadice (344). Experiența dobândită în timpul pandemiei de COVID-19 a fost de mare ajutor în astfel de cazuri.

Se prezintă experiența serviciului de Chirurgie Pediatrică din cadrul Spitalului Clinic de Urgență Suceava cu 3 cazuri de apendicită acută la pacienți pozitivi cu SARS-CoV-2, care au fost tratați în secția respectivă după ce pandemia de COVID-19 a fost declarată încetată de autoritățile sanitare. Două dintre ele au dezvoltat complicații semnificative (un abces peritoneal care a necesitat intervenție chirurgicală și, respectiv, o fistulă care s-a vindecat cu tratament conservator); al treilea pacient a avut un curs necomplicat. S-a oferit management clinic adecvat în zona pediatrică COVID-19 a spitalului. Rezultatul a fost favorabil în toate cele 3 cazuri.

Material și metodă:

Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și aprobat de Comitetul

de Etică al Spitalului Județean de Urgență Suceava.

Au fost analizate evidențele spitalicești ale copiilor tratați în secția de Chirurgie Pediatrică între 01 aprilie 2022 și 31 martie 2023. Numărul total de pacienți a fost de 984, dintre care 6 (0,6%) pacienți au fost COVID-19-pozitivi și 197 (20,02%) pacienții au fost diagnosticați cu apendicită acută (AA). Doar 3 pacienți (1,52%) grupul AA au fost testați pozitiv pentru infecția cu SARS-CoV-2.

Screening-ul pentru infecția cu SARS-CoV-2 a fost efectuat la internare prin testare rapidă antigen, conform protocolului COVID-19 utilizat în spital. Datele de laborator, studiile cu ultrasunete (US) și rezultatele patologice postoperatorii obținute la acești pacienți au fost incluse în articol.

Tabelul 2 rezumă principalele constatări clinice, de laborator și operatorii obținute de la cei 3 pacienți. Este de menționat că toți cei 3 pacienți erau alb-caucazieni și locuiau în zonele rurale. Niciunul dintre ei nu a avut un istoric medical semnificativ înainte de acest episod de apendicită acută.

Tabel 2 - Principalele caracteristici ale pacienților pozitivi la COVID-19 (310)

No	Gender	Age (years)	History	Admission PE	US Imaging at admission	Operative findings	SARS-CoV-2 Status	Outcome
1	F	14	1-day history of nausea, RLQ pain, myalgia, and fever (37.4°C)	Fever, RLQ pain, stable vitals (BP, HR, RR, and SpO ₂)	11-mm diameter hypoechoic tubular structure located in the RLQ; free 5-mm width peritoneal fluid between the ileal segments	Acute phlegmonous appendicitis	Positive rapid antigen test	Had 2 febrile episodes after surgery; - no Chest Xray findings; - discharged on POD #5 with no complications
2	M	7	4-day history of fever (38°C); 3-day history of RLQ pain, nausea, and vomiting	RLQ pain, stable vitals	8-mm dilated, painful tubular structure in the RLQ; 13/8 mm lymphadenopathy, no free peritoneal fluid	Acute gangrenous perforated appendicitis	Positive rapid antigen test	Developed cecal fistula on POD #4; - resumed regular bowel movements on POD #7; - discharged on POD #17 with closed cecal fistula
3	F	16	7-day history of intermittent fever, abdominal/RLQ pain, nausea, and vomiting	RLQ pain, nausea and vomiting, stable vitals	Dilated bowel loops; free peritoneal fluid in moderate amounts between the intestinal loops	Acute gangrenous perforated appendicitis, multiple adhesions, peritonitis	Positive rapid antigen test	Developed 2 intraperitoneal abscesses after appendectomy; required laparoscopy for drainage; discharged on POD #12

Rezultate:

Principalele caracteristici ale pacienților COVID-19 pozitivi.

Examenle anatomo-patologice au diagnosticul de apendicită acută în toate cele 3 cazuri. La pacientul #1 modificările patologice au constat într-un infiltrat inflamator polimorf discret al mucoasei: edem, congestie și hemoragie focală a peretelui apendicular. La pacientul #2 a existat un infiltrat inflamator abundent cu abcese locale la nivelul mucoasei; peretele apendicular a prezentat edem, congestie și hemoragie, precum și tromboze vasculare diseminate recente. Au fost observate și zone focale ale perforației peretelui apendicular. La pacientul #3, a existat un infiltrat inflamator marcat al mucoasei și congestie a peretelui apendicular. Au existat, de asemenea, zone multiple de perforare a peretelui apendicular.

Discuții:

Lucrarea noastră prezintă 3 cazuri de apendicită acută (AA) la copii cu COVID-19 care au

fost tratați în secția de Chirurgie Pediatrică în faza târzie a pandemiei (01 aprilie 2021 – 31 martie 2022). Cursul clinic a fost similar cu pacienții cu AA fără SARS-CoV-2 asociat în ceea ce privește prezentarea la spital, tabloul clinic, datele de laborator, tratamentul și cursul postoperator. De asemenea, managementul clinic a fost similar cu cel care a fost implementat anterior pentru pacienții cu COVID-19.

Există date limitate în literatură cu privire la impactul COVID-19 asupra copiilor cu AA din România. Costea et al (345) au publicat în 2020 primul caz documentat al unui copil COVID-19 pozitiv cu apendicită acută complicată diagnosticat în România. Bălănescu și colab. au realizat un studiu retrospectiv al cazurilor de AA tratate într-un spital terțiar de pediatrie din România în perioada ianuarie 2021 – iulie 2022; studiul lor a avut ca scop identificarea predictorilor clinici de laborator ai apendicitei complicate, cum ar fi raportul neutrofil-la-limfocite și raportul trombocite-la-limfocite. Nu au fost incluse date referitoare la modificările caracteristicilor clinice sau epidemiologice ale AA la copii în timpul pandemiei SARS-CoV-2 (346). Miron și colab. au studiat impactul COVID-19 asupra prezentărilor de urgență și internărilor în spital într-un alt centru terțiar de pediatrie din România în primele 6 săptămâni de pandemie (martie-august 2020) comparativ cu același interval din 2019 (347). Ei au descoperit că numărul urgențelor pediatrice a scăzut de 2,8 ori, dar proporția urgențelor majore a crescut semnificativ ($P < .001$). Numărul de internări a scăzut și el de 3,3 ori în 2020, comparativ cu 2019, dar riscul de internare pentru infecții ale tractului respirator și insuficiență respiratorie a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,3 ori. Nu au fost făcute observații speciale în ceea ce privește urgențele gastro-intestinale, inclusiv cazurile de AA. Astfel, din cunoștințele noastre, nu există raportări anterioare de cazuri de AA la copii COVID-19 pozitivi din România, cu excepția experienței prezentate de departamentul nostru.

Concluzii:

Managementul clinic la cei 3 pacienți cu apendicită acută și COVID-19 s-a bazat pe protocoale COVID-19 deja utilizate în spital din 2020. Deși incidența infecției cu SARS-CoV-2 a scăzut semnificativ după aprilie 2022, cazuri sporadice au fost încă înregistrate. Un management adecvat, bazat pe experiența dobândită în timpul pandemiei de COVID-19, este de mare ajutor în tratarea unor astfel de cazuri.

Treatment with Remdesivir of Children with SARS-CoV-2 Infection: Experience from a Clinical Hospital in Romania,

Maria-Elena Cocuz, Iuliu Gabriel Cocuz, Ligia Rodina, Elena Tataranu, Olga Adriana Caliman-Sturdza, Florin Filip,

Life (Basel), 2024 Mar 20; 14(3):410. doi: <https://doi.org/10.3390/life14030410> (338)

Introducere:

Pandemia de coronavirus 2019 (COVID-19) a reprezentat o provocare serioasă pentru sistemele de sănătate din întreaga lume. Alegerea terapiei adecvate pentru copii a fost o problemă semnificativă în timpul pandemiei. Puține studii clinice au examinat terapia

medicamentoasă pentru copiii și adolescenții cu infecție cu SARS-CoV-2; numărul limitat de studii disponibile a inclus în general pacienți adulți (339-343).

Remdesivir, un analog nucleotid care inhibă ARN polimeraza virală, prezintă activitate in vitro și in vivo împotriva SARS-CoV-2 (344,345,346). Mecanismul de acțiune al remdesivirului funcționează prin inhibarea replicării virale prin terminarea prematură a transcripției ARN după legarea la o polimerază dependentă de ARN viral (346,347). Efectul antiviral al remdesivirului asupra unor ARN a fost demonstrat prin studii efectuate înainte de pandemia SARS-CoV-2. În plus, studiile clinice au evidențiat utilitatea și siguranța utilizării remdesivirului în diverse contexte, inclusiv în infecția cu virusul Ebola (24,25). A arătat beneficii clare în cazurile pediatrice moderate până la severe de COVID-19 (348). Utilizarea remdesivirului a fost aprobată la copii și adolescenți de US Food and Drug Administration pentru pacienții adolescenți (≥ 12 ani) și de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) (349,350). Criteriile de aplicare a tratamentului cu remdesivir sunt greutatea de cel puțin 40 kg și vârsta de cel puțin 12 ani, debutul bolii cu maximum 7 zile în urmă, lipsa nevoii de oxigen suplimentar și prezența factorilor de risc pentru evoluția severă a bolii (351). În majoritatea cazurilor, tratamentul cu remdesivir a fost evaluat în studii clinice randomizate cu adulți. Experiența privind siguranța și eficacitatea utilizării remdesivirului la copii și adolescenți este limitată (352). În acest articol se prezintă experiența noastră cu utilizarea Remdesivirului la 14 copii și adolescenți internați cu infecție SARS-CoV-2 între 1 ianuarie 2022 și 30 septembrie 2023. Remdesivir a fost prescris conform protocolului medical național în uz la momentul internării.

Material și metodă:

Am efectuat un studiu retrospectiv al copiilor COVID-19 pozitivi internați în Secția de Boli Infecțioase Pediatrie a Spitalului Clinic de Pneumologie și Boli Infecțioase din Brașov, România, în perioada 1 ianuarie 2022 – 30 septembrie 2023 și care au primit Remdesivir în timpul spitalizării. Consimțământul informat pentru tratament, partajarea datelor și publicare au fost obținute la admitere în toate cazurile de la tutorii legali. Pacienții au fost deidentificați, iar datele studiului au fost extrase din bazele de date administrative existente ale spitalelor sau din fișele medicale electronice de către autorul principal. Toți pacienții au fost testați pentru infecția cu SARS-CoV-2 la internare, folosind fie RT-PCR, fie testarea rapidă a antigenului. Severitatea sau forma clinică a COVID-19 a fost stabilită conform protocoalelor standard utilizate la momentul internării pacientului (353,354):

- Formă ușoară: simptome generale sau ale căilor respiratorii superioare, fără manifestări evocatoare de pneumonie, fără afectare pulmonară;
- Formă medie: pacienți cu pneumonie confirmată imagistic, dar fără hipoxemie (fără insuficiență respiratorie înainte de boala actuală);
- Formă severă: detresă respiratorie cu saturație de oxigen sub 94% în aerul atmosferic și anomalii imagistice care sugerează leziuni pulmonare;
- Formă critică: pacienți cu insuficiență respiratorie severă care necesită suport ventilator, șoc septic sau disfuncție multiplă de organe.

Dozele de remdesivir au fost administrate conform recomandărilor EMA: 5 mg/kg în prima zi și 2,5 mg/kg în zilele următoare (355).

Rezultate:

Am identificat 246 de copii cu COVID-19 care au fost internați în secția noastră între 1 ianuarie 2022 și 30 septembrie 2023, dintre care 14 (5,69%), reprezentând grupul nostru de studiu, au primit remdesivir (Tabelul 3).

Datele epidemiologice, clinice, de laborator și terapeutice sunt prezentate în tabelele 3,4,5,6.

Tabel 3-6 – 1. Distribuția pe gen și grupă de vârstă a pacienților pediatrici diagnosticați și internați cu COVID-19, 2. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale pacienților pediatrici diagnosticați și internați cu COVID-19, 3. Caracteristicile clinice ale pacienților pediatrici diagnosticați și internați cu COVID-19, 4. Datele de laborator și terapeutice ale pacienților pediatrici diagnosticați și internați cu COVID-19 (338)

Table 1. Distribution by gender and age group of pediatric patients diagnosed and admitted with COVID-19.

	Gender		Treatment with Remdesivir n (%)
	Male n (%)	Female n (%)	
Infants and newborns	66 (44.59%)	82 (55.41%)	8 (5.41%)
Children aged 1–17.9 years old	70 (71.43%)	28 (28.57%)	6 (6.12%)
Total	136 (55.28%)	110 (44.72%)	14 (5.69%)

Table 2. Epidemiological and clinical characteristics of pediatric patients diagnosed and admitted with COVID-19.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Age (Year, Month)	5 M	4 M	2 M	1 Y 1 M	1 Y 2 M	3 M	2 Y	15 Y	1 Y	4 Y	5 M	1 Y 10 M	2 M	5 M
Gender	M	M	M	F	F	F	M	M	M	M	M	F	M	F
Onset: Admission Interval (days)	1	Same day	Same day	1	Same day	1	2	Same day	2	Same day	1	3	1	1
PPH	Recurrent wheezing	-	Enterococcus spp. infection	-	Congenital ichthyosis	-	Acute angina Urinary infection	-	Bronchiolitis Pneumonia	-	-	Mononucleosis with hepatitis	Congenital heart malformation	-
Fever	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cough	X	X	X	X	X	-	X	-	X	-	-	X	-	-
Dyspnea	X	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X
Nasal obstruction	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-
Vomiting	-	-	-	-	-	X	X	-	X	-	-	-	-	-
Diarrhea	-	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-	-
O ₂ administration	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X
Other	-	-	-	-	-	-	-	Syncope	-	Convulsion Headache	-	-	-	-

Legend: M—month, Y—year, PPH—Personal Pathological History, M—male, F—female, X—present, “-”—absent.

Table 3. Clinical characteristics of pediatric patients diagnosed and admitted with COVID-19.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Clinical form of COVID-19														
Mild								X						
Medium		X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Severe	X													X
Associated diseases														
Pneumonia	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Bronchiolitis	X													
Laryngitis		X		X								X		X
Others			Conjunctivitis Allergo-dermitis			Anemia	Anemia							
Admitted to ICU														
	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
SARS-CoV-2 Infection Confirmation														
RT-PCR	X		X											X
Rapid Antigen Test		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Legend: ICU—Intensive Care Unit. X—present, “NO”—Not admitted to ICU.

Table 4. Laboratory data and therapeutic data of pediatric patients diagnosed and admitted with COVID-19.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Leucocytes	N	N	N	N	N	D	N	N	N	N	N	N	D	N
Lymphocytes	N	N	N	N	D	D	D	D	N	D	D	N	D	D
CRP	N	D	N	N/A	N/A	N	N	N	I	N	N	N/A	N	N
ALT (TGP) at admission	N	I	N	N/A	N/A	N	N	N	N	N	N	I	N	N
Serum creatinine	N	N	N	N/A	N/A	N	N	N	N/A	N	N	N	N	N
Onset: Administration of Remdesivir interval (Days)	6	1	Same day	1	1	2	3	Same day	3	Same day	2	5	1	2
No of days of Remdesivir administration	7	5	2	1	5	5	5	3	4	5	5	4	5	5
Corticotherapy	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Antibiotics	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Legend: CRP—C Reactive Protein, N—Normal Value, I—increased value, D—decreased value, N/A—not assessed.

La doi pacienți au fost diagnosticate coinfecții bacteriene prin RT-PCR din secrețiile respiratorii: două cazuri de infecție cu *Streptococcus pneumoniae*, asociată cu *Haemophilus influenzae* într-un caz.

Tratamentul cu remdesivir a fost inițiat la debutul spitalizării la 3/14 (21,43%) pacienți și după 1-6 zile la restul de 11/14 (78,57%). Durata tratamentului cu remdesivir a variat, de la 1 zi la un pacient care a necesitat transfer la PICU a doua zi după internare până la 7 zile la un pacient care a prezentat o formă clinică severă de COVID-19, cu pneumonie asociată, bronșiolită și coinfecție cu *Streptococcus pneumoniae*. Remdesivir a fost administrat la majoritatea pacienților (8/14, 57,14%) timp de cinci zile.

Pacienții au primit alte terapii simultane. Terapia parenterală cu corticosteroizi a fost administrată la 12/14 (85,71%) pacienți, iar la 12/14 au fost administrate și antibiotice. Remdesivir, cortizon și terapie asociată cu antibiotice au fost aplicate la 10/14 (71,42%) pacienți.

Evoluția clinică a pacienților tratați cu remdesivir a fost favorabilă la 12/14 (85,71%) pacienți, cu externare într-o stare îmbunătățită după perioade variabile de spitalizare (Tabelul 7).

Tabel 7 - Datele evolutive ale pacienților pediatrici diagnosticați și internați cu COVID-19 (338)

Table 5. Evolutive data of pediatric patients diagnosed and admitted with COVID-19.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Clinical evolution after Remdesivir administration														
Improvement and discharge from hospital		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
COVID-19 worsening and transfer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Worsening of the associated disease and transfer to PICU	X Bronchiolitis		X Laryngitis											
Hospitalization days														
n	12	5	2	1	8	7	8	3	14	5	5	6	9	6
ALT (TGP)—at discharge														
n	N	N	N	N/A	I	I	N	N	N	N/A	N	D	N	N
Serum creatine														
n	N	N	N	N/A	N	N	N	N	N	N/A	N	N	N	N

Legend: N—Normal Value, I—increased value, D—decreased value, N/A—not assessed, X—present.

Administrarea de oxigen a fost necesară în doar 2/14 (14,28%) cazuri: unul cu pneumonie și bronșiolită asociate și al doilea cu pneumonie și laringită asociate. Severitatea COVID-19, precum și necesitatea tratamentului asociat cu antibiotice sau cortizon, au influențat durata spitalizării. Doi pacienți au necesitat transferul la PICU: unul pentru agravarea bronșiolitei și necesarul de oxigen după 12 zile de spitalizare și celălalt după ce a prezentat o agravare rapidă a laringitei acute asociate după prima zi de spitalizare.

Concluzii:

Studiul nostru contribuie la dezvoltarea experienței medicale cu privire la utilitatea

tratamentului cu Remdesivir la pacienții pediatrici cu COVID-19. Remdesivir a contribuit la evoluția favorabilă a infecției cu SARS-CoV-2 la majoritatea pacienților și a fost sigur în ceea ce privește efectele adverse. Sunt necesare studii suplimentare pentru a susține eficiența, tolerabilitatea și siguranța remdesivirului la copii.

Clinical Outcomes and Characteristics of COVID-19 in Neonates: A Single-Center Study in Romania,

Maria-Elena Cocuz, Iuliu Gabriel Cocuz, Ligia Rodina, Roxana Filip, Florin Filip,
Life, 2024; 14(12):1650., <https://doi.org/10.3390/life14121650>. (356)

Introducere:

Pandemia de COVID-19 a determinat provocări importante la nivelul sistemelor de sănătate din întreaga lume (1,2). Copiii și adolescenții au prezentat forme mai puțin severe ale bolii decât adulții și majoritatea cazurilor au necesitat doar tratament simptomatic sau fără tratament (357-360). Există puține studii privind infecția cu SARS-CoV-2 la copiii mici, în special la nou-născuți. Majoritatea articolelor pe acest subiect includ un număr mic de cazuri sau prezintă experiențe izolate din instituții individuale. Acest articol prezintă experiența noastră cu infecția cu SARS-CoV-2 la nouă copii cu vârsta mai mică de 1 lună și analizează aspectele epidemiologice și clinice ale COVID-19 la această grupă de vârstă. Menționăm un aspect important, și anume, lipsa unei terapii etiologice aprobate pentru tratamentul (361,362) al COVID-19 la nou-născuți la momentul internării pacienților incluși în acest studiu. Astfel, studiul nostru prezintă o analiză a evoluției naturale a infecției cu SARS-CoV-2 în absența unui tratament etiologic specific, posibil influențat doar de terapiile patogenetice care vizează coinfecțiile, oferind informații pentru o mai bună monitorizare și tratare a COVID-19 la nou-născuți.

Material și metodă:

Am realizat un studiu retrospectiv asupra nou-născuților care au fost internați cu COVID-19 în secția de Boli Infecțioase Pediatrie a Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase din Brașov, România, în perioada 1 ianuarie 2022 – 31 decembrie 2023. Diagnosticul de COVID-19 a fost stabilit la internarea în spital la toți pacienții prin test antigen rapid și/sau RT-PCR, conform protocoalelor naționale pentru COVID-19 în vigoare la momentul respectiv. Consimțământul informat pentru admitere, tratament și utilizarea datelor pentru cercetarea științifică a fost obținut la admitere de la tutorii legali ai pacienților. Pentru acest studiu a fost obținut avizul Comisiei de etică a spitalului. Pacienții au fost de-identificați. Datele utilizate în acest studiu au fost extrase din fișele de observație clinică și fișele medicale electronice ale pacienților.

Severitatea formei clinice a COVID-19 a fost evaluată conform protocoalelor naționale existente de diagnostic și tratament al COVID-19 la momentul internării pacienților (364, 371):

- Forma ușoară: simptome generale și/sau ale căilor respiratorii superioare, fără manifestări evocatoare de pneumonie și fără afectare pulmonară;

- Forma medie: pacienți cu pneumonie confirmată prin imagistică dar fără hipoxemie (dacă nu a existat insuficiență respiratorie anterior bolii curente);
- Forma severă: detresă respiratorie cu saturație arterială în oxigen (SaO₂) sub 94% în aerul atmosferic și anomalii imagistice care indică leziuni pulmonare;
- Forma critică: pacienți cu insuficiență respiratorie severă care necesită suport ventilator, șoc septic și/sau disfuncție multiplă de organe.

Rezultate:

În perioada 1 ianuarie 2022 – 31 decembrie 2023, în Secția de boli infecțioase pediatrie au fost internați 278 de copii cu COVID-19, dintre care 9 (3,23%) erau nou-născuți (2 au fost internați în 2022, iar 7 în 2023). Diagnosticul de infecție cu SARS-CoV-2 a fost stabilit la internarea în spital folosind un test antigen rapid pentru șase copii, un RT-PCR pentru doi copii și ambele tipuri de teste pentru un copil.

Datele epidemiologice, clinice, de laborator, radiologice, terapeutice și evolutive sunt prezentate în tabelele 8,9,10,11.

Tabel 8-11 – 1. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale nou-născuților (1–9 zile) internați cu COVID-19, 2. Caracteristicile clinice și radiologice ale nou-născuților internați cu COVID-19, 3. Datele de laborator ale nou-născuților (1–9 zile) internați cu COVID-19, 4. Caracteristicile terapeutice și evolutive ale nou-născuților (1–9 zile) internați cu COVID-19 (356)

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics of nine newborns (1–9) admitted with COVID-19.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age athospital admission (days)	6	9	10	19	22	25	25	26	28
Gender	F	M	F	M	M	M	M	F	F
Age at the clinical onset of the disease (days)	5	9	10	19	21	23	24	26	27
Age at the moment of diagnosis—quick antigen test (QAT), RT-PCR* (days)	1	9	10	19	22	25	25	26	28
Mother positive for COVID-19?	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Type of COVID-19 diagnostic test	QAT *, RT-PCR *	QAT *	QAT *	QAT *	QAT *	RT-PCR	QAT *	QAT *	RT-PCR *
Delivery on time (T) or premature (P)	T	T	T	T	T	T	T	T	T
Natural delivery (n) or C-section (CS)	CS	N	N	N	CS	N	CS	N	N
Weight at delivery (grams)	3160	3300	3600	3670	2498	3280	2200	3460	2600
Admission to clinical ward (CW) or ICU	CW	CW	CW	CW	CW	CW	CW	CW	CW
Personal pathological history	-	-	-	-	Measles	-	-	Acute enterocolitis	-

* RT-PCR = real-time PCR; ICU = intensive care unit; QAT = quick antigen test.

Table 2. Clinical and radiological characteristics of newborns admitted with COVID-19.

Patient No.	Fever	Nasal Obstruction/Rhinorrhea	Coughing	Dyspnea	Diarrhea	Other Clinical Manifestations	Oxygen at Admission	Co-Infections	Associated Diseases	Chest X-Ray
1	X*	X	X	-*	X	-	-	-	-	Accentuation of the interstitial markings in the right pulmonary basal area
2	X	X	-	-	-	-	-	-	-	Normal
3	X	-	-	-	-	-	-	-	-	Not performed
4	X	-	-	-	-	-	-	-	-	Not performed
5	X	-	X	-	-	-	-	-	Acute conjunctivitis Anemia	Normal
6	X	X	X	X	-	-	X	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. Influenzae</i> (RT-PCR—pulmonary secretion)	Acute bronchiolitis	Normal
7	X	X	-	-	-	-	-	RSV (quick test)	Acute bronchiolitis	Diffuse and bilateral accentuation of the interstitial markings
8	X	-	X	-	X	-	-	Rotavirus (quick test from stool)	Acute enterocolitis with rotavirus Anemia	Normal
9	-	X	X	X	-	-	-	-	Acute bronchiolitis	Not performed

* "X"—present, "-"—not present.

Table 3. Laboratory data for newborns (1–9) admitted with COVID-19.

Parameter/Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Serum leucocytes at admission	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Serum lymphocytes at admission	↓	N	↓	↓	N	N	N	N	N
Monocytes at admission	↑	↑	↑	N	↑	↑	N	N	N
C-reactive protein at admission	N	N	N	N	N	N	N	↑	N
ALT (GPT) at admission	N	N	N	N	N	N	N	↑	N
LDH at admission	N	-	-	N	N	N	N	N	N
Ferritin at admission	↑	-	↑	N	↑	N	N	↑	↑
Serum creatinine at admission	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thrombocytes at admission	N	N	↑	N	↑	↑	↑	-	N

Legend: N—normal; "-"—not performed, "↓"—decreased, "↑"—increased, ALT—alanine aminotransferase; GPT—glutamate pyruvate transaminase; LDH—lactate dehydrogenase.

Table 4. Therapeutic and evolutive characteristics of newborns (1–9) admitted with COVID-19.

Parameter/Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Corticotherapy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Antibiotics	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Fever duration after admission (days)	2	1	1	2	3	1	1	2	-
Hospitalization period (days)	6	3	3	3	6	10	4	6	5
Evolution	F Discharge at personal request	F Discharge at personal request	F	F	F	F	F	F	F

Legend: F—favorable.

Manifestările clinice la internare au fost dominate de febră, tuse, obstrucție nazală, simptomatologie care sugera o infecție acută a tractului respirator de etiologie nespecifică, inclusiv infecția cu SARS-CoV-2. Această situație subliniază încă o dată necesitatea testării pentru COVID-19 pentru a realiza un diagnostic corect precoce pentru intervențiile

corespunzătoare. Diagnosticul coinfecțiilor prin intermediul diferitelor teste de laborator (RT-PCR din secrețiile respiratorii, testul rapid antigen respirator pentru virusul sincițial din secrețiile respiratorii și testul rapid antigen din scaun pentru rotavirus) a permis intervențiile terapeutice adecvate, monitorizarea riguroasă și, foarte important, izolarea pacientului în încăperi separate pentru a preveni apariția infecțiilor asociate cu asistența medicală, situație cunoscută și menționată în literatura de specialitate (362,363,364). Trei pacienți s-au prezentat cu bronșiolită acută asociată. La unul dintre copii a fost identificată o co-infecție cu virusul sincițial respirator, despre care se știe că este frecvent implicată în această afecțiune (365). Un alt pacient cu bronșiolită a fost diagnosticat cu coinfecție *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, care este foarte rar implicat în producerea de bronșiolită la copiii mici; al treilea nu a avut nicio coinfecție identificată. Această ultimă observație poate sugera implicarea directă a SARS-CoV-2 în producerea bronșiolitei, deși unele studii au arătat că infecția cu SARS-CoV-2 produce rar bronșiolită acută, a cărei evoluție nu este severă. Acest lucru este susținut și de constatarea că, în timpul pandemiei de COVID-19, a existat o scădere marcată a cazurilor de bronșiolită (366).

În conformitate cu protocoalele naționale existente pentru diagnosticarea și tratamentul COVID-19 la momentul spitalizării pacienților, formele clinice ale COVID-19 au fost interpretate ca ușoare și medii (354, 361).

Niciun pacient nu a primit tratament etiologic cu remdesivir. În perioada în care pacienții din studiul nostru au fost internați, remdesivirul nu era aprobat pentru tratamentul infecției cu SARS-CoV-2 la nou-născuți (a fost aprobat pentru utilizare la nou-născuți de FDA în februarie 2024 (377)). Pacienții din studiul nostru au fost tratați cu corticoterapie (opt dintre copii), antibiotice (patru dintre pacienți) și terapii simptomatice și de susținere (toți pacienții). De remarcat că și în absența unei terapii etiologice, evoluția bolii la nou-născuții internați cu COVID-19 a fost favorabilă în toate cazurile, inclusiv în acele cazuri cu coinfecții virale sau bacteriene, care ar fi putut produce complicații severe (368). Niciun pacient nu a necesitat intervenții de terapie intensivă.

Concluzii:

Studiul nostru contribuie la acumularea de experiență medicală cu privire la diferite aspecte ale infecției cu SARS-CoV-2 la nou-născuți în absența unui tratament etiologic. Datele noastre susțin observația că infecția cu SARS-CoV-2 la nou-născuți este o afecțiune relativ benignă, cu un prognostic bun. Pledăm pentru necesitatea efectuării de investigații pentru diagnosticarea coinfecțiilor virale sau bacteriene, care ar putea înrăutăți prognosticul, necesită intervenții terapeutice specifice și izolare pentru a preveni apariția infecțiilor asociate asistenței medicale. Studiul nostru stabilește o bază pentru studii viitoare pe un eșantion mai mare de nou-născuți la termen și prematuri cu diferite comorbidități.

1.2.2. Afectarea multisistemică în COVID-19 la adulți

Infecția cu SARS-CoV-2 poate duce la disfuncție multiorganică prin inflamație pulmonară și sistemică, inclusiv la nivelul sistemului endocrin. Glanda tiroidă poate fi afectată direct, prin

efectele citopatice ale virusului, sau indirect, prin citokine, sistemul de complement și mecanismele de coagulare. În timpul sau după infecția cu SARS-CoV-2, pot fi declanșate o boală Graves sau o tiroidită subacută, ducând la hipertiroidism; efectul virusului asupra axei hipofizare-hipotalamice ar putea provoca hipotiroidism central. Cazurile severe de boală coronavirus 2019 (COVID-19) se pot prezenta cu hipoxie, care necesită utilizarea dexametazonei. Aceasta poate scădea concentrațiile serice bazale de 3,5,3'-triiodotironină. Astfel încât funcția tiroidiană trebuie monitorizată atunci când se utilizează dexametazonă la pacienții cu COVID-19 (369).

În contextul implicării mele directe în îngrijirea medicală a pacienților cu COVID-19 în timpul pandemiei și ulterior acestea am fost interesată și de posibila afectare tiroidiană în cursul evoluției bolii.

IS SUBACUTE THYROIDITIS A COMPLICATION OF SARS-CoV-2 INFECTION?,

Ligia Rodina, **Maria-Elena Cocuz**, Victoria Bîrluțiu,

Bulletin of the Transilvania University of Brașov Series VI: Medical Sciences, Vol. 16 (65) No. 1 – 2023. <https://doi.org/10.31926/but.ms.2023.65.16.1.2>. (370)

Introducere:

Tiroidita subacută (SAT) este o afecțiune inflamatorie autolimitată a tiroidei. Cea mai frecventă etiologie a tiroiditei subacute este reprezentată de infecțiile virale (371). Această etiologie este susținută de debutul SAT după o infecție a căilor respiratorii superioare și apariția acesteia în timpul epidemiilor virale (372). Dovezile pentru infecția virală în SAT au fost legate de virusul urlian, virusuri Cocksackie, adenovirusuri, virusul Epstein-Barr, virusul rubeolic și citomegalovirusul, deși o cauză virală specifică nu este întotdeauna găsită (373,374). Se pare că SARS-CoV-2 ar trebui adăugat la lista virusurilor care cauzează SAT (375-377).

Analiza literaturii de specialitate referitoare la disfuncția tiroidiană la pacienții cu COVID-19 arată că glanda tiroidă și axa hipotalamus-hipofizo-tiroidă ar putea fi o țintă pentru SARS-CoV-2 (373,375,378). S-a descoperit că SARS-CoV-2 prezintă o afinitate mare pentru receptorii ACE2, testiculul prezentând cea mai mare concentrație a acestor receptori, urmat de tiroida (378). Interesant este că nivelul de legare în tiroidă pare să fie chiar mai mare decât cel din plămân. Acest lucru sugerează că celulele tiroidiene ar putea servi ca țintă pentru intrarea virală, oferind o posibilă explicație pentru asocierea observată între disfuncția tiroidiană și COVID-19 (379-382). Asocierea dintre COVID-19 și tiroidita subacută poate fi influențată și de furtuna de citokine, caracterizată în primul rând prin niveluri crescute de interleukină-6 (IL-6) (383). Tiroidita subacută se manifestă de obicei cu simptome precum dureri de gât, febră și tireotxicoză. Testele de laborator evidențiază adesea creșterea hormonilor tiroidieni și scăderea nivelului de TSH. Evaluarea ecografică joacă un rol important în diagnosticul și monitorizarea tiroiditei subacute, deoarece poate detecta zone hipoecogene focale sau difuze (384).

Obiectivul acestui studiu a fost de a prezenta și discuta două cazuri de tiroidită subacută, potențial legate de infecția cu SARS-CoV-2, în scopul de a crește gradul de conștientizare în rândul medicilor cu privire la importanța monitorizării funcției tiroidiene la pacienții care se

recuperează după COVID-19.

În cazurile raportate, pacientele au raportat o boală virală cu aproximativ șase săptămâni înainte, compatibilă cu COVID-19. Biologic au prezentat niveluri suprimate de TSH, niveluri crescute de tiroxină liberă și markeri inflamatori crescuți. Ecografia tiroidiană a prezentat aspecte sugestive pentru o tiroidită subacută. Ambele paciente au necesitat terapie cu corticosteroizi pentru controlul procesului inflamator, cu evoluție favorabilă.

Concluzie:

Tiroidita subacută este o complicație potențială asociată cu virusul SARS-CoV-2. Inflamația tiroidiană poate influența evoluția pe termen scurt dar și calitatea vieții pe termen lung. Înțelegând acest lucru, putem acționa în consecință pentru a îmbunătăți progresul și a minimiza efectele pe termen lung.

În cadrul aceleiași direcții de cercetare și anume infecția cu SARS-CoV-2 am mai publicat articole în reviste BDI și am coordonat numeroase lucrări de licență și de disertație, dintre care menționez:

- **Maria-Elena Cocuz.** Does the elderly patient with Covid-19 require simultaneous multidisciplinary medical services? Comunicare la al 13-lea Congres Național de Boli Infecțioase, 17-18 octombrie 2020, Cluj-Napoca
- **Maria-Elena Cocuz, Ioana Froicu, Iuliu-Gabriel Cocuz.** COVID-19 in patients with chronic kidney disease – clinical and evolutionary characteristics. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, 30 octombrie – 1 noiembrie 2021, București
- **Maria-Elena Cocuz, Ligia Rodina, Iuliu Gabriel Cocuz.** Clinical and epidemiological considerations on deaths in patient hospitalized with COVID-19 in the Clinical Hospital of Infectious Diseases Brasov during October-December 2021. Comunicare orală la Conferința Managementul Pacientului Critic MaPaCI, 5-7 iunie 2022, Târgu-Mureș
- **Maria-Elena Cocuz, Ioana-Raluca Froicu, Ligia Rodina, Iuliu-Gabriel Cocuz.** COVID-19 IN 2023 – where we are? Comunicare la Conferința Națională de Boli Infecțioase, Mai 2023, Timișoara
- **Maria-Elena Cocuz, Ligia Chelmea, Alexandra Bianca Gheorghe, Iuliu-Gabriel Cocuz.** Coinfection SARS-CoV-2 and seasonal influenza virus with happy ending. Case presentation. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, septembrie 2023, București
- **Maria-Elena Cocuz, Ioana Raluca Froicu, Elena Runceanu, Ligia Rodina, Iuliu-Gabriel Cocuz.** Gripa sezonieră post pandemia de COVID-19 în Brașov – aspecte epidemiologice și clinice. Comunicare orală la Zilele Științifice ale Institutului Național de Boli Infecțioase” Matei Balș”, septembrie 2023
- **Maria-Elena Cocuz.** Covid-19 la pacientul vârstnic – provocări actuale. Comunicare la Congresul Național de Boli Infecțioase – Bolile Infecțioase, specialitate strategică pentru sănătatea publică. Ediția a XV-a, 10-12 octombrie 2024, Eforie Nord
- **Maria-Elena Cocuz, Ligia Chelmea, Iuliu Gabriel Cocuz.** Impactul pandemiei de COVID-19 și al epidemiei actuale de rujeolă asupra spitalizărilor pentru scarlatină. Comunicare la

- Conferința Națională de Boli Infecțioase – Bolile infecțioase, o provocare continuă, 11-13 aprilie, 2024, Craiova. Publicată în Volumul de rezumate al conferinței, <https://medcongresses.eventsair.com/conferinta-de-boli-infecțioase-2024>
- Anastasia Abăitancei. Impactul asupra comunității al infecțiilor cu manifestări cutanate care evoluează în epidemii-o analiză a literaturii de specialitate din perioada 2015-2020. Lucrare de licență, 2020. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
 - Larisa-Ioana Vlădărean. Managementul COVID-19 la pacientul vârstnic – particularități. Lucrare de disertație, 2021. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
 - Geanina Bianca Socaciu. Atitudini și convingeri ale populației cu privire la infecția cu SARS-CoV-2. Lucrare de disertație, 2021. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
 - Anamaria Stancu. Particularități de management medical la copiii cu Sars-Cov2 internați în spitalele din Brașov în primul an de pandemie cu Covid-19. Lucrare de disertație, 2021. Sub coordonarea șef lucr. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
 - Maria-Teodora Nica. Modificări hematologice în covid-19 și corelații clinico-imagistice. Lucrare de licență, 2022. Sub coordonarea conf. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**
 - Luiza-Ioana Chițu. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale pacienților diabetici infectați cu SARS-COV-2. Studiu retrospectiv, efectuat la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Brașov, în perioada 1.04.2020-30.09.2021. Lucrare de licență, 2022. Sub coordonarea conf. univ. dr. med. Cocuz Maria-Elena,
 - Aurica Alina Fifere. Particularități de management al COVID-19 la pacienții cu boli cronice cardio-vasculare. Lucrare de disertație, 2022. Sub coordonarea conf. univ. dr. med. **Maria-Elena Cocuz**.

1.2.3.Provocări etice în profilaxia infecției cu SARS-CoV-2

Pe lângă impactul global major asupra sănătății oamenilor și asupra sistemelor de sănătate, pandemia de COVID-19 a ridicat și numeroase provocări etice, referitoare la o multitudine de aspecte: prioritizarea alocării resurselor medicale atunci când acestea au devenit insuficiente pe măsură ce numărul de îmbolnăviri creștea abrupt, necesitând spitalizare și intervenții medicale intensive; riscul de îmbolnăvire la care s-a expus personalul medical care a îngrijit pacienți cu COVID-19, alături de suprasolicitarea cadrelor medicale, devenite insuficiente numeric pentru a face față cerințelor urgente; posibila restrângere a unor drepturi fundamentale ale oamenilor (libertatea de mișcare, libertatea de adunare) în condițiile instituirii carantinei și izolării, măsuri luate pentru a limita extinderea bolii; aparenta încălcare a confidențialității legate de datele personale prin utilizarea de diferite mijloace și aplicații de colectare a informațiilor referitoare la propria persoană a pacientului și la contactii acestora (385-389).

