

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ DENTARĂ

**REZUMATUL TEZEI DE  
DOCTORAT**

*MANIFESTĂRI ORALE LA PACIENȚII  
CU TRANSPLANT HEPATIC*

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. DIDILESCU ANDREEA**

**Student-doctorand:  
LAZU ADELINA**

2020

# CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE.....	4
<b>PARTEA GENERALĂ</b>	
<b>CAPITOLUL 1. PATOLOGIA ORALĂ ASOCIATĂ PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC .....</b>	<b>6</b>
1.1. GENERALITĂȚI LEGATE DE PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC .....	6
1.2. MEDICAȚIA ASOCIATĂ POSTTRANSPLANT HEPATIC .....	8
1.3. PATOLOGIA ORALĂ ȘI SALIVARĂ ASOCIATE TRANSPLANTULUI HEPATIC.....	10
1.3.1. Patologia orală asociată transplantului hepatic.....	10
1.3.2. Patologia salivară asociată transplantului hepatic .....	14
1.4. PARAMETRII DE LABORATOR ÎN CONTEXT STOMATOLOGIC .....	15
1.5. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND MODUL DE ABORDARE A PACIENȚILOR STOMATOLOGICI CU TRANSPLANT HEPATIC.....	17
<b>CAPITOLUL 2. CONSIDERAȚII PRIVIND BOALA PARODONTALĂ LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC... ..</b>	<b>22</b>
2.1. BOALA PARODONTALĂ .....	22
2.2. IMUNOSUPRESIA ȘI AFECTAREA GINGIVALĂ.....	24
2.3. SOLUȚII DE TRATAMENT PENTRU HIPERPLAZIILE GINGIVALE.....	28
<b>CAPITOLUL 3. MANIFESTĂRI DENTARE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC .....</b>	<b>30</b>
3.1. ACTIVITATEA CARIOGENĂ ȘI DEFECTELE DE STRUCTURĂ ÎN CONTEXTUL TRANSPLANTULUI HEPATIC .....	30
3.2. MODIFICĂRI PIGMENTARE DENTARE .....	35
<b>PARTEA PERSONALĂ</b>	
<b>CAPITOLUL 4. OBIECTIV GENERAL, OBIECTIVE SPECIFICE ȘI IPOTEZA DE LUCRU .....</b>	<b>38</b>
4.1. OBIECTIV GENERAL.....	38
4.2. OBIECTIVE SPECIFICE.....	38
4.3. IPOTEZA DE LUCRU .....	38
<b>CAPITOLUL 5. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....</b>	<b>39</b>
<b>CAPITOLUL 6. EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ÎN RELAȚIE CU SĂNĂTATEA ORALĂ, LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC.....</b>	<b>42</b>
6.1. INTRODUCERE .....	42
6.2. PACIENȚI ȘI METODE.....	43
6.2.1. Evaluarea condițiilor socio-economice.....	44
6.2.2. Autoevaluarea sănătății orale .....	44
6.2.3. Evaluarea calității vieții în relație cu sănătatea orală .....	45
6.2.4. Analiza statistică .....	45
6.3. REZULTATE .....	46
6.3.1. Date socio-demografice și economice.....	46
6.3.2. Autoevaluarea sănătății orale .....	50
6.3.3. Evaluarea calității vieții în relație cu sănătatea orală .....	54
6.4. DISCUȚII.....	60
6.5. CONCLUZII.....	63
<b>CAPITOLUL 7. EVALUAREA MODIFICĂRILOR DENTARE ȘI PARODONTALE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC.....</b>	<b>64</b>
7.1. INTRODUCERE .....	64
7.2. PACIENȚI ȘI METODE.....	65
7.2.1. Evaluarea indicelui CAO-D (DMFT).....	65
7.2.2. Evaluarea indicelui OHI-S.....	66
7.2.3. Evaluarea afectării parodontale .....	66
7.3. REZULTATE .....	67
7.3.1. Determinarea indicelui CAO-D (DMFT) în cele două loturi .....	67
7.3.2. Determinarea indicelui OHI-S.....	76
7.3.3. Evaluarea parodontală asociată chestionarului SROH .....	77
7.4. DISCUȚII.....	79
7.5. CONCLUZII.....	81
<b>CAPITOLUL 8. EVALUAREA MODIFICĂRILOR SALIVARE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC .....</b>	<b>82</b>

8.1. INTRODUCERE .....	82
8.1.1. pH-ul și rata secreției salivare .....	82
8.1.2. Concentrația totală de proteine.....	82
8.1.3. Activitatea proteazelor.....	83
8.1.4. Cortizolul salivar.....	83
8.2. PACIENȚI ȘI METODE.....	84
8.2.1. Evaluarea pH-ului și a ratei secreției salivare .....	84
8.2.2. Determinarea concentrației totale de proteine .....	85
8.2.3. Determinarea activității proteazelor (substraturile PEK-054 și PFU-089) .....	86
8.2.4. Determinarea cortizolului salivar .....	87
8.3. REZULTATE .....	88
8.3.1. Evaluarea pH-ului și a ratei secreției salivare .....	88
8.3.2. Determinarea concentrației totale de proteine .....	89
8.3.3. Determinarea activității proteazelor (PEK-054 și PFU-089).....	90
8.3.4. Determinarea cortizolului salivar .....	91
8.4. DISCUȚII.....	92
8.4.1. pH-ul și rata secreției salivare .....	93
8.4.2. Concentrația totală de proteine.....	94
8.4.3. Activitatea proteazelor.....	94
8.4.4. Cortizolul salivar.....	94
8.5. CONCLUZII .....	95
<b>CAPITOLUL 9. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE.....</b>	<b>96</b>
9.1. CONCLUZII GENERALE .....	96
9.2. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	98
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>100</b>

# **OBIECTIV GENERAL, OBIECTIVE SPECIFICE ȘI IPOTEZA DE LUCRU**

## **Obiectiv general**

Obiectivul general al studiului prezent a fost investigarea sănătății orale, în relație cu starea generală, într-un segment de nișă de pacienți cu transplant hepatic și elaborarea unor recomandări în protocolul terapeutic stomatologic pentru acești pacienți.

## **Obiective specifice**

1. Evaluarea calității vieții și a gradului de conștientizare privind sănătatea orală în rândul pacienților cu transplant hepatic folosind instrumente valide sub formă de chestionare și raportarea rezultatelor la un lot de pacienți sănătoși sistemic și la particularități specifice ale condițiilor socio-demografice.
2. Examinarea modificărilor dento-parodontale în context sistemic post-transplant hepatic și terapie imunosupresoare asociată, și raportarea rezultatelor la un lot martor sănătos