O problemă extrem de dezbătută și din punct de vedere etic a fost cea legată de vaccinarea anti COVID-19. Aspectele cele mai provocatoare au fost legate pe de o parte de introducerea pentru o perioadă de timp a obligației vaccinării pentru obținerea libertății de mișcare, cu afectarea echilibrului între responsabilitatea individuală față de sănătatea publică și

libertatea personală, și pe de altă parte de accesul diferit la vaccinare, atât între diferitele categorii sociale și profesionale cât și între diferitele țări de pe glob, evidențiindu-se astfel, din nou, inegalitățile referitoare la accesul la îngrijiri medicale de calitate (390,391).

Aspectele etice ale actului medical au reprezentat o preocupare personală constantă, augmentată din perspectiva faptului că o bună perioadă de timp am fost (și sunt și în prezent) președintele Consiliului Etic din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Brașov și membru al Comisiei de Etică Universitară din cadrul Universității Transilvania din Brașov. Astfel încât m-am implicat activ și în activitatea de cercetare pe această problematică extrem de provocatoare.

Who's Getting Shots First? Dealing With the Ethical Responsibility for Prioritizing Population Groups in Vaccination,

Liliana M Rogozea, Gabriela Sechel, Maria C Bularca, Claudiu Coman, **Maria-Elena Cocuz**
Am J Ther., 2021 Jun 22; 28(4):e478-e487, doi: 10.1097/MJT.0000000000001400 (392)

Introducere:

Pandemia actuală a ridicat mai multe dileme etice, legate de efectuarea de studii în timp real pentru noi tratamente sau vaccinuri sau cu decizii precum accesibilitatea la vaccinuri.

Întrebarea studiului a fost: Ar trebui să existe o priorizare a accesului la vaccinul anti COVID-19, bazată pe criterii etice și obiective sau ar trebui ca accesul la vaccinare să se facă la întâmplare?

Design-ul studiului a fost de determinare a eticii și realității raționalizării accesibilității la vaccinul anti-COVID conform strategiilor oficiale.

Studiul s-a bazat pe consultarea de articole științifice din baze de date internaționale (Google Scholar, PubMed, ProQuest și Clarivate), principalele cuvinte cheie în căutare fiind: etică + vaccin covid-19, la care distribuie corectă, prioritate, raționalizarea, lucrătorul sanitar sau sănătatea publică au fost adăugate secvențial, de documente de sănătate publică și de informații oficiale ale diferitelor guverne.

Rezultate și discuții:

În ceea ce privește priorizarea administrării vaccinurilor în diferite țări analiza documentelor întocmite la nivel global sau național arată că au fost elaborate diferite strategii pentru distribuirea și priorizarea vaccinurilor COVID-19. Astfel, atunci când urmăresc reducerea deceselor cauzate de virus, conform OMS, grupurile cărora ar trebui să li se acorde prioritate sunt în primul rând cele cu risc crescut de deces sau cu simptome severe: adulții în vârstă, care sunt expuși riscului din cauza vârstei, adulții care sunt în pericol din cauza condițiilor lor precare de viață, locuirea în cămine de persoane vârstnice, instituții de îngrijire sau persoane cu comorbidități. Tot în acest sens, se acordă prioritate și persoanelor cu risc crescut de infecție: lucrătorii din domeniul sănătății sau angajații care au locuri de muncă unde distanța fizică nu poate fi implementată în mod corespunzător (393).

La nivel european au fost elaborate și propuse strategii privind vaccinarea. Astfel, un raport tehnic al Centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor prezintă 4 strategii

principale: vaccinarea persoanelor cu risc pentru a avea simptome și rezultate severe, care include persoanele cu risc din cauza vârstei lor mai înaintate, persoanele cu vârsta peste 60 de ani și persoanele în vârstă. la risc din cauza unor boli sau afecțiuni preexistente (394).

Sistematizarea informațiilor referitoare la stadializarea administrării vaccinurilor și tipul de vaccin este prezentată în Fig. 6.

Country	RO	UK	DK	ES1	ES2	IT	GR	US	CA	CN	RU	AU	IN	DE
No of phases	3	2	10	14	4	3	3	2	3	3	3	3	2	3
Health workers in the front line	1	1	1	2	1	1	1	1a	1	1	1	1a	1	1
Other health workers than health workers in the front line	1	2	1	3	2	1	1	1a	1	1	1	1b	1	2, 3
Home care residents and their caregivers	2	1	1	1	2	1	1	1a	1	2	1	1a	1	1
Elderly who are over 65 years old and have medical health condition	2	1	2	4	3	2	2	1b	1	2	1	1b	2	2
Elderly who are over 80 years old	2	1	3	5	3	2	2	1b	1	2	1	1b	2	1
Elderly who are over 75 – 80 years old	2	1	2	6	3	2	2	1b	1	2	1	1b	2	2
Elderly who are over 70 – 75 years old	2	1	3	6	3	2	2	1c	1	2	1	1b	2	2
Elderly who are over 65 – 70 years old	2	1	3	7	3	2	2	1c	2	2	1	1c	2	3
People with certain medical health conditions under 65	2	1	3	8	3	2	2	1c	3	2	1	1b	2	2
Workers in essential domains	2	2	3	9-13	3	3	1, 2	1b	2, 3	1	1	1c	1	3
People aged between 50-65 years old	3	2	10 A, B, C	4	3	3	3	3	3	3	1	1c	3	3
General population (18-49 years old)	3	2	11 D1, 2, 3, 4	5	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3
Relatives of the people who have higher risks of developing severe symptoms	3	2	6						2	2		3		
people from indigenous communities									1, 2			1, b, c		
Vaccin														
Pfizer,														
Moderna														
Oxford-AstraZeneca														
Sinopharm, Sinovac														
EpiVacCorona, Sputnik V														
Covaxin														

FIGURE 2. Systematization of the information related to the staging of the administration of vaccines.

Fig. 6 – Sistematizarea informațiilor referitoare la etapele administrării vaccinurilor (392)

În contextul strategiilor utilizate în prioritizarea administrării vaccinului, pentru atingerea obiectivelor procesului de vaccinare, inclusiv reducerea la minimum a ratei mortalității, precum și prevenirea sau diminuarea daunelor economice generate de pandemie, planificarea proactivă este necesară și este de asemenea esențială pentru distribuirea vaccinurilor într-o manieră etică (395).

Fiecare țară și-a adaptat și implementat propriile politici de vaccinare, în funcție de caracteristicile și nevoile cetățenilor săi. În acest sens, politicile adoptate de diferite țări sunt esențiale deoarece evidențiază aspecte importante ale eticii procesului de prioritizare a vaccinurilor.

Elaborarea ghidurilor de prioritizare pare a fi, în concepția unor factori de decizie, soluția optimă pentru ca aceștia să nu fie acuzați de subiectivism și de urmărire a propriilor interese în decizia pe care o iau. Cu toate acestea, dezvoltarea acestor ghiduri de utilizat pentru dileme etice nu sunt în întregime posibile.

Dezvoltarea unui algoritm de prioritizare ar trebui să țină cont de echilibrul dintre numărul celor care doresc să fie vaccinați și numărul de doze disponibile, dar și alți factori, așa cum se arată în Fig. 7.

Problema prioritizării nu a apărut odată cu pandemia actuală, dar au existat preocupări cu privire la înțelegerea problemelor legate de prioritizarea altor vaccinuri, cum ar fi în cazul pandemiei de gripă (396-398).

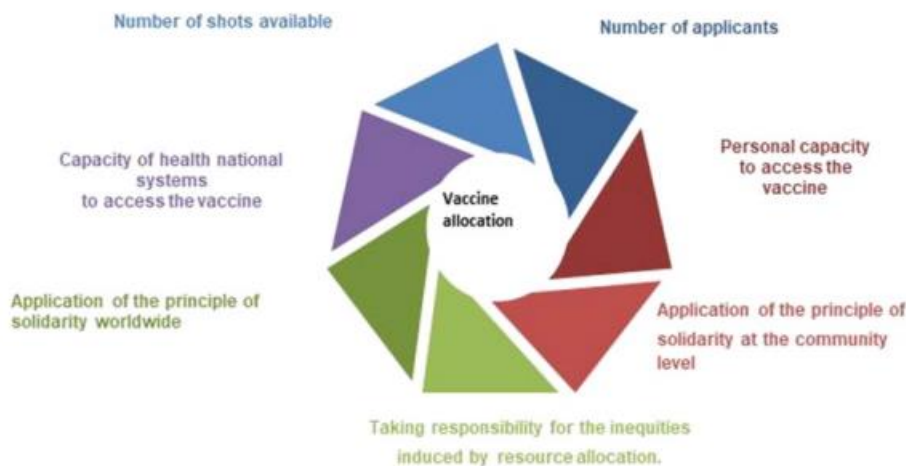


FIGURE 4. Factors influencing vaccine prioritization.

Fig. 7 – Factori care influențează prioritizarea vaccinurilor (392)

Decizia de a prioritiza administrarea vaccinului este adesea greu de gestionat, ceea ce face ca fiecare administrație să poarte o anumită povară morală pe umerii nu numai a celor care au decis să prioriteze vaccinul, ci și a celor care îl administrează deoarece fiecare seringă presupune, în cadrul activității medicale, și o asumare de responsabilitate etică. Responsabilitatea este și mai mare atunci când vorbim de vaccinuri în care există riscul de a pierde doze valoroase prin ambalarea în flacoane multidoză.

O mențiune specială trebuie făcută pentru persoanele cu patologie psihiatrică. După cum au arătat Victor Mazereel și alții, „pacienții cu boli mintale severe se confruntă cu obstacole în calea imunizării, inclusiv lipsa de cunoștințe și conștientizare, probleme de accesibilitate, costuri, temeri legate de imunizare și, adesea, fără recomandări din partea furnizorului lor de îngrijire primară” (399).

Vaccinarea copiilor ridică și ea unele probleme etice pornind de la 2 aspecte: un număr semnificativ mai mic de cazuri grave datorate infecției cu SARS-CoV-2 înregistrate în rândul copiilor și posibilitatea acestora de a fi o sursă de transmitere a infecției atât la adulți, cât și la copii (400).

Prin urmare, diferitele planuri și strategii adoptate de țările europene pentru realizarea procesului de vaccinare, precum și implicațiile morale și etice ale actului de priorizare a anumitor categorii de persoane în acest sens, pot fi abordate din perspectiva utilitarismului. Utilitarismul poate fi considerat o teorie etică conform căreia acțiunile care sunt morale sunt cele care „tind să promoveze cel mai mare bine, pentru cel mai mare număr”(401), iar teoria se concentrează pe ideea că, în orice situație dată, acțiunile și măsurile trebuie realizate cu scopul de a ajuta fiecare individ să-și trăiască cea mai bună viață și să atingă cel mai înalt nivel de bunăstare (402). Așadar, o abordare a pandemiei și a problemei prioritizării vaccinurilor din perspectiva utilitarismului implică faptul că preocupările etice la nivel individual sunt depășite de principii etice care se referă la întreaga populație și conform cărora se iau cele mai puțin restrictive măsuri pentru realizarea unui starea generală de bine (403).

În concluzie, chiar înainte de declararea pandemiei cu SARS-CoV-2, a devenit clar că se

contura o problemă majoră de sănătate publică, inițial negată nu doar de autoritățile locale, ci și de organizații precum OMS.

Prioritizarea accesului la vaccinuri nu este o problemă ușor de rezolvat și, cu siguranță, orice decizie este supusă unei reevaluări constante. Prioritizarea administrării vaccinului este nu doar necesară, inevitabilă, ci și problematică atât din punct de vedere etic, cât și logistic, ceea ce ar trebui să implice liderii din domeniul sănătății publice, dar și personalul medical, indiferent de specializarea acestora. Prioritizarea vaccinării poate avea impact nu numai asupra sănătății individuale (fizică și emoțională), ci și asupra societății din punct de vedere al sănătății publice, precum și din punct de vedere economic și sociocultural.

Problemele legate de dezvoltarea unui vaccin sunt doar o etapă intermediară în analiza rolului și locului vaccinării în combaterea unei pandemii, știind că problemele logistice ulterioare legate de producerea numărului necesar de doze dar și de distribuția acestuia sunt la fel de importante, indiferent dacă vorbim de țări dezvoltate economic sau mai puțin dezvoltate.

Pandemia actuală ar trebui să ne ofere, pe lângă o lecție de intervenție medicală, o lecție de etică care pare să ne convingă că bioetica nu este și nu poate fi doar complementară în practica medicală.

În același context, de abordare a diferitelor aspecte etice provocate de pandemia de COVID-19, am publicat și un articol în revista Etică și Deontologie:

- **Maria-Elena Cocuz & Iuliu Gabriel Cocuz** (2021). Considerații etice privind managementul Covid-19 la pacientul vârstnic spitalizat – Studiu de caz. Revista Etică și Deontologie, (1)1, 74-81, <https://doi.org/10.52744/RED.2021.01.09>

1.2.4. Impactul pandemiei de COVID-19 asupra serviciilor medicale

COVID-19 a produs, prin evoluția sa rapidă pandemică și cu multe forme severe de boală, cel puțin în primii doi ani, care au necesitat spitalizări și intervenții medicale complexe, efecte semnificative și la nivelul serviciilor de sănătate. Aceste efecte s-au manifestat cel mai acut prin suprasolicitarea și supraîncărcarea infrastructurii medicale, temporizarea tratamentelor neurgente și a intervențiilor electivă, cu impact asupra sănătății pe termen lung a pacienților, creșterea numărului de cazuri de burn-out în rândul personalului medical, insuficient numeric și suprasolicitat, precum și accentuarea lipsei de egalitate a accesului la servicii medicale a diferite grupuri populaționale.

The Impact of and Adaptations due to the COVID-19 Pandemic on the Histopathological Diagnosis of Skin Pathologies, Including Non-Melanocyte and Melanoma Skin Cancers—a Single-Center Study in Romania,

Iuliu Gabriel Cocuz, **Maria-Elena Cocuz**, Raluca Niculescu, Mihaela Cornelia Șincu, Andreea Cătălina Tinca, Adrian-Horațiu Sabău, Diana Maria Chiorean, Silviu Horia Morariu, Ovidiu Simion Cotoi

Medicina, 2021, 57, 533, doi: <https://doi.org/10.3390/medicina57060533>. (404)

Introducere:

Pandemia de COVID-19 a afectat la nivel global sistemele și serviciile de sănătate, determinând scăderea accesului populației la asistență medicală, inclusiv la intervențiile chirurgicale electivă pentru cancerul de piele în secțiile de chirurgie plastică. Leziunile cutanate pot fi împărțite în trei categorii principale: leziuni benigne, leziuni maligne și leziuni premaligne. Majoritatea leziunilor cutanate sunt benigne și, morfologic, apar ca diverse dermatite, noduli, leziuni chistice, leziuni keratozice sau papule care cresc lent. Tumorile maligne ale pielii sunt leziuni solitare cu dimensiuni neregulate și cu creștere rapidă care pot ulceră. Aceste tumori sunt capabile să metastazeze și pot apărea ca leziuni noi sau din alte leziuni cutanate preexistente, fiind împărțite în cancer de piele melanocitar și nemelanocitar. Diagnosticul și tratamentele histopatologice trebuie să fie în concordanță cu prezentarea clinică și tipul de intervenție chirurgicală: biopsie sau chirurgie electivă (405,406). Cancerul de piele non-melanocitar (NMSC), sunt cele mai frecvente și cel mai frecvent diagnosticate tipuri de cancer la om. În literatură au fost raportate diverse NMSC, cu diverse versiuni histologice care cauzează frecvent diagnostice diferențiale importante cu alte tumori cutanate (407,408). În comparație cu alte afecțiuni maligne, cancerul de piele non-melanocitar exprimă un potențial metastatic scăzut și sunt de obicei asociate cu un prognostic favorabil. În timp ce potențialul lor metastatic este limitat, aceste tumori maligne pot fi extrem de distructive pentru țesutul local, ceea ce duce la unii pacienți care necesită proceduri complexe de excizie și reconstrucție (409). În pofida apariției unor noi modalități de tratament nechirurgical, rezecția chirurgicală rămâne cea mai comună metodă de tratament pentru NMSC. Cancerul de piele melanocitar, cunoscut și sub denumirea de melanom, este unul dintre cele mai agresive tipuri de cancer de piele și una dintre principalele cauze de mortalitate cauzată de cancer datorită puterii sale metastatice. Majoritatea pacienților cu melanom nou diagnosticat sunt în stadiul incipient al bolii. Pentru acești pacienți, excizia chirurgicală este tratamentul de elecție și este curativă în majoritatea cazurilor. Când este diagnosticat într-un stadiu avansat, melanomul rămâne un tip de cancer letal (410).

Pentru a stabili o prioritate în efectuarea intervenției chirurgicale electivă în secțiile de chirurgie, trebuie luate în considerare unele aspecte, una dintre cele mai utilizate măsuri astăzi fiind riscul de agravare a leziunii cutanate în luna următoare. În plus, pacienții cărora li s-a excizat recent melanomul sau pacienții cu cancer de piele ulcerat și sângerând ar trebui luați în considerare și prioritizați pentru a beneficia de un tratament urgent și adecvat în perioada COVID-19. Mai mult, intervenția chirurgicală electivă ar trebui luată în considerare pentru leziunile cu creștere rapidă, cum ar fi carcinoamele bazocelulare sau carcinoamele scuamoase (411).

Acest studiu și-a propus să analizeze diferențele dintre diagnosticele histopatologice stabilite prin colorație hematoxilină-eozină și prin imunohistochimie efectuate pe tumorile benigne și maligne cutanate excizate radical și biopsiile cutanate în secția de Dermatopatologie din Spitalul Clinic Județean Mureș, România, cu 1 an înainte și în timpul pandemiei de COVID-19, pentru a sublinia schimbările în procesul de diagnosticare și numărul de diagnostice histopatologice conform noilor reglementări.

Material și metodă:

A fost realizat un studiu transversal prin analiza diagnosticilor din secția de Dermatopatologie din Spitalul Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România, în perioada aprilie 2019 – februarie 2020 (înainte de pandemia de COVID-19) și în perioada aprilie 2020 – februarie 2021 (în perioada pandemiei de COVID-19). Probele au venit în secția noastră de Dermatopatologie din secțiile de chirurgie, în special secția de chirurgie plastică și reconstructivă și secțiile de chirurgie generală pentru pacienții supuși exciziei radicale, precum și de la Clinica de Dermatologie pentru pacienții cărora li s-au efectuat biopsii cutanate. Datele de diagnostic au fost colectate din baza de date a secției și au inclus rapoarte histopatologice, în special diagnostice histopatologice. După colectarea datelor, numărul de diagnostice histopatologice, tipurile de diagnostice histopatologice și frecvența fiecărui diagnostic histopatologic au fost analizate și reprezentate grafic folosind suitele Microsoft Office, în special Microsoft Excel și Statistica Descriptivă. Conform criteriilor de includere au fost analizate 1168 de diagnostice histopatologice și am exclus nouă diagnostice histopatologice.

Rezultate:

Din cele 1168 de diagnostice histopatologice incluse în studiu, 302 au fost stabilite în perioada COVID-19 și 866 au fost stabilite în perioada non-COVID-19. În Fig. 8 este prezentată distribuția lunară a diagnosticilor histopatologice după numărul de cazuri, pe care secția de dermatopatologie le-a stabilit în cele două perioade

Figure 1. The monthly distribution of histopathological diagnoses established between April 2019 and February 2020 and between April 2020 and February 2021 in the dermatopathology ward of Mures Clinical County Hospital, Targu Mures, Romania.

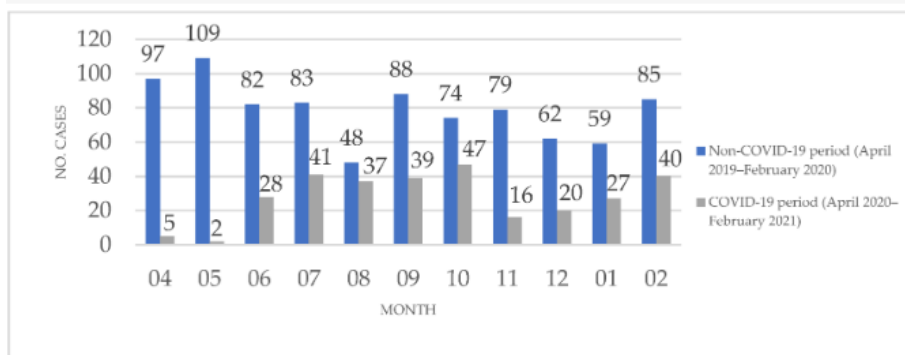


Fig. 8 – Distribuția lunară a diagnosticilor histopatologice stabilite între aprilie 2019 și februarie 2020 și între aprilie 2020 și februarie 2021 în secția de dermatopatologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România (404)

Distribuția lunară a diagnosticilor histopatologice stabilite în perioada aprilie 2019 – februarie 2020 și între aprilie 2020 și februarie 2021 în secția de Dermatopatologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România.

O comparație între leziunile benigne și maligne diagnosticate în perioada COVID-19 și non-COVID-19 este prezentată în Fig. 9.

Figure 2. The counts of benign and malignant histopathological diagnoses established between April 2019 and February 2020 and between April 2020 and February 2021 in the dermatopathology ward of Mures Clinical County Hospital, Targu Mures, Romania.

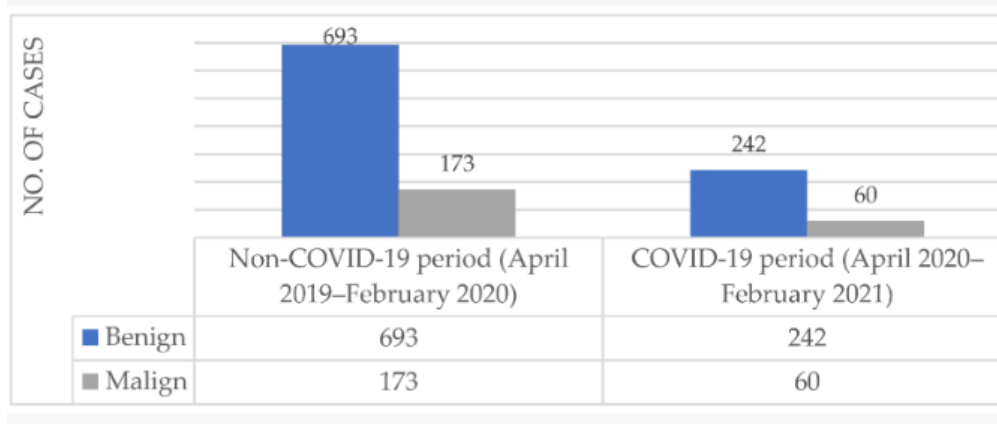


Fig. 9 – Numărul diagnosticelor histopatologice benigne și maligne stabilite între aprilie 2019 și februarie 2020 și între aprilie 2020 și februarie 2021 în secția de dermatopatologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România. (404)

Distribuția numerică a diagnosticelor histopatologice benigne și maligne stabilite în perioada aprilie 2019 – februarie 2020 și aprilie 2020 - februarie 2021 în secția de Dermatopatologie a Spitalului Clinic Județean Mureș, Târgu Mureș, România.

Discuții:

Pandemia COVID-19 cauzată de focarul SARS-CoV-2, adică noul coronavirus, a apărut brusc și a devenit o problemă de sănătate globală, așa cum a declarat OMS în martie 2020. Fiecare țară a stabilit noi proceduri și protocoale pentru tratamentul și diagnosticarea diferitelor patologii, împărțind unitățile sanitare naționale în secții COVID-19 și non-COVID-19. Datorită apariției bruște a acestei urgențe epidemiologice și a gradului înalt de transmisibilitate, COVID-19 fiind boală aerogenă, restricțiile impuse și necesitatea de a muta aproape întreaga forță de asistență medicală către furnizarea de servicii legate de COVID-19, alte activități medicale, inclusiv chirurgicale, au diminuat, influențând accesul pacienților la servicii medicale de înaltă calitate, scăzând satisfacția acestora și, mai grav, influențând negativ calitatea vieții pacienților diagnosticați cu cancer de piele (412). Ca urmare a reducerii procedurilor chirurgicale și a încetării aproape complete a procedurilor generatoare de aerosoli, cum ar fi endoscopia gastrică sau pulmonară, volumul de muncă de diagnosticare și fluxul de lucru au fost afectate dramatic în aproape toate serviciile de histopatologie de la începutul pandemiei de COVID-19 (413,414).

Secția de Dermatopatologie din Spitalul Clinic Județean Mureș a fost puternic afectată de aceste schimbări. Numărul de diagnostice histopatologice a scăzut semnificativ de la 866 de diagnostice histopatologice în perioada non-COVID-19 la 302 în perioada COVID-19. În ceea ce

privește comparația dintre diagnosticele benign și malign stabilite în secția noastră, s-a observat o scădere semnificativă la ambele categorii. Diagnosticile maligne din perioada COVID-19 au scăzut la mai puțin de jumătate din diagnosticele din perioada non-COVID-19.

În timpul pandemiei de COVID-19, au fost elaborate mai multe recomandări multidisciplinare privind tratamentul local al pacienților cu cancer de piele. Principalele recomandări au fost : amânarea tratamentului cu o perioadă de 2 sau 3 luni, cu excepția cazului în care pacientul era simptomatic sau imunodeprimat, sau prioritizarea celor cu un stadiu avansat de boală ($\geq T2b$). În ceea ce privește acei pacienți care suferă de carcinom cu celule Merkel, principalele recomandări sugerează prioritizarea tratamentului sau posibilitatea amânării pentru cei cu un stadiu favorabil al bolii ($T1b$) care prezintă un risc ridicat de a prezenta complicații COVID-19. În ceea ce privește melanomul cutanat, recomandările sugerează amânarea tratamentului la pacienții cu stadii $T0-T1$ ale bolii cu 3 luni dacă nu se constată o boală reziduală macroscopică la efectuarea biopsiei. Pentru acei pacienți cu boală dincolo de stadiul $T2$, se recomandă o întârziere de 3 luni dacă marginile biopsiei sunt declarate negative (415,416).

Având în vedere domeniul specific în care funcționează serviciile de patologie, au fost luate o serie de măsuri de protecție. Datorită noilor reglementări de distanțare socială, programul de lucru a fost adaptat pentru a respecta reglementările naționale. Conceptul de „lucru de acasă” a fost adoptat de multe domenii în timpul pandemiei. În secția de patologie, întâlnirile față în față au fost disponibile doar pentru faza pre-analitică în timpul manipulării țesutului proaspăt, precum și faza analitică, în care lamele sunt analizate folosind un microscop cu două capete sau mai multe capete. Faza post-analitică s-a desfășurat în mare parte de acasă, prin instruire și întâlniri online (413, 417).

În serviciul nostru de patologie, a existat mai puțină experiență cu lucrul de acasă înainte de pandemia de COVID-19. Din acest motiv, am implementat o conexiune securizată pentru a ne asigura că pregătirea rezidenților și pregătirea personală sunt în conformitate cu noile reglementări prin utilizarea platformelor dedicate de e-learning și a software-ului de comunicare online (413, 418).

Pandemia COVID-19 a avut un efect negativ asupra acelor pacienți care au avut nevoie de intervenții chirurgicale, în special a pacienților oncologici. Ne așteptăm să observăm o creștere a numărului de cazuri dermatologice și, în special, o creștere a numărului de cazuri de tumori nonmelanocitare și melanoame în viitorul apropiat. De asemenea, ne așteptăm să observăm cazuri în stadii mult mai avansate din cauza perioadei în care pacienții nu au putut beneficia de consult medical cu privire la patologia lor cutanată.

Concluzii:

În perioada pandemiei de COVID-19 s-a observat o scădere a diagnosticilor histopatologice la secția de dermatopatologie din spitalul nostru, atât pentru patologii benigne, cât și pentru patologii maligne, comparativ cu aceeași perioadă cu 1 an anterior pandemiei. Pandemia de COVID-19 a reprezentat o provocare pentru serviciile de histopatologie. În ceea ce privește menținerea calității înalte a diagnosticului histopatologic, păstrarea distanței sociale și adaptarea tiparelor și proceselor de lucru, a determinat o restructurare a activității în fiecare

parte a laboratorului. Prin utilizarea noilor reglementări, am reușit să limităm transmiterea SARS-CoV-2 fără a modifica calitatea diagnosticelor histopatologice stabilite în secția noastră, menținând astfel satisfacția pacienților cu privire la serviciile medicale de care au nevoie pentru diagnosticare.

1.3. Studii originale privind abordarea multidisciplinară a persoanelor cu infecții și cu risc crescut pentru infecții

1.3.1. Provocări în diagnosticul și evoluția trichinelozei la om

Trichineloză este o boală parazitară produsă de variate specii de *Trichinella*, transmisă de la animale la om prin consum de carne infestată cu larve de parazit crudă sau nepregătită termic corespunzător. Boala este prezentă pe tot globul, cel mai frecvent în regiunile cu climă temperată. Aproximativ 10.000 de infecții umane apar anual în întreaga lume. Afectarea musculară și reacțiile alergice reprezintă elementele patogene caracteristice trichinelozei și care determină simptomatologia caracteristică și anume mialgiile și edemele, în context de boală febrilă. Afectarea cardiacă este rară dar poate fi severă, manifestată clinic ca și miocardită, aritmii, insuficiență cardiacă, situații în care intervenția multidisciplinară în echipă infecționist și cardiolog este absolut necesară (419-424).

Mi-am continuat cercetările începute în teza de doctorat cu studierea unor aspecte particulare în ceea ce privește trichineloză la om.

Cardiac Involvement in Trichinellosis: A Case of Left Ventricular Thrombosis,

Diana Tint, **Maria-Elena Cocuz**, Ovidiu F. Ortan, Mihai D. Niculescu, Mariana Rădoi,

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2009, 81(2), 313–316.

doi: [10.4269/ajtmh.2009.81.313](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.81.313). (425)

Se prezintă cazul unei femei de 42 de ani care a fost internată în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase din Brașov pentru febră, frisoane, greață, vărsături, oboseală, mialgii și slăbiciune musculară generală. Simptomatologia a apărut la 3 săptămâni după ingerare de carne de porc gătită inadecvat, ulterior confirmată a fi infestată cu *Trichinella spiralis*. Rezultatele de laborator au arătat leucocitoză ușoară, eozinofilie, inflamație și sindrom citolitic hepatic și muscular ușor, toate aceste modificări fiind sugestive pentru trichineloză, confirmată imunologic. Ecocardiografia a evidențiat hipokinezie apicală și o masă apicală (probabil un tromb). În cursul internării s-a inițiat tratament antiparazitar (Mebendazol) și corticoterapie, cu evoluție favorabilă iar ulterior a fost internată într-un serviciu de Cardiologie, monitorizată și a primit tratament cu anticoagulant, antiagregant plachetar și cortizon (Prednison). Evoluția a fost în continuare favorabilă. Controalele ulterioare au arătat absența oricăror simptome și a trombusului, doar cu ușoare modificări ale electrocardiogramei încă prezente.

De asemenea am publicat un articol cu privire la dificultățile de diagnostic pozitiv și diferențial în trichineloză, situație ce expune pacientul la riscuri de evoluție nefavorabilă în lipsa unei intervenții neadecvate. Este subliniată din nou necesitatea unei abordări multidisciplinare în anumite cazuri particulare la un pacient cu boală infecțioasă (medic infecționist, epidemiolog, medic de laborator).

- **Maria-Elena Cocuz.** Diagnostic difficulties in human trichinellosis – a case report. Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences, Vol. 7 (56) No. 2 – 2014

1.3.2. Cercetări multidisciplinare privind pacienţii cu patologii neinfecţioase şi cu risc crescut de infecţii

Se cunoaşte faptul că anumite condiţii pot creşte riscul de îmbolnăvire prin boli infecţioase, printre care sunt extremele de vârstă, comorbidităţile (diabetul zaharat, obezitatea, boala cronică de rinichi, obezitate, bolile respiratorii cronice etc.), imunosupresiile de diferite cauze etc. (426-432). Pacienţii cu cancer prezintă o vulnerabilitate crescută la infecţii, datorată unor cauze multiple: imunodeficienţele induse de boala oncologică în sine, tratamentele aplicate (chimioterapie, radioterapie, intervenţii chirurgicale), spitalizările frecvente şi procedurile invazive aplicate pacienţilor (care cresc riscul de infecţii asociate asistenţei medicale), alţi factori asociaţi (alte comorbidităţi, deficienţe nutriţionale). Diagnosticul precoce al cancerelor poate influenţa favorabil riscul de infecţie prin intervenţii cu terapii moderne, particularizate, care nu au impact atât de marcat asupra sistemului imunitar al pacientului, iar controlul cancerului poate permite intervenţii medicale suplimentare, care protejează împotriva infecţiilor, cum ar fi vaccinarea împotriva unor boli infecţioase. Astfel se poate afirma faptul că diagnosticul şi tratamentul cancerelor pot reduce, prin controlul bolii şi restaurarea sistemului imun, la scăderea riscului de infecţie la aceşti pacienţi (433-439).

În acest context, de existenţă a unor conexiuni etiopatogenice între bolile infecţioase şi unele afecţiuni neinfecţioase, mi-am orientat cercetările şi asupra unor aspecte din patologia oncologică cutanată şi din provocările diabetului zaharat, evidenţiind aspectul multidisciplinar al domeniului medical.

Analysis of Breast Cancer Subtypes and Their Correlations with Receptors and Ultrasound

Gabriela Sechel, Liliana Rogozea, Nadinne Roman, Daniel Ciurescu, **Maria-Elena Cocuz**, Rosana Manea,

Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2021, 62, 269–278

doi: <https://doi.org/10.47162/rjme.62.1.28>. (440)

Introducere:

Una dintre cele mai frecvente boli la femei este cancerul de sân (BC), cu o contribuţie semnificativă la mortalitatea de orice cauză (441,442). Mai multe caracteristici ecografice ale leziunilor maligne ale sânului, cum ar fi hipoecogenitatea, forma neregulată, orientarea verticală, prezenţa spiculelor, umbrirea acustică posterioară, absenţa calcificărilor şi semnalul vascular crescut pot fi asociate cu subtipurile BC, îmbunătăţind atât diagnosticul, cât şi managementul cazului (443). Elastografia sânilor este o tehnică imagistică complementară, utilizată numai în asociere cu ecografie în modul B, care îmbunătăţeşte diagnosticul BC. Elastografia sânilor este o metodă rapidă şi simplă care poate îmbunătăţi sensibilitatea şi specificitatea ecografiei. Această tehnică îmbunătăţeşte managementul pacientului şi reduce

biopsiile inutile, dar necesită urmărire (444-447).

Necesitatea unei înțelegeri mai precise a BC, inclusiv a necesității unui tratament adecvat, a condus la cercetări privind caracterizarea moleculară a tumorilor mamare. Aceste date sunt menite să completeze histopatologia și informațiile imagistice existente care definesc o tumoră mamară.

Definiția lor se bazează pe prezența a patru compuși diferiți ai celulelor tumorale și anume receptorul de estrogen (ER), receptorul de progesteron (PR), receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2) și Ki67, aceștia fiind cei mai frecvenți imunomarkeri utilizați în determinarea prognosticului BC și pentru deciderea strategiei terapeutice (448).

Studiul a analizat corelarea modificărilor ecografice ale leziunilor sugestive de malignitate cu rezultatele histopatologice. S-au evidențiat corelații ale subtipurilor BC cu receptorii ER, PR și HER2 și indicele Ki67 și aspectul ecografic al formațiunilor tumorale mamare.

Material și metodă:

Studiul a fost prospectiv pe o perioadă de șase luni, în 2019, în cadrul unui screening efectuat într-un spital privat din Brașov, România, în cadrul Departamentului de Radiologie și Imagistică Medicală. Din 2502 paciente, au fost selectate 108, care au fost încadrate ecografic într-una dintre leziunile clasificate ca scoruri BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) 3, 4 și 5 și cărora le-a fost efectuată biopsie la nivelul leziunii suspecte ecografic, cu examinare ulterioară imunohistochimică.

Rezultate și discuții:

Cea mai mare incidență a leziunilor ecografice a fost la intervalul de vârstă 51 și 70 de ani, cu o medie de 27,9%, iar cea mai mică incidență a fost observată sub vârsta de 30 de ani, respectiv 4,9%. Optzeci și trei (76,85%) cazuri au fost confirmate cu cancer de sân, 23 (21,3%) cazuri au fost clasificate ca leziuni benigne și două (1,85%) cazuri au fost neconcludente.

Au existat corelații ale subtipurilor de cancer de sân cu receptorii de estrogen (ER), de progesteron (PR), receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2)) și indicele Ki67 și semnele ultrasonografiei convenționale și elastografiei. Conform analizei chi-pătrat a corelației subtipurilor moleculare de cancer cu receptorii și indicele Ki67, s-au găsit asocieri semnificative între subtipurile HER2-negative și receptorii hormonal (ER, PR). Acestea au o relație inversă cu valorile ridicate ale indicelui Ki67.

Analizând distribuția pe subtipuri imunohistopatologice am constatat cea mai mare incidență a subtipului luminal A – 53,57% din cazuri, cel mai frecvent evidențiat la grupa de vârstă 51–60 de ani. Subtipul luminal B a fost prezent în 22,61% din cazuri, cel mai frecvent evidențiat la grupa de vârstă 41-50 de ani. Subtipul triplu negativ a fost prezent în 10,71% din cazuri, cel mai frecvent evidențiat la grupa de vârstă 61-70 de ani.

Determinarea subtipului de BC are un impact major asupra deciziilor terapeutice, precum și asupra prognosticului bolii (449). Necesitatea subtipării moleculare BC este subliniată de necesitatea unei terapii individualizate, mai țintite, așa cum au arătat mai multe studii (450-453).

Concluzii:

Studiul a arătat că exprimarea valorii receptorilor imunohistochimici influențează decizia terapeutică, iar terapia imunologică are un rol esențial în evoluția pacientului și în prognosticul bolii. Mai mult, diferite asocieri între subtipurile imunohistochimice ale BC și receptorii moleculari ar putea prezice o anumită predispoziție genetică de a dezvolta BC specific și pot fi utilizate în practica medicală.

Scientific Research Directions on the Histopathology and Immunohistochemistry of the Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Scientometric Study,

Iuliu Gabriel Cocuz, **Maria-Elena Cocuz**, Angela Repanovici, Adrian-Horațiu Sabău, Raluca Niculescu, Andreea-Cătălina Tinca, Vlad Vunvulea, Corina Eugenia Budin, Andreea Raluca Szoke, Maria Cătălina Popelea, Raluca Moraru, Titiana Cornelia Cotoi, Ovidiu Simion Cotoi
Medicina, 2022, 58, 1449, doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58101449>. (454)

Introducere:

Carcinoamele cutanate cu celule scuamoase (cSCC) fac parte din cancerele de piele non-melanocitare (NMSC), compuse din carcinomul bazocelular (BCC), carcinomul cu celule scuamoase (cSCC) și carcinomul metatipic. CSCC este un cancer de piele bazat pe proliferarea malignă a celulelor care prezintă o diferențiere scuamoasă crescută (455).

Diagnosticul histopatologic al CSCC este o procedură de rutină, dar este important de menționat că diagnosticul de succes al acestor tumori maligne se bazează și pe panelul de imunohistochimie pentru stabilirea originii scuamoase a acestor celule. Diagnosticul histopatologic al CSCC rămâne cel mai important instrument în stabilirea celui mai bun tratament și cele mai bune rezultate pentru pacient (455,456).

Pentru a defini cele mai recente tendințe de cercetare pentru diagnosticul histopatologic și imunohistochimic al CSC, am efectuat un studiu scientometric bazat pe literatura științifică, pentru a sublinia importanța precum și necesitatea cercetării pe acest gen de patologie.

Material și metodă:

Am efectuat un studiu de cercetare scientometrică bazat pe literatura științifică disponibilă, căutând în baza de date Web Of Science (WoS). Baza de date WoS a fost căutată prin definirea elementelor noastre principale de cercetare. Am stabilit că principalele elemente de cercetare au fost „carcinomul cu celule scuamoase”, „piele” și „imunohistochimia”. Itemii cercetării au fost selectați pe baza algoritmului scientometric al cercetării pentru a ne organiza ținta cercetării. În WoS, a fost selectată opțiunea de căutare avansată, iar termenii de interogare au fost setați la „Toate câmpurile” cu valoarea booleană „și”. Interogarea pentru studiu a fost: „((ALL = (carcinom cu celule scuamoase)) ȘI ALL = (piele)) ȘI ALL = (imunohistochimie)”. În urma interogatoriului au fost prezentate în total 983 de articole. Criteriile de includere a articolelor din prezentul studiu s-au bazat pe anumiți ani de publicare (2017–2022), politica de acces (acces deschis), domeniul de cercetare (oncologie, patologie, dermatologie și biochimie biologie moleculară) și tipul articolului (cercetare originală). Diagrama PRISMA (Fig. 10) arată fluxul de

lucru pentru rafinarea rezultatelor noastre. După aplicarea tuturor criteriilor de includere și excludere, un total de 76 de articole au fost selectate pentru prelucrare ulterioară pe parcursul studiului nostru. Pentru a evalua impactul și pentru a stabili direcțiile de cercetare pentru carcinoamele cu celule scuamoase, am folosit metoda scientometrică (457,458).

Figure 1. PRISMA chart of workflow—identification of research articles via WoS database.

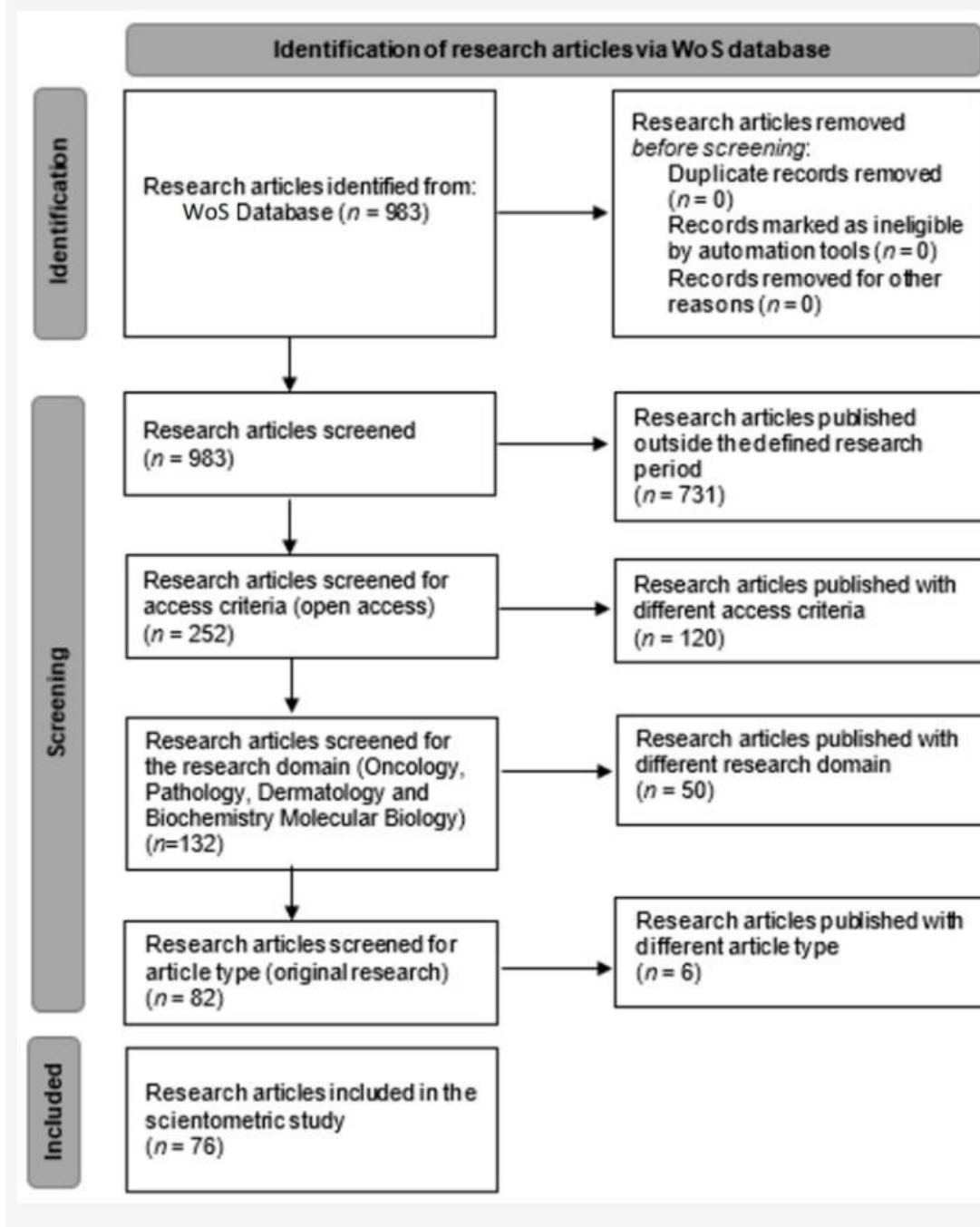


Fig. 10 – Diagrama PRISMA a fluxului de lucru—identificarea articolelor de cercetare din baza de date WoS. (440)

Pentru reprezentarea grafică, interpretarea datelor și formarea clusterelor, am folosit software-ul gratuit VOSviewer (Versiunea 1.6.17 – 2021 – Nees Jan van Eck și Ludo Waltman – Centrul de Studii Științifice și Tehnologice al Universității Leiden). VOSviewer este un software gratuit care poate crea hărți de date științifice interogând baze de date științifice și creând interconexiuni între diferiți parametri. Fișierul de date privind articolele de cercetare selectate din WoS a fost exportat ca fișier text simplu și încărcat pe VOSviewer (459). Analiza scientometrică pentru studiul nostru s-a bazat pe 2 atribute: atributul de apariție și atributul de putere totală a legăturii. Apariția se referă la numărul de utilizare a cuvintelor cheie din articolele selectate. Puterea totală a legăturilor indică puterea totală a legăturilor cuvintelor cheie ale unui articol de cercetare dat cu alte articole de cercetare. Folosind aceste două atribute, am identificat interconexiunile și am generat hărțile scientometrice.

Rezultate:

Au fost definite prin grupuri de cuvinte-cheie 7 cluster, prezentate în Fig. 11 ca și conexiuni bazate pe hărți și în Fig. 12 ca și clasificări descriptive.

Figure 2. The scientometric map based on the keywords analyzed from the selected research articles *. (* Colors observed in **Figure 2** refer to the defined clusters. Legend of used colors: Cluster 1—red, Cluster 2—green, Cluster 3—blue, Cluster 4—Yellow, Cluster 5—purple, Cluster 6—turquoise, Cluster 7—orange).

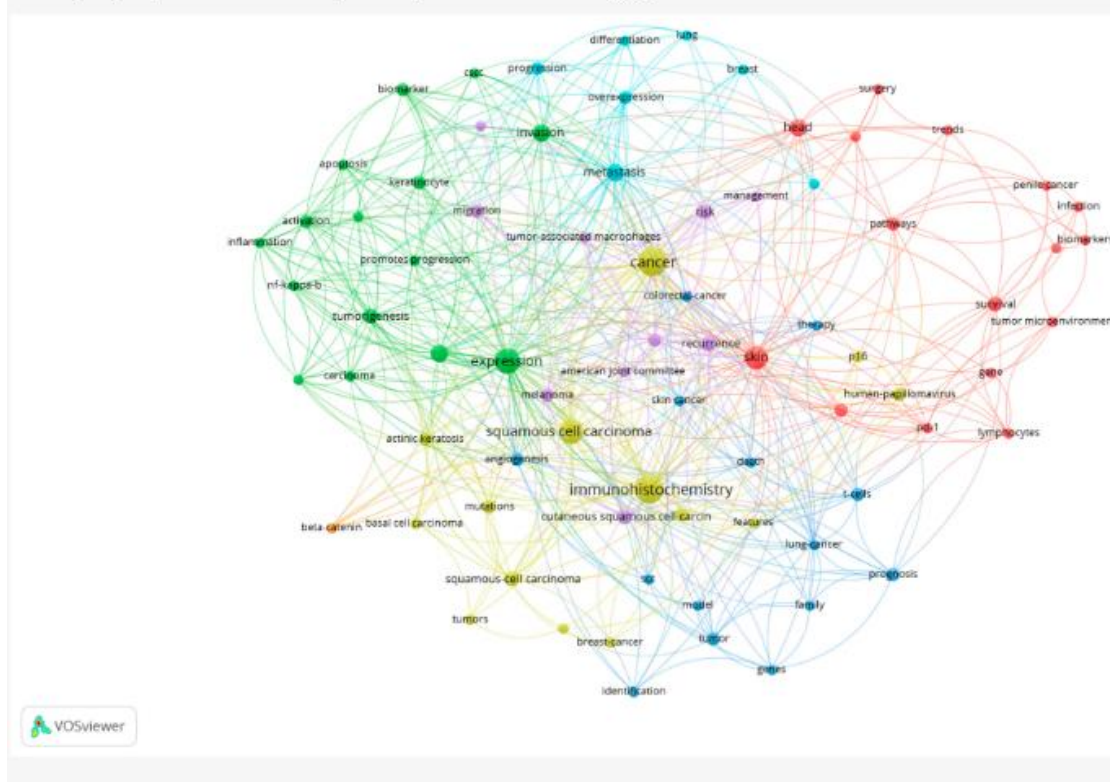


Fig. 11 – Harta scientometrică bazată pe cuvintele cheie analizate din articolele de cercetare selectate. (* Culorile observate în Figura 2 se referă la clusterelor definite. Legenda culorilor utilizate: Cluster 1—roșu, Cluster 2—verde, Cluster 3—albastru, Cluster 4—galben, Cluster 5—mov, Cluster 6—turcoaz, Cluster 7—portocaliu). (440)

Figure 3. Clusters' descriptive classifications of keywords based on the scientometric analysis *. (* Colors observed in Figure 3 refer to the defined clusters. Legend of used colors: Cluster 1—red, Cluster 2—green, Cluster 3—blue, Cluster 4—yellow, Cluster 5—purple, Cluster 6—turquoise, Cluster 7—orange).

Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5
biomarkers	activation	angiogenesis	actinic keratosis	american joint committee
gene	apoptosis	colorectal-cancer	basal cell carcinoma	cutaneous squamous cell carcinoma
head	biomarker	death	breast-cancer	management
infection	carcinoma	family	features	melanoma
lymphocytes	csc	genes	human-papillomavirus	microenvironment
nivolumab	expression	identification	immunohistochemistry	migration
oral squamous cell carcinoma	inflammation	lung-cancer	squamous cell carcinoma	nonmelanoma skin-cancers
pathways	invasion	model	squamous-cell carcinoma	recurrence
pd-1	keratinocyte	prognosis	tumors	risk
penile cancer	nf-kappa-b	sc	Cluster 6	Cluster 7
skin	non-melanoma skin cancer	skin cancer	breast	tumor-associated macrophages
skin neoplasms	proliferation	t-cells	differentiation	beta-catenin
surgery	promotes progression	therapy	lung	
survival	skin-cancer	tumour	metastasis	
trends	tumorigenesis		overexpression	
tumour microenvironment			progression	
			radiotherapy	

Fig. 12 – Clasificările descriptive ale clusterelor bazate pe analiza scientometrică a cuvintelor cheie. (* Culorile observate în Figura 3 se referă la clusterelor definite. Legenda culorilor utilizate: Cluster 1—roșu, Cluster 2—verde, Cluster 3—albastru, Cluster 4—galben, Cluster 5—mov, Cluster 6—turcoaz, Cluster 7—portocaliu). (440)

Figure 7. The citation density of the selected research articles from WoS *. (* Color legend: The intensity of the yellow-green colors represents the higher number of citations for the most-cited research articles out of those that were selected).

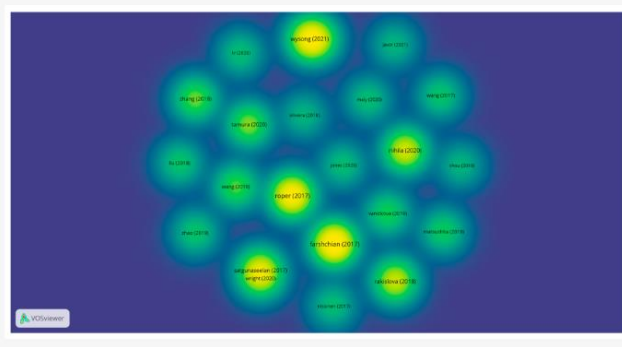


Fig. 13 – Densitatea citărilor articolelor de cercetare selectate din WoS. (* Legenda culorilor: intensitatea culorilor galben-verde reprezintă un număr mai mare de citări pentru articolele de cercetare cele mai citate dintre cele selectate). (440)

Densitatea citărilor în WoS al articolelor selectate este prezentată în Fig. 13.

Discuții:

Clusterul 1, compus din 16 cuvinte cheie, arată puterea abordării multidisciplinare utilizate pentru cSCC pe baza următoarelor cuvinte cheie: biomarkeri, infecție, genă și piele. De asemenea, arată conexiuni directe cu supraviețuirea, opțiunile de tratament (chirurgie) și tendințele în găsirea de noi perspective asupra managementului cSCC.

Clusterul 2, compus din 15 cuvinte cheie, vizează diagnosticarea cancerului prin stabilirea unei legături directe între tipul de cancer, în acest caz cancerule de piele non-melanomice; categoria în care sunt prezente cSCC și care prezintă caracteristici celulare, cum ar fi apoptoza, invazia, keratinocite și geneza tumorii. Clusterul 3 prezintă o abordare personală și psihologică, în ceea ce privește rezultatul pacientului, prin selectarea și stabilirea de conexiuni între diferite tipuri de cancer și cuvinte cheie, cum ar fi moartea și familia. Prin includerea cuvântului cheie „terapie” în acest grup, se poate observa un interes mai mare de cercetare în rezultatele pacientului și integrarea socială.

Clusterul 4, din punct de vedere histopatologic, definește intercalarea în cercetare cu alte cancer de piele non-melanocitare, cum ar fi carcinoamele bazocelulare (BCC) ale pielii, introducând necesitatea imunohistochimiei țintite pentru aceste tipuri de cancer.

În ceea ce privește clusterul 5, se poate observa că managementul cSCC-urilor rămâne de un interes extrem de ridicat în cercetarea bazată pe managementul și recurența cuvintelor cheie și conform Comitetului mixt american pentru cancer. Cu toate acestea, clusterul 6 stabilește rolul de progresie și terapie adecvată pentru acest tip de cancer pentru a evita pe cât posibil metastazele, care pot afecta sânul sau chiar plămânii.

Chiar dacă clusterul 7 este format dintr-un singur cuvânt cheie, beta-catenina, are o putere totală crescută a legăturii, ceea ce înseamnă că are multe conexiuni cu alte cuvinte cheie și, prin aceasta, evidențiază o poartă importantă de cercetare pentru imunohistochimie în diagnosticul de cSCC-uri.

Concluzii:

Interesul de cercetare pentru studierea carcinoamelor cu celule scuamoase (cSCC) ale pielii rămâne ridicat și urmărește să vizeze noi abordări în diagnosticul și tratamentul acestei patologii. Metoda de cercetare scientometrică a relevat necesitatea unei abordări multidisciplinare pentru a obține cele mai bune rezultate pentru pacient. Direcțiile de cercetare științifică identificate și interesele în histopatologie și imunohistochimie în ceea ce privește diagnosticul rămân cele mai importante instrumente utilizate pentru elaborarea unui diagnostic personalizat, crescând astfel calitatea vieții și speranța de viață a pacienților.

An Up-To-Date Correlation of Epidemiological and Histopathological Characteristics of Basal Cell Carcinoma of the Skin in a County Hospital in Romania,

Iuliu Gabriel Cocuz, **Maria-Elena Cocuz**, Adrian-Horațiu Sabău, Raluca Niculescu, Andreea Cătălina Tinca, Vlad Vunvulea, Corina Eugenia Budin, Mihaela Cornelia Șincu, Maria Cătălina Popelea, Ovidiu Simion Cotoi

Dermatopathology, 2022, 9, 183–195.

doi: <https://doi.org/10.3390/dermatopathology9020023>. (460)

Introducere:

Carcinomul bazocelular al pielii poate fi definit ca un grup de tumori maligne care fac parte din cancerele de piele nonmelanoma (NMSC) care includ carcinomul bazocelular (BCC), carcinomul cu celule scuamoase (SCC) și carcinomul metatipic (basosquamos) (461,462,463). BCC reprezintă 75% din toate NMSC, iar incidența sa este în creștere din cauza expunerii prelungite la soare și a vârstei crescute a populației generale (464,465).

Diagnosticul histopatologic rămâne unul dintre cele mai importante instrumente pentru managementul BCC și continuă să fie important datorită faptului că trebuie îmbunătățită calitatea vieții pacienților care au fost diagnosticați cu cancer de piele, chiar dacă rata mortalității datorată BCC nu este foarte semnificativă (466,467).

Obiectivul principal al studiului nostru este de a analiza unele caracteristici ale BCC, pe baza cărora să se determine veridicitatea ipotezelor de cercetare și anume:

- Ipoteza 1 - Există diferențe semnificative în incidența anumitor subtipuri histopatologice de CBC, iar aceste diferențe depind de anumite caracteristici sociodemografice – categoria de vârstă și mediul de proveniență al pacienților
- Ipoteza 2 - Există relații semnificative statistic între vârsta subiecților și incidența anumitor subtipuri histopatologice de CBC care sunt diagnosticate.
- Ipoteza 3 - Există relații semnificative statistic între anumiți parametri histologici și histopatologici ai formațiunilor tumorale analizate și diferitele subtipuri histopatologice de

BCC care sunt diagnosticate.

Material și metodă:

A fost realizat un studiu retrospectiv în perioada 2016 – 2020 care a presupus analiza datelor din buletinele histopatologice de probe de țesut cutanat care au fost obținute prin excizie chirurgicală și care au fost primite de la secțiile de Dermatologie, Chirurgie Plastică, sau Chirurgie Generală în Secția de Patologie a Spitalului Clinic Județean Mureș. Probele de țesut provin din vizite în ambulatoriu, spitalizări de zi sau spitalizări continue și au fost obținute de la un total de 216 pacienți.

Rezultate:

Distribuția subiecților în funcție de anul diagnosticării, gen, grupă de vârstă și mediul de proveniență, distribuția numărului de subtipuri histopatologice ale diagnosticelor de CBC (carcinom bazocelular) și distribuția tuturor subtipurilor histopatologice ale CBC (carcinom bazocelular) diagnosticate și comparația incidenței lor anuale sunt prezentate în tabele 12,13 și 14.

Tabel 12 - Distribuția subiecților în funcție de anul diagnosticării, gen, grupă de vârstă și mediul de proveniență (460)

Table 1. Distribution of subjects according to the year of diagnosis, gender, age group, and the environment of origin.

Characteristic/Year		2016	2017	2018	2019	2020	Total
Male	Frequency (n)	15	13	24	45	19	116
	Percentage (%)	13%	11%	21%	39%	16%	100%
Female	Frequency (n)	14	18	25	41	14	112
	Percentage (%)	12.5%	16%	22%	37%	12.5%	100%
Under 70 Years	Frequency (n)	14	18	25	41	14	112
	Percentage (%)	12.5%	16%	22%	37%	12.5%	100%
Over 70 Years	Frequency (n)	11	12	25	38	11	104
	Percentage (%)	10.5%	11.5%	24%	37%	17%	100%
Urban Area	Frequency (n)	13	12	31	42	12	110
	Percentage (%)	12%	11%	28%	38%	11%	100%
Rural Area	Frequency (n)	12	18	19	37	20	106
	Percentage (%)	11%	17%	18%	35%	19%	100%

Tabel 13 - Distribuția numărului de subtipuri histopatologice ale diagnosticelor de CBC (carcinom bazocelular) (460)

Table 2. Distribution of the number of histopathological subtypes of BCC diagnostics.

No. of Subtypes of BCC	No. of Subtypes of BCC		BCC Category		No. of Subtypes of BCC
	Frequency (n)	Percentage (%)	Frequency (n)	Percentage (%)	
1 subtype of BCC	86	40%	86	40%	Simple BCC
2 subtypes of BCC	76	35%			
3 subtypes of BCC	43	20%	130	60%	Mixed BCC
4 subtypes of BCC	11	5%			
Total	216	100%	216	100%	

Tabel 14 - Distribuția tuturor subtipurilor histopatologice ale CBC (carcinom bazocelular) diagnosticate și comparația incidenței lor anuale (460)

Table 3. Distribution of all histopathological subtypes of BCC diagnosed and comparison of their annual incidence.

Histological Subtypes of BCC Diagnosed	2016	2017	2018	2019	2020	Total	
						Frequency (n)	Percentage (%)
Nodular BCC	22	27	46	70	28	193	47%
Adenoid BCC	1	7	9	16	11	44	11%
Superficial Multicentric BCC	5	4	28	26	13	76	18%
Cystic BCC	2	5	16	24	13	60	15%
Infiltrative BCC	2	2	7	11	8	30	7%
Keratotic BCC	2	1	2	3	0	8	2%
Total	34	46	108	150	73	411	100%

Concluzii:

Studiul de față a confirmat ipotezele de cercetare care au fost stabilite și a subliniat importanța luării în considerare a particularităților specifice fiecărui pacient în parte, pentru a ajunge la un diagnostic adecvat. Utilizarea datelor epidemiologice și sociodemografice ale unui pacient poate crea un model pentru abordările clinice și de tratament, care poate duce la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la creșterea satisfacției cu privire la serviciile medicale oferite.

Pathophysiology, Histopathology, and Differential Diagnostics of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma—An Update from the Pathologist's Point of View,

Iuliu Gabriel Cocuz, Maria Cătălina Popelea, Raluca Niculescu, Andrei Manea, Adrian-Horațiu Sabău, Andreea-Cătălina Tinca, Andreea Raluca Szoke, Corina Eugenia Budin, Adina Stoian, Silviu Horia Morariu, Titiana Cornelia Cotoi, **Maria-Elena Cocuz**, Ovidiu Simion Cotoi,

International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25042220>. (468)

Introducere:

Cancerle de piele non-melanocitare (NMSC) reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial datorită factorilor de risc și incidenței crescute. În cadrul acestui studiu, abordarea acestor 2 tipuri particulare de cancer, adică carcinomul bazocelular (BCC) și carcinomul scuamos cutanat (cSCC), s-a bazat pe două axe - o axă medicală și o axă de cercetare – dintr-o perspectivă multidimensională a managementului, diagnosticului și tratamentului acestora.

Clasificarea tumorilor de piele din 2018 a OMS definește cancerle de piele non-melanocitare ca tumori maligne de keratinocite derivate din epidermă (469).

Principalii factori de risc pentru BCC sunt împărțiți în opt categorii, fiecare modificând structura fiziologică a ADN-ului, cu efecte directe asupra transcripției (470): vârsta pacienților, sexul pacienților, expunerea la radiații ultraviolete, fototipul pielii, sindroame genetice, imunodepresia, terapia farmacologică și radioterapia și antecedente familiale de tumori cutanate.

Principalii factori de risc pentru dezvoltarea cSCC sunt reprezentați de șapte categorii: vârsta pacienților, sexul pacienților, expunerea la radiații ultraviolete, fototipul pielii, imunodepresia, sindroamele genetice și infecțiile virale (471,472).

Obiective:

Obiectivul studiului nostru este de a prezenta fiziopatologia BCC și cSCC și relația directă a acestora cu diagnosticul histopatologic și diagnosticul diferențial al acestor tipuri de cancer, pe baza caracteristicilor morfologice, a profilului imunohistochimic și a modificărilor genetice.

Material și metodă:

Am efectuat un studiu cantitativ și descriptiv, cu referire la date actuale din literatura de specialitate, în scopul de a oferi o imagine sintetică asupra fiziopatologiei, diagnosticului histopatologic și diagnosticului diferențial al BCC și cSCC, în combinație cu prezentarea diagnosticelor din viața reală a BCC și cSCC, subliniind caracteristicile morfologice și profilurile imunohistochimice ale NMSC pe lamele histopatologice din viața reală.

Studiul cantitativ s-a bazat pe scanarea lamelor histologice ale pacienților care au suferit o excizie chirurgicală a unui proces tumoral cutanat în Secția de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic Județean Mureș. Diagnosticile histopatologice au fost stabilite în Secția de Patologie Clinică a spitalului nostru. Perioada în care au fost diagnosticate cazurile a fost 2020-2022.

Consimțământul informat a fost obținut de la toți subiecții implicați în studiu.

1. *Patogenia BCC*

Mecanismul fiziopatologic al dezvoltării CBC este foarte complex și implică interacțiunea diversilor factori, inclusiv factori genetici și factori de mediu. Modificările genetice implicate în patogeniza BCC sunt legate de deteriorarea ADN-ului de la razele ultraviolete (470-473).

Calea clasică Hedgehog (HH) este implicată în controlul funcțiilor celulare necesare activității diferitelor țesuturi, cum ar fi pielea, oasele sau țesutul intestinal (474-476). Deteriorarea căii de semnalizare Hedgehog poate avea implicații grave atunci când este hiperactivată sau hipoactivată. Modificările în calea HH reprezintă cel mai frecvent mecanism fiziopatologic în dezvoltarea CBC. În timpul embriogenezei, calea HH are un rol deosebit de important în dezvoltarea epidermei și a foliculilor de păr (477).

2. *Patogenia cSCC*

Mai multe căi de semnalizare sunt implicate în dezvoltarea cSCC și joacă roluri definite în patogeniza acestor leziuni. Pornind de la leziuni precursorare, precum keratoza actinică (AK) sau boala Bowen (BD), toate modificările care duc la apariția cSCC implică o serie de mutații în homeostazia celulară normală care începe cu proliferarea necontrolată a keratinocitelor. În același timp, o serie de alți factori, cum ar fi factorii epigenetici, infecțiile virale sau modificările microclimatului, favorizează dezvoltarea și progresia cSCC (478,479).

3. *Profilul imunohistochimic al cSCC*

Din punct de vedere imunohistochimic, celulele tumorale din BCC sunt pozitive pentru imunomarcare cu anticorpi anti-Bcl-2, BerEP4 și anticorpi anti-CD10. Imunohistochimia BCC nu este utilizată pentru diagnosticul de rutină. Este folosită mai mult în diagnosticul diferențial al acestor tumori și carcinoame metatipice sau în cercetare (469,475).

4. *Profilul imunohistochimic al cSCC*

Din punct de vedere imunohistochimic, celulele tumorale din cSCC sunt pozitive pentru imunomarcare cu anticorpi anti-p63, anti-p40, antigen al membranei epiteliale (EMA), anti-CK5/6 și panCK/CK AE1/AE3 (un cocktail de citokeratină cu o greutate moleculară mare) (469,475,480,481).

Rezultate și discuții:

Cancerle de piele non-melanocitare prezintă o varietate de caracteristici histopatologice și profiluri imunohistochimice diferite. Plecând de la caracteristicile individuale ale fiecărei leziuni non-melanocitare, caracteristicile microscopice ale acestora trebuie analizate cu mare atenție pentru a stabili diagnosticul de CBC și cSCC și diagnosticul diferențial al acestora. Tabelul 15 prezintă principalele caracteristici ale BCC și cSCC și clasificările lor histopatologice (469,470,482,483,484,485,486).

Tabel 15 - Caracteristicile principale și clasificările CBC (carcinom bazocelular) și CSCC (carcinom scuamos cutanat) (468)

Table 1. Main characteristics and classifications of BCC and cSCC [1,2,14,30,31,33–35].

	Basal Cell Carcinoma (BCC)	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)
Origin	Develops from the cells of the basal layer of the epidermis but can also derive from the level of the hair follicle BCC consists of a tumoral proliferation of basaloid cells with reduced cytoplasm and hyperchromic nuclei, surrounded by a fibromyxoid stroma	Develops from cells in the spinous layer of the epidermis
Precursor lesions	No precursor lesions	• Bowen disease (squamous cell carcinoma in situ—BD) • Actinic keratosis (AK) • Keratoacanthoma (KA)
Histopathological classification	Classification of subtypes by recurrence risk: Low risk: • Nodular BCC • Superficial multicentric BCC • Pigmented BCC • Cystic BCC • Fibroepithelial BCC (Pinkus) High risk: • Metatypical BCC • Morpheiform BCC • Infiltrative BCC • BCC with sarcomatoid differentiation • Micronodular BCC	Classification by recurrence or metastasizing risk: Low risk: • Tumor size below 20 mm • Tumor thickness below 2 mm • Clark level less than or equal to IV • No or a low degree of tumor budding • Without perineural or lympho-vascular invasions Types associated with a low risk: classical type, keratoacanthoma, verrucous type, acantholytic type, or clear cell type High risk: • Tumor size greater than or equal to 20 mm • Tumor thickness greater than or equal to 2 mm • Clark level V • A high degree of tumor budding; perineural or lympho-vascular invasions Types associated with a high risk: spindle cell type, adenosquamous type, or pseudovascular type The classical, infiltrative type can also be classified into high, moderate, or low cSCCs, depending on the degree of differentiation of the tumoral cells

Concluzii

Studiul nostru a arătat importanța unui diagnostic histopatologic corect, care are un impact direct asupra tratamentului adecvat pentru fiecare pacient. Studiul a evidențiat caracteristicile histopatologice și morfologice ale NMSC și leziunilor precursore și profilurile imunohistochimice ale leziunilor care ar putea îngreuna diagnosticul. Diagnosticile diferențiale ale BCC și cSCC sunt necesare și ar trebui să se bazeze pe caracteristicile morfologice și profilurile imunohistochimice ale fiecărei leziuni individuale. Originalitatea constă în prezentarea iconografică a leziunilor benigne și maligne cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial de CBC și CSCC.

Chiar dacă patologia digitală avansează rapid, un diagnostic histopatologic bazat pe caracteristicile morfologice și reacțiile imunohistochimice rămâne cel mai important instrument de stabilire a tratamentului și managementului corect al unui caz de către echipa multidisciplinară pentru a obține cele mai bune rezultate pentru pacienți și, prin urmare, pentru a le crește calitatea vieții.

Analysis of Research Directions on the Rehabilitation of Patients with Stroke and Diabetes Using Scientometric Methods,

Ileana Pantea, Angela Repanovici, **Maria-Elena Cocuz**

Healthcare, 2022, 10, 773. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare10050773>. (487)

Introducere:

Abordarea multiperspectivă implică explorarea provocărilor și oportunităților implicate în dezvoltarea metodologiilor de cercetare riguroase și coerente pentru a surprinde fenomene complexe prin utilizarea mai multor perspective pentru a explora același fenomen (488). Această abordare multiperspectivă a fost concepută pentru a facilita proiectarea și evaluarea centrate pe pacient.

Deși există încă studii în curs de desfășurare pentru a identifica abordarea particulară a pacientului diabetic în recuperarea post-accident vascular cerebral până în prezent, nu a fost identificată nicio metodă specială pentru aceștia în comparație cu pacienții fără diabet. Singura diferență este extinderea perioadei de recuperare la pacienții diabetici față de cei nediabetici.

Diabetul zaharat poate influența evoluția clinică post AVC, mai ales în faza inițială, măbind extinderea zonei lezate cerebrale (489). Puține studii au vizat studiul influenței diabetului asupra rezultatelor funcționale după accident vascular cerebral, iar rezultatele acestora nu sunt concludente (490).

Diabetul este o boală cronică cu o prevalență în creștere, care a afectat o populație de aproximativ 415 milioane în 2015 și va ajunge la aproximativ 642 milioane în 2040 (490). Diabetul crește de patru ori riscul de accident vascular cerebral și este un factor de risc independent asociat cu o mortalitate și morbiditate crescute (491). La pacienții diabetici există o proporție mare de accidente vasculare cerebrale ischemice față de accidente vasculare cerebrale hemoragice. Acest fapt se datorează multiplelor leziuni microvasculare și prezenței simultane a hipertensiunii arteriale la pacienții diabetici (492,493). Studii multicentrice au arătat că aproximativ 20-33% dintre pacienții cu AVC au diabet (494-496). Cu toate acestea, unele studii sugerează că diabetul nu are nicio influență asupra rezultatelor motorii și funcționale în faza acută și post-acute după accident vascular cerebral. Ar trebui efectuate cercetări suplimentare pentru a investiga recuperarea motorie pe o perioadă mai lungă și cu eșantioane mai mari.

În concluzie, abordarea multidisciplinară care implică diabetologul și neurologul în cazul unui pacient diabetic cu AVC este cheia succesului pentru o reabilitare completă, funcțională și integrată.

Metodele scientometrice presupun analiza cantitativă a generării, diseminării și utilizării informațiilor științifice și permit determinarea unor tendințe mari și emergente în cercetarea științifică într-un anumit domeniu de cercetare, pe baza analizei statistice a bazelor de date și a utilizării filtrelor calitative (subiecte, cuvinte cheie, reviste). Totodată, permit trecerea în revistă a dezvoltării cercetării în timp sau a distribuției geografice și organizaționale a producției științifice. Datele științifice primare utilizate pentru cercetarea scientometrică sunt autorii, lucrările acestora, referințele bibliografice și citările primite (497).

Examenle scientometrice permit identificarea celor mai actuale teme de cercetare într-un anumit domeniu, precum și identificarea celor mai citate lucrări și autori care au abordat o anumită temă. Este posibil să se determine care țări, instituții și reviste au cea mai mare influență asupra dezvoltării științei într-un anumit domeniu și să se analizeze modul în care interesul pentru o anumită descoperire științifică variază în timp (498,499).

Scop:

Scopul acestei meta-analize folosind metode scientometrice este de a identifica posibile abordări pentru recuperarea pacienților diabetici post AVC.

Material și metodă

Baza de date Web of Science a fost aleasă ca eșantion reprezentativ al populației științifice din domeniul diabetului și accidentului vascular cerebral. Folosind datele bibliografice din această bază de date, această lucrare urmărește să identifice direcțiile actuale și viitoare de cercetare în domeniul „diabetului” și „recuperării accidentului vascular cerebral”. În acest sens, căutarea în baza de date a fost limitată pentru perioada 2011–2021. Articolele au fost căutate pe subiecte, respectiv („diabet” SAU „diabet zaharat” SAU „diabet tip 2” SAU „diabet tip 1”) și „recuperare accident vascular cerebral, rezultând 46 de lucrări.

Datele primare au fost descărcate ca fișiere text simplu din baza de date Web of Science (WoS). Rezultatele au fost examinate folosind software-ul VOS Viewer versiunea 1.6.16 (500), care permite cartografierea științifică pentru a analiza conținutul titlurilor și rezumatelor publicațiilor științifice. Astfel, funcția de identificare a termenilor VOS Viewer a fost folosită pentru a identifica în mod sistematic termenii cheie din baza de date (analiza co-cuvinte) și pentru a organiza cantități mari de text într-o hartă semantică, ignorând elementele legate de structura rezumatelor și declarațiile de drepturi de autor care ar putea fi incluse.

Studiul scientometric cuprinde șapte etape, conform Tabelului 16, începând cu formularea problemei, stabilirea protoalelor și criteriilor de cercetare și extragerea datelor, care au fost ulterior analizate, sintetizate și discutate.

Tabel 16 - Etapele studiului scientometric (487)

Table 1. Scientometric study stages.		
No.	Steps	Description
1	Formulation of the problem	Mapping, bibliometric analysis of publications using descriptors and identification of research directions.
2	Research criteria	Subject: ((“diabetes” OR “diabetes mellitus” OR “type 2 diabetes” OR “type 1 diabetes”) AND “stroke recovery”)
3	Database used for research	Claryvate analytics, Web of Science (WoS) Accessed on 28 May 2021
4	Eligibility criteria	Filter 1: years of publication (2011–2020) Result: 1663 documents Filter 2: articles Filter 3: English Filter 4: Open Access Result: 43 documents
5	Data extraction	Bilingual format
6	Analysis and synthesis of results	Qualitative (descriptive) and quantitative (bibliometric) using VOS Viewer
7	Discussions	Analysis of the data gained

Un total de 214 autori au contribuit la scrierea celor 46 de lucrări în cei 10 ani analizați.

Rezultate:

În urma revizuirii celor 46 de lucrări, autorii au identificat 21 de studii și articole care revizuiesc literatura specifică. Articolele au fost recenzii, studii randomizate și meta-analize.

Autorii au revizuit și articolele care delimitează direcțiile de cercetare grupate în șase clustere.

Discuții:

Acest articol a prezentat o nouă metodă de revizuire a literaturii, folosind metode scientometrice. Studiile pe modele umane au arătat că echilibrul terapeutic al diabetului zaharat este un factor foarte important în reabilitarea pacienților diabetici după un accident vascular cerebral. Revizuirea articolelor și a direcțiilor de cercetare a condus la concluzii care sunt importante în analiza soluțiilor pentru pacienții cu diabet și accident vascular cerebral. Articolele studiate pe modele animale sau umane au evidențiat mai multe direcții de cercetare pentru programele de reabilitare post-accident vascular cerebral.

Investigarea articolelor a condus la concluzii diferite, pe care le prezentăm mai jos în șase direcții de cercetare.

1. Identificarea și posibila modificare a factorilor de risc agravanți pentru pacienții cu AVC. Obezitatea asociată cu diabetul zaharat este un factor care înrăutățește prognosticul de recuperare după accident vascular cerebral. AVC ischemice apar predominant la pacienții diabetici cu aritmii și sindroame coronariene acute, în timp ce accidentele vasculare cerebrale hemoragice apar predominant la fumători și alcoolici (510).
2. Influența tulburărilor mintale asupra recuperării post-accident vascular cerebral. Depresia crește riscul de readmisie în centrele de recuperare și poate contribui la apariția demenței. O strategie de recuperare centrată pe pacientul diabetic atenuează riscul de depresie și complicații metabolice multiple post-accident vascular cerebral (500).
3. Înțelegerea proceselor de remodelare vasculară post-accident vascular cerebral. La tineri, procesele de remodelare sunt active și de lungă durată în comparație cu vârstnicii, la care remodelarea este încetinită din cauza prezenței altor comorbidități, precum diabetul, ateroscleroza și dislipidemia. Variațiile glicemice la diabetici au efecte negative asupra angiogenezei, astfel încât stimularea acesteia la pacienții cu AVC nu este în prezent o soluție optimă pentru recuperarea neurologică (501,502).
4. Rolul activității fizice în recuperarea post-accident vascular cerebral. Informațiile despre această problemă sunt încă controversate. Indicațiile pentru exercițiul fizic în fazele precoce post-AVC au arătat progrese în recuperare, dar nu au fost stabilite nici intensitatea lor, nici durata optimă. Lipsa datelor din literatură indică faptul că mobilizarea precoce post-AVC este limitată (503).
5. Efectele medicamentelor hipoglicemiante asupra riscului de accident vascular cerebral sunt eterogene. Sulfonilureele și metformina par să aibă un potențial efect protector la pacienții diabetici cu AVC hemoragic (504). Utilizarea suplimentelor alimentare pe termen lung îmbogățite cu potasiu și magneziu pare a fi benefică pentru recuperarea post-

- accident vascular cerebral, dar rezultatele necesită studii suplimentare pentru a fundamenta indicația (505).
6. Există o serie de factori care pot determina pacienții să abandoneze programele de reabilitare. Aceștia sunt legați de probleme de transport către centrele de recuperare, distanțe mari până la aceste centre, exerciții plictisitoare, lipsa unui însoțitor și timp limitat. Prin urmare, studiile viitoare ar trebui să se concentreze asupra modalităților de depășire a acestor bariere pentru a încuraja participarea acestor pacienți la programele de reabilitare.

Concluzii:

În urma cercetărilor scientometrice și a analizei literaturii de specialitate, autorii doresc să conștientizeze specialiștii cu privire la anumite aspecte legate de managementul complicațiilor produse de diabetul zaharat.

Gestionarea corectă a diabetului zaharat și a numeroaselor sale complicații, inclusiv stroke, necesită identificarea rapidă a rezultatelor cercetării în diferite tipuri de terapii și eficacitatea acestora aplicată la diferite categorii de pacienți.

Recuperarea pacientului diabetic după AVC după stabilizare hemodinamică este aceeași ca și în cazul pacienților nediabetici, dar implică o perioadă mai lungă de timp și are rezultate mai slabe.

În final, concluzionăm că metodele scientometrice permit o analiză rapidă și eficientă a direcțiilor de cercetare generate de producția științifică în domeniu, aducând o contribuție decisivă la îmbunătățirea abordării bolii și a tratamentelor pe termen lung ale pacienților cu diabet și AVC.

În contextul prezentei direcții de cercetare, de abordare multidisciplinară a unor patologii infecțioase în scopul creșterii calității actului medical am mai publicat articole în reviste BDI, am coordonat lucrări de licență și am prezentat lucrări științifice la conferințe, dintre care menționez:

- Iuliu Gabriel Cocuz, **Maria-Elena Cocuz**. Interdisciplinaritatea în abordarea pacientului vârstnic obez cu infecții acute –o nevoie reală?. J.M.B.nr. 1, 2019.
- Ioan Sabin Păduroiu. Patologia infecțioasă la pacienții cu diabet zaharat. Lucrare de licență (2019). Coordonator științific șef lucr. univ. dr. **Maria-Elena Cocuz**
- Estera-Andreea Ion. Patologia infecțioasă la pacienții cu boală renală cronică. Lucrare de licență (2019). Coordonator științific șef lucr. univ. dr. **Maria-Elena Cocuz**
- Ligia Rodina, Lavinia Caplan, **Maria-Elena Cocuz**. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in child with acute otomastoiditis. Comunicare la Conferința Națională de Boli Infecțioase, 3-5 mai, 2023, Timișoara
- **Maria-Elena Cocuz**, Iuliu-Gabriel Cocuz. Challenges in the management of infections in the elderly patients with diabetes. Comunicare la National Conference The Management of Critical Patient in Infectious Diseases, June 5-7, 2024, Targu-Mures, Romania. Publicat în Abstract Book în The Journal of Critical Care Medicine, volume 10, Supplement 1, June 2024, pag.11-12

- **Maria-Elena Cocuz.** Urosepsis la pacienții cu diabet zaharat – realitatea de lângă noi. Comunicare la A 7-a Conferință Națională de Boli Infecțioase – Infecția azi. Terapia, încotro?, 3-7 septembrie, 2024, Cluj-Napoca
- **Maria-Elena Cocuz.** Optimizarea managementului infecțiilor asociate asistenței medicale prin utilizarea tehnicilor de biologie moleculară. Comunicare la Conferința Națională Tehnologie & iHealth în medicina secolului XXI, Târgu-Mureș, 17-19 aprilie, 2024
- **Maria-Elena Cocuz, Iuliu-Gabriel Cocuz.** Healthcare-associated infections – a reality that can be prevented through a correct early diagnosis. Comunicare la The 7th International Conference New Trends in Sensing-Monitoring-Telediagnosis for Life Sciences, September 20-22, 2024, Brașov, România
- **Ligia Chelmea, El Ghor Mohamad, Raluca Tancău, Maria Alexandra Logofătu, Maria-Elena Cocuz.** Tusea convulsivă la adult – necesitatea unui management multidisciplinar. Prezentare de caz. Comunicare la Forumul Tinerilor Medici Infecționiști, Ediția a II-a, București, 20-21 septembrie, 2024
- **Maria-Elena Cocuz, Ligia Chelmea, Mohamed El Ghor, Iuliu Gabriel Cocuz.** Multidisciplinaritate în managementul formelor severe de gastroenterocolită acută cu Salmonella. Prezentare de caz. Comunicare la Conferința Națională de Patologie Infecțioasă, 27-29 iunie, 2024, Iași. Publicată în volumul Noutăți și multidisciplinaritate în patologia infecțioasă, Ediția a X-a, Editura „GR.T.POPA”, Iași 2024, ISBN 973-630-345-000-1.

1.4. Cercetări multidisciplinare privind acțiuni de creștere a siguranței populației prin scăderea riscurilor, inclusiv infecțioase

Riscurile de îmbolnăvire în rândul populației sunt extrem de numeroase, legate în principal de o multitudine de factori de mediu. Prevenirea îmbolnăvirilor se poate realiza prin numeroase intervenții, de la adoptare unui stil de viață sănătos, identificarea și aplicarea eficientă a unor măsuri pentru controlul și prevenirea bolilor transmisibile, intervenții specifice la nivel de comunitate, inclusiv managementul deșeurilor până la supravegherea epidemiologică pentru identificarea rapidă a apariției și extensiei bolilor transmisibile, alături de creșterea accesului populației la îngrijirile pentru sănătate, inclusiv prin utilizarea diverselor aplicații tehnologice ce permit monitorizarea stării de sănătate a oamenilor. Educația populației în vederea supravegherii propriei stări de sănătate și a reacției prompte prin prezentarea la consult medical este esențială pentru scăderea riscurilor de îmbolnăvire.

Aceste aspecte legate de posibilitățile de prevenire a bolilor m-au preocupat în permanență, fiind adepta profilaxiei acestora, astfel încât mi-am îndreptat activitățile de cercetare științifică și în această direcție. Bineînțeles, am considerat întotdeauna că abordarea multidisciplinară a riscurilor de îmbolnăvire nu poate fi decât benefică pentru pacienți și trebuie adoptată ca și conduită în practica medicală.

**Implications and Effects of Medical Waste on Development of Sustainable Society—A
Brief Review of the Literature,**

Costel Bucătaru, Dan Săvescu, Angela Repanovici, Larisa Blaga, Ecaterina Coman,

Maria-Elena Cocuz, *The Sustainability*, 2021, 13, 3300.

<https://doi.org/10.3390/su13063300>. (506)

Introducere:

Deșeurile rămân o problemă complicată pentru societatea umană datorită impactului asupra sănătății și asupra mediului, economic și social. În special, deșeurile medicale influențează negativ sănătatea populației și a mediului, așa că trebuie gestionate cu mare grijă.

Influența deșeurilor medicale periculoase asupra societății și asupra mediului, ca urmare a cercetărilor anterioare, conduce la o întrebare: Ce este mai critic în problema deșeurilor medicale? Management — prin crearea și implementarea procedurilor de sortare, cheltuieli/pat/pacient/zi, materiale și costuri cu personalul, mai ales că în perioada pandemiei de COVID-10 nevoia de personal a crescut considerabil; Expunere — prin crearea de proceduri specifice legate de transportul deșeurilor de la spitale la punctele de colectare/incinerare, cheltuieli legate de echipamente, personal, combustibil, întreținere; Distribuție—proceduri privind o valorificare superioară a deșeurilor medicale, posibilitatea utilizării reziduurilor de ardere, pentru a nu afecta niciodată calitatea mediului.

Acest studiu își propune să cerceteze literatura prin metode scientometrice, conținutul literaturii publicate în baza de date Web of Science—WOS, influența COVID-19 asupra abordării deșeurilor medicale și a durabilității mediului și influența acestora asupra societății. Analiza scientometrică a făcut posibilă evidențierea deficitului de studiu pe această temă, s-au analizat studiile empirice, s-au evidențiat nevoile și efectele asupra elementelor științifice de dezvoltat, necesitatea promovării rezultatelor prin predare/educație

Scopul articolului este de a găsi punctele forte rezultate în urma analizei literaturii despre deșeurile medicale de la începutul pandemiei de COVID-19 și de a vedea în ce direcție se îndreaptă majoritatea cercetărilor legate de managementul durabil al deșeurilor medicale periculoase. De asemenea, acest studiu oferă o imagine generală a managementului deșeurilor în diferite țări, și contribuie la crearea unor proceduri specifice în modul de optimizare a colectării, transportului, depozitării, distrugerii/incinerării, utile în România, dar și de diseminare a acestei experiențe în alte țări.

Această lucrare este împărțită în următoarele secțiuni, care au fost considerate cheie pentru atingerea obiectivelor propuse. Secțiunea 1 este introducerea; Secțiunea 2 definește metoda de cercetare, întrebările de cercetare și analiza rezultatelor. În urma analizei scientometrice, au fost selectate 32 de articole care tratează direcțiile de cercetare urgente și interesante în timpul COVID-19. Au fost identificate trei direcții semnificative de cercetare în domeniul deșeurilor medicale, M—Management, E—Expunere, D—Distribuție. Secțiunea 3 prezintă discuții despre cele trei abordări, M, E, D. Secțiunea 4 dezvoltă concluziile de dezvoltare ale lucrării.

Metoda de cercetare:

S-a efectuat revizuirea literaturii prin metode scientometrice; cercetarea a fost efectuată pe baza de date Web of Science. Au fost căutate articole pe tema deșeurilor medicale. Lucrările din 2020 au fost incluse în studiu. Am impus această limitare pentru a analiza literatura apărută în timpul pandemiei de COVID-19.

Baza de date, descărcată de pe Web of Science, a fost analizată folosind software-ul VOS Viewer (VOSviewer versiunea 1.6.16, software gratuit de la <https://www.vosviewer.com/> (accesat la 11 ianuarie 2021)).

Am limitat opțiunile de a analiza termenii autorilor în articole în întregime și rezumate de articole. Software-ul de vizualizare VOS ne-a permis să vedem harta acestor concepte și să împărțim acești termeni în grupuri. Am analizat aceste clustere și am determinat direcțiile de cercetare pentru acest domeniu în timpul COVID-19.

Au fost definite următoarele trei întrebări de cercetare:

- RQ1: Care sunt direcțiile de cercetare cele mai critice abordate în articolele despre deșeurile medicale?
- RQ2: Care este impactul deșeurilor medicale asupra unei societăți durabile odată cu apariția COVID-19?
- RQ3: Cum se evaluează impactul deșeurilor medicale?

Realizarea studiului scientometric a cuprins șapte etape conform Tabelului 17, pornind de la formularea problemei până la stabilirea protocoalelor și criteriilor de cercetare, extragerea datelor, care au fost ulterior analizate, sintetizate și discutate.

Tabel 17- Etapele studiului scientometric (506)

No.	Stages	Description
1	Problem Formulation	Mapping and bibliometric analysis of publications using descriptors
2	Research Protocol	"Medical waste"
3	Research Database	Claryvate analytics, WEB OF SCIENCE—WOS 7/09/2020
4	Eligibility Criteria	Refined by: STRING 1: publication years: (2020) and web of science categories: ("medical waste") As results: 5112 articles Refined by: STRING 2: publication years: (2020) and web of science categories: (environmental science) and web of science categories: (public environmental occupation health) and (engineering environmental) and document types: (article or proceedings paper) As results: 1265 articles
5	Data Extraction	Bitext format
6	Analysis And Synthesis Of Results	Qualitative (descriptive) and quantitative (bibliometrics) using VOS Viewer
7	Discussion Of Results	Exhaustive analysis and verification of data obtained

Etapă de cercetare a constat în STRING 1 (șirul 1), care a cuprins toate cerințele/criteriile stabilite ca fiind necesare pentru studiu, rezultând 5112 articole, apoi STRING 2 (șirul 2), din care au rezultat 1265 itemi.

Am limitat cercetarea la descriptorii care apar în baza de date de cel puțin trei ori. Din cei 4818 termeni, 371 au atins pragul. Pentru fiecare dintre cele 371 de cuvinte, VOS Viewer a

calculat un scor de relevanță și au fost selectați 60% dintre cei mai relevanți termeni.

A fost efectuată analiza descriptorilor utilizați în titlu și rezumat (Fig. 14). Am obținut trei grupuri de descriptori.

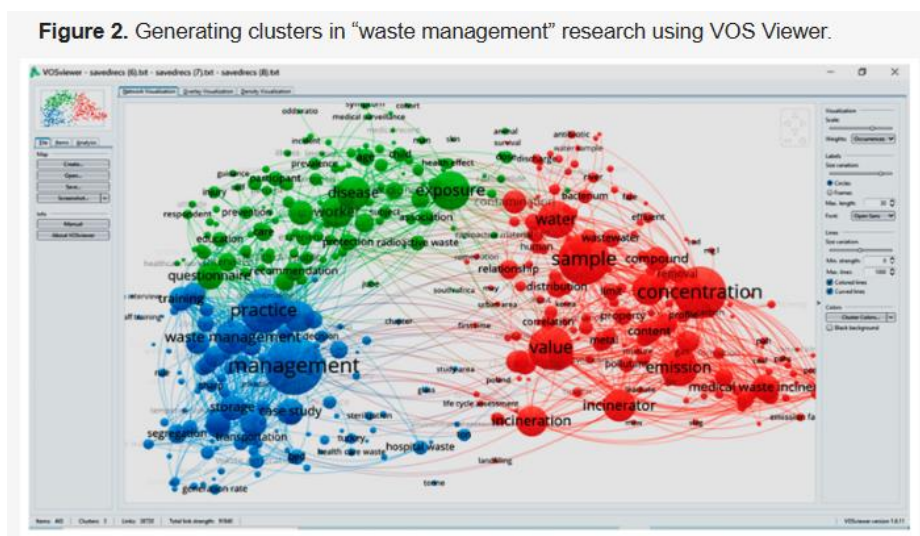


Fig. 14 – Generarea clusterelor în cercetarea despre „gestionarea deșeurilor” utilizând VOS Viewer (506)

Analiza rezultatelor

Trei direcții de cercetare au fost identificate în studiile întreprinse legate de Deșeurile Medicale (MW): Management—M, Exposure—E, Distribution—D.

Acestea au fost extrase din articolele analizate, descărcate din baza de date și clasificate în trei direcții. Autorii au analizat conținutul celor 32 de articole în cele trei direcții: M, E și D.

M—Management

Managementul COVID-19 în România, în stare de urgență, în perioada 16 martie – 14 mai 2020, a impus măsuri restrictive și distanțare socială, cu o reducere extrem de strictă a mobilității populației, doar deplasări justificate și minime și având doar activitățile economice reduse, iar populația intră în șomaj tehnologic (507). A fost necesară o metodă rapidă de evaluare a fluxului de deșeuri potențial infecțioase, a importanței sistemelor de management al deșeurilor medicale și municipale și a serviciilor în combaterea virusului COVID-19 în comunitate (518).

Cetinkaya și colab. (508) prezintă date generale și statistici privind deșeurile medicale pe pat și zi în SUA, Marea Britanie, Franța, Turcia și o comparație corectă cu datele din capitolul 18 din Catalogul Uniunii Europene. În conformitate cu Legislația privind controlul deșeurilor medicale, deșeurile din unitățile sanitare sunt clasificate în șase categorii: deșeuri generale, deșeuri infecțioase, deșeuri genotoxice, deșeuri patologice, deșeuri ascuțite și deșeuri periculoase. Conform acestei clasificări, autorii au creat un model pentru managementul deșeurilor.

Liu și Li (509) stabilesc un algoritm util pentru optimizarea siturilor de depozitare a deșeurilor urbane. Ei folosesc un algoritm hibrid colonie de furnici-tabu, ținând cont de situația

actuală a COVID-19, pentru o analiză corectă și reală a impactului asupra mediului. De asemenea, autorii au făcut o selecție de stații de depozitare temporară și cerințe realiste de transport. Folosind algoritmul lor, se poate crea un model eficient de transport al deșeurilor medicale între spitale și stații de depozitare temporară.

Un program cu obiective multiple realizat de Hao (510), stabilit pentru o perioadă mai lungă de timp, pentru un număr fix de intrări de date, se bazează pe rețeaua de transport a deșeurilor medicale și, ca urmare, pe determinarea celor mai bune locații de depozitare temporară și strategii de transport. Se știe că într-o perioadă scurtă, în această perioadă de COVID-19, deșeurile medicale au crescut exponențial, ceea ce necesită măsuri de gestionare eficientă (510).

Adevărata problemă este de a estima cantitatea de deșeuri care va fi generată în următorii ani. Autorii au analizat evoluția MW (Medical Waste) în Istanbul, cel mai mare oraș din Turcia. Acest lucru poate fi esențial pentru evaluarea capacităților existente de servicii de tratare a deșeurilor. Acest studiu a fost realizat pentru a evalua performanța diferitelor metode de modelare matematică pentru a anticipa generarea de deșeuri medicale (511).

Problema abordată de alți autori este eliminarea deșeurilor medicale, pentru a îmbunătăți calitatea procesului de tratament al pacienților și pentru a crea un sistem de suport al managementului denumit managementul lanțului de aprovizionare verde (GSCM). Acest studiu a evaluat gardul de aglomerare a departamentului de urgență a unui spital pentru a ilustra modul de înființare a unui serviciu medical de urgență (EMS), bazat pe modelul Taguchi, creând un sistem de simulare pentru a obține un parametru concret pentru rezolvarea problemelor din serviciile de urgență și implicit a deșeurilor spitalelor și creșterea calității asistenței medicale (512).

Influența deșeurilor incinerate asupra calității solului este subiectul cercetării lui Ting Chi (513). Genele de rezistență la antibiotice (ARG) au fost determinate pentru 45 de probe diferite de sol care conțin deșeuri medicale.

Cercetarea lui Haghighi (514) este orientată pe contaminarea microbiană în liniile de apă ale unităților dentare (DUWLs). Există un risc potențial de infecții la pacienții imunocompromiși și la personalul medical care sunt de obicei expuși la apă contaminată și aerosoli generați de DUWL.

E—Expunerea la deșeuri medicale—Riscuri

Sunt identificate sursele deșeurilor medicale COVID-19: pacienți internați, persoane aflate în carantină, persoane în izolare la domiciliu. Există o creștere a cantității de deșeuri medicale în perioadele de urgență și alertă cauzate de pandemia COVID-19. Sunt identificate deficiențe în colectarea deșeurilor din locurile de carantină și izolare - amestecarea și eliminarea împreună cu deșeurile menajere. Un model de monitorizare a deșeurilor COVID-19 este propus în (507).

În Coreea de Sud, măștile de protecție a feței și echipamentele generale de protecție (EIP) utilizate de echipele medicale sunt clasificate drept deșeuri medicale. Rhee și colab. au identificat că echipamentul individual de protecție folosit de personalul medical din spital poate duce la infectarea indirectă a altor persoane fără contact cu pacienții infectați, precum și creșterea volumului deșeurilor medicale reprezentate de echipamentul individual de protecție

utilizat (515).

Adu și colab. au identificat deficiențe în colectarea deșeurilor în spitale — din cauza lipsei unui sistem unitar de codare și etichetare pe culori, au identificat deficiențe în comportamentul de sortare a deșeurilor medicale în rândul personalului medical și au recomandat organizarea de cursuri regulate de formare pentru lucrătorii din domeniul sănătății (516).

Yudhastuti spune că utilizarea măștilor de pânză ca măsură alternativă de protecție în timpul pandemiei de COVID-19, împreună cu alte măsuri de protecție (spălarea mâinilor, distanțare fizică, evitarea aglomerației) reduce cantitatea de deșeuri medicale (517).

Sursa de infecție poate fi controlată eficient de managementul MW. Gestionarea necorespunzătoare a deșeurilor medicale poate crește răspândirea COVID-19. Clasificarea deșeurilor medicale și menajere ca deșeuri în legătură directă cauzală cu COVID-19 și gestionarea acestora ar trebui efectuată împreună cu înființarea de echipe multidisciplinare pentru controlul infecțiilor și MW în spitale (518).

D—Distribuție

S-a propus studierea unui lanț de aprovizionare eficient și fiabil al deșeurilor din industria medicală. A fost propus un model cu trei funcții obiective: prima dintre acestea minimizează costurile totale; a doua se referă la selectarea tehnologiei de scalare, iar cea din urmă reduce totalul deșeurilor medicale depozitate. Saeidi–Mobarakeh a creat un model „MILP cu trei obiective”. Acest model se referă la optimizarea managementului deșeurilor medicale (519), foarte relevantă fiind aprecierea tehnologiilor de tratare a deșeurilor din industria medicală în economiile emergente într-un mod durabil.

Tehnologii alternative de tratare a deșeurilor în industria medicală sunt studiate de Li H și colab., inclusiv incinerarea, sterilizarea cu abur, sistemele de încălzire cu microunde sau ultraviolete, precum și eliminarea lor în gropile de gunoi; rezultatele indică faptul că metoda stabilită este utilă pentru a ajuta la prioritizarea tehnologiei de tratare a deșeurilor în industria medicală. Selecția celei mai durabile tehnologii de tratare a deșeurilor din sectorul medical din economiile actuale are loc în funcție de factorii de decizie care iau în considerare simultan diverse criterii (509).

În studiul său, Atia prezintă o provocare pentru sectorul public prin explorarea regulilor de gestionare a deșeurilor în industria medicală. Rezultatele obținute au prezentat importanța etapelor de clasificare în ceea ce privește reducerea costurilor de prelucrare. Arderea deșeurilor din industria medicală este cea mai comună metodă de tratare, care influențează costurile totale ale sistemului dar, cel mai important, impactul asupra mediului (520).

Conform lui Rhee et al. fluxul de gestionare a deșeurilor medicale ar trebui să urmeze pașii: „Aruncarea în containerul deșeurilor medicale”; „Depozitare în instalația desemnată”; „Transport auto pentru deșeuri medicale”; și „Tratament prin incinerare” (515).

Programarea eficientă a uneia sau mai multor rute ale vehiculelor de colectare a deșeurilor din industria medicală ar fi o modalitate optimă de reducere a costurilor de colectare și transport. În același timp, odată aplicată această modalitate „corectă și eficientă”, efectul negativ al deșeurilor specifice ar fi automat redus și, în același timp, nu am fi nesustenabili în raport cu mediul (521).

Discuții:

După cercetarea bibliografică pe subiectul de interes și după ce s-au determinat direcțiile de separare a acestuia în M, E și D, s-a trecut la analiza sistematică, critică a ideilor valoroase, rolul acestei analize fiind acela de a crea un concept central, spre care se îndreaptă această cercetare științifică a autorilor.

A existat un interes semnificativ din partea cercetătorilor din diverse țări precum China, Palestina, Iran, Turcia, Taiwan, Tanzania, Brazilia, Indonezia, Ghana, Coreea de Sud, România în cercetările menite să stabilească un management durabil al deșeurilor medicale rezultate în urma pandemiei de COVID-19. . Aceste populații aflându-se în diverse situații: stare de urgență, stare de alertă, carantină la domiciliu.

Concluzii:

Există puține tipuri de cercetări legate de gestionarea deșeurilor periculoase direct asociate cu COVID-19, de la debutul acestei pandemii. Au fost găsite exemple din mai multe țări din întreaga lume, precum China, Taiwan, Turcia, Iran, Iordania, Tanzania, Brazilia, Palestina, Kazahstan, Indonezia, Ghana, Coreea de Sud, România, care abordează diversele probleme prezentate în lucrare.

Riscul de îmbolnăvire cu SARS-COV-2 poate fi redus prin gestionarea corectă a deșeurilor medicale rezultate atât din activitățile specifice din spitale, cât și din utilizarea măștilor în locații de carantină și izolare, precum și în activitățile zilnice, în funcție de reglementările legale din fiecare țară. Sunt necesare studii suplimentare pentru a ghida gestionarea corectă a deșeurilor medicale cauzate de COVID-19 din gospodării și instituții non-medicale.

Colectarea selectivă a deșeurilor este o problemă de actualitate, cu o influență semnificativă atât asupra umanității, cât și asupra mediului, având rolul cel mai important în procesul de eliminare. Deoarece pandemia de COVID-19 a generat o cantitate imensă de deșeurii periculoase, este necesară înlocuirea metodelor actuale de eliminare, de exemplu, metoda incinerării, care poluează aerul prin eliberarea multor compuși toxici în atmosferă sau metoda de depozitare, un pericol real deoarece compusul toxic rămâne mult timp în apele subterane. Tehnica care ar fi ajutat foarte mult în această pandemie este sterilizarea cu abur a deșeurilor medicale periculoase, astfel că procesul ar fi fost controlat și efectuat în anumite condiții, prevenind dispersarea compușilor periculoși.

Deoarece studiile existente au demonstrat rezistența virusului COVID-19 de-a lungul timpului pe diverse suprafețe, o problemă reală sunt încă măștile de unică folosință folosite, gestionarea acestei probleme fiind încă în curs de dezvoltare. Deși sunt o sursă a acestui virus, colectarea lor în spații special amenajate și în timp util se face cu mare dificultate, mai ales în România, unde, din păcate, aceste deșeurii potențial periculoase ajung în același loc cu restul deșeurilor municipale.

Chiar dacă efortul financiar al fiecărei țări este considerabil, pentru protecția oamenilor și a mediului, ar fi util să se elaboreze proceduri clare de transport, rute protejate, puncte intermediare de colectare (dacă este cazul) și depozitare scurtă în zone de distrugere

(conceptul). de „deșeuri distruse, zero deșeuri” este utilă).

Prin urmare, este necesar un efort uman comun pentru a dezvolta proceduri de gestionare a deșeurilor periculoase legate de COVID-19, pentru a asigura securitatea transportului, pentru a simplifica costurile materiale și umane, pentru a dezvolta modalități de eliminare a acestor deșeuri și pentru a le utiliza într-un mod durabil, inovator, astfel încât mediul să nu fie afectat.

Autorii oferă un studiu critic despre noua abordare a deșeurilor medicale în timpul COVID-19. Acest studiu poate ajuta la dezvoltarea următoarelor direcții de cercetare în acest domeniu, creând echipe internaționale interdisciplinare pe baza cărora cercetătorii pot contribui la îmbunătățirea și prevenirea implicațiilor deșeurilor medicale în societate, medicină și industrie

Toxicological Evaluation of Novel Cyclohexenone Derivative in an Animal Model through Histopathological and Biochemical Techniques,

Muhammad Kamil, Arifa Fatima, Sami Ullah, Gowhar Ali, Rasool Khan, Naila Ismail ,Mughal Qayum, Marius Irimie, Catalina Georgeta Dinu, Hanadi Talal Ahmedah, **Maria Elena Cocuz**, *Toxics*, 2021 May 25; 9(6):119.

<https://doi.org/10.3390/toxics9060119> (522)

În procesul de descoperire a medicamentelor, testarea preclinică a unor noi entități chimice implică evaluarea atât a siguranței, cât și a eficacității. Se realizează pe modele animale selectate prin protocoale standardizate internaționale. Include evaluarea siguranței și eficacității prin studii farmacologice cu referire la doza, frecvența și calea de administrare. Rezultatele promițătoare la acești pași pot oferi baze justificate pentru a continua dezvoltarea medicamentelor (523). În afară de activitatea farmacologică, evaluarea toxicologică a rămas o parte integrantă a investigației preclinice. Evaluarea toxicologică este utilă pentru a furniza date care să demonstreze că potențialul medicament candidat este suficient de sigur pentru următoarea fază a studiului, adică testarea clinică. Astfel de studii de testare a toxicității au utilități multiple, cum ar fi o aproximare a dozelor sigure pentru oameni și predicția toxicității în organele susceptibile. Acestea oferă dovezi științifice cu privire la profilul de siguranță, natura, varietatea și severitatea efectelor adverse în asocierie cu potențiala eficacitate a acestuia în dozele utilizabile, puterea și concentrația (524). Ciclohexenonele sunt derivați de ciclohexan care reprezintă o grupare funcțională carbonil și o legătură dublă la pozițiile C-1 și, respectiv, C-2. Rolul lor este bine cunoscut, inclusiv potențiala activitate antiinflamatoare (525-527). În plus, acești compuși au, de asemenea, activități considerabile antifungice, antibacteriene, antivirale, anticanceroase, antiplasmodiale și/sau antimalarice (528-534).

Diverse studii au raportat că medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot induce toxicitate renală, inclusiv insuficiență renală acută (535-537). Pe lângă efectele adverse de mai sus, în literatură a fost raportată și toxicitatea hepatică (538-540). AINS au un potențial toxicologic evident în ceea ce privește cardiotoxicitatea (541-543). În plus, AINS au posibile efecte de destabilizare a membranei asupra pancreasului, care pot contribui la toxicitatea pancreatică (544-546).

Acest studiu este conceput pentru a evalua efectele toxice acute și subacute ale unui compus nou derivat de ciclohexenonă asupra ficatului, rinichilor, inimii și pancreasului la un model animal prin parametrii indicativi histologici și biochimici.

Studiile preclinice pe șoareci au fost efectuate în Departamentul de Farmacie, Universitatea din Peshawar (UoP). Aprobarea etică a studiilor preclinice asupra derivatului de ciclohexenonă (CHD) a fost acordată de comitetul de etică al Departamentului de Farmacie, UoP. Studiile experimentale pe șoareci au fost efectuate în conformitate cu Legea privind animalele (proceduri științifice) din Regatul Unit din 1986.

Au fost evaluate toxicitatea acută (doza letală), subacută (modificarea greutatei corporale, mersul, postură și interacțiunile cu mediul), modificări biochimice (transaminaze serice, creatinină serică, amilaze, troponină, creatinkinază), evaluare histologică (rinichi, ficat, inimă, pancreas) la intervale de timp standardizate.

Nu au fost evidențiate semne de toxicitate în studiul toxicității acute, astfel încât doza letală medie a compusului testat este de așteptat să fie mai mare de 500 mg/kg. În mod similar, un studiu de toxicitate subacută nu a arătat nicio diferență semnificativă în indicatorii biochimici în ziua a 11-a și a 21-a între grupurile tratate și cele de control. Au fost înregistrate modificări în ceea ce privește probele renale și glicemia. Evaluarea histopatologică a țesuturilor hepatice, renale, pancreasului și inimii a evidențiat modificări ușoare până la severe sub formă de steatoză, inflamație, fibroză, necroză și leziuni miofibrilare în a 11-a și a 21-a zi de tratament.

Aceste descoperiri arată că noul compus poate fi toxic pentru anumite organe ale corpului dacă este utilizat pe o durată cronică.

Full-Length Genome and Partial Viral Genes Phylogenetic and Geographical Analysis of Dengue Serotype 3 Isolates,

Muhammad Amir, Abrar Hussain, Muhammad Asif, Sagheer Ahmed, Hina Alam, Marius Alexandru Moga, **Maria Elena Cocuz**, Luigi Marceanu, Alexandru Blidaru, *Microorganisms*, 2021 Feb 4; 9(2):323. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020323> (547)

Introducere:

Febra dengue (DF) este una dintre cele mai frecvente boli transmise de vectori din lume, întâlnită mai ales în regiunile tropicale, dar și în regiunile subtropicale. Virusul dengue (DENV), microorganismul cauzator al DF și al febrei hemoragice dengue (DHF), este un membru al genului *Flavivirus* și aparține familiei *Flaviviridae*. Toate flavivirusurile conțin ARN monocatenar, cu sens pozitiv și infectează în mare parte artropodele hematofage (căpușe sau țânțari), ceea ce completează ciclul său natural de transmitere orizontală (548). Infecția cu flavivirusuri variază de la asimptomatică la letală, iar mai mult de 50% dintre aceste virusuri pot provoca boli umane. Tabloul clinic asemănător gripei este asociat în principal cu infecțiile cu flavivirus (549).

Serotipurile de DENV au fost clasificate în DENV 1–4, fiecare având epitopi pentru anticorpi distincți specifici serotipului (550). Studiile anterioare arată că aceste patru serotipuri DENV au evoluat din strămoșul lor comun în nișe ecologice separate. Fiecare nișă ecologică a fost diferită, cu o locație geografică specifică, specii de primate gazde și specii de vectori diferite

(551). Genomul virusului dengue este de ~11 kb. Acesta cuprinde un cadru de citire deschis (ORF), care codifică pentru zece proteine, dintre care trei sunt proteine structurale (capsidă (C), premembrană sau membrană (prM/M), înveliș (E)) și șapte sunt nestructurale (NS) proteine (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B și NS5), multe având un rol important în replicarea virusului. Proteina cea mai semnificativă din punct de vedere imunologic este glicoproteina de înveliș (E) (552).

În jurul anului 1780, primele epidemii de DHF au fost raportate în regiunile asiatice, africane și nord-americe. Pentru aproximativ următorii 200 de ani, epidemiile de DHF au rămas localizate pe aceste trei continente, deși epidemiile păreau a fi concentrate și mai frecvente la tropice (553). DENV-1 și DENV-2 au fost izolate în timpul celui de-al doilea război mondial la pacienții japonezi și americani. DENV-3 și DENV-4 au fost izolate în anii 1950 în timpul focarelor din Filipine și, respectiv, Thailanda (554). Pe baza diversității genomice, serotipurile DENV sunt clasificate în diferite subtipuri/geno-tipuri (555). DENV-3 este împărțit în continuare în genotipurile 1 până la 5 (556). Cele mai multe infecții cu DENV-3 sunt cauzate de genotipurile 1 și 3, majoritatea focarelor de DF și DHF din subcontinentul indian, Americi, Asia de Sud-Est, Africa de Est și Pacificul de Sud fiind datorate acestui genotip, în timp ce genotipurile 4 și 5 nu au fost implicați în epidemiile de DHF (557).

Infecția cauzată de DENV poate fi clinică sau subclinică, ușoară sau acută, cu evoluție potențial severă și boală hemoragică (558). DHF și sindromul de șoc dengue (DSS) sunt două dintre cele mai severe forme de infecție cu DENV. În cazurile cele mai severe, infecția cu DENV determină hemoragii, insuficiențe de organ și encefalită (10). Tratamentul febrei dengue este simptomatic și patogenic (552).

Cea mai frecvent utilizată tehnică pentru genotiparea DENV utilizează studiul filogenetic al structurilor genelor, în special al genei E (559). Studiile filogenetice anterioare pentru fiecare dintre cele patru serotipuri diferite DENV au evidențiat subtipuri genetice care diferă cu până la 12% în secvența de nucleotide din gena E, despre care se știe că este partea cea mai antigenică a virusului (560).

În studiul actual, am efectuat o analiză filogeografică și filogenetică comparativă a 33 de genomi compleți, precum și secvențe individuale de gene ale tulpinilor DENV-3 pentru a identifica variațiile genetice și modelele lor evolutive în timp.

Materiale și metode:

Genomii compleți ai 33 de tulpini DENV-3 au fost descărcați din GenBank (tabel). Acești genomi au fost selectați dintr-o zonă topografică distinctă din jurul regiunilor din America Centrală, Asia Centrală de Sud și Asia de Est, unde au fost raportate anterior focare de dengue. Secvențele complete de genom de la fiecare tulpină au fost separate manual în 12 fragmente. Aceste fragmente includ regiunile 5' și 3', trei gene structurale (capsidă (C), premembrană sau membrană (prM/M), înveliș (E)) și șapte gene nestructurale (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B și NS5). Secvențele de nucleotide ale tuturor genelor parțiale, regiunile 5' și 3' și nucleotidele complete ale genomului, precum și secvențele de aminoacizi au fost aliniate folosind programul Clustal W (561). Filogeniile au fost generate utilizând programul MEGA7 bazat pe modele generale de substituție de nucleotide reversibile în timp (GTR)/GTR + I + G de probabilitate

maximă (ML). Punctele forte ale filogeniilor au fost evaluate prin reeșantionare cu 1000 de replicări bootstrap.

După ce secvențele genomurilor complete sau ale genelor parțiale au fost aliniate și analizate, au fost analizate în continuare pentru a determina lungimea evolutivă cuprinzătoare între tulpinile DENV-3. Acest lucru a fost realizat și folosind programul MEGA7 (562). Revizuirea reeșantionării bootstrap a fost realizată prin 1000 de repetări.

Rezultate

Studiul evolutiv al genelor virale și topografice DENV a arătat procesele prin care cele patru serotipuri (DENV1-4) au diferit și au intrat independent în populația umană, împreună cu locațiile în care populațiile virale au persistat pentru cele patru serotipuri.

Analiza noastră, efectuată în MEGA7, a relevat prezența a cinci cluster, și anume Oceania, Asia de Sud-Est, America Centrală, Asia Centrală de Sud și Asia de Est, care fac parte din două grupuri principale: Oceania și restul lumii (Figura 1). Clusterul Oceania este format din Asia de Sud-Est, în timp ce Filipine (Nr. de aderare: KM190937) a fost găsit departe de ambele grupuri (Fig. 15).

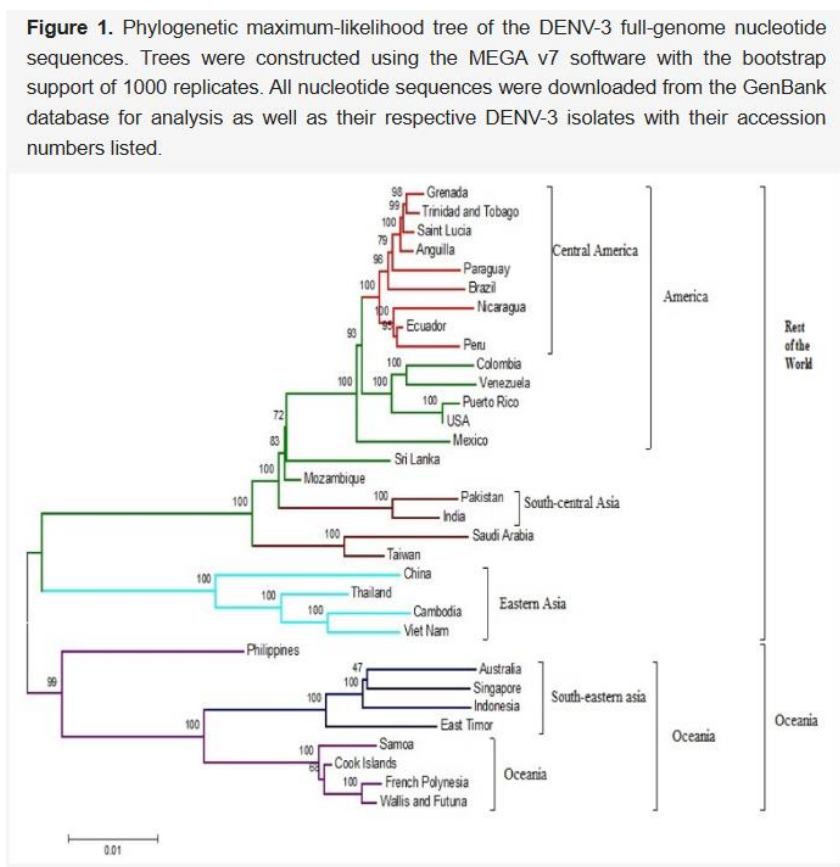


Fig. 15 - Arbore filogenetic cu probabilitate maximă al secvențelor nucleotidice complete ale DENV-3. Arborii au fost construiți utilizând software-ul MEGA v7 cu suport bootstrap de 1000 de replicări. Toate secvențele nucleotidice au fost descărcate din baza de date GenBank pentru analiză, precum și izolatele DENV-3 respective, cu numerele lor de acces listate (522)

Concluzii:

Studiul nostru arată că o analiză filogenetică bazată pe secvențe complete de nucleotide ale genomului genotipului distinct DENV-3 din întreaga lume produce arbori filogenetici, care sunt diferiți față de cei obținuți când analiza este efectuată pe baza secvențelor de aminoacizi. Investigația noastră arată, de asemenea, că atât părțile structurale, cât și cele nestructurale ale genomului sunt susceptibile de a modela evoluția genomului DENV-3.

Creșterea speranței de viață și a ponderii populației vârstnice la nivel global a determinat și o prevalență în creștere a multimorbidității, a dizabilităților și a fragilității. Fragilitatea, un sindrom geriatric cu rezistență redusă la evenimente adverse și factori de stres, a devenit unul dintre aspectele centrale evaluate în practica și cercetarea clinică geriatrică. Mai multe rezultate adverse au fost asociate cu această stare, inclusiv dezvoltarea bolilor cronice, declinul funcțional și cognitiv, înrăutățirea calității vieții și mortalitatea.

Infecțiile sunt principalele cauze de morbiditate și mortalitate la vârsta înaintată. Riscul crescut de infecții la persoanele vârstnice este bine cunoscut, provocat de un complex de factori: senescență imună subiacentă, multiple comorbidități (diabet zaharat, boli cardio-vasculare, afecțiuni neuropsihice, boală cronică de rinichi etc., tratamente asociate care produc depresie imunitară (antidepresive, sedative, analgezice, diuretice, corticosteroizi etc.), malnutriție, izolare psiho-socială, stress, instituționalizare. Diagnosticul unei infecții la o persoană vârstnică poate reprezenta o adevărată provocare, deoarece se pot manifesta nespecific prin declin nespecific față de starea funcțională inițială, deficiențele cognitive reduc capacitatea de comunicare a simptomelor, manifestările caracteristice ale unei infecții (febra, leucocitoza) pot lipsi, chiar în infecțiile grave. Astfel încât o monitorizare riguroasă pentru identificarea precoce a unei infecții este necesară la această categorie populațională (563-569).

În acest context m-au preocupat în practica medicală curentă cât și activitatea de cercetare aspecte legate de patologia infecțioasă la persoanele vârstnice, printre care și identificarea unor posibilități de monitorizare a stării de sănătate a acestor persoane la domiciliu, pentru surprindere în timp util a unor modificări sugestive pentru debutul unei boli, inclusiv a unei infecțioase. Astfel am participat la realizarea unui sistem de supraveghere autonomă la domiciliu dedicat persoanelor vârstnice.

Using IoT Assistive Technologies for Older People Non-Invasive Monitoring and Living Support in Their Homes,

Sorin-Aurel Moraru, Adrian Alexandru Moșoi, Dominic Mircea Kristaly, Ionuț Moraru, Vlad Ștefan Petre, Delia Elisabeta Ungureanu, Liviu Marian Perniu, Dan Rosenberg, **Maria Elena Cocuz**, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022, 19, 5890.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19105890>. (570)

Introducere:

Îmbătrânirea populației trebuie luată în considerare în planificarea și adaptarea politicilor de sănătate publică în cadrul unei societăți. Proiectele dezvoltate în cadrul

programului European Active Assisted Living (AAL) urmăresc menținerea oamenilor conectați, sănătoși și activi până la bătrânețe, sub sloganul: „Ageing Well in the Digital World”, oferind persoanelor în vârstă un mediu de viață sigur, dar independent. Cel mai important aspect în acest cadru îl reprezintă componenta activităților vieții cotidiene (ADL), componentă cu impact semnificativ asupra adaptării mediului la nevoile persoanelor în vârstă, luând în considerare și factorii psiho-sociali prin interacțiunea om-tehnologie. Clasificarea AAL cuprinde patru categorii de bază: case inteligente, asistente medicale inteligente, dispozitive portabile și robotică (571), integrate în diferite tipuri de soluții activate de tehnologii în domenii precum sănătatea și îngrijirea, locuința și clădirea și siguranța și securitatea. Colectarea datelor se bazează pe performanța critică a Internet-aware technologies pentru monitorizarea persoanelor în vârstă, cum ar fi stratul de captare a datelor oraș/casă, datele centralizate bazate pe cloud, fișiere de management și modulul de analiză și predicție a riscurilor (572).

Prezenta cercetare a fost motivată de nevoia prelungirii timpului pe care persoanele în vârstă îl petrec activ în locuința lor, reducând astfel necesitatea de instituționalizare. Tehnologiile moderne Cloud/Edge aduc inteligență artificială în cooperare cu WSN (rețele de senzori și actuatori fără fir) distribuite IoT (Internet of Things), care au devenit omniprezente în clădirile inteligente. Abordarea centrată pe persoanele în vârstă a fost susținută nu doar de crearea Agile a serviciilor de asistență, ci și de evaluarea psihologică a voluntarilor pe baza metodelor de selecție ABAS (Adaptive Behavior Assessment System) pentru grupurile pilot și pe analiza comportamentală („tuning BAM”).

Programul AAL a finanțat proiectul „NOT Alone at Home—NOAH”, care contribuie cu soluții pentru o viață independentă a persoanelor în vârstă, oferindu-le oportunitatea de a-și gestiona activitățile zilnice în mod autonom. Acest lucru se poate realiza prin asigurarea unei conexiuni permanente a utilizatorilor finali cu îngrijitorii care îi pot ajuta (rude, prieteni, îngrijitori profesioniști) și prin furnizarea de instrumente utile pentru a-i menține în siguranță și oferindu-le o încredere sporită.

Capacitatea de a trăi independent depinde și de percepțiile subiective, cum ar fi să te simți în siguranță și confortabil în timp ce singur acasă. De exemplu, în Agenda Strategică de Cercetare a AAL din martie 2010 (573), a fost dată o listă holistică de cerințe pentru viața independentă, care include aspecte precum: un mediu sigur; contact constant cu prietenii și familia (pentru a oferi siguranță); asigurarea că, dacă va fi nevoie, îngrijitorii vor veni să-i sprijine.

Am încercat să răspundem tuturor acestor nevoi în proiectul NOAH, prin dezvoltarea unui sistem socio-tehnologic și înglobarea unei tehnologii de monitorizare practică, utilizabilă și accesibilă, care nu este intruzivă și este potrivită pentru a inspira încrederea utilizatorilor.

Scopul cercetării noastre a fost de a crea un sistem informatic scalabil și modern care să permită o monitorizare non-invazivă a utilizatorilor, persoane vârstnice, pentru a-și menține îngrijitorii la zi. Acest lucru a fost realizat prin intermediul unui cloud IoT, care a colectat și procesat date de la senzorii săi domotici. Notificările generate de sistem trebuiau să ofere îngrijitorilor o modalitate ușoară de a detecta schimbările în comportamentul și activitățile de zi cu zi ale pacienților lor. Acest lucru le-ar oferi timp suficient pentru a interveni în cazul unei activități anormale, ceea ce ar duce la o viață mai lungă și mai independentă pentru persoanele

în vârstă.

Sistemele de Internet of Things (IoT) pot să integra diverși senzori și aplicații, care permit utilizatorilor să partajeze informații, date și resurse și care pot oferi informații despre nivelul de funcționare al unei persoane, prin măsurarea și analiza parametrilor fiziologici și de mediu (574). Astfel de sisteme pot declanșa alarme în cazul unor afecțiuni medicale critice pentru utilizator. De exemplu, dacă pacientul nu răspunde la o medicație prescrisă, Cloud-ul interpretează datele colectate de diferiți senzori și declanșează o alarmă, astfel încât personalul medical să poată interveni (575).

Un obiectiv important este funcționarea independentă a acestor sisteme, informațiile colectate putând fi utilizate ca supliment la datele existente dobândite de rude/îngrijitori pentru a obține o imagine mai bună care să permită îngrijirea cuprinzătoare pentru persoanele în vârstă (576,577). Integrarea acestor sisteme ar permite o abordare interdisciplinară, prin standardizarea datelor utilizate în studiile orientate spre om.

Implementarea sistemelor IoT ar putea fi orientată spre digitizarea sistemelor de sănătate publică și securitate sporită, prevenirea izolării sociale, îmbunătățirea calității vieții, dezvoltarea economică bazată pe tehnologie pentru persoanele în vârstă (589).

Senzorii sunt fixați în aceeași poziție pe obiectele de uz casnic (pat, frigider, sufragerie, baie și pat) putând detecta activitatea umană în locuință. Senzorii pot analiza nivelurile de activitate ale persoanelor în vârstă pentru a identifica modificări de comportament care pot detecta situații anormale (578,579).

După trecerea în revistă a studiilor efectuate pe tema menționată mai sus, ne-am hotărât asupra următoarelor întrebări de cercetare:

1. Senzorii domotici au relevanță și utilitate pe termen lung?
2. Utilizarea sistemului a dus la schimbări în stilul de viață al persoanelor în vârstă care participă la pilotul nostru?
3. Comportamentul utilizatorilor, în casele lor în timpul vieții de zi cu zi, a fost afectat de criza Covid?

Cercetarea noastră s-a concentrat pe îmbunătățirea independenței persoanelor în vârstă și pe oferirea de ajutor pentru îngrijitorii, pe baza proiectării tehnologice și a implementării soluțiilor. Monitorizarea se realizează prin senzori care adună date și le furnizează către un server, unde acestea sunt procesate în mai multe moduri și, în final, sunt livrate unui utilizator final (prin intermediul aplicațiilor mobile) pentru a fi interpretate (580,581). Pentru aceste caracteristici, sistemul NOAH folosește tehnologia Cloud, ceea ce înseamnă că, colectarea, procesarea și livrarea datelor sunt realizate în Cloud (582).

Feedback-ul de la utilizatorii finali a reprezentat un instrument valoros, care a permis îmbunătățirea designului proiectului, oferind o perspectivă importantă asupra interacțiunii utilizatorilor cu sistemul, iar cercetătorii au primit sugestii despre cum să satisfacă mai bine nevoile persoanelor în vârstă și ale îngrijitorilor acestora. Feedback-ul a fost colectat cu succes pe parcursul derulării pilot printr-un set de chestionare standardizate pentru evaluarea satisfacției utilizatorilor în toate site-urile pilot.

Cu sprijin din partea Direcției pentru Servicii Sociale a Primăriei Brașov, au fost implicate două grupuri de utilizatori, unul pentru utilizatorii finali vârstnici (14 persoane) și unul pentru

îngrijitorii acestora (7 persoane), fiecare dintre ei cu aplicația lor specifică. Scopul acestei faze de co-creare a fost de a identifica nevoile lor specifice și de a vedea cât de util le-ar fi să folosească dispozitivele mobile și aceste aplicații. Astfel sistemul a fost îmbunătățit în ceea ce privește comunicarea senzorilor și colectarea datelor.

Concluzii:

În această lucrare, am combinat evaluarea socială cu abordarea tehnică, prezentarea ambelor aspecte împreună oferind coerență și evidențiind natura interconectată a metodologiei noastre.

Sistemul nostru s-a concentrat pe o interacțiune mai strânsă între asistența medicală (îngrijitori/părți interesate) și cercetătorii de tehnologie, orientându-ne spre nevoile nerezolvate ale bătrânilor, în special în perioadele dificile.

În contextul general al unui sistem care poate exploata o abordare IoT „Internetul lucrurilor”, NOAH, sistemul descris în această lucrare are senzori de casă dedicați pentru a surprinde o parte din activitățile zilnice ale vârstnicilor într-un mod non-intruziv.

Experiența și rezultatele proiectului NOAH oferă o bază bună pentru cercetări aplicative ulterioare privind definirea și implementarea de noi servicii în beneficiul persoanelor în vârstă, adăugând aspecte legate de siguranța personală și aspecte legate de securitatea cartierului lor.

Tot în cadrul preocupărilor referitoare la sănătatea persoanelor vârstnice am publicat și un articol într-o revistă BDI:

- Rodica-Maria Onofrei, **Maria-Elena Cocuz**. Servicii integrate de îngrijire a vârstnicului la domiciliu. Acta Medica Transilvanica, ISSN 1453-1968, ANUL x, 2004, nr.1, pag. 22-23.

Cap. 2. Evoluție și dezvoltare profesională

2.1. Dezvoltarea carierei profesionale

Decizia de a urma cariera medicală am luat-o în ultimii ani de liceu. A fost o hotărâre de care sunt mândră în continuare și care mi-a adus multă mulțumire, satisfacție profesională și confirmarea că am ales drumul corect. A fost o decizie care mi-a deschis o cale plină de realizări, cucerite cu eforturi susținute, cu renunțări, mai ales în plan familial și presărată cu greutățile aferente croirii unui parcurs în viață. Am avut exemple demne de urmat în familie și în școală. În plus germenii unei cariere didactice, transmiși genetic de la mamă, m-au determinat să aleg să-mi completez parcursul profesional ca medic cu cariera didactică universitară. Din nou o decizie bună și care m-a răsplătit cu satisfacția că am participat la formarea unor noi profesioniști în domeniul medical și la progresul științei.

Am urmat cursurile renumitei școli ieșene de medicină și anume a Facultății de Medicină Generală din cadrul Institutului de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” din Iași în perioada 1981-1987, iar în urma susținerii examenului de absolvire am devenit doctor-medec cu media 10.

Stagiatura am desfășurat-o în cadrul Spitalului Județean Brașov în perioada 1987-1991, sub îndrumarea valoroasă a unor medici renumiți. A fost perioada în care am început să mă formez ca medic practician, parcurgând mai multe specialități prevăzute în programa de pregătire din acel moment.

Din 1991 am devenit, prin concurs național, medic rezident și am urmat pregătirea în rezidențiat în Specializarea Boli Infecțioase în cadrul Institutului de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” din Iași în perioada 1991-1994. Am obținut titlul de medic specialist în Boli Infecțioase în anul 1994 și ulterior titlul de medic primar Boli Infecțioase în anul 1999.

Studiile doctorale le-am urmat în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie (UMF) „Gr. T. Popa” Iași în perioada 1997-2004, finalizând cu teza intitulată „Contribuții la studiul clinic și de laborator al trichinelozei umane”.

Între anii 2004-2005 am urmat programul de Masterat Management Sanitar în cadrul Universității Lucian Blaga din Sibiu. În perioada 2005-2007 am fost student masterand la Masterul de Infecții Nosocomiale din cadrul Universității Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină.

Din punct de vedere al activității medicale am început să îmi desfășor activitatea în anul 1994 ca medic specialist Boli Infecțioase în cadrul Spitalului Municipal Făgăraș, unde am ocupat și funcția de șef de secție Boli Infecțioase între 1997 – 1998. Am colaborat cu medicii de toate specialitățile spitalului, am efectuat gărzi în linia de gardă comună pentru specialitățile medicale, astfel încât am căpătat o experiență profesională valoroasă.

Din anul 1998 activitatea mea medicală s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Brașov, ca și medic specialist, iar apoi ca și medic primar. În perioada martie 1999 – ianuarie 2021, pe lângă activitatea medicală neîntreruptă, am ocupat și funcția de medic șef de secție în Secția Clinică I Adulți din cadrul spitalului. În perioada ianuarie 2021 – aprilie 2022, în plină pandemie de COVID-19, am ocupat funcția de Director Medical al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Brașov, iar din iunie 2022 și până în prezent sunt șef de secție Secția Clinică de Boli

Infecțioase I Adulți în cadrul Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase Brașov, desfășurând activitate medicală și administrativă. Totodată dețin și funcția de președinte al Consiliului Etic din cadrul spitalului.

Cariera didactică am început-o în anul 1998, ocupând prin concurs funcția de asistent universitar la Disciplina de Boli Infecțioase din cadrul recentei înființate Facultăți de Medicină, ce funcționează în structura Universității Transilvania din Brașov. Din anul 2006 și până în septembrie 2022 am ocupat funcția de șef de lucrări la Disciplina de Boli Infecțioase. Din octombrie 2022 și până în prezent sunt conferențiar universitar la Disciplina de Boli Infecțioase.

În calitate de cadru didactic am desfășurat activități de predare – cursuri de Boli Infecțioase și Boli Tropicale la programele de licență (Medicină Generală anul VI, Asistență Medicală Generală anul III, Laborator Clinic anul II și III), cursul de Infecții Asociate Asistenței Medicale la programul de licență Asistență Medicală Generală anul IV, cursul de Infecții Nosocomiale în cadrul masterului de Infecții Nosocomiale (anul I) și a masterului de Managementul Strategiilor Preventive și Politici de Sănătate (anul I), prelegeri la disciplina Stil de Viață Sănătos și educația pentru sănătate a individului, familiei și comunității (anul II).

Am desfășurat activități practice - stagii clinice cu studenții specializărilor de Medicină Generală anul VI, Asistență Medicală Generală anul III, Asistență Medicală Generală anul IV, Laborator Clinic anul II și III.

Am coordonat studenți de la toate specializările din cadrul Facultății de Medicină , licență și master, pentru elaborarea lucrărilor de licență și disertație (peste 180 de lucrări, apreciate cu calificative foarte bune în comisiile de licență și disertație); am participat la îndrumarea studenților de la toate specializările din cadrul facultății pentru efectuarea practicii de specialitate anuale, îndrumarea cercurilor științifice studentești precum și activități de cercetare științifică în domeniul bolilor infecțioase și alte domenii conexe. Am coordonat numeroase lucrări de cercetare științifică ale studenților, prezentate la conferințe și congrese studentești din Brașov (Kronmed 2018,2020,2021,2023) și din țară.

În calitate de cadru didactic sunt coordonator de rezidențiat în specialitatea Boli Infecțioase în Centrul universitar de pregătire Brașov. Am desfășurat activități de pregătire teoretică și practică cu numeroși medici rezidenți din specialitatea Boli Infecțioase, Epidemiologie, Pediatrie, Medicină de Familie, Dermatologie, Boli Interne etc., cu rezultate bune la examenul de medic specialist. Totodată am desfășurat activități de cercetare științifică cu medicii rezidenți, concretizate în prezentări la conferințe naționale de Boli Infecțioase, desfășurate la Târgu-Mureș, Iași, Brașov, Craiova etc.

Tot în calitate de cadru didactic am făcut parte din comisii de examen pentru medic specialist și pentru ocuparea de posturi de către medici specialiști, atât în Brașov cât și în alte localități din țară (Sibiu, Sf. Gheorghe etc.).

Am făcut și fac parte din comisii de examinare pentru susținerea lucrărilor de licență la specializarea Asistență Medicală Generală, din comisii pentru admiterea la doctorat precum și de susținere a examenelor în cadrul doctoratului (doctoranzi îndrumați de către cadre didactice din Universitatea Transilvania, Facultatea de Medicină: prof. univ. dr. med. Codruța Nemet, prof. univ. dr. med. Liliana Rogozea, prof. univ. dr. med. Oana Falup-Pecurariu, prof. univ. dr. med. Roxana Miclăuș, prof. univ. dr. Mihaela Badea.

În anul 2024 am făcut parte din două comisii de susținere a tezei de doctorat din cadrul UMF „Carol Davila” din București, desemnată prin ordin de rector.

În perioada 15-28 septembrie 2006 am fost lector invitat în cadrul unui program Socrates-Erasmus la Katholieke Hogeschool Zuid-West-Vlaanderen, Belgia. În perioada 29 octombrie-11 noiembrie 2010 am susținut prelegeri ca lector invitat la University of Almeria, Department of Nursing and Physiotherapy – LLP/ERASMUS programme, Almeria (Spain).

În anul 2017 am fost lector în cadrul work-shop-ului „Riscul infecțios din perioada concediilor în România și în lume”, desfășurat prin Colegiul Medicilor din Brașov și coordonat de prof. univ. dr. med.. În anul 2019 am fost lector în cadrul cursului postuniversitar „Actualități în prescrierea de antibiotice în ambulator – patologii frecvente și grupuri cu risc.”, organizat de Facultatea de Medicină din Brașov și coordonat de conf. univ. dr. med. Andrea Neculau. De asemenea am fost lector la congresele medicale studențești organizate de către studenții Facultății de Medicină din Brașov (KronMed 2018, 202,2021,2023). În anii 2022 și 2023 am fost lector în cadrul Cursului postuniversitar pentru pregătirea farmaciștilor în vederea vaccinării populației împotriva gripei sezoniere, organizat de Facultatea de Medicină din Brașov.

Pe lângă activitatea didactică desfășurată cu studenții de la programele de licență și masterat, am deținut o serie de responsabilități academice. Astfel, am fost membră în Senatul Universității Transilvania din Brașov; de asemenea am fost și sunt membră în Consiliul Facultății de Medicină și fac parte din Comisia de Etică Universitară din cadrul Universității Transilvania.

2.2. Teza de doctorat și alte proiecte de cercetare

Studiile doctorale le-am urmat în cadrul Școlii Doctorale a Universității de Medicină și Farmacie (UMF) „Gr. T. Popa” Iași în perioada 1997-2004, finalizate cu teza intitulată “Contribuții la studiul clinic și de laborator al trichinelozei umane”, sub îndrumarea renumitei și distinsei doamne academician profesor universitar doctor docent Alla Vâță.

În partea generală a tezei de doctorat, bazată pe studierea a 272 de referințe bibliografice, am prezentat cunoștințele clasice și actuale la momentul respectiv privind etiologia, epidemiologia, patogenia, tabloul clinic, diagnosticul, terapia și profilaxia trichinelozei umane. În partea personală a tezei sunt prezentate rezultatele studiului prospectiv, efectuat pe cazuistica Spitalului Clinic de Boli Infecțioase din Brașov în perioada 1998-2002. Am urmărit caracteristicile epidemiologice și clinice ale lotului studiat de 230 de bolnavi, precum și rezultatele investigațiilor de laborator, nespecifice și specifice.

Prin coroborarea sintetică a rezultatelor obținute în urma cercetării aspectelor clinice și paraclinice am întocmit un algoritm de evaluare care să permită medicului practician aprecierea celei mai probabile modalități evolutive a bolii și adoptarea unei conduite terapeutice și de supraveghere a bolnavului corespunzătoare. Concluzia cea mai importantă a tezei mele de doctorat a fost evidențierea necesității abordării multi- și interdisciplinare a acestei boli parazitare printr-o colaborare permanentă între sectorul medical uman și veterinar, alături binențeles de aplicarea fermă și continuă a programelor de profilaxie și de combatere. Titlul de doctor în domeniul Medicină mi-a fost conferit prin Ordinul Ministrului Educației și Cercetării nr. 5237/05.11.2004.

Recomandările de alegere a terapiei antibiotice pentru tratamentul diferitelor infecții

bacteriene s-au bazat pe recomandările de evaluare riguroasă a sensibilității la antibiotice a bacteriilor implicate etiologic, cu accent pe studierea și utilizarea în practică a rezultatelor studiilor regionale și locale în această direcție. În dorința de a lua decizii corecte pentru pacient am încercat de-a lungul carierei mele profesionale de medic să urmez recomandările ghidurilor internaționale și naționale de antibioterapie prin diferitele cercetări și studii, publicate sau prezentate ulterior la diferite manifestări științifice, referitoare la rezistența bacteriană la antibiotice. În perioada martie 2018-ianuarie 2019 am făcut parte din echipa de proiect a proiectului REZBIN - Studiu asupra mecanismelor moleculare de rezistență antimicrobiană ale germenilor cu potențial de nosocomialitate din spitalele publice brașovene, condusă de dna șef lucr. univ. dr. med. Neculoiu Carmen-Daniela din cadrul Departamentului Discipline Fundamentale, Profilactice, Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Brașov, departament din care fac și eu parte. Proiectul a fost finanțat de Universitatea Transilvania din Brașov în cadrul granturilor pentru Responsabilitate, Strategie, Prioritizare și Integritate în dezvoltarea regională, durabilă a sistemului de sănătate în județul Brașov. Conceptul de multidisciplinaritate, abordat ca și element cheie al tezei mele de abilitare, a fost evidențiat prin obiectivele principale ale proiectului și anume aprofundarea prin expertiza unei echipe interdisciplinare a unei importante probleme de sănătate publică (rezistență antimicrobiană ale germenilor cu potențial de nosocomialitate), alături de evidențierea rolului important al Universității Transilvania din Brașov în calitate de partener strategic în rezolvarea unei probleme de sănătate a comunității. Studiul a constatat în analiza fenotipurilor de rezistență la antibacteriene a tulpinilor bacteriene cu potențial de nosocomialitate izolate din diverse produse patologice recoltate din spitalele publice din Brașov și analizarea mecanismelor de rezistență prin metode de biologie moleculară. S-a constatat un nivel înalt de rezistență antimicrobiană, situație de subliniază importanța utilizării acestor tehnici de diagnostic în identificarea rapidă a germenilor respectivi și elaborarea de protocoale de prevenire, control și tratament a infecțiilor asociate asistenței medicale.

2.3. Recunoașterea națională și internațională

Sunt membru al Societății Naționale Române de Boli Infecțioase și a Uniunii Medicale Balcanice. Am fost membru al Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID). În prezent sunt referent științific la revista Jurnal Medical Brașovean (jurnalmedicalbrasovean@yahoo.com; ISSN (print): 1841-0782; e-ISSN: 2247-4706) și la revista Bulletin of Transilvania University of Brasov. Series VI: Medical Sciences (ISSN (Print): 2065-2216; ISSN (CD-ROM): 2065-2224; ISSN (Online): 2971-9402; ISSN-L: 2065-2216), indexate în baze de date internaționale. Sunt referent științific pentru articole publicate în reviste din editura de reviste/jurnale științifice MDPI (Fig, 16).



Fig. 16 – Certificat de recenzor pentru grupul de publicare MDPI – 2023-2024

Recunoașterea internațională este evidențiată prin articolele științifice publicate în reviste internaționale cotate ISI WOS: 22 articole, cu 270 (260 fără autocitări) citări și un indice HIRSCH egal cu 7 (Fig. 17).

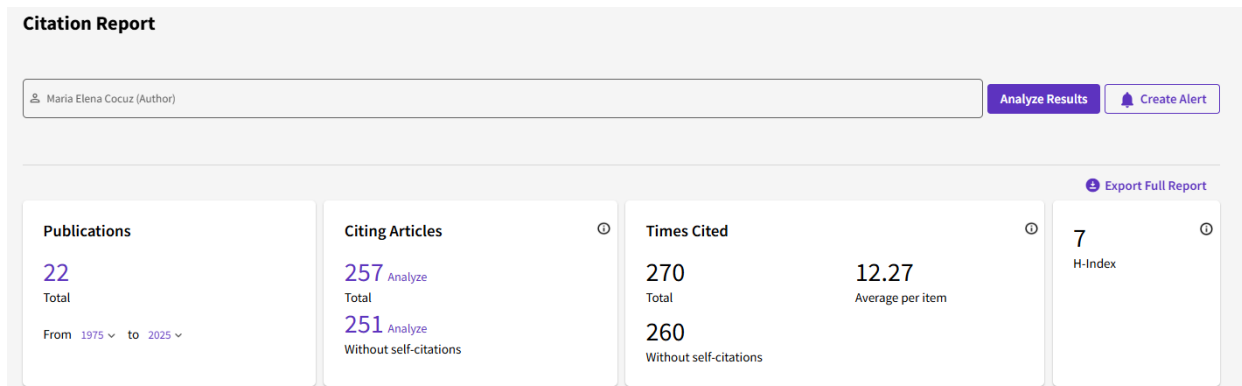


Fig. 17 – Raportul Web of Science pentru Maria-Elena Cocuz la 14.01.2025

2.4. Experiența de management și de conducere

Activitatea managerială este reprezentată de numeroasele poziții pe care le-am ocupat în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Brașov, actualul Spital de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase din Brașov. Astfel, în perioada martie 1999 – ianuarie 2021 am ocupat funcția de medic șef de secție, Secția Clinică I Adulți din cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Brașov. În perioada Ianuarie 2021 – Aprilie 2022 am ocupat funcția de director medical al Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Brașov, iar din iunie 2022 și până în prezent sunt șef de secție Secția Clinică de Boli Infecțioase I Adulți în cadrul Spitalului Clinic de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase Brașov. În calitate de șef de secție am coordonat cu rigurozitate și corectitudine activitatea profesională a colectivului de cadre medicale implicate în activitatea de acordare a

îngrijirilor medicale pacienților din Secția I Clinică Adulți Boli Infecțioase, am răspuns de calitatea actului medical, alături de atribuțiile asumate prin contractul de administrare.

Din anul 2020 până în prezent sunt vicepreședinte al Colegiului Medicilor din România – Filiala Brașov.

Fac parte din Consiliul de Administrație al Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov și al Spitalului Municipal din Săcele, județul Brașov.

(B-ii). Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei

Evoluția mea profesională a fost, este și va fi o îmbinare armonioasă și constructivă a activității mele medicale, ca profesionist în sfera bolilor infecțioase, cu activitatea didactică, de educare și formare a specialiștilor în sectorul medical și cu cea de cercetare științifică, de contribuție la progresul cunoștințelor în vastul domeniu medical și în altele conexe acestuia.

Un aspect important pe care l-am urmărit de-a lungul carierei profesionale academice și pe care voi continua să-l urmăresc este creșterea reputației științifice a departamentului din care fac parte, a Facultății de Medicină și a Universității Transilvania din Brașov.

A. Plan de dezvoltare a carierei profesionale medicale

În contextul unei evoluții extrem de rapide a cunoștințelor în domeniul medical consider ca esențială continuarea pregătirii profesionale ca și medic, în vederea creșterii permanente a calității actului medical, în strânsă legătură cu perfecționarea abilităților didactice și de cercetare. Pregătirea medicală continuă este o necesitate și o „obligatie” morală a fiecărui medic.

Ca și direcții generale de continuare a dezvoltării carierei profesionale de medic mi-am propus:

- Activități de educație medicală continuă, prin participarea activă, fizică sau on-line, la diferite manifestări științifice, work-shop-uri și cursuri de actualizare a cunoștințelor pe anumite tematici medicale, susținute de specialiști din țară și din străinătate
- Continuarea dezvoltării abilităților clinice prin participare activă la rezolvarea unor situații clinice în medii simulate (prezentări de cazuri clinice on-line pe diferite site-uri medicale); perfecționarea în utilizarea tehnologiilor avansate de diagnostic (tehnicile de biologie moleculară)
- Participarea în echipe multidisciplinare la dezvoltarea de noi dispozitive medicale sau programe de îmbunătățire a stării de sănătate a oamenilor
- Instruire în domeniul furnizării de consultații de specialitate în mediu virtual pe platforme medicale specializate on-line
- Continuarea acțiunilor de colaborare profesională medicală între diferite instituții medicale în vederea creșterii calității serviciilor medicale oferite pacienților și totodată pentru realizarea de activități de cercetare științifică multicentrică
- Continuarea dezvoltării aptitudinilor de management și oferirea de expertiză în domeniul bolilor infecțioase pentru diferite instituții, companii farmaceutice
- Implicarea în studii clinice de dezvoltare a unor noi tehnologii de diagnostic sau a unor noi resurse terapeutice
- Participarea la acțiuni de promovare a politicilor de sănătate și educație medicală în societate în diferite problematice de actualitate (Ex. vaccinarea ca metodă eficientă de prevenire a unor boli etc.)

B. Plan de dezvoltare a carierei profesionale didactice

Activitățile didactice sunt în strânsă legătură cu activitatea profesională medicală și cu cea de cercetare științifică. Consider că demersurile didactice trebuie să fie îndreptate către

armonizarea metodelor de predare-învățare cu necesitățile actuale de pregătire profesională a studenților.

Dezvoltarea carierei mele profesionale didactice se va baza pe vasta experiență acumulată de-a lungul zecilor de ani de activitate didactică cu studenții diferitelor cicluri de pregătire (licență, masterat, îndrumare doctoranzi în comisiile de îndrumare).

Astfel îmi propun să depun toate eforturile pentru finalizarea cât mai rapidă a etapelor necesare avansării spre statutul de profesor universitar și coordonator de doctorat.

Ca și direcții de dezvoltare a carierei profesionale didactice mi-am propus:

- Depunerea tuturor eforturilor pentru finalizarea cât mai rapidă a etapelor necesare avansării spre statutul de profesor universitar și coordonator de doctorat
- Dezvoltarea practicilor pedagogice prin participarea la cursuri de predare avansată, digitală
- Realizarea de materiale educaționale accesibile și bine documentate, inclusiv digitalizate (cursuri on-line, simulatoare de cazuri clinice virtuale) precum și resurse interactive pentru studenți și medicii rezidenți
- Prin continuarea metodelor de învățare pe echipe sau prin studiile de caz dar și prin încurajarea studiului individual îmi propun implicarea studenților în rezolvarea diferitelor situații medicale pe care le pot întâlni în viitoarea profesie, cu accent pe intervenția personalizată asupra pacientului
- Organizarea de cursuri postuniversitare pe problematici actuale din domeniul bolilor infecțioase (boli reemergente, boli emergente, politici de antibioterapie, infecții asociate asistenței medicale etc.) pentru medici rezidenți și specialiști din diferite specialități medicale
- Participarea la cursuri de management educațional în vederea îmbunătățirii continue a calității activității didactice.

C. Plan de dezvoltare a activității de cercetare științifică

Cercetarea științifică este un atribut academic obligatoriu pe tot parcursul carierei didactice. Pandemia de COVID-19 a dovedit încă odată importanța cercetării științifice continue în domeniul medical. Cercetarea științifică oferă posibilitatea de a găsi soluții pentru probleme medicale complexe și de a îmbunătăți calitatea îngrijirilor acordate pacienților. Activitatea de cercetare științifică oferă astfel o contribuție personală semnificativă la dezvoltarea domeniului medical.

Îmi propun ca și în viitorii ani să-mi continui activitatea de cercetare științifică, astfel încât mă voi orienta spre propus următoarele acțiuni:

- Realizarea de cercetări medicale bazate pe vasta și extrem de variată activitate medicală ce se desfășoară în Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie și Boli Infecțioase din Brașov, în care activez ca medic infecționist, în colaborare și cu alte spitale din Brașov și din țară; rezultatele acestor cercetări se vor concretiza în publicarea de articole științifice în reviste internaționale de renume, precum și în reviste naționale: totodată rezultatele acestor cercetări vor fi prezentate la conferințe și congrese științifice
- Continuarea cercetărilor privind rezistența microbiană la antibiotice prin extinderea utilizării

tehnichilor de biologie moleculară

- Continuarea cercetărilor privind infecția cu *Clostridioides difficile* la diferite categorii de pacienți
- Continuarea cercetărilor în domeniul bolilor reemergenet (rujeolă, tuse convulsivă) și emergente (infecția cu metapneumovirus uman etc.)
- Participarea la proiecte de cercetare în domeniul medical sau în echipe multi- și interdisciplinare pentru dezvoltarea de intervenții inovative în domeniul sănătății
- Implicarea în proiecte de cercetare de evaluare a posibilității de implicare a inteligenței artificiale în creșterea calității activității medicale și didactice educaționale
- Implicarea în studii clinice de cercetare pentru dezvoltare a unor noi tehnologii de diagnostic sau a unor noi resurse terapeutice
- Implicarea în activitatea de îndrumare a studenților sau medicilor rezidenților care dorec să se orienteze spre cercetarea științifică
- Organizarea de evenimente științifice sub egida Universității Transilvania din Brașov, în cadrul cărora să fie diseminate rezultatele cercetării științifice a tuturor participanților.

De mare interes pentru mine în ceea ce privește activitatea de cercetare științifică în prezent sunt bolile reemergente prevenibile prin vaccinare (tusea convulsivă și rujeola), alături de problematica infecțiilor asociate asistenței medicale în contextul multirezistenței bacteriene la antibiotice. Aceste teme vor fi abordate în cadrul viitoarelor cercetări științifice, desfășurate ca activități individuale sau în contextul lucrărilor de disertație și, sper, și de doctorat.

Nu în ultimul rând îmi voi continua activitatea de cercetare în ceea ce privește diferite aspecte etice din cadrul activității medicale și didactice.

(B-iii) Bibliografie:

1. World Health Organization. (n.d.). *Globalization and infectious diseases: A review of the linkages*. Special topics No. 3. Retrieved from https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68726/TDR_STR_SEB_ST_04.2.pdf
2. Frenk, J., Gómez-Dantés, O., & Knaul, F. M. (2011). Globalization and infectious diseases. *Infectious Disease Clinics of North America*, 25(3), 593-599. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2011.05.003>
3. De Cock, K. M., Simone, P. M., Davison, V., & Slutsker, L. (2013). The new global health. *Emerging Infectious Diseases*, 19(8), 1192-1197. <https://doi.org/10.3201/eid1908.130121>
4. Morens, D. M., & Fauci, A. S. (2013). Emerging infectious diseases: Threats to human health and global stability. *PLoS Pathogens*, 9(7), e1003467. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>
5. Nii-Trebi, N. I. (2017). Emerging and neglected infectious diseases: Insights, advances, and challenges. *BioMed Research International*, 2017(5245021), 15 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/5245021>
6. Fonkwo, P. N. (2008). Pricing infectious diseases: The economic and health implications of infectious diseases. *EMBO Reports*, 9(Suppl 1), S13-S17. <https://doi.org/10.1038/embor.2008.110>
7. Samsudin, E. Z., Yasin, S. M., Ruslan, N. H., et al. (2024). Socioeconomic impacts of airborne and droplet-borne infectious diseases on industries: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 24(93). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-08993-y>
8. World Health Organization. (2010). *Framework for action on interprofessional education and collaborative practice*.
9. World Health Professions Alliance. (n.d.). *Interprofessional collaborative practice*. Retrieved from <https://www.whpa.org/activities/interprofessional-collaborative-practice>
10. Silal, S. P. (2021). Operational research: A multidisciplinary approach for the management of infectious disease in a global context. *European Journal of Operational Research*, 291(3), 929-934. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2020.07.037>
11. Health Education England. (n.d.). *HEE MDT toolkit V1.1*. Retrieved from https://www.hee.nhs.uk/sites/default/files/documents/HEE_MDT_Toolkit_V1.1.pdf
12. Bartlett, J. G. (1994). *Clostridium difficile*: History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clinical Infectious Diseases*, 18(Suppl 4), S265-S272. https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_4.s265
13. Rupnik, M., Wilcox, M. H., & Gerding, D. N. (2009). *Clostridium difficile* infection: New developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(7), 526-536. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2164>
14. O'Connor, J. R., Johnson, S., & Gerding, D. N. (2009). *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology*, 136(6), 1913-1924. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.073>
15. Bouza, E. (2012). Consequences of *Clostridium difficile* infection: Understanding the healthcare burden. *Clinical Microbiology and Infection*, 18(Suppl 6), 5-12. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12064>
16. Badger, V. O., Ledebor, N. A., Graham, M. B., & Edmiston, C. E., Jr. (2012). *Clostridium difficile*: Epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(6), 645-662. <https://doi.org/10.1177/0148607112446703>
17. Goudarzi, M., Seyedjavadi, S. S., Goudarzi, H., Mehdizadeh Aghdam, E., & Nazeri, S. (2014). *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. *Scientifica*, 2014(916826). <https://doi.org/10.1155/2014/916826>
18. Burke, K. E., & Lamont, J. T. (2014). *Clostridium difficile* infection: A worldwide disease. *Gut and Liver*, 8(1), 1-6. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.1>

- 19.Fernández-García, L., Blasco, L., López, M., & Tomás, M. (2017). *Clostridium difficile* infection: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *InTech*. <https://doi.org/10.5772/67754>
- 20.Schäffler, H., & Breitrück, A. (2018). *Clostridium difficile*: From colonization to infection. *Frontiers in Microbiology*, 9(646). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00646>
- 21.Song, J. H., & Kim, Y. S. (2019). Recurrent *Clostridium difficile* infection: Risk factors, treatment, and prevention. *Gut and Liver*, 13(1), 16-24. <https://doi.org/10.5009/gnl18071>
- 22.Sartelli, M., Malangoni, M. A., ...**Cocuz, M. E.**, et al. (2015). WSES guidelines for management of *Clostridium difficile* infection in surgical patients. *World Journal of Emergency Surgery*, 10(38). <https://doi.org/10.1186/s13017-015-0033-6>
- 23.Clements, A. C., Magalhães, R. J., Tatem, A. J., Paterson, D. L., & Riley, T. V. (2010). *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: Assessing the risks of further worldwide spread. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(7), 395-404. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70080-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70080-3)
- 24.Lessa, F. C., Gould, C. V., & McDonald, L. C. (2012). Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clinical Infectious Diseases*, 55(Suppl 2), S65-S70. <https://doi.org/10.1093/cid/cis319>
- 25.Goudarzi, M., Seyedjavadi, S. S., Goudarzi, H., Mehdizadeh Aghdam, E., & Nazeri, S. (2014). *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, pathogenesis, risk factors, and therapeutic options. *Scientifica*, 2014(916826). <https://doi.org/10.1155/2014/916826>
- 26.To, K. B., & Napolitano, L. M. (2014). *Clostridium difficile* infection: Update on diagnosis, epidemiology, and treatment strategies. *Surgical Infections*, 15(5), 490-502. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.186>
- 27.Eckmann, C., Wasserman, M., Latif, F., Roberts, G., & Beriot-Mathiot, A. (2013). Increased hospital length of stay attributable to *Clostridium difficile* infection in patients with four co-morbidities: An analysis of hospital episode statistics in four European countries. *European Journal of Health Economics*, 14(5), 835-846. <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0498-8>
- 28.Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R., Gilligan, P. H., et al. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *American Journal of Gastroenterology*, 108(4), 478-498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
- 29.Debast, S. B., Bauer, M. P., & Kuijper, E. J. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(Suppl 2), 1-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- 30.Zerey, M., Paton, B. L., Lincourt, A. E., Gersin, K. S., Kercher, K. W., & Heniford, B. T. (2007). The burden of *Clostridium difficile* in surgical patients in the United States. *Surgical Infections*, 8(6), 557-566. <https://doi.org/10.1089/sur.2006.062>
- 31.Halabi, W. J., Nguyen, V. Q., Carmichael, J. C., Pigazzi, A., Stamos, M. J., & Mills, S. (2013). *Clostridium difficile* colitis in the United States: A decade of trends, outcomes, risk factors for colectomy, and mortality after colectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, 217(5), 802-812. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.028>
- 32.Herzog, T., Deleites, C., Belyaev, O., Chromik, A. M., & Uhl, W. (2015). *Clostridium difficile* in visceral surgery (*Clostridium difficile* in der Viszeralchirurgie). *Chirurg*, 86(8), 781-786. <https://doi.org/10.1007/s00104-014-2905-9>
- 33.Abdelsattar, Z. M., Krapohl, G., Alrahmani, L., Banerjee, M., Krell, R. W., Wong, S. L., et al. (2015). Postoperative burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36(1), 40-46. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.8>
- 34.Guyatt, G., Gutterman, D., Baumann, M. H., Addrizzo-Harris, D., Hylek, E. M., & Phillips, B., et al. (2006). Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*, 129(1), 174-181.

- <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.174>
35. Brozek, J. L., Akl, E. A., Jaeschke, R., Lang, D. M., Bossuyt, P., Glasziou, P., et al. (2009). Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*, 64(8), 1109-1116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x>
 36. Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., et al. (2010). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 31(5), 431-455. <https://doi.org/10.1086/651706>
 37. Dallal, R. M., Harbrecht, B. G., Boujoukas, A. J., Sirio, C. A., Farkas, L. M., Lee, K. K., et al. (2002). Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and increasing cause of death and complications. *Annals of Surgery*, 235(3), 363-372. <https://doi.org/10.1097/0000658-200203000-00008>
 38. Adams, S. D., & Mercer, D. W. (2007). Fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Current Opinion in Critical Care*, 13(4), 450-455. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282638879>
 39. Barbut, F., Surgers, L., Eckert, C., Visseaux, B., Cuingnet, M., Mesquita, C., et al. (2014). Does a rapid diagnosis of *Clostridium difficile* infection impact on quality of patient management? *Clinical Microbiology and Infection*, 20(2), 136-144. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12221>
 40. Kundrapu, S., Sunkesula, V. C., Jury, L. A., Sethi, A. K., & Donskey, C. J. (2012). Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 55(11), 1527-1530. <https://doi.org/10.1093/cid/cis707>
 41. Carroll, K. C. (2011). Tests for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: The next generation. *Anaerobe*, 17(4), 170-174. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.01.002>
 42. Kyne, L., Warny, M., Qamar, A., & Kelly, C. P. (2000). Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *New England Journal of Medicine*, 342(6), 390-397. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420604>
 43. Planche, T., Aghaizu, A., Holliman, R., Riley, P., Poloniecki, J., & Breathnach, A., et al. (2008). Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: A systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(12), 777-784. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70233-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70233-0)
 44. Brecher, S. M., Novak-Weekley, S. M., & Nagy, E. (2013). Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: There is light at the end of the colon. *Clinical Infectious Diseases*, 57(8), 1175-1181. <https://doi.org/10.1093/cid/cit424>
 45. Lyerly, D. M., Barroso, L. A., & Wilkins, T. D. (1991). Identification of the latex test-reactive protein of *Clostridium difficile* as glutamate dehydrogenase. *Journal of Clinical Microbiology*, 29(11), 2639-2642. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.11.2639-2642.1991>
 46. Schmidt, M. L., & Gilligan, P. H. (2009). *Clostridium difficile* testing algorithms: What is practical and feasible? *Anaerobe*, 15(6), 270-273. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2009.10.005>
 47. Planche, T. D., Davies, K. A., Coen, P. G., Finney, J. M., Monahan, I. M., Morris, K. A., et al. (2013). Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: A prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(11), 936-945. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70200-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70200-7)
 48. Ros, P. R., Buetow, P. C., Pantograg-Brown, L., Forsmark, C. E., & Sobin, L. H. (1996). Pseudomembranous colitis. *Radiology*, 198(1), 1-9. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.1.8539357>
 49. Merine, D. S., Fishman, E. K., & Jones, B. (1987). Pseudomembranous colitis: CT evaluation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 11(6), 1017-1020. <https://doi.org/10.1097/00004728-198711000-00017>

50. Fishman, E. K., Kavuru, M., Jones, B., Kuhlman, J. E., Merine, D. S., & Lillimoe, K. D., et al. (1991). Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology*, 180(1), 57-60. <https://doi.org/10.1148/radiology.180.1.2052723>
51. Boland, G. W., Lee, M. J., Cats, A. M., Gaa, J. A., Saini, S., & Mueller, P. R. (1994). Antibiotic-induced diarrhea: Specificity of abdominal CT for the diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Radiology*, 191(1), 103-106. <https://doi.org/10.1148/radiology.191.1.8134552>
52. Wang, M. F., Ding, Z., Zhao, J., Jiang, C. Q., Liu, Z. S., & Qian, Q. (2013). Current role of surgery for the treatment of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Chinese Medical Journal*, 126(6), 949-956.
53. Johal, S. S., Hammond, J., Solomon, K., James, P. D., & Mahida, Y. R. (2004). *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients: Onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 53(5), 673-677. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.028803>
54. Kyne, L., Merry, C., O'Connell, B., Kelly, A., Keane, C., & O'Neill, D. (1999). Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age and Ageing*, 28(2), 107-113. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.2.107>
55. Bagdasarian, N., Rao, K., & Malani, P. N. (2015). Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA*, 313(4), 398-408. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17103>
56. Bartlett, J. G. (2008). The case for vancomycin as the preferred drug for treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(10), 1489-1492. <https://doi.org/10.1086/587654>
57. Teasley, D. G., Gerding, D. N., Olson, M. M., Peterson, L. R., Gebhard, R. L., & Schwartz, M. J., et al. (1983). Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *The Lancet*, 2(8358), 1043-1046. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)91036-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)91036-X)
58. Fekety, R., Silva, J., Buggy, B., & Deery, H. G. (1984). Treatment of antibiotic-associated colitis with vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14(Suppl D), 97-102. https://doi.org/10.1093/jac/14.suppl_d.97
59. Bartlett, J. G., Tedesco, F. J., Shull, S., Lowe, B., & Chang, T. (1980). Symptomatic relapse after oral vancomycin therapy of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, 78(3), 431-434. <https://doi.org/10.1056/NEJM198002103420604>
60. Louie, T. J., Miller, M. A., Mullane, K. M., Weiss, K., Lentnek, A., Golan, Y., et al. (2011). Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 364(5), 422-431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812>
61. Cornely, O. A., Crook, D. W., Esposito, R., Poirier, A., Somero, M. S., Weiss, K., et al. (2012). Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: A double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 12(4), 281-289. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
62. Gerber, M., & Ackermann, G. (2008). OPT-80: A macrocyclic antimicrobial agent for the treatment of *Clostridium difficile* infections: A review. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 17(4), 547-553. <https://doi.org/10.1517/13543784.17.4.547>
63. Nelson, R. L. (2011). Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(9), CD004610. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004610.pub4>
64. Zar, F. A., Bakkanagari, S. R., Moorthi, K. M., & Davis, M. B. (2007). A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clinical Infectious Diseases*, 45(3), 302-307. <https://doi.org/10.1086/519265>
65. Al-Nassir, W. N., Sethi, A. K., Nerandzic, M. M., Bobulsky, G. S., Jump, R. L., & Donskey, C. J. (2008). Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*, 47(1), 56-62.

- <https://doi.org/10.1086/588293>
66. Johnson, S., Louie, T. J., Gerding, D. N., Cornely, O. A., Chasan-Taber, S., & Fitts, D., et al. (2014). Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: Results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 59(3), 345-354. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu313>
 67. Kim, P. K., Huh, H. C., Cohen, H. W., Feinberg, E. J., Ahmad, S., & Coyle, C., et al. (2013). Intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis. *Surgical Infections*, 14(5), 532-539. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.158>
 68. Eiland, E. H., Sawyer, A. J., & Massie, N. L. (2015). Fidaxomicin use and clinical outcomes for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 23(1), 32-35. <https://doi.org/10.1097/IPC.0000000000000181>
 69. Vargo, C. A., Bauer, K. A., Mangino, J. E., Johnston, J. E., & Goff, D. A. (2014). An antimicrobial stewardship program's real-world experience with fidaxomicin for treatment of *Clostridium difficile* infection: A case series. *Pharmacotherapy*, 34(9), 901-909. <https://doi.org/10.1002/phar.1451>
 70. Herpers, B. L., Vlamincx, B., Burkhardt, O., Blom, H., Biemond-Moeniralam, H. S., & Hornef, M., et al. (2009). Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1732-1735. <https://doi.org/10.1086/599224>
 71. El-Herte, R. I., Baban, T. A., & Kanj, S. S. (2012). Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: A case report and review of the literature. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 44(3), 228-230. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.616224>
 72. Musher, D. M., Logan, N., Mehendiratta, V., Melgarejo, N. A., Garud, S., & Hamill, R. J. (2007). *Clostridium difficile* colitis that fails conventional metronidazole therapy: Response to nitazoxanide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 59(4), 705-710. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl553>
 73. Girotra, M., Kumar, V., Khan, J. M., Damisse, P., Abraham, R. R., Aggarwal, V., et al. (2012). Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 18(2), 133-139. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.93820>
 74. Khanna, S., & Pardi, D. S. (2012). *Clostridium difficile* infection: New insights into management. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(11), 1106-1117. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016>
 75. Clanton, J., Fawley, R., Haller, N., Daley, T., Porter, J., Paranjape, C., et al. (2014). Patience is a virtue: An argument for delayed surgical intervention in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *American Surgeon*, 80(6), 614-619. <https://doi.org/10.1177/1076029614548876>
 76. Carchman, E. H., Peitzman, A. B., Simmons, R. L., & Zuckerbraun, B. S. (2012). The role of acute care surgery in the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile*-associated disease. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(3), 789-800. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318265d19f>
 77. Stewart, D. B., Hollenbeak, C. S., & Wilson, M. Z. (2013). Is colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis life-saving? A systematic review. *Colorectal Disease*, 15(7), 798-804. <https://doi.org/10.1111/codi.12134>
 78. Ali, S. O., Welch, J. P., & Dring, R. J. (2008). Early surgical intervention for fulminant pseudomembranous colitis. *American Surgeon*, 74(1), 20-26. <https://doi.org/10.1177/000313480807400105>
 79. Chan, S., Kelly, M., Helme, S., Gossage, J., Modarai, B., & Forshaw, M. (2009). Outcomes following colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *International Journal of Surgery*, 7(1), 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.11.002>
 80. Hall, J. F., & Berger, D. (2008). Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: A plea for early surgical management. *American Journal of Surgery*, 196(3), 384-388. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.11.017>
 81. Osman, K. A., Ahmed, M. H., Hamad, M. A., & Mathur, D. (2011). Emergency colectomy for fulminant

- Clostridium difficile* colitis: Striking the right balance. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 46(10), 1222–1227. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.605469>
- 82.Seder, C. W., Villalba, M. R., Robbins, J., Ivascu, F. A., Carpenter, C. F., Dietrich, M., et al. (2009). Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant *Clostridium difficile* colitis: An 8-year experience. *American Journal of Surgery*, 197(3), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.11.001>
 - 83.Ferrada, P., Velopulos, C. G., Sultan, S., Haut, E. R., Johnson, E., Praba-Egge, A., et al. (2014). Timing and type of surgical treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76(6), 1484–1493. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000232>
 - 84.Sailhamer, E. A., Carson, K., Chang, Y., Zacharias, N., Spaniolas, K., Tabbara, M., et al. (2009). Fulminant *Clostridium difficile* colitis: Patterns of care and predictors of mortality. *Archives of Surgery*, 144(5), 433–439. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.51>
 - 85.Lee, D. Y., Chung, E. L., Guend, H., Whelan, R. L., Wedderburn, R. V., & Rose, K. M. (2014). Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: An analysis of ACS-NSQIP. *Annals of Surgery*, 259(1), 148–156. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31828a8eba>
 - 86.Bhangu, A., Nepogodiev, D., Gupta, A., Torrance, A., Singh, P., & West Midlands Research Collaborative. (2012). Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *British Journal of Surgery*, 99(11), 1501–1513. <https://doi.org/10.1002/bjs.8868>
 - 87.Neal, M. D., Alverdy, J. C., Hall, D. E., Simmons, R. L., & Zuckerbraun, B. S. (2011). Diverting loop ileostomy and colonic lavage: An alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile*-associated disease. *Annals of Surgery*, 254(3), 423–437. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822ade48>
 - 88.Olivas, A. D., Umanskiy, K., Zuckerbraun, B., & Alverdy, J. C. (2010). Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgical Infections*, 11(4), 299–305. <https://doi.org/10.1089/sur.2010.026>
 - 89.McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Fekety, R., Elmer, G. W., & Moyer, K. A., et al. (1994). A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA*, 271(24), 1913–1918. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510480037035>
 - 90.Surawicz, C. M., McFarland, L. V., Greenberg, R. N., Rubin, M., Fekety, R., & Mulligan, M. E., et al. (2000). The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: Use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clinical Infectious Diseases*, 31(4), 1012–1017. <https://doi.org/10.1086/318130>
 - 91.Johnson, S., Maziade, P. J., McFarland, L. V., Trick, W., Donskey, C., & Currie, B., et al. (2012). Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *International Journal of Infectious Diseases*, 16(11), e786–e792. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.06.005>
 - 92.Bakken, J. S., Borody, T., Brandt, L. J., Brill, J. V., Demarco, D. C., & Franzos, M. A., et al. (2011). Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(12), 1044–1049. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.014>
 - 93.Khanna, S., & Pardi, D. S. (2012). *Clostridium difficile* infection: New insights into management. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(11), 1106–1117. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.016>
 - 94.Gough, E., Shaikh, H., & Manges, A. R. (2011). Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, 53(10), 994–1002. <https://doi.org/10.1093/cid/cir632>
 - 95.Cammarota, G., Ianiro, G., & Gasbarrini, A. (2014). Fecal microbiota transplantation for the treatment

- of *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48(8), 693–702. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000046>
96. Kassam, Z., Lee, C. H., Yuan, Y., & Hunt, R. H. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 108(4), 500–508. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.59>
 97. van Nood, E., Vrieze, A., Nieuwdorp, M., Fuentes, S., Zoetendal, E. G., de Vos, W. M., et al. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 368(5), 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
 98. Di Bella, S., Gouliouris, T., & Petrosillo, N. (2015). Fecal microbiota transplantation (FMT) for *Clostridium difficile* infection: Focus on immunocompromised patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 21(4), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.01.011>
 99. Kelly, C. R., Ihunnah, C., Fischer, M., Khoruts, A., Surawicz, C., & Afzali, A., et al. (2014). Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *American Journal of Gastroenterology*, 109(7), 1065–1071. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.133>
 100. Lowy, I., Molrine, D. C., Leav, B. A., Blair, B. M., Baxter, R., & Gerding, D. N., et al. (2010). Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *New England Journal of Medicine*, 362(3), 197–205. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907635>
 101. Sullivan, P. B. (1998). Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition*, 14(9), 758–762. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(98\)00078-1](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(98)00078-1)
 102. Choi, E. Y., Park, D. A., & Park, J. (2015). Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(3), 291–300. <https://doi.org/10.1177/0148607114544322>
 103. Gerding, D. N. (1998). Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Annals of Internal Medicine*, 129(12), 1012–1019. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00004>
 104. Bliss, D. Z., Johnson, S., Savik, K., Clabots, C. L., Willard, K., & Gerding, D. N. (1998). Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Annals of Internal Medicine*, 129(12), 1012–1019. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00004>
 105. O’Keefe, S. J. (2009). A guide to enteral access procedures and enteral nutrition. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 6(4), 207–215. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2009.20>
 106. O’Keefe, S. J. (2010). Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World Journal of Gastroenterology*, 16(2), 139–142. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i2.139>
 107. Puri, B. K., Hakkarainen-Smith, J., & Monroe, J. A. (2015). The potential use of cholestyramine to reduce the risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients receiving long-term intravenous ceftriaxone. *Medical Hypotheses*, 84(1), 78–80. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.020>
 108. Westh, H., Iversen, J. T., & Gyrtrup, H. J. (1991). *Clostridium difficile* in faecal flora after perioperative prophylaxis with ampicillin or ceftriaxone. *Journal of Infection*, 23(3), 347–350. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(91\)93656-w](https://doi.org/10.1016/0163-4453(91)93656-w)
 109. Davey, P., Brown, E., Charani, E., Fenelon, L., Gould, I. M., Holmes, A., Ramsay, C. R., et al. (2013). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(4), CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub3>
 110. Owens, R. C. (2006). *Clostridium difficile*-associated disease: An emerging threat to patient safety: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 26(3), 299–311. <https://doi.org/10.1592/phco.26.3.299>
 111. Garner, J. S. (1996). Guideline for isolation precautions in hospitals. *The Hospital Infection Control*

- Practices Advisory Committee. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 17(1), 53–80. <https://doi.org/10.1086/647190>
112. Vonberg, R. P., Kuijper, E. J., Wilcox, M. H., Barbut, F., Tull, P., Gastmeier, P., et al. (2008). Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(Suppl 5), 2–20. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x>
 113. Chang, V. T., & Nelson, K. (2000). The role of physical proximity in nosocomial diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, 31(3), 717–722. <https://doi.org/10.1086/314030>
 114. Sartelli, M., Di Bella, S., **Cocuz, M. E.**, et al. (2019). 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides difficile* (formerly *Clostridium difficile*) infection in surgical patients. *World Journal of Emergency Surgery*, 14(8). <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0228-3>
 115. Kent, K. C., Rubin, M. S., Wroblewski, L., Hanff, P. A., & Silen, W. (1998). The impact of *Clostridium difficile* on a surgical service: A prospective study of 374 patients. *Annals of Surgery*, 227(3), 296–301. <https://doi.org/10.1097/00000658-199803000-00005>
 116. McDonald, L. C., Killgore, G. E., Thompson, A., Owens, R. C., Jr., Kazakova, S. V., Sambol, S. P., et al. (2005). An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2433–2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051590>
 117. Rodrigues, M. A., Brady, R. R., Rodrigues, J., Graham, C., & Gibb, A. P. (2010). *Clostridium difficile* infection in general surgery patients: Identification of high-risk populations. *International Journal of Surgery*, 8(5), 368–372. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2010.04.007>
 118. Yasunaga, H., Horiguchi, H., Hashimoto, H., Matsuda, S., & Fushimi, K. (2012). The burden of *Clostridium difficile*-associated disease following digestive tract surgery in Japan. *Journal of Hospital Infection*, 82(3), 175–180. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.07.014>
 119. Wren, S. M., Ahmed, N., Jamal, A., & Safadi, B. Y. (2005). Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Archives of Surgery*, 140(8), 752–756. <https://doi.org/10.1001/archsurg.140.8.752>
 120. Yeom, C. H., Cho, M. M., Baek, S. K., & Bae, O. S. (2010). Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated colitis after colorectal cancer surgery. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 26(5), 329–333. <https://doi.org/10.3393/jksc.2010.26.5.329>
 121. Damle, R. N., Cherg, N. B., Flahive, J. M., Davids, J. S., Maykel, J. A., Sturrock, P. R., et al. (2014). *Clostridium difficile* infection after colorectal surgery: A rare but costly complication. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 18(10), 1804–1811. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2570-7>
 122. Skancke, M., Vaziri, K., Umapathi, B., Amdur, R., Radomski, M., & Obias, V. (2018). Elective stoma reversal has a higher incidence of postoperative *Clostridium difficile* infection compared with elective colectomy: An analysis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and targeted colectomy databases. *Diseases of the Colon & Rectum*, 61(5), 593–598. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001015>
 123. Lumpkins, K., Bochicchio, G. V., Joshi, M., Gens, R., Bochicchio, K., Conway, A., et al. (2008). *Clostridium difficile* infection in critically injured trauma patients. *Surgical Infections*, 9(5), 497–501. <https://doi.org/10.1089/sur.2007.078>
 124. Hussan, H., Ugbarugba, E., Bailey, M. T., Porter, K., Needleman, B., Noria, S., et al. (2018). The impact of bariatric surgery on short-term risk of *Clostridium difficile* admissions. *Obesity Surgery*, 28(7), 2006–2013. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3171-4>
 125. Tabak, Y. P., Zilberberg, M. D., Johannes, R. S., Sun, X., & McDonald, L. C. (2013). Attributable burden of hospital-onset *Clostridium difficile* infection: A propensity score matching study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 34(6), 588–596. <https://doi.org/10.1086/670623>
 126. Campbell, R., Dean, B., Nathanson, B., Haidar, T., Strauss, M., & Thomas, S. (2013). Length of stay and

- hospital costs among high-risk patients with hospital-origin *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Medical Economics*, 16(4), 440–448. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.774343>
127. Magalini, S., Pepe, G., Panunzi, S., Spada, P. L., De Gaetano, A., & Gui, D. (2012). An economic evaluation of *Clostridium difficile* infection management in an Italian hospital environment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(16), 2136–2141.
 128. Piacenti, F. J., & Leuthner, K. D. (2013). Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of Pharmacy Practice*, 26(5), 506–513. <https://doi.org/10.1177/0897190012451901>
 129. Feazel, L. M., Malhotra, A., Perencevich, E. N., Kaboli, P., Diekema, D. J., & Schweizer, M. L. (2014). Effect of antibiotic stewardship programs on *Clostridium difficile* incidence: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(7), 1748–1754. <https://doi.org/10.1093/jac/dku046>
 130. Davey, P., Marwick, C. A., Scott, C. L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., et al. (2017). Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(2), CD003543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
 131. Dingle, K. E., Didelot, X., Quan, T. P., Eyre, D. W., Stoesser, N., Golubchik, T., et al. (2017). Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: An observational study. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(4), 411–421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30514-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30514-X)
 132. Marufu, O., Desai, N., Aldred, D., Brown, T., & Eltringham, I. (2014). Analysis of interventions to reduce the incidence of *Clostridium difficile* infection at a London teaching hospital trust, 2003–2011. *Journal of Hospital Infection*, 89(1), 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.07.006>
 133. Barker, A. K., Ngam, C., Musuuza, J. S., Vaughn, V. M., & Safdar, N. (2017). Reducing *Clostridium difficile* in the inpatient setting: A systematic review of the adherence to and effectiveness of *C. difficile* prevention bundles. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 38(6), 639–650. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.43>
 134. Zacharioudakis, I. M., Zervou, F. N., Pliakos, E. E., Ziakas, P. D., & Mylonakis, E. (2015). Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 110(3), 381–390. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.22>
 135. Gerding, D. N., Meyer, T., Lee, C., Cohen, S. H., Murthy, U. K., Poirier, A., et al. (2015). Administration of spores of nontoxigenic *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA*, 313(17), 1719–1727. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3725>
 136. Curry, S. R., Muto, C. A., Schlackman, J. L., Pasculle, A. W., Shutt, K. A., Marsh, J. W., & Harrison, L. H. (2013). Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 57(8), 1094–1102. <https://doi.org/10.1093/cid/cit457>
 137. Biswas, J. S., Patel, A., Otter, J. A., van Kleef, E., & Goldenberg, S. D. (2015). Contamination of the hospital environment from potential *Clostridium difficile* excretors without active infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 36(8), 975–977. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.92>
 138. Longtin, Y., Paquet-Bolduc, B., Gilca, R., Garenc, C., Fortin, E., Longtin, J., et al. (2016). Effect of detecting and isolating *Clostridium difficile* carriers at hospital admission on the incidence of *C. difficile* infections: A quasi-experimental controlled study. *JAMA Internal Medicine*, 176(6), 796–804. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.0177>
 139. Deyneko, A., Cordeiro, F., Berlin, L., Ben-David, D., Perna, S., & Longtin, Y. (2016). Impact of sink location on hand hygiene compliance after care of patients with *Clostridium difficile* infection: A

- cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 203. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1535-7>
140. Louh, I. K., Greendyke, W. G., Hermann, E. A., Davidson, K. W., Falzon, L., Vawdrey, D. K., et al. (2017). *Clostridium difficile* infection in acute care hospitals: Systematic review and best practices for prevention. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 38(5), 476–482. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.27>
 141. Barbut, F. (2015). How to eradicate *Clostridium difficile* from the environment. *Journal of Hospital Infection*, 89(4), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.11.003>
 142. Huber, C. A., Foster, N. F., Riley, T. V., & Paterson, D. L. (2013). Challenges for standardization of *Clostridium difficile* typing methods. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(9), 2810–2814. <https://doi.org/10.1128/JCM.01203-13>
 143. McDonald, E. G., & Lee, T. C. (2015). *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 373(3), 286–288. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1503453>
 144. Napolitano, L. M., & Edmiston, C. E., Jr. (2017). *Clostridium difficile* disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery*, 162(2), 325–348. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.01.018>
 145. Kirkpatrick, I. D., & Greenberg, H. M. (2001). Evaluating the CT diagnosis of *Clostridium difficile* colitis: Should CT guide therapy? *American Journal of Roentgenology*, 176(3), 635–639. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.3.1760635>
 146. Abu-Zidan, F. M. (2012). Point-of-care ultrasound in critically ill patients: Where do we stand? *Journal of Emergencies, Trauma, and Shock*, 5(1), 70–71. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.93108>
 147. O'Malley, M. E., & Wilson, S. R. (2003). US of gastrointestinal tract abnormalities with CT correlation. *Radiographics*, 23(1), 59–72. <https://doi.org/10.1148/rg.231025063>
 148. Hookman, P., & Barkin, J. S. (2009). *Clostridium difficile*-associated infection, diarrhea, and colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 15(13), 1554–1580. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.1554>
 149. Goolsby, T. A., Jakeman, B., & Gaynes, R. P. (2018). Clinical relevance of metronidazole and peripheral neuropathy: A systematic review of the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 51(3), 319–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.11.005>
 150. Nelson, R. L., Suda, K. J., & Evans, C. T. (2017). Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3), CD004610. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004610.pub5>
 151. Kim, P. K., Zhao, P., & Teperman, S. (2018). Evolving treatment strategies for severe *Clostridium difficile* colitis: Defining the therapeutic window. In Sartelli, M., Bassetti, M., & Martin-Loeches, I. (Eds.), *Abdominal Sepsis: A Multidisciplinary Approach. Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma* (pp. 225–239). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-94830-6_19
 152. Kaiser, A. M., Hogen, R., Bordeianou, L., Alavi, K., Wise, P. E., Sudan, R., & CME Committee of the SSAT. (2015). *Clostridium difficile* infection from a surgical perspective. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 19(8), 1363–1377. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2840-3>
 153. Lamontagne, F., Labbé, A. C., Haeck, O., Lesur, O., Lalancette, M., Patino, C., et al. (2007). Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Annals of Surgery*, 245(2), 267–272. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000251547.03835.38>
 154. Ferrada, P., Callcut, R., Zielinski, M. D., Bruns, B., Yeh, D. D., Zakrison, T. L., et al. (2017). Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for *Clostridium difficile*-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83(1), 36–40. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001535>
 155. Xu, J. Y., Chen, Q. H., Xie, J. F., Pan, C., Liu, S. Q., Huang, L. W., et al. (2014). Comparison of the

- effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Care*, 18(6), 702. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0702-y>
156. McFarland, L. V., Elmer, G. W., & Surawicz, C. M. (2002). Breaking the cycle: Treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *American Journal of Gastroenterology*, 97(7), 1769–1775. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05839.x>
 157. McFarland, L. V. (2017). Primary prevention of *Clostridium difficile* infections—how difficult can it be? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(6), 507–521. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1317326>
 158. Quraishi, M. N., Widlak, M., Bhala, N., Moore, D., Price, M., Sharma, N., & Iqbal, T. H. (2017). Systematic review with meta-analysis: The efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(5), 479–493. <https://doi.org/10.1111/apt.14201>
 159. Orenstein, R., Dubberke, E., Hardi, R., Ray, A., Mullane, K., Pardi, D. S., et al. (2016). Safety and durability of RBX2660 (microbiota suspension) for recurrent *Clostridium difficile* infection: Results of the PUNCH CD study. *Clinical Infectious Diseases*, 62(5), 596–602. <https://doi.org/10.1093/cid/civ938>
 160. Hirsch, B. E., Saraiya, N., Poeth, K., Schwartz, R. M., Epstein, M. E., & Honig, G. (2015). Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0930-z>
 161. Youngster, I., Russell, G. H., Pindar, C., Ziv-Baran, T., Sauk, J., & Hohmann, E. L. (2014). Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA*, 312(17), 1772–1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13875>
 162. Bartlett, J. G. (2017). Bezlotoxumab—a new agent for *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 376(4), 381–382. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1615346>
 163. Wilcox, M. H., Gerding, D. N., Poxton, I. R., Kelly, C., Nathan, R., Birch, T., et al. (2017). Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *New England Journal of Medicine*, 376(4), 305–317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615>
 164. Lübbert, C., & Nitschmann, S. (2017). Bezlotoxumab for the secondary prevention of *Clostridium difficile* infection: MODIFY I and MODIFY II studies. *Internist*, 58(7), 639–642. <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0211-2>
 165. Leekha, S., Terrell, C. L., & Edson, R. S. (2011). General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(2), 156–167. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>
 166. Levy-Hara, G., Amábile-Cuevas, C. F., Gould, I., Hutchinson, J., Abbo, L., Saxinger, L., et al. (2011). "Ten Commandments" for the appropriate use of antibiotics by the practicing physician in an outpatient setting. *Frontiers in Microbiology*, 2, 230. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00230>
 167. European Centre for Disease Prevention and Control. (2009). The bacterial challenge: Time to react. *Technical Report*. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
 168. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). About antimicrobial resistance. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/about/index.html>
 169. World Health Organization. (2023). Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
 170. Drexler, M., & Institute of Medicine (US). (2010). What you need to know about infectious disease. *National Academies Press*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209704/>

171. World Bank Group. (2017). Drug-resistant infections: A threat to our economic future. <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>
172. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
173. World Health Organization. (2023). One Health. https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
174. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). About One Health. <https://www.cdc.gov/one-health/about/index.html>
175. Uchil, R. R., Kohli, G. S., Katekhaye, V. M., & Swami, O. C. (2014). Strategies to combat antimicrobial resistance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(7), ME01–ME04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8925.4529>
176. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: Part 2: Management strategies and new agents. *P & T*, 40(5), 344–352. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4422635/>
177. Bartlett, J. G., Gilbert, D. N., & Spellberg, B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 56(10), 1445–1450. <https://doi.org/10.1093/cid/cit070>
178. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). (2023). Antimicrobial stewardship. <https://apic.org/professional-practice/practice-resources/antimicrobial-stewardship/>
179. Gerace, E., Mancuso, G., Midiri, A., Poidomani, S., Zummo, S., & Biondo, C. (2022). Recent advances in the use of molecular methods for the diagnosis of bacterial infections. *Pathogens*, 11(6), 663. <https://doi.org/10.3390/pathogens11060663>
180. Sartelli, M., Labricciosa, F. M., **Cocuz, M. E.**, et al. (2022). It is time to define an organizational model for the prevention and management of infections along the surgical pathway: A worldwide cross-sectional survey. *World Journal of Emergency Surgery*, 17(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00420-4>
181. Global Alliance for Infections in Surgery Working Group. (2017). A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway. *Surgical Infections*, 18(8), 846–853. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.219>
182. MacVane, S. H. (2017). Antimicrobial resistance in the intensive care unit: A focus on gram-negative bacterial infections. *Journal of Intensive Care Medicine*, 32(1), 25–37. <https://doi.org/10.1177/0885066615619895>
183. Rickard, J., Beilman, G., Forrester, J., Sawyer, R., Stephen, A., Weiser, T. G., & Valenzuela, J. (2020). Surgical infections in low- and middle-income countries: A global assessment of the burden and management needs. *Surgical Infections*, 21(6), 478–494. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.142>
184. Sartelli, M., Coccolini, F., Abu-Zidan, F. M., et al. (2020). Hey surgeons! It is time to lead and be a champion in preventing and managing surgical infections! *World Journal of Emergency Surgery*, 15, 28. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00308-1>
185. Sartelli, M., Pagani, L., Iannazzo, S., Moro, M. L., Viale, P., Pan, A., et al. (2020). A proposal for a comprehensive approach to infections across the surgical pathway. *World Journal of Emergency Surgery*, 15, 13. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00295-3>
186. World Health Organization. (2011). Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135>
187. Sartelli, M., Weber, D. G., Ruppé, E., Bassetti, M., Wright, B. J., Ansaloni, L., et al. (2016). Antimicrobials: A global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World Journal of Emergency Surgery*, 11, 33. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y>

188. Worldwide Antimicrobial Resistance National/International Network Group (WARNING) Collaborators. (2023). Ten golden rules for optimal antibiotic use in hospital settings: The WARNING call to action. *World Journal of Emergency Surgery*, 18(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00518-3>
189. Anonymous. (2017). A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway. *Surgical Infections*, 18(8), 846–853. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.219>
190. Charani, E., McKee, M., Ahmad, R., Balasegaram, M., Bonaconsa, C., Merrett, G. B., et al. (2021). Optimising antimicrobial use in humans—review of current evidence and an interdisciplinary consensus on key priorities for research. *Lancet Regional Health - Europe*, 7, 100161. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100161>
191. Dutescu, I. A., & Hillier, S. A. (2021). Encouraging the development of new antibiotics: Are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study. *Infection and Drug Resistance*, 14, 415–434. <https://doi.org/10.2147/IDR.S287792>
192. Renwick, M., & Mossialos, E. (2018). What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 13(10), 889–892. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1515908>
193. Renwick, M. J., Brogan, D. M., & Mossialos, E. (2016). A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *The Journal of Antibiotics*, 69(2), 73–88. <https://doi.org/10.1038/ja.2015.98>
194. Jamrozik, E., & Selgelid, M. (Eds.). (2020). *Ethics and drug resistance: Collective responsibility for global public health*. Springer.
195. Fridkin, S., Baggs, J., Fagan, R., Magill, S., Pollack, L. A., Malpiedi, P., et al. (2014). Vital signs: Improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63(9), 194–200.
196. Geller, A. I., Lovegrove, M. C., Shehab, N., Hicks, L. A., Sapiano, M. R. P., & Budnitz, D. S. (2018). National estimates of emergency department visits for antibiotic adverse events among adults—United States, 2011–2015. *Journal of General Internal Medicine*, 33(7), 1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4430-x>
197. Bauer, K. A., Kullar, R., Gilchrist, M., File, T. M., Jr. (2019). Antibiotics and adverse events: The role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32(6), 553–558. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000604>
198. Silva, M. L., Cargnello, C., Aulois-Griot, M., & Dumartin, C. (2019). Antibiotic misuse: How to evaluate the costs? *Medecine et Maladies Infectieuses*, 49(7), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.03.012>
199. Baur, D., Gladstone, B. P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Döbele, S., et al. (2017). Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(9), 990–1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)
200. Global Alliance for Infections in Surgery. (2023). *Global action plan on antimicrobial resistance*. <https://www.infectionsinsurgery.org>
201. Dahiya, S., Chhillar, A. K., Sharma, N., Choudhary, P., Punia, A., Balhara, M., et al. (2020). *Candida auris* and nosocomial infection. *Current Drug Targets*, 21(4), 365–373. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190924155631>
202. Dubey, A. K., & Singla, R. K. (2019). Perspectives on anti-*Candida* drug development. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(25), 2375–2376. <https://doi.org/10.2174/156802661928191206162925>
203. Vassilopoulos, S., & Mylonakis, E. (2022). Avenues for antifungal drug discovery and development:

- Where to now? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 17(7), 667–672. <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2098950>
- 204.Spivak, E. S., & Hanson, K. E. (2018). *Candida auris*: An emerging fungal pathogen. *Journal of Clinical Microbiology*, 56(2), e01588–e1617. <https://doi.org/10.1128/JCM.01588-17>
- 205.Lee, W. G., Shin, J. H., Uh, Y., Kang, M. G., Kim, S. H., Park, K. H., et al. (2011). First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(9), 3139–3142. <https://doi.org/10.1128/JCM.00319-11>
- 206.Rossato, L., & Colombo, A. L. (2018). *Candida auris*: What have we learned about its mechanisms of pathogenicity? *Frontiers in Microbiology*, 9, 3081. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03081>
- 207.Yue, H., Bing, J., Zheng, Q., Zhang, Y., Hu, T., Du, H., et al. (2018). Filamentation in *Candida auris*, an emerging fungal pathogen of humans: Passage through the mammalian body induces a heritable phenotypic switch. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 188. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0187-x>
- 208.El-Halfawy, O. M., & Valvano, M. A. (2015). Antimicrobial heteroresistance: An emerging field in need of clarity. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(1), 191–207. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-14>
- 209.Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., et al. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: Science for intervention. *New Microbes and New Infections*, 6, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
- 210.Boucher, H. W., Talbot, G. H., Bradley, J. S., Edwards, J. E., Gilbert, D., Rice, L. B., et al. (2009). Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
- 211.Dublură 210**
- 212.Venter, H., Henningsen, M. L., & Begg, S. L. (2017). Antimicrobial resistance in healthcare, agriculture, and the environment: The biochemistry behind the headlines. *Essays in Biochemistry*, 61(1), 1–10. <https://doi.org/10.1042/EBC20160053>
- 213.World Health Organization. (2015). *Global action plan on antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
- 214.Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- 215.Laxminarayan, R. (2022). The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 399(10325), 606–607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00087-3)
- 216.The Lancet. (2020). Redefining vulnerability in the era of COVID-19. *The Lancet*, 395(10230), 1089. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30757-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30757-1)
- 217.Holmes, A. H., & Sharland, M. (2013). The Chennai Declaration: India's landmark national commitment to antibiotic stewardship demonstrates that 'truth alone triumphs'. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(7), 1453–1454. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt062>
- 218.O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. *The Review on Antimicrobial Resistance*. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- 219.Global Health Hub Germany. (2022). Results of the G7 health ministers' meeting in Berlin, 19–20 May 2022. <https://www.globalhealthhub.de/de/news/detail/g7-health-ministers-unite-to-secure-a-healthy-future-results-of-the-g7-health-ministers-meeting-in-berlin-may-19-20-2022>
- 220.Council of the EU and the European Council. (2023). Tackling antimicrobial resistance: Council adopts recommendation. <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2023/06/13/tackling->

antimicrobial-resistance-council-adopts-recommendation/

- 221.Kaprou, G. D., Bergšpica, I., Alexa, E. A., Álvarez-Ordóñez, A., & Prieto, M. (2021). Rapid methods for antimicrobial resistance diagnostics. *Antibiotics*, 10(2), 209. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020209>
- 222.Charani, E., Ahmad, R., Rawson, T. M., Castro-Sánchez, E., Tarrant, C., & Holmes, A. H. (2019). The differences in antibiotic decision-making between acute surgical and acute medical teams: An ethnographic study of culture and team dynamics. *Clinical Infectious Diseases*, 69(1), 12–20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy844>
- 223.Cantón, R., Horcajada, J. P., Oliver, A., Garbajosa, P. R., & Vila, J. (2013). Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(Suppl 4), 3–11. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(13\)70126-5](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(13)70126-5)
- 224.Levy Hara, G., Rojas-Cortés, R., Molina León, H. F., Dreser Mansilla, A., Alfonso Orta, I., Rizo-Amezquita, J. N., et al. (2022). Point prevalence survey of antibiotic use in hospitals in Latin American countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(3), 807–815. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab459>
- 225.Goff, D. A., Kullar, R., Goldstein, E. J. C., Gilchrist, M., Nathwani, D., Cheng, A. C., et al. (2017). A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: United we succeed, divided we might fail. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2), e56–e63. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30386-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30386-3)
- 226.Doron, S., & Davidson, L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(11), 1113–1123. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>
- 227.Dyar, O. J., Huttner, B., Schouten, J., Pulcini, C., & ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship). (2017). What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*, 23(11), 793–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.08.026>
- 228.Rawson, T. M., Moore, L. S., Tivey, A. M., Tsao, A., Gilchrist, M., Charani, E., et al. (2017). Behaviour change interventions to influence antimicrobial prescribing: A cross-sectional analysis of reports from UK state-of-the-art scientific conferences. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 6(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0603-6>
- 229.Majumder, M. A. A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., & Gittens-St Hilaire, M. (2020). Antimicrobial stewardship: Fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4713–4738. <https://doi.org/10.2147/IDR.S290835>
- 230.Saleem, Z., Godman, B., Cook, A., et al. (2022). Ongoing efforts to improve antimicrobial utilization in hospitals among African countries and implications for the future. *Antibiotics*, 11(12), 1824. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121824>
- 231.Rawson, T. M., Moore, L. S., Gilchrist, M. J., & Holmes, A. H. (2016). Antimicrobial stewardship: Are we failing in cross-specialty clinical engagement? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(2), 554–559. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv337>
- 232.Hassoun, S., Leasu, F., Manu, P., Rogozea, L. M., Dinu, E., & **Cocuz, M. E.** (2023). Pharmacological management of cholera: A century of expert opinions in *Cecil Textbook of Medicine*. *American Journal of Therapeutics*, 30(6), e519–e525. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001679>
- 233.World Health Organization. (2023). Disease outbreak news: Cholera – Global situation. Retrieved from <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON426>
- 234.Sack, D. A. (2013). A new era in the history of cholera: The road to elimination. *International Journal of Epidemiology*, 42(6), 1537–1540. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt229>
- 235.World Health Organization. (2019). *Global Task Force on Cholera Control. Cholera outbreak response: Field manual*. Geneva, Switzerland: WHO. Retrieved from

- <https://www.who.int/publications-detail/cholera-outbreak-response-field-manual>
236. Legros, D.; Partners of the Global Task Force on Cholera Control. (2018). Global cholera epidemiology: Opportunities to reduce the burden of cholera by 2030. *Journal of Infectious Diseases*, 218(Suppl 3), S137–S140. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy486>
 237. Kanungo, S., Azman, A. S., Ramamurthy, T., Deen, J., & Dutta, S. (2022). Cholera. *The Lancet*, 399(10333), 1429–1440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00330-0)
 238. Craig, R. K. (2018). Cholera and climate change: Pursuing public health adaptation strategies in the face of scientific debate. *Houston Journal of Health Law & Policy*, 18, 29–46.
 239. Leibovici-Weissman, Y., Neuberger, A., Bitterman, R., Sinclair, D., Salam, M. A., & Paul, M. (2014). Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6), CD008625. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008625.pub2>
 240. Roy, S. K., Tomkins, A. M., Akramuzzaman, S. M., et al. (1997). Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Archives of Disease in Childhood*, 77(3), 196–200. <https://doi.org/10.1136/adc.77.3.196>
 241. Ghosh, A., & Ramamurthy, T. (2011). Antimicrobials & cholera: Are we stranded? *Indian Journal of Medical Research*, 133(2), 225–231.
 242. Sellards, A. W. (1928). Asiatic cholera. In R. L. Cecil (Ed.), *A Textbook of Medicine by American Authors* (pp. 260–266). Philadelphia and London: W. B. Saunders Company.
 243. Dieuaide, F. R. (1947). Cholera. In R. L. Cecil (Ed.), *A Textbook of Medicine* (7th ed., pp. 245–251). Philadelphia and London: W. B. Saunders Company.
 244. Pierce, N. P. (1988). Cholera. In J. B. Wyngaarden & L. H. Smith (Eds.), *Cecil Textbook of Medicine* (18th ed., pp. 1651–1653). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
 245. Cluff, L. E. (1967). Cholera. In P. B. Beeson & W. McDermott (Eds.), *Cecil-Loeb Textbook of Medicine* (12th ed., pp. 237–239). Philadelphia and London: W. B. Saunders Company.
 246. Greenough, W. B. (1992). Cholera. In J. B. Wyngaarden, L. H. Smith, & J. C. Bennett (Eds.), *Cecil Textbook of Medicine* (19th ed., pp. 1699–1701). Philadelphia: W. B. Saunders Company.
 247. Kitaoka, M., Miyata, S. T., Unterweger, D., & Pukatzki, S. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*. *Journal of Medical Microbiology*, 60(4), 397–407. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.023051-0>
 248. Das, B., Verma, J., Kumar, P., Ghosh, A., & Ramamurthy, T. (2020). Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. *Vaccine*, 38(Suppl 1), A83–A92. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.031>
 249. World Health Organization. (2023). Cholera. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
 250. Pan American Health Organization. (2023). Cholera: Technical guidelines and resources. Retrieved from <https://www.paho.org/en/resurgence-cholera-hispaniola/cholera-technical-guidelines-and-resources>
 251. Yuan, X. H., Li, Y. M., Vaziri, A. Z., et al. (2022). Global status of antimicrobial resistance among environmental isolates of *Vibrio cholerae* O1/O139: A systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 11, 62. <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01100-3>
 252. Gupta, P., Mankere, B., Chekkoora Keloth, S., Tuteja, U., Pandey, P., & Chelvam, K. T. (2018). Increased antibiotic resistance exhibited by the biofilm of *Vibrio cholerae* O139. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7), 1841–1847. <https://doi.org/10.1093/jac/dky127>
 253. Bhandare, S., Colom, J., Baig, A., Ritchie, J. M., Bukhari, H., Shah, M. A., et al. (2019). Reviving phage therapy for the treatment of cholera. *Journal of Infectious Diseases*, 219(5), 786–794. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy563>

254. Barman, R. K., Chakrabarti, A. K., & Dutta, S. (2022). Screening of potential *Vibrio cholerae* bacteriophages for cholera therapy: A comparative genomic approach. *Frontiers in Microbiology*, 13, 803933. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.803933>
255. Chaudhary, N., Mohan, B., Kaur, H., Modgil, V., Kant, V., Bhatia, A., et al. (2023). *Vibrio* phage VMJ710 can prevent and treat disease caused by pathogenic MDR *V. cholerae* O1 in an infant mouse model. *Antibiotics*, 12(6), 1046. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061046>
256. Chowdhury, F., Ross, A. G., Islam, M. T., McMillan, N. A. J., & Qadri, F. (2022). Diagnosis, management, and future control of cholera. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(3), e0021121. <https://doi.org/10.1128/cmr.00211-21>
257. World Health Organization. (2023). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Retrieved from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
258. Miyah, Y., Benjelloun, M., Lairini, S., & Lahrichi, A. (2022). COVID-19 impact on public health, environment, human psychology, global socioeconomy, and education. *Scientific World Journal*, 2022, 5578284. <https://doi.org/10.1155/2022/5578284>
259. Ponce, S. A., Green, A., Strassle, P. D., & Nápoles, A. M. (2024). Positive and negative aspects of the COVID-19 pandemic among a diverse sample of US adults: An exploratory mixed-methods analysis of online survey data. *BMC Public Health*, 24(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17491-w>
260. Dhar Chowdhury, S., & Oommen, A. M. (2020). Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*, 11(1), 3–7. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712187>
261. World Health Organization. (2023). The impact of COVID-19 on global health goals. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/spotlight/the-impact-of-covid-19-on-global-health-goals>
262. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). People with certain medical conditions and COVID-19 risk factors. Retrieved from <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>
263. Centers for Disease Control and Prevention. (2023). Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. Retrieved from <https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions.html>
264. Halaji, M., Heiat, M., Faraji, N., & Ranjbar, R. (2021). Epidemiology of COVID-19: An updated review. *Journal of Research in Medical Sciences*, 26, 82. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_506_20
265. Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., et al. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78, 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.018>
266. Isasi, F., Naylor, M. D., Skorton, D., Grabowski, D. C., Hernández, S., & Rice, V. M. (2021). Patients, families, and communities COVID-19 impact assessment: Lessons learned and compelling needs. *NAM Perspectives*, 2021, 10.31478/202111c. <https://doi.org/10.31478/202111c>
267. Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
268. Rajkumar, R. P. (2020). COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian Journal of Psychiatry*, 52, 102066. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066>
269. Isasi, F., Naylor, M. D., Skorton, D., Grabowski, D. C., Hernández, S., & Rice, V. M. (2021). Patients, families, and communities COVID-19 impact assessment: Lessons learned and compelling needs. *NAM Perspectives*, 2021, 10.31478/202111c. <https://doi.org/10.31478/202111c>
270. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., et al. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603–2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
271. Yan, Y., Pang, Y., Lyu, Z., Wang, R., Wu, X., You, C., et al. (2021). The COVID-19 vaccines: Recent

- development, challenges, and prospects. *Vaccines*, 9(4), 349. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040349>
272. Peiris, M., & Leung, G. M. (2020). What can we expect from first-generation COVID-19 vaccines? *The Lancet*, 396(10261), 1467–1469. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31976-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31976-0)
273. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., et al. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
274. Savulescu, J. (2023). Ethics of selective restriction of liberty in a pandemic. In J. Savulescu & D. Wilkinson (Eds.), *Pandemic Ethics: From COVID-19 to Disease X*. Oxford: Oxford University Press. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592680>
275. Cameron, J., Williams, B., Ragonnet, R., Marais, B., Trauer, J., & Savulescu, J. (2021). Ethics of selective restriction of liberty in a pandemic. *Journal of Medical Ethics*, 47(8), 553–562. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-107104>
276. McKibbin, W., & Fernando, R. (2023). The global economic impacts of the COVID-19 pandemic. *Economic Modelling*, 129, 106551. <https://doi.org/10.1016/j.econmod.2023.106551>
277. Rathore, V., Galhotra, A., Pal, R., & Sahu, K. K. (2020). COVID-19 pandemic and children: A review. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 25(7), 574–585. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574>
278. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
279. Shekerdemian, L. S., Mahmood, N. R., Wolfe, K. K., Riggs, B. J., Ross, C. E., McKiernan, C. A., et al. (2020). Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatrics*, 174(9), 868–873. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>
280. Irwin, M., Lazarevic, B., Soled, D., & Adesman, A. (2022). The COVID-19 pandemic and its potential enduring impact on children. *Current Opinion in Pediatrics*, 34(1), 107–115. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001097>
281. World Health Organization. (2023). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
282. Okarska-Napierała, M., Ludwikowska, K. M., et al. (2020). Pediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS) did occur in Poland during months with low COVID-19 prevalence: Preliminary results of a nationwide register. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3386. <https://doi.org/10.3390/jcm9113386>
283. Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., et al. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. *BMJ*, 369, m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
284. Cavalcanti, A., Islabão, A., Magalhães, C., Veloso, S., Lopes, M., do Prado, R., et al. (2022). Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): A Brazilian cohort. *Advances in Rheumatology*, 62(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00237-4>
285. Bhopal, S. S., Bagaria, J., Olabi, B., & Bhopal, R. (2021). Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 5(5), e12–e13. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00066-3)
286. Gonzalez-Dambraskas, S., Vasquez-Hoyos, P., Camporesi, A., Cantillano, E. M., Dallefeld, S., Dominguez-Rojas, J., et al. (2022). Pediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational

- prospective cohort. *The Lancet Regional Health Americas*, 12, 100272. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100272>
287. Filip, F., Avramia, R., Terteliu-Baitan, M., **Cocuz, M. E.**, & Filip, R. (2023). COVID-19 positive cases in a pediatric surgery department from Romania: Case series from 2 years of pandemics. *Medicine (Baltimore)*, 102(48), e36235. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036235>
288. World Health Organization. (2020). World Health Organization situation report 98: COVID-19 situation reports. Retrieved from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
289. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., et al. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
290. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
291. Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Team. (2020). Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR*, 69, 422–426. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
292. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., et al. (2020). Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
293. Lu, X., Zhang, L., Du, H., et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
294. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
295. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
296. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
297. Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV, and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
298. Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., et al. (2020). Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), 773. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)
299. Rajgor, D. D., Lee, M. H., Archuleta, S., et al. (2020). The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(7), 776–777. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30244-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30244-9)
300. Battegay, M., Kuehl, R., Tschudin-Sutter, S., et al. (2020). 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): Estimating the case fatality rate – A word of caution. *Swiss Medical Weekly*, 150, w20203. <https://doi.org/10.4414/smww.2020.20203>
301. Zhou, Y., Xu, H., Li, L., et al. (2020). Management for patients with pediatric surgical disease during the COVID-19 epidemic. *Pediatric Surgery International*, 36(7), 751–752.

- <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04692-6>
- 302.Davenport, M., Pakarinen, M. P., Tam, P., et al. (2020). From the editors: The COVID-19 crisis and its implications for pediatric surgeons. *Journal of Pediatric Surgery*, 55(4), 785–788. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.03.001>
 - 303.Wulkan, M. L. (2020). Pediatric surgery in the time of COVID-19. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 30(4), 355–356. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.9999>
 - 304.Polites, S. F., & Azarow, K. S. (2020). Perspectives on pediatric appendicitis and appendectomy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 30(4), 356–357. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.9999>
 - 305.Snapiri, O., Rosenberg Danziger, C., Krause, I., et al. (2020). Delayed diagnosis of pediatric appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Acta Paediatrica*, 109(8), 1672–1676. <https://doi.org/10.1111/apa.15376>
 - 306.Lazzerini, M., Barbi, E., Apicella, A., et al. (2020). Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(5), e10–e11. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
 - 307.American College of Surgeons. (2020). COVID-19: Guidance for triage of non-emergent surgical procedures. Retrieved from <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>
 - 308.Nepogodiev, D., & Bhangu, A. (2020). Elective surgery cancellations due to the COVID-19 pandemic: Global predictive modelling to inform surgical recovery plans. *British Journal of Surgery*, 107(11), 1440–1449. <https://doi.org/10.1002/bjs.11746>
 - 309.American College of Surgeons. (2020). COVID-19 guidelines for triage of pediatric patients. Retrieved from <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/pediatric-surgery>
 - 310.Filip, F., Terteliu-Baitan, M., Avramia, R., Filip, R., & **Cocuz, M. E.** (2024). Clinical management and complications of acute appendicitis in 3 children with SARS-CoV-2 infection: Case report. *Medicine (Baltimore)*, 103(43), e40105. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040105>
 - 311.Kibbe, M. R. (2020). Surgery and COVID-19. *JAMA*, 324(12), 1151–1152. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15191>
 - 312.COVID Surg Collaborative. (2020). Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic. *British Journal of Surgery*, 107(9), 1097. <https://doi.org/10.1002/bjs.11646>
 - 313.Brindle, M. E., & Gawande, A. (2020). Managing COVID-19 in surgical systems. *Annals of Surgery*, 272(1), e1–e2. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003923>
 - 314.Low, T. Y., So, J. B. Y., Madhavan, K. K., & Hartman, M. (2020). Restructuring the surgical service during the COVID-19 pandemic: Experience from a tertiary institution in Singapore. *British Journal of Surgery*, 107(11), e252. <https://doi.org/10.1002/bjs.11812>
 - 315.Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 - 316.Yonker, L. M., Neilan, A. M., Bartsch, Y., Patel, A. B., Regan, J., Arya, P., ... & Fasano, A. (2020). Paediatric severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical presentation, infectivity, and immune responses. *The Journal of Pediatrics*, 227, 45–52.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.037>
 - 317.Roversi, M., Raucci, U., Pontrelli, G., & Villani, A. (2022). Diagnosis of COVID-19 in children guided by lack of fever and exposure to SARS-CoV-2. *Pediatric Research*, 91(5), 1196–1202. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01442-5>
 - 318.Blok, G. C. G. H., Nikkels, E. D., van der Lei, J., Berger, M. Y., & Holtman, G. A. (2022). Added value of CRP to clinical features when assessing appendicitis in children. *European Journal of General*

- Practice*, 28(1), 95–101. <https://doi.org/10.1080/13814788.2022.2051748>
- 319.Lu, X., Zhang, L., Du, H., & Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. (2020). SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*, 382(17), 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- 320.Montalva, L., Hafreingue, A., Ali, L., et al. (2020). The role of a pediatric tertiary care center in avoiding collateral damage for children with acute appendicitis during the COVID-19 outbreak. *Pediatric Surgery International*, 36(12), 1397–1405. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04761-1>
- 321.Mehl, S. C., Loera, J. M., Shah, S. R., et al. (2021). Favorable postoperative outcomes for children with COVID-19 infection undergoing surgical intervention: Experience at a free-standing children's hospital. *Journal of Pediatric Surgery*, 56(12), 2078–2085. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.08.013>
- 322.Malhotra, A., Sturgill, M., Whitley-Williams, P., et al. (2021). Pediatric COVID-19 and appendicitis: A gut reaction to SARS-CoV-2? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 40(2), e49–e55. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002981>
- 323.Al-Beltagi, M., Saeed, N. K., Bediwy, A. S., & El-Sawaf, Y. (2021). Paediatric gastrointestinal disorders in SARS-CoV-2 infection: Epidemiological and clinical implications. *World Journal of Gastroenterology*, 27(14), 1716–1727. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i14.1716>
- 324.Suresh Kumar, V. C., Mukherjee, S., Harne, P. S., et al. (2020). Novelty in the gut: A systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), e000417. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000417>
- 325.Shrime, M. G., Bickler, S. W., Alkire, B. C., & Mock, C. (2015). Global burden of surgical disease: An estimation from the provider perspective. *The Lancet Global Health*, 3(S2), S8–S9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70384-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70384-5)
- 326.Alkire, B. C., Raykar, N. P., Shrime, M. G., et al. (2015). Global access to surgical care: A modelling study. *The Lancet Global Health*, 3(6), e316–e323. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70115-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70115-4)
- 327.Orthopoulos, G., Santone, E., Izzo, F., et al. (2021). Increasing incidence of complicated appendicitis during COVID-19 pandemic. *The American Journal of Surgery*, 221(5), 1056–1060. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.09.026>
- 328.Finkelstein, P., Picado, O., Muddasani, K., et al. (2021). A retrospective analysis of the trends in acute appendicitis during the COVID-19 pandemic. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 31(2), 243–246. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0834>
- 329.Motazedian, G., Aryanpoor, P., Rahmanian, E., et al. (2021). Incidence of pediatric perforated appendicitis during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*, 10(1), e3. <https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1392>
- 330.Baskent, A., Alkan, M., & Başkent, M. F. (2022). The effect of COVID-19 pandemic period on acute appendicitis and its complications. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi*, 29(1), 40–45. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.82222>
- 331.Rodríguez, M. T., Reyes, M. D., Castaño, I. M., et al. (2022). Have acute appendicitis complications increased in children as a result of SARS-CoV-2? *Cirugía Pediátrica*, 35(3), 131–134.
- 332.Wulkan, M. L. (2020). Pediatric surgery in the time of COVID-19. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 30(3), 355. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.28927>
- 333.Zhou, Y., Xu, H., Li, L., & Ren, X. (2020). Management for patients with pediatric surgical disease during the COVID-19 epidemic. *Pediatric Surgery International*, 36(7), 751–752. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04637-7>
- 334.Kaselas, C., Florou, M., Tsopozidi, M., & Spyridakis, I. (2023). Acute appendicitis following COVID-19 infection in pediatric patients: A single center's study in Greece. *Diagnostics*, 13(9), 2070.

- <https://doi.org/10.3390/diagnostics13092070>
335. Costea, D. O., Enache, F. D., Baz, R., Suceveanu, A. P., Suceveanu, A. I., et al. (2020). Confirmed child patient with COVID-19 infection, operated for associated surgical pathology – First pediatric case in Romania. *Romanian Biotechnological Letters*, 25(1), 2107–2110.
 336. Bălănescu, R., Bălănescu, L., Kadar, A. M., Enache, T., & Moga, A. (2022). The management of pediatric acute appendicitis—Survey among pediatric surgeons in Romania. *Medicina (Kaunas)*, 58(12), 1737. <https://doi.org/10.3390/medicina58121737>
 337. Peeling, R., Oliaro, P., Boeras, D., & Fongwen, N. (2021). Scaling up COVID-19 rapid antigen tests: Promises and challenges. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(3), 290–295. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30931-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30931-5)
 338. Cocuz, M. E., Cocuz, I. G., Rodina, L., Tataranu, E., Caliman-Sturdza, O. A., & Filip, F. (2024). Treatment with remdesivir of children with SARS-CoV-2 infection: Experience from a clinical hospital in Romania. *Life (Basel)*, 14(3), 410. <https://doi.org/10.3390/life14030410>
 339. Khalil, A., Mohamed, A., Hassan, M., Magboul, S., Ali, H., Elmasoudi, A., et al. (2023). Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized pediatric COVID-19: A retrospective case-controlled study. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 19(1), 949–958. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S432565>
 340. Dulek, D. E., Fuhlbrigge, R. C., Tribble, A. C., Connelly, J. A., Loi, M. M., El Chebib, H., et al. (2020). Multidisciplinary guidance regarding the use of immunomodulatory therapies for acute COVID-19 in pediatric patients. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 9(6), 716–737. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa098>
 341. National Institute for Health and Care Excellence. (2021). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. NICE. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations>
 342. Information on COVID-19 treatment, prevention and research. (2023). Retrieved from <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 343. World Health Organization. (2022). Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
 344. Choi, S., Choi, J. H., & Yun, K. W. (2022). Therapeutics for the treatment of coronavirus disease 2019 in children and adolescents. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65(8), 377–386. <https://doi.org/10.3345/cep.2022.00458>
 345. Hall, M. D., Anderson, J. M., Anderson, A., Baker, D., Bradner, J., Brimacombe, K. R., et al. (2021). Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 Antiviral Therapeutics Summit. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(S1), S1–S21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab305>
 346. Samuel, A. M., Hacker, L. L., Zebracki, J., Bogenschutz, M. C., Schulz, L., Strayer, J., et al. (2023). Remdesivir use in pediatric patients for SARS-CoV-2 treatment: Single academic center study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 42(3), 310–314. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003814>
 347. Ko, W. C., Rolain, J. M., Lee, N. Y., Chen, P. L., Huang, C. T., Lee, P. I., & Hsueh, P. R. (2020). Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(4), 105933. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>
 348. Chiotos, K., Hayes, M., Kimberlin, D. W., Jones, S. B., James, S. H., Pinninti, S. G., et al. (2020). Multicenter interim guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 10(1), 34–48. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa115>
 349. FDA. (2020). FDA approves first treatment for COVID-19. Retrieved from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>

350. European Medicines Agency. (2020). Veklury—European Medicines Agency. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
351. Korea Disease Control and Prevention Agency. (2022). Guidance on the use of COVID-19 treatment. Retrieved from <https://www.kdca.go.kr/>
352. Kautsch, K., Wiśniowska, J., Friedman-Gruszczyńska, J., & Buda, P. (2023). Evaluation of the safety profile and therapeutic efficacy of remdesivir in children with SARS-CoV-2 infection: A single-center, retrospective, cohort study. *European Journal of Pediatrics*, 183(3), 591–598. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05287-4>
353. Ministry of Health—Romania. (2022). Treatment protocol for infection with SARS-CoV-2 virus—January 2022. Retrieved from <https://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/250463>
354. Ministry of Health—Romania. (2023). Treatment protocol for infection with SARS-CoV-2 virus—June 2022. Retrieved from <https://lege5.ro/gratuit/geztonzzgq3ts/protocolul>
355. European Medicines Agency. (2020). Veklury (Remdesivir)—Overview of authorization in the EU. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu>
356. Cocuz, M. E., Cocuz, I. G., Rodina, L., Filip, R., & Filip, F. (2024). Clinical outcomes and characteristics of COVID-19 in neonates: A single-center study in Romania. *Life (Basel)*, 14(12), 1650. <https://doi.org/10.3390/life14121650>
357. Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., et al. (2020). Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6), e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
358. Bai, K., Liu, W., Liu, C., et al. (2020). Clinical analysis of 25 COVID-19 infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(6), e100–e103. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002712>
359. Cocuz, M. E., Cocuz, I. G., Rodina, L., Tataranu, E., Caliman-Sturdza, O. A., & Filip, F. (2024). Treatment with remdesivir of children with SARS-CoV-2 infection: Experience from a clinical hospital in Romania. *Life*, 14(3), 410. <https://doi.org/10.3390/life14030410>
360. Filip, F., Terteliu Baitan, M., Avramia, R., & Filip, R. (2022). Acute appendicitis in COVID-19-positive children: Report of 4 cases from an endemic area in northeastern Romania. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 706. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010706>
361. Ministry of Health—Romania. (2023). Treatment protocol for infection with SARS-CoV-2 virus—June 2023. Retrieved from <https://lege5.ro/gratuit/geztonzzgq3ts/protocolul>
362. French, C. E., McKenzie, B. C., Coope, C., et al. (2016). Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: A systematic review. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 10(4), 268–290. <https://doi.org/10.1111/irv.12375>
363. Gervasi, G., Capanna, A., Mita, V., Zaratti, L., & Franco, E. (2016). Nosocomial rotavirus infection: An up-to-date evaluation of European studies. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(9), 2413–2418. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1183851>
364. Tai, I. C., Huang, Y. C., Lien, R. I., Huang, C. G., Tsao, K. C., & Lin, T. Y. (2012). Clinical manifestations of a cluster of rotavirus infection in young infants hospitalized in neonatal care units. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 45(1), 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2010.12.002>
365. Piedimonte, G., & Perez, M. K. (2014). Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatrics in Review*, 35(12), 519–530. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>
366. Flores-Pérez, P., Gerig, N., Cabrera-López, M. I., de Unzueta-Roch, J. L., del Rosal, T., & Calvo, C. (2022). Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 40(10), 572–575. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.09.013>
367. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2024). What factors allowed for timely pediatric approvals of remdesivir for treatment of COVID-19? Retrieved from <https://www.fda.gov/media/179794/download>

- 368.Singh, S., Maheshwari, A., Namazova, I., Benjamin, J. T., & Wang, Y. (2023). Respiratory syncytial virus infections in neonates: A persisting problem. *Newborn*, 2(3), 222–234. <https://doi.org/10.1080/00016357308957254>
- 369.Çabuk, S. A., Cevher, A. Z., & Küçükardalı, Y. (2022). Thyroid function during and after COVID-19 infection: A review. *Touch Reviews in Endocrinology*, 18(1), 58–62. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.58>
- 370.Rodina, L., **Cocuz, M. E.**, & Bîrluțiu, V. (2023). Is subacute thyroiditis a complication of SARS-CoV-2 infection? *Bulletin of the Transilvania University of Braşov Series VI: Medical Sciences*, 16(65), 2–5. <https://doi.org/10.31926/but.ms.2023.65.16.1.2>
- 371.Volpé, R. (1993). The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid*, 3(3), 253–255. <https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.253>
- 372.Dworakowska, D., Morley, S., Mulholland, N., & Grossman, A. B. (2021). COVID-19-related thyroiditis: A novel disease entity? *Clinical Endocrinology*, 95(3), 369–377. <https://doi.org/10.1111/cen.14453>
- 373.Branatella, A., Ricci, D., Viola, N., Sgrò, D., Santini, F., & Latrofa, F. (2020). Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(7), dgaa276. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
- 374.Desailoud, R., & Hober, D. (2009). Viruses and thyroiditis: An update. *Virology Journal*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>
- 375.Asfuroglu Kalkan, E., & Ates, I. (2020). A case of subacute thyroiditis associated with COVID-19 infection. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), 1173–1174. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01316-3>
- 376.Martino, E., Buratti, L., Bartalena, L., Mariotti, S., Cupini, C., & Aghini-Lombardi, F. (1987). High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 10(3), 321–323. <https://doi.org/10.1007/BF03348138>
- 377.Mattar, S. A. M., Quan Koh, S. J., et al. (2020). Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Reports*, 13(8), e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
- 378.Ippolito, S., Dentali, F., & Tanda, M. L. (2020). SARS-CoV-2: A potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), 1171–1172. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01312-7>
- 379.Elawady, S. S., Phuyal, D., Shah, R. K., & Mirza, L. A. (2022). A case of subacute thyroiditis following COVID-19 infection. *Case Reports in Endocrinology*, 2022(1), 2211061. <https://doi.org/10.1155/2022/2211061>
- 380.Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
- 381.Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- 382.Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., et al. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181(5), 1016–1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
- 383.Milani, N., Najafpour, M., & Mohebbi, M. (2021). Rare cases of thyroid storm in COVID-19 patients: A case series. *Clinical Case Reports*, 9(9), e04772. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4772>
- 384.Sencar, M. E., Calapkulu, M., Sakiz, D., Akhanli, P., Hepsen, S., Duger, H., et al. (2020). The contribution of ultrasonographic findings to the prognosis of subacute thyroiditis. *Archives of*

- Endocrinology and Metabolism*, 64(3), 306–311. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000253>
- 385.Volacu, A. (2020). Tragedia triajului. Despre etica alocării resurselor medicale limitate în timpul COVID-19. Universitatea din București.
- 386.Emanuel, E. J., Persad, G., Upshur, R., Thome, B., Parker, M., Glickman, A., et al. (2020). Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(21), 2049–2055. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005114>
- 387.Jecker, N. S., Wightman, A. G., & Diekema, D. S. (2021). Vaccine ethics: An ethical framework for global distribution of COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Ethics*, 47(2), 137–141. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-107036>
- 388.Chamsi-Pasha, H., Chamsi-Pasha, M., & Albar, M. A. (2020). Ethical dilemmas in the era of COVID-19. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(3), 102–105. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_119_20
- 389.Raus, K., Mortier, E., & Eeckloo, K. (2021). Ethical issues in managing the COVID-19 pandemic. *Bioethics*, 35(6), 581–588. <https://doi.org/10.1111/bioe.12877>
- 390.Klenk, M., & Duijf, H. (2021). Ethics of digital contact tracing and COVID-19: Who is (not) free to go? *Ethics and Information Technology*, 23(S1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s10676-020-09544-0>
- 391.Olick, R. S., Shaw, J., & Yang, Y. T. (2021). Ethical issues in mandating COVID-19 vaccination for health care personnel. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(12), 2958–2962. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.10.020>
- 392.Rogozea, L. M., Sechel, G., Bularca, M. C., Coman, C., & **Cocuz, M. E.** (2021). Who's getting shots first? Dealing with the ethical responsibility for prioritizing population groups in vaccination. *American Journal of Therapeutics*, 28(4), e478–e487. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001400>
- 393.World Health Organization. (2020). WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-covid-19-vaccination>
- 394.European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). COVID-19 vaccination and prioritisation strategies in the EU/EEA. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-and-prioritisation-strategies.pdf>
- 395.Gupta, R., & Morain, S. R. (2021). Ethical allocation of future COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Ethics*, 47(2), 137–141. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-107036>
- 396.Degeling, C., Williams, J., Carter, S. M., et al. (2021). Priority allocation of pandemic influenza vaccines in Australia—Recommendations of 3 community juries. *Vaccine*, 39(2), 255–262. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.030>
- 397.Abbasi, B., Fadaki, M., Kokshagina, O., Saeed, N., & Chhetri, P. (2020). Modeling vaccine allocations in the COVID-19 pandemic: A case study in Australia. Retrieved from <https://doi.org/10.2139/ssrn.3744520>
- 398.Williams, J. H., & Dawson, A. (2020). Prioritising access to pandemic influenza vaccine: A review of the ethics literature. *BMC Medical Ethics*, 21(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12910-020-00484-8>
- 399.Mazereel, V., Van Assche, K., Detraux, J., et al. (2021). COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: Why, what, and how? *The Lancet Psychiatry*, 8(10), S2215–S0366. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00262-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00262-5)
- 400.Cooper, D. M., Afghani, B., Byington, C. L., et al. (2021). SARS-CoV-2 vaccine testing and trials in the pediatric population: Biologic, ethical, research, and implementation challenges. *Pediatric Research*, 24(1), 1–5. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01179-5>

- 401.Kay, C. D., & Farazmand, A. (Eds.). (2016). *Global Encyclopedia of Public Administration, Public Policy, and Governance: Utilitarianism*. Berlin, Germany: Springer.
- 402.Lazari-Redek, K., & Singer, P. (2017). *Utilitarianism: A Very Short Introduction*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- 403.Dale, S. (2020). Utilitarianism in crisis. *Voices in Bioethics*, 6(1), 1–3.
- 404.Cocuz, I. G., **Cocuz, M. E.**, Niculescu, R., Şincu, M. C., Tinca, A. C., Sabău, A. H., Chiorean, D. M., Morariu, S. H., & Cotoi, O. S. (2021). The impact of and adaptations due to the COVID-19 pandemic on the histopathological diagnosis of skin pathologies, including non-melanocyte and melanoma skin cancers—a single-center study in Romania. *Medicina (Kaunas)*, 57(6), 533. <https://doi.org/10.3390/medicina57060533>
- 405.Lee, E. H., & Nehal, K. S. (2010). Benign and premalignant skin lesions. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 125(6), 188e–198e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181d6e89a>
- 406.Khandpur, S., & Ramam, M. (2012). Skin tumours. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 5(3), 159. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.101368>
- 407.Paolino, G., Donati, M., Didona, D., Mercuri, S., & Cantisani, C. (2017). Histology of non-melanoma skin cancers: An update. *Biomedicines*, 5(4), 71. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5040071>
- 408.Fahradyan, A., Howell, A. C., Wolfswinkel, E. M., Tsuha, M., Sheth, P., & Wong, A. K. (2017). Updates on the management of non-melanoma skin cancer (NMSC). *Healthcare*, 5(4), 82. <https://doi.org/10.3390/healthcare5040082>
- 409.Ferry, A. M., Sarrami, S. M., Hollier, P. C., & Thornton, J. F. (2020). Treatment of non-melanoma skin cancers in the absence of Mohs micrographic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 8(e3300). <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000003300>
- 410.Leonardi, G. C., Falzone, L., Salemi, R., Zanghi, A., Spandidos, D. A., McCubrey, J. A., Candido, S., & Libra, M. (2018). Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy. *International Journal of Oncology*, 52(4), 1071–1080. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
- 411.Gentileschi, S., Caretto, A. A., Tagliaferri, L., Salgarello, M., & Peris, K. (2020). Skin cancer plastic surgery during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(8), 1194–1195. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.048>
- 412.Miller, T. I., Smith, K. D., Gonzalez-Cuyar, L. F., & Swanson, P. E. (2020). Operational impacts of the coronavirus disease of 2019 (COVID-19) pandemic and early recovery trends: University of Washington anatomic pathology experience. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0639-SA>
- 413.Bracey, T., Arif, S., Ralte, A. M., Shaaban, A. M., & Ganesan, R. (2020). Histopathology during the COVID-19 pandemic: Resilience through adaptation and innovation. *Diagnostic Histopathology*. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.12.003>
- 414.Sinard, J. H. (2020). An analysis of the effect of the COVID-19 pandemic on case volumes in an academic subspecialty-based anatomic pathology practice. *Academic Pathology*, 7(237428952095978). <https://doi.org/10.1177/2374289520959788>
- 415.Gomolin, T., Cline, A., & Handler, M. Z. (2020). The danger of neglecting melanoma during the COVID-19 pandemic. *Journal of Dermatological Treatment*, 31(5), 444–445. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1762844>
- 416.Baumann, B. C., MacArthur, K. M., Brewer, J. D., Mendenhall, W. M., Barker, C. A., Etzkorn, J. R., Jellinek, N. J., Scott, J. F., Gay, H. A., & Baumann, J. C. (2020). Management of primary skin cancer during a pandemic: Multidisciplinary recommendations. *Cancer*, 126(18), 3900–3906. <https://doi.org/10.1002/cncr.32969>
- 417.Hanna, M. G., Reuter, V. E., Ardon, O., Kim, D., Sirintrapun, S. J., Schöffler, P. J., Busam, K. J., Sauter,

- J. L., Brogi, E., Tan, L. K., et al. (2020). Validation of a digital pathology system including remote review during the COVID-19 pandemic. *Modern Pathology*, 33(11), 2115–2127. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0601-5>
418. Browning, L., Fryer, E., Roskell, D., White, K., Colling, R., Rittscher, J., & Verrill, C. (2020). Role of digital pathology in diagnostic histopathology in the response to COVID-19: Results from a survey of experience in a UK tertiary referral hospital. *Journal of Clinical Pathology*, 74(2), 129–132. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206786>
419. World Health Organization. (2021). Foodborne parasitic infections: Trichinellosis (trichinosis). Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-NTD-VVE-2021.7>
420. European Centre for Disease Prevention and Control. (n.d.). Trichinellosis. Retrieved from <https://www.ecdc.europa.eu/en/trichinellosis>
421. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Trichinellosis (Trichinosis). Retrieved from <https://www.cdc.gov/trichinellosis/about/index.html>
422. Medscape. (n.d.). Trichinosis (Trichinellosis). Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/230490-overview>
423. Bessoudo, R., Marrie, T. J., & Smith, E. R. (1981). Cardiac involvement in trichinosis. *Chest*, 79(6), 698–699. <https://doi.org/10.1378/chest.79.6.698>
424. Neghina, R., Neghina, A. M., Marincu, I., & Iacobiciu, I. (2010). Cardiac involvement in patients with trichinosis hospitalized in western Romania. *Foodborne Pathogens and Disease*, 7(10), 1235–1238. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0573>
425. Tint, D., Cocuz, M. E., Ortan, O. F., Niculescu, M. D., & Radoi, M. (2009). Cardiac involvement in trichinellosis: A case of left ventricular thrombosis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(2), 313–316. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.81.313>
426. Falagas, M. E., & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *Lancet Infectious Diseases*, 6(7), 438–446. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70523-0)
427. Kim, E. J., Ha, K. H., Kim, D. J., & Choi, Y. H. (2019). Diabetes and the risk of infection: A national cohort study. *Diabetes and Metabolism Journal*, 43(6), 804–814. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0071>
428. Casqueiro, J., Casqueiro, J., & Alves, C. (2012). Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(Suppl 1), S27–S36. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.94253>
429. Parameswaran, G. I., & Murphy, T. F. (2007). Infections in chronic lung diseases. *Infectious Disease Clinics of North America*, 21(3), 673–695. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.06.006>
430. Naqvi, S. B., & Collins, A. J. (2006). Infectious complications in chronic kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 13(3), 199–204. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.04.004>
431. Safdar, A., Bodey, G., & Armstrong, D. (2011). Infections in patients with cancer: Overview. *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*, 3(1), 3–15. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-644-3_1
432. Choi, S. H., Park, H. G., Jun, J. B., Lee, S. O., Choi, S. H., Woo, J. H., & Kim, Y. S. (2009). Clinical characteristics and outcomes of pneumococcal bacteremia in adult patients with liver cirrhosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 63(2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.10.018>
433. American Cancer Society. (n.d.). Infections in people with cancer. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/side-effects/infections.html>
434. National Cancer Institute. (n.d.). Immunotherapy to treat cancer. Retrieved from <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>

- 435.Safdar, A., Bodey, G., & Armstrong, D. (2011). Infections in patients with cancer: Overview. *Principles and Practice of Cancer Infectious Diseases*, 3(1), 3–15. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-644-3_1
- 436.Cancer Research UK. (n.d.). The immune system and cancer. Retrieved from <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/what-is-cancer/body-systems-and-cancer/the-immune-system-and-cancer>
- 437.Bishop, J. F., Schimpff, S. C., Diggs, C. H., & Wiernik, P. H. (1981). Infections during intensive chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Internal Medicine*, 95(5), 549–555. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-95-5-549>
- 438.Neth, O. W., Bajaj-Elliott, M., Turner, M. W., & Klein, N. J. (2005). Susceptibility to infection in patients with neutropenia: The role of the innate immune system. *British Journal of Haematology*, 129(6), 713–722. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05462.x>
- 439.Teoh, F., & Pavelka, N. (2016). How chemotherapy increases the risk of systemic candidiasis in cancer patients: Current paradigm and future directions. *Pathogens*, 5(1), 6. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010006>
- 440.Sechel, G., Rogozea, L. M., Roman, N. A., Ciurescu, D., **Cocuz, M. E.**, & Manea, R. M. (2021). Analysis of breast cancer subtypes and their correlations with receptors and ultrasound. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 62(1), 269–278. <https://doi.org/10.47162/RJME.62.1.28>
- 441.Formenti, S. C., Arslan, A. A., & Love, S. M. (2012). Global breast cancer: The lessons to bring home. *International Journal of Breast Cancer*, 2012, 249501. <https://doi.org/10.1155/2012/249501>
- 442.Bangal, V. B., Shinde, K. K., Gavhane, S. P., & Singh, R. K. (2013). Breast carcinoma in women - a rising threat. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 4(2), 73–76. <https://doi.org/10.7439/ijbar.v4i2.335>
- 443.Wen, X., Yu, Y., Yu, X., Cheng, W., Wang, Z., Liu, L., Zhang, L., Qin, L., & Tian, J. (2019). Correlations between ultrasonographic findings of invasive lobular carcinoma of the breast and intrinsic subtypes. *Ultraschall in der Medizin*, 40(6), 764–770. <https://doi.org/10.1055/a-0715-1668>
- 444.Sigrist, R. M. S., Liau, J., El Kaffas, A., Chammas, M. C., & Willmann, J. K. (2017). Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*, 7(5), 1303–1329. <https://doi.org/10.7150/thno.18650>
- 445.Gheonea, I. A., Donoiu, L., Camen, D., Popescu, F. C., & Bondari, S. (2011). Sonoelastography of breast lesions: A prospective study of 215 cases with histopathological correlation. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 52(4), 1209–1214. doi: 10.1016/j.jul.2011.10.007
- 446.Rizzatto, G. (2007). Real-time elastography of the breast in clinical practice – the Italian experience. *Medix Hitachi Suppl*, 1(1), 12–15. doi: 10.1007/s00428-007-0362-y
- 447.Chiorean, A., Duma, M. M., Dudea, S. M., Iancu, A., Dumitriu, D., Roman, R., & Sfrângeu, S. (2008). Real-time ultrasound elastography of the breast: state of the art. *Medical Ultrasonography*, 10(2), 73–82. doi: 10.1007/s12094-007-0076-y
- 448.Zaha, D. C. (2014). Significance of immunohistochemistry in breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 382–392. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.382
- 449.Kondov, B., Milenkovikj, Z., Kondov, G., Petrushevska, G., Bashenska, N., Bogdanovska-Todorovska, M., Tolevska, N., & Ivkovski, L. (2018). Presentation of molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(6), 961–967. doi: 10.3889/oamjms.2018.231
- 450.Goldhirsch, A., Coates, A. S., Gelber, R. D., Glick, J. H., Thürlimann, B., Senn, H. J., & St Gallen Expert Panel Members. (2006). First – select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Annals of Oncology*, 12, 1772–1776. doi: 10.1093/annonc/mdl398

451. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thürlimann, B., Senn, H. J., & Panel Members. (2005). Meeting highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology*, 16(10), 1569–1583. doi: 10.1093/annonc/mdi326
452. Yeh, I. T., & Mies, C. (2008). Application of immunohistochemistry to breast lesions. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132(3), 349–358. doi: 10.5858/2008-132-349-AOITBL
453. Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412–424. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.412
454. COCUZ, I. G., **COCUZ, M. E.**, Repanovici, A., Sabău, A.-H., Niculescu, R., Tinca, A.-C., Vunvulea, V., Budin, C. E., Szoke, A. R., Popelea, M. C., et al. (2022). Scientific research directions on the histopathology and immunohistochemistry of the cutaneous squamous cell carcinoma: A scientometric study. *Medicina*, 58, 1449. doi: 10.3390/medicina58101449
455. Elder, D. E., Massi, D., Scolyer, R. A., Willemze, R., & Cancer, L. (2018). WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
456. Caruntu, A., Moraru, L., Lupu, M., Ciubotaru, D. A., Dumitrescu, M., Eftimie, L., Hertzog, R., Zurac, S., Caruntu, C., & Voinea, O. C. (2021). Assessment of histological features in squamous cell carcinoma involving head and neck skin and mucosa. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10), 2343. doi: 10.3390/jcm10112343
457. Bucătaru, C., Săvescu, D., Repanovici, A., Blaga, L., Coman, E., & **COCUZ, M.-E.** (2021). The implications and effects of medical waste on development of sustainable society—A brief review of the literature. *Sustainability*, 13, 3300. doi: 10.3390/su13063300
458. Pantea, I., Repanovici, A., & **COCUZ, M. E.** (2022). Analysis of research directions on the rehabilitation of patients with stroke and diabetes using scientometric methods. *Healthcare*, 10, 773. doi: 10.3390/healthcare10050773
459. VOSviewer. (2022). Visualizing scientific landscapes. Retrieved from <https://www.vosviewer.com/>
460. COCUZ, I. G., **COCUZ, M. E.**, Sabău, A.-H., Niculescu, R., Tinca, A.-C., Vunvulea, V., Budin, C. E., Şincu, M. C., Popelea, M. C., Cotoi, O. S. (2022). An up-to-date correlation of epidemiological and histopathological characteristics of basal cell carcinoma of the skin in a county hospital in Romania. *Dermatopathology*, 9(2), 183–195. doi: 10.3390/dermatopathology9020023
461. Elder, D. E., Massi, D., Scolyer, R. A., Willemze, R., & Cancer, L. (2018). WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
462. Aguilar Bernier, M., Rivas Ruiz, F., De Troya Martín, M., & Blázquez Sánchez, N. (2011). Comparative epidemiological study of non-melanoma skin cancer between Spanish and North and Central European residents on the Costa del Sol. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26, 41–47. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04297.x
463. Verkouteren, J. A. C., Ramdas, K. H. R., Wakkee, M., & Nijsten, T. (2017). Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. *British Journal of Dermatology*, 177(2), 359–372. doi: 10.1111/bjd.15147
464. Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., & Castellsagué, X. (2017). Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatology and Therapy*, 7(1), 5–19. doi: 10.1007/s13555-016-0165-y
465. Kimyai-Asadi, A., Alam, M., Goldberg, L. H., Peterson, S. R., Silapunt, S., & Jih, M. H. (2005). Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 53(3), 464–468. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.021
466. Masud, D., Moustaki, M., Staruch, R., & Dheansa, B. (2016). Basal cell carcinomata: Risk factors for incomplete excision and results of re-excision. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 69(5), 652–656. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.011

- 467.Lomas, A., Leonardi-Bee, J., & Bath-Hextall, F. (2012). A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 166(5), 1069–1080. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
- 468.COCUZ, I. G., Popelea, M. C., Niculescu, R., Manea, A., Sabău, A. H., Tinca, A. C., Szoke, A. R., Budin, C. E., Stoian, A., Morariu, S. H., Cotoi, T. C., **COCUZ, M. E.**, & Cotoi, O. S. (2024). Pathophysiology, histopathology, and differential diagnostics of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma—An update from the pathologist's point of view. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4), 2220. doi: 10.3390/ijms25042220
- 469.Elder, D. E., Massi, D., Scolyer, R. A., Willemze, R., & Cancer, L. (2018). WHO Classification of Skin Tumours. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
- 470.Fania, L., Didona, D., Morese, R., Campana, I., Coco, V., Di Pietro, F. R., Ricci, F., Pallotta, S., Candi, E., Abeni, D., et al. (2020). Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines*, 8(11), 449. doi: 10.3390/biomedicines8110449
- 471.Que, S. K. T., Zwald, F. O., & Schmults, C. D. (2018). Cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(2), 237–247. doi: 10.1016/j.jaad.2017.08.059
- 472.Dessinioti, C., Pitoulis, M., & Stratigos, A. J. (2021). Epidemiology of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(Suppl 1), 39–50. doi: 10.1111/jdv.17709
- 473.Didona, D., Paolino, G., Bottoni, U., & Cantisani, C. (2018). Non-melanoma skin cancer pathogenesis overview. *Biomedicines*, 6(1), 6. doi: 10.3390/biomedicines6010006
- 474.Xiang, F., Lucas, R., Hales, S., & Neale, R. (2014). Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978–2012. *JAMA Dermatology*, 150(10), 1063. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.762
- 475.Hoang, M. P. (2017). Immunohistochemistry in diagnostic dermatopathology. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- 476.Pellegrini, C., Maturo, M. G., Di Nardo, L., Ciciarelli, V., Gutiérrez García-Rodrigo, C., & Fagnoli, M. C. (2017). Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2485. doi: 10.3390/ijms18112485
- 477.Apalla, Z., Nashan, D., Weller, R. B., & Castellsagué, X. (2017). Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatology and Therapy*, 7(1), 5–19. doi: 10.1007/s13555-016-0165-y
- 478.Sigafoos, A. N., Paradise, B. D., & Fernandez-Zapico, M. E. (2021). Hedgehog/GLI signaling pathway: Transduction, regulation, and implications for disease. *Cancers*, 13(13), 3410. doi: 10.3390/cancers13143410
- 479.Doan, H. Q., Chen, L., Nawas, Z., Lee, H. H., Silapunt, S., & Migden, M. (2021). Switching hedgehog inhibitors and other strategies to address resistance when treating advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*, 12(15), 2089–2100. doi: 10.18632/oncotarget.28080
- 480.Schmitz, L., & Kanitakis, J. (2019). Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(1), 11–15. doi: 10.1111/jdv.15950
- 481.Labadie, J. G., Compres, E., Sunshine, J. C., Alam, M., Gerami, P., Harikumar, V., Poon, E., Arndt, K. A., & Dover, J. S. (2021). Actinic keratosis color and its associations: A retrospective photographic, dermoscopic, and histologic evaluation. *Dermatologic Surgery*, 48(1), 57–60. doi: 10.1097/DSS.0000000000003281
- 482.Sartini, D., Campagna, R., Lucarini, G., Pompei, V., Salvolini, E., Mattioli-Belmonte, M., Molinelli, E., Brisigotti, V., Campanati, A., & Bacchetti, T. (2021). Differential immunohistochemical expression of

- paraoxonase-2 in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *Human Cell*, 34(6), 1929–1931. doi: 10.1007/s13577-021-00581-5
- 483.Sohn, G., Keniston, K., Kannan, S., Hinds, B., & Jiang, S. (2021). Characteristics of superficial basal cell carcinomas containing more aggressive subtypes on final histopathologic diagnosis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 20(3), 283–288. doi: 10.36849/JDD.5383
- 484.Soutou, B., Massih, C., Sleilaty, G., Trak-Smayra, V., Nasr, M., Helou, J., Hokayem, N., Ferran, F., Sleilati, F. H., & Stéphan, F. (2022). Clinical and pathological features associated with high-risk, multiple, and recurrent basal cell carcinomas: A retrospective cohort analysis from the Levantine coast of the Mediterranean Sea. *Archives of Dermatological Research*, 315(1), 51–59. doi: 10.1007/s00403-021-02316-w
- 485.Bacchetti, T., Salvolini, E., Pompei, V., Campagna, R., Molinelli, E., Brisigotti, V., Togni, L., Lucarini, G., Sartini, D., Campanati, A., & Offidani, A. (2020). Paraoxonase-2: A potential biomarker for skin cancer aggressiveness. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(1), e13452. doi: 10.1111/eci.13452
- 486.Karia, P. S., Jambusaria-Pahlajani, A., Harrington, D. P., Murphy, G. F., Qureshi, A. A., & Schmults, C. D. (2014). Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(4), 327–334. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5326
- 487.Pantea, I., Repanovici, A., & **COCUZ, M. E.** (2022). Analysis of research directions on the rehabilitation of patients with stroke and diabetes using scientometric methods. *Healthcare*, 10(5), 773. doi: 10.3390/healthcare10050773
- 488.Larkin, M., Shaw, R., & Flowers, P. (2019). Multiperspectival designs and processes in interpretative phenomenological analysis research. *Qualitative Research in Psychology*, 16(2), 182–198. doi: 10.1080/14780887.2018.1540655
- 489.Siemkowicz, E., & Gjedde, A. (1980). Post-ischemic coma in rat: Effect of different pre-ischemic blood glucose levels on cerebral metabolic recovery after ischemia. *Acta Physiologica Scandinavica*, 110(3), 225–232. doi: 10.1111/j.1748-1716.1980.tb06658.x
- 490.Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C., Mbanya, J. C., & Wild, S. H. (2021). IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- 491.Zhu, S., McClure, L. A., Lau, H., Romero, J. R., White, C. L., Babikian, V., Nguyen, T., Benavente, O. R., Kase, C. S., & Pikula, A. (2015). Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. *Neurology*, 85(10), 935–941. doi: 10.1212/WNL.0000000000001933
- 492.Vaidya, V., Gangan, N., & Sheehan, J. (2015). Impact of cardiovascular complications among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 15(4), 487–497. doi: 10.1586/14737167.2015.1024661
- 493.Hata, J., Arima, H., Rothwell, P. M., Woodward, M., Zoungas, S., Anderson, C., Patel, A., Neal, B., Glasziou, P., Hamet, P., & Chalmers, J. (2013). Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: The ADVANCE trial. *Circulation*, 128(12), 1325–1334. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002717
- 494.Gray, C. S., Scott, J. F., French, J. M., Alberti, K. G. M. M., & O'Connell, J. E. (2004). Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age and Ageing*, 33(1), 71–77. doi: 10.1093/ageing/afh026
- 495.Repanovici, A., Rotaru, C. S., & Murzea, C. (2021). Development of sustainable thinking by

- information literacy. *Sustainability*, 13(3), 1287. doi: 10.3390/su13031287
- 496.Cobo, M. J., López-Herrera, A. G., Herrera-Viedma, E., & Herrera, F. (2011). Science mapping software tools: Review, analysis, and cooperative study among tools. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 62(7), 1382–1402. doi: 10.1002/asi.21525
- 497.Chen, C., & Song, M. (2019). Visualizing a field of research: A methodology of systematic scientometric reviews. *PLOS ONE*, 14(10), e0223994. doi: 10.1371/journal.pone.0223994
- 498.VOSviewer. (2021). VOSviewer—Visualizing scientific landscapes. Retrieved from <https://www.vosviewer.com>
- 499.Andersen, K. K., Olsen, T. S., Dehlendorff, C., & Kammersgaard, L. P. (2009). Hemorrhagic and ischemic strokes compared: Stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*, 40(6), 2068–2072. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540112
- 500.Ouk, M., Wu, C.-Y., Colby-Milley, J., Fang, J., Zhou, L., Shah, B. R., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Linkewich, E., Law, M., & Yu, S. (2020). Depression and diabetes mellitus multimorbidity is associated with loss of independence and dementia poststroke. *Stroke*, 51(12), 3531–3540. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031068
- 501.Ergul, A., Abdelsaid, M., Fouda, A., & Fagan, S. C. (2014). Cerebral neovascularization in diabetes: Implications for stroke recovery and beyond. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(4), 553–563. doi: 10.1038/jcbfm.2014.18
- 502.Hermann, D. M., Buga, A.-M., & Popa-Wagner, A. (2015). Neurovascular remodeling in the aged ischemic brain. *Journal of Neural Transmission*, 122(1), 25–33. doi: 10.1007/s00702-013-1148-0
- 503.Marzolini, S., Balitsky, A., Jagroop, D., Corbett, D., Brooks, D., Grace, S. L., Lawrence, D., & Oh, P. (2016). Factors affecting attendance at an adapted cardiac rehabilitation exercise program for individuals with mobility deficits poststroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(1), 87–94. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.039
- 504.Dublura 501**
- 505.Pan, W.-H., Lai, Y.-H., Yeh, W.-T., Chen, J.-R., Jeng, J.-S., Bai, C.-H., Lin, R.-T., Lee, T.-H., Chang, K.-C., Lin, H.-J., et al. (2017). Intake of potassium- and magnesium-enriched salt improves functional outcome after stroke: A randomized, multicenter, double-blind controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(6), ajcn148536. doi: 10.3945/ajcn.116.148536
- 506.Bucătaru, C., Săvescu, D., Repanovici, A., Blaga, L., Coman, E., & **Cocuz, M.-E.** (2021). The implications and effects of medical waste on development of sustainable society—A brief review of the literature. *Sustainability*, 13(6), 3300. doi: 10.3390/su13063300
- 507.Mihai, F. C. (2020). Assessment of COVID-19 waste flows during the emergency state in Romania and related public health and environmental concerns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(15), 5439. doi: 10.3390/ijerph17155439
- 508.Çetinkaya, A. Y., Kuzu, S. L., & Demir, A. (2020). Medical waste management in a mid-populated Turkish city and development of a medical waste prediction model. *Environment, Development and Sustainability*, 22(6), 6233–6244. doi: 10.1007/s10668-019-00482-1
- 509.Atia, N. G., Bassily, M. A., & Elamer, A. A. (2020). Do life-cycle costing and assessment integration support decision-making towards sustainable development? *Journal of Cleaner Production*, 10(3), 267. doi: 10.1016/j.jclepro.2020.120469
- 510.Yu, H., Sun, X., Solvang, W. D., & Zhao, X. (2020). Reverse logistics network design for effective management of medical waste in epidemic outbreak: Insights from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan. *SSRN Electronic Journal*, 17(8), 1770. doi: 10.2139/ssrn.3557143
- 511.Ceylan, Z., Bulkan, S., & Elevli, S. (2020). Prediction of medical waste generation using SVR, GM (1,1), and ARIMA models: A case study for megacity Istanbul. *Journal of Environmental Health*

- Science and Engineering*, 18(4), 687–697. doi: 10.1007/s40201-020-00473-6
- 512.Chang, H. C., Wang, M. C., Liao, H. C., & Wang, Y. H. (2019). The application of GSCM in eliminating healthcare waste: Hospital EDC as an example. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(20), 4087. doi: 10.3390/ijerph16204087
- 513.Chi, T., Zhang, A., Zhang, X., Li, A. D., & Zhang, H. (2020). Characteristics of the antibiotic resistance genes in the soil of medical waste disposal sites. *Science of the Total Environment*, 730(9), 139042. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.139042
- 514.Haghighi, M., Kazemi Moghaddam, V., Dabbagh Moghaddam, A., Ghanbari Sagharloo, N., & Kouhi, R. (2020). Optimization of ozonation process for disinfection of dental unit waterlines using response surface methodology. *Ozone: Science & Engineering*, 42(1), 54–65. doi: 10.1080/01919512.2019.1616688
- 515.Rhee, S. W. (2020). Management of used personal protective equipment and wastes related to COVID-19 in South Korea. *Waste Management & Research*, 38(7), 820–824. doi: 10.1177/0734242X20946241
- 516.Adu, R. O., Gyasi, S. F., Essumang, D. K., & Otabil, K. B. (2020). Medical waste-sorting and management practices in five hospitals in Ghana. *Journal of Environmental and Public Health*, 2020, 1–8. doi: 10.1155/2020/6789356
- 517.Yudhastuti, R. (2020). The use of cloth face masks during the pandemic period in Indonesian people. *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 15(3), 32–36. doi: 10.21109/kesmas.v15i3.3948
- 518.Peng, J., Wu, X., Wang, R., Li, C., & Zhang, Q. (2020). Medical waste management practice during the 2019-2020 novel coronavirus pandemic: Experience in a general hospital. *American Journal of Infection Control*, 48(8), 918–921. doi: 10.1016/j.ajic.2020.05.031
- 519.Saeidi-Mobarakeh, Z., Tavakkoli-Moghaddam, R., Navabakhsh, M., & Amoozad-Khalili, H. (2020). A bi-level and robust optimization-based framework for a hazardous waste management problem: A real-world application. *Journal of Cleaner Production*, 252, 119830. doi: 10.1016/j.jclepro.2020.119830
- 520.Atia, N. G., Bassily, M. A., & Elamer, A. A. (2020). Do life-cycle costing and assessment integration support decision-making towards sustainable development? *Journal of Cleaner Production*, 10(3), 267. doi: 10.1016/j.jclepro.2020.120469
- 521.Wu, H., Yang, B., & Tao, F. (2020). Optimization of vehicle routing for waste collection and transportation. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(13), 4963. doi: 10.3390/ijerph17134963
- 522.Kamil, M., Fatima, A., Ullah, S., Ali, G., Khan, R., Ismail, N., Qayum, M., Irimie, M., Dinu, C. G., Ahmedah, H. T., & **Cocuz, M. E.** (2021). Toxicological evaluation of novel cyclohexenone derivative in an animal model through histopathological and biochemical techniques. *Toxics*, 9(6), 119. doi: 10.3390/toxics9060119
- 523.Colerangle, J. B. (2017). A comprehensive guide to toxicology in nonclinical drug development. Elsevier; Amsterdam, Netherlands: Preclinical development of nononcogenic drugs (small and large molecules) (pp. 659–683).
- 524.De Bruin, Y. B., Eskes, C., Langezaal, I., Coecke, S., Kinsner-Ovaskainen, A., & Hakkinen, P. J. (2009). Testing methods and toxicity assessment (including alternatives). In *Information Resources in Toxicology* (pp. 497–513). Elsevier; Amsterdam, Netherlands.
- 525.Mousavi, M. R., Maghsoodlou, M. T., & Habibi-Khorassani, S. M. (2014). One-pot diastereo-selective synthesis of highly functionalized cyclohexenones: 2-oxo-N,4,6-triarylcyclohex-3-enecarboxamides. *Molecular Diversity*, 18(4), 821–828. doi: 10.1007/s11030-014-9541-7
- 526.Fujioka, H., Kotoku, N., Sawama, Y., Nagatomi, Y., & Kita, Y. (2002). Concise asymmetric synthesis of

- a model compound for the cyclohexenone core of scyphostatin. *Tetrahedron Letters*, 43(27), 4825–4828. doi: 10.1016/S0040-4039(02)00916-4
- 527.Hoye, T. R., & Tennakoon, M. A. (2000). Synthesis (and alternative proof of configuration) of the scyphostatin C(1')–C(20') trienoyl fragment. *Organic Letters*, 2(10), 1481–1483. doi: 10.1021/ol0058386
- 528.Zia-UI-Haq, M. (2021). Historical and introductory aspects of carotenoids. In M. Zia-UI-Haq, S. Dewanjee, & M. Riaz (Eds.), *Carotenoids: Structure and function in the human body* (pp. 1–42). Springer; Cham, Switzerland.
- 529.Vyas, D. H., Tala, S. D., Akbari, J. D., Dhaduk, M. F., & Joshi, H. S. (2010). Synthesis, antimicrobial, and antitubercular activity of some cyclohexenone and indazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 41(7), 19–25. doi: 10.1002/chin.201007103
- 530.Okoth, D. A., Akala, H. M., Johnson, J. D., & Koorbanally, N. A. (2016). Alkyl phenols, alkenyl cyclohexenones and other phytochemical constituents from *Lannea rivae* and their bioactivity. *Medicinal Chemistry Research*, 25(4), 690–703. doi: 10.1007/s00044-016-1521-2
- 531.Okoth, D. A., & Koorbanally, N. A. (2015). Cardanols, long-chain cyclohexenones, and cyclohexenols from *Lannea schimperii*. *Natural Product Communications*, 10(1), 103–106. doi: 10.1177/1934578X1501000126
- 532.LeDoux, A., St-Gelais, A., Cieckiewicz, E., Jansen, O., Bordignon, A., Illien, B., Di Giovanni, N., Marvilliers, A., Hoareau, F., Pendeville, H., et al. (2017). Antimalarial activities of alkyl cyclohexenone derivatives isolated from the leaves of *Poupartia borbonica*. *Journal of Natural Products*, 80(7), 1750–1757. doi: 10.1021/acs.jnatprod.6b01019
- 533.Gohar, U. F., Iqbal, I., Shah, Z., Mukhtar, H., & Zia-UI-Haq, M. (2021). COVID-19: Recent developments in therapeutic approaches. In M. Zia-UI-Haq, M. N. Bin-Jumah, & S. I. Alothamn (Eds.), *Alternative medicine interventions for COVID-19* (pp. 249–274). Springer; Cham, Switzerland.
- 534.Kanagarajan, V., Ezhilarasi, M. R., Bhakiaraj, D., & Gopalakrishnan, M. (2013). In vitro anticandidal evaluation of novel highly functionalized bis cyclohexenone ethyl carboxylates. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(2), 292–298.
- 535.Clive, D. M., & Stoff, J. S. (1984). Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine*, 310(9), 563–572. doi: 10.1056/NEJM198403013100905
- 536.Schlondorff, D. (1993). Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney International*, 44(4), 643–653. doi: 10.1038/ki.1993.293
- 537.Gutthann, S. P., Rodríguez, L. A. G., Raiford, D. S., Oliart, A. D., & Romeu, J. R. (1996). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Archives of Internal Medicine*, 156(22), 2433–2439. doi: 10.1001/archinte.1996.00440200041005
- 538.Stadlmann, S., Zoller, H., Vogel, W., & Offner, F. A. (2002). COX-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Archiv*, 440(6), 553–555. doi: 10.1007/s00428-002-0612-2
- 539.Boelsterli, U. A. (2003). Diclofenac-induced liver injury: A paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 192(3), 307–322. doi: 10.1016/S0041-008X(03)00368-5
- 540.Bjorkman, D. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *The American Journal of Medicine*, 105(1), 17S–21S. doi: 10.1016/S0002-9343(98)00276-9
- 541.Ghosh, R., Alajbegovic, A., & Gomes, A. V. (2015). NSAIDs and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 536962. doi: 10.1155/2015/536962
- 542.Varga, Z., Sabzwari, S. R. A., & Vargova, V. (2017). Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-

- inflammatory drugs: An under-recognized public health issue. *Cureus*, 9(7), e1144. doi: 10.7759/cureus.1144
- 543.Kelleni, M. T., & Abdelbasset, M. (2018). Drug-induced cardiotoxicity: Mechanism, prevention, and management. *Cardiotoxicity Oncology Treatment*, 2018, 127. doi: 10.5772/intechopen.79611
- 544.Li, J., Zhang, N., Ye, B., Ju, W., Orser, B., Fox, J. E. M., Wheeler, M. B., Wang, Q., & Lu, W.-Y. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase insulin release from beta cells by inhibiting ATP-sensitive potassium channels. *British Journal of Pharmacology*, 151(4), 483–493. doi: 10.1038/sj.bjp.0707259
- 545.Reyes, J. V., Patel, B. M., Malik, F., & Gonzalez, M. O. (2019). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute pancreatitis: A case report. *Cureus*, 11(7), e5926. doi: 10.7759/cureus.5926
- 546.Pezzilli, R., Morselli-Labate, A. M., & Corinaldesi, R. (2010). NSAIDs and acute pancreatitis: A systematic review. *Pharmaceuticals*, 3(3), 558–571. doi: 10.3390/ph3030558
- 547.Amir, M., Hussain, A., Asif, M., Ahmed, S., Alam, H., Moga, M. A., **Cocuz, M. E.**, Marceanu, L., & Blidaru, A. (2021). Full-length genome and partial viral genes phylogenetic and geographical analysis of dengue serotype 3 isolates. *Microorganisms*, 9(2), 323. doi: 10.3390/microorganisms9020323
- 548.Lindenbach, B. D., & Rice, C. M. (1999). Genetic interaction of flavivirus nonstructural proteins NS1 and NS4A as a determinant of replicase function. *Journal of Virology*, 73(6), 4611–4621. doi: 10.1128/JVI.73.6.4611-4621.1999
- 549.Seligman, S. J. (2008). Constancy and diversity in the flavivirus fusion peptide. *Virology Journal*, 5, 27. doi: 10.1186/1743-422X-5-27
- 550.Wahala, W. M. P. B., Donaldson, E. F., de Alwis, R., Accavitti-Loper, M. A., Baric, R. S., & de Silva, A. M. (2010). Natural strain variation and antibody neutralization of dengue serotype 3 viruses. *PLoS Pathogens*, 6(3), e1000821. doi: 10.1371/journal.ppat.1000821
- 551.Diallo, M., Fernandez, Z., Coffey, L. L., Ba, Y., Weaver, S. C., Ortiz, D., Mathiot, C., Tesh, R. B., Moncayo, A. C., & Sall, A. A. (2005). Potential role of sylvatic and domestic African mosquito species in dengue emergence. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(3), 445–449. doi: 10.4269/ajtmh.2005.73.445
- 552.Mackenzie, J. S., Gubler, D. J., & Petersen, L. R. (2004). Emerging flaviviruses: The spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile, and dengue viruses. *Nature Medicine*, 10(12 Suppl), S98–S109. doi: 10.1038/nm1144
- 553.Gubler, D. J., & Clark, G. G. (1995). Dengue/dengue hemorrhagic fever: The emergence of a global health problem. *Emerging Infectious Diseases*, 1(2), 55–57. doi: 10.3201/eid0102.952004
- 554.Kimura, R. (1944). Studies on dengue fever (VI). On the inoculation of dengue virus into mice. *Nippon Igaku*, 3379, 629–633.
- 555.Weaver, S. C., & Vasilakis, N. (2009). Molecular evolution of dengue viruses: Contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(4), 523–540. doi: 10.1016/j.meegid.2009.02.003
- 556.Lanciotti, R. S., Lewis, J. G., Gubler, D. J., & Trent, D. W. (1994). Molecular evolution and epidemiology of dengue-3 viruses. *Journal of General Virology*, 75(1), 65–75. doi: 10.1099/0022-1317-75-1-65
- 557.Aquino, V. H., Amarilla, A. A., Alfonso, H. L., Batista, W. C., & Figureido, L. T. M. (2009). New genotype of dengue type 3 virus circulating in Brazil and Colombia showed a close relationship to old Asian viruses. *PLoS ONE*, 4(10), e7299. doi: 10.1371/journal.pone.0007299
- 558.World Health Organization. (1997). *Dengue haemorrhagic fever: Diagnosis, treatment, prevention, and control*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- 559.Lemmon, A. R., & Milinkovitch, M. C. (2002). The metapopulation genetic algorithm: An efficient

- solution for the problem of large phylogeny estimation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16), 10516–10521. doi: 10.1073/pnas.162224399
560. Lewis, J. A., Chang, G. J., Lanciotti, R. S., Kinney, R. M., Mayer, L. W., & Trent, D. W. (1993). Phylogenetic relationships of dengue-2 viruses. *Virology*, 197(1), 216–224. doi: 10.1006/viro.1993.1582
561. Thompson, J. D., Higgins, D. G., & Gibson, T. J. (1994). CLUSTAL W: Improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties, and weight matrix choice. *Nucleic Acids Research*, 22(22), 4673–4680. doi: 10.1093/nar/22.22.4673
562. Kumar, S., Stecher, G., & Tamura, K. (2016). MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution*, 33(7), 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054
563. Esme, M., Topeli, A., Yavuz, B. B., & Akova, M. (2019). Infections in the elderly critically-ill patients. *Frontiers in Medicine*, 6, 118. doi: 10.3389/fmed.2019.00118
564. Xue, Q. L. (2011). The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(1), 1–15. doi: 10.1016/j.cger.2010.08.009
565. Vetrano, D. L., Triolo, F., Maggi, S., Malley, R., Jackson, T. A., Poscia, A., Bernabei, R., Ferrucci, L., & Fratiglioni, L. (2021). Fostering healthy aging: The interdependency of infections, immunity, and frailty. *Ageing Research Reviews*, 69, 101351. doi: 10.1016/j.arr.2021.101351
566. Iwai-Saito, K., Shobugawa, Y., Aida, J., et al. (2021). Frailty is associated with susceptibility and severity of pneumonia in older adults (A JAGES multilevel cross-sectional study). *Scientific Reports*, 11, 7966. doi: 10.1038/s41598-021-86854-3
567. Ismail, Z., Ahmad, W. I. W., Hamjah, S. H., & Astina, I. K. (2021). The impact of population ageing: A review. *Iranian Journal of Public Health*, 50(12), 2451–2460. doi: 10.18502/ijph.v50i12.7927
568. Agresta, F., et al. (2021). How to define an elderly and frail patient? In F. Agresta, M. Podda, F. C. Campanile, C. Bergamini, & G. Anania (Eds.), *Emergency laparoscopic surgery in the elderly and frail patient*. Springer. doi: 10.1007/978-3-030-79990-8_1
569. Trevisan, C., Noale, M., Amidei, C. B., et al. (2023). Frailty and the risk of infection-related hospitalizations in older age: Differences by sex. *Maturitas*, 168, 1–6. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.10.009
570. Moraru, S. A., Moșoi, A. A., Kristaly, D. M., Moraru, I., Petre, V. Ș., Ungureanu, D. E., Perniu, L. M., Rosenberg, D., & Cocuz, M. E. (2022). Using IoT assistive technologies for older people non-invasive monitoring and living support in their homes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10), 5890. doi: 10.3390/ijerph19105890
571. Byrne, C. A., Collier, R., & O'Hare, G. M. P. (2018). A review and classification of assisted living systems. *Information*, 9(7), 182. doi: 10.3390/info9070182
572. Almeida, A., Mulero, R., Rametta, P., Urošević, V., Andrić, M., & Patrono, L. (2019). A critical analysis of an IoT-aware AAL system for elderly monitoring. *Future Generation Computer Systems*, 97, 598–619. doi: 10.1016/j.future.2019.03.019
573. AALIANCE. (2010). *Ambient assisted living strategic research agenda*. Retrieved September 1, 2020, from <http://www.aaliance.eu/sites/default/files/SRA2010.pdf>
574. Wu, F., Wu, T., & Yuce, M. R. (2019). An Internet-of-Things (IoT) network system for connected safety and health monitoring applications. *Sensors*, 19(1), 21. doi: 10.3390/s19010021
575. Bobescu, E., Covaciu, A., Rus, H., Radoi, M., Badea, M., Moga, S., Benza, V., & Marceanu, L. G. (2019). Correlation of cardiovascular risk factors and biomarkers with platelet reactivity in coronary artery disease. *American Journal of Therapeutics*, 26(5), e563–e569. doi:

10.1097/MJT.0000000000000869

576. Ben Hassen, H., Dghais, W., & Hamdi, B. (2019). An e-health system for monitoring elderly health based on Internet of Things and fog computing. *Health Information Science and Systems*, 7, 24. doi: 10.1007/s13755-019-0087-z
577. Maskeliūnas, R., Damaševičius, R., & Segal, S. (2019). A review of Internet of Things technologies for ambient assisted living environments. *Future Internet*, 11(12), 259. doi: 10.3390/fi11120259
578. Stodczyk, R. (2020). Ambient assisted living: An overview of current applications, end-users, and acceptance. *Biomedical Journal of Science & Technical Research*, 30, 23374–23384. doi: 10.26717/BJSTR.2020.30.004949
579. Brulin, D., Campo, E., Lejeune, C., & Estève, D. (2020). Time slot modeling of life habits in the elderly for decision-making support. *IRBM*, 41(6), 295–303. doi: 10.1016/j.irbm.2020.06.012
580. Durán-Vega, L. A., Santana-Mancilla, P. C., Buenrostro-Mariscal, R., Contreras-Castillo, J., Anido-Rifón, L. E., García-Ruiz, M. A., Montesinos-López, O. A., & Estrada-González, F. (2019). An IoT system for remote health monitoring in elderly adults through a wearable device and mobile application. *Geriatrics*, 4(2), 34. doi: 10.3390/geriatrics4020034
581. Deshpande, A., & Singh, N. P. (2020). Challenges and patterns for modernizing a monolithic application into microservices. *IBM*, New York, NY, USA.
582. Al-khafaliy, M., Baker, T., Chalmers, C., Asim, M., Koviland, H., Fahim, M., Waraich, A. (2019). Remote health monitoring of elderly through wearable sensors. *Multimedia Tools and Applications*, 78(17), 24681–24706. doi: 10.1007/s11042-018-7134-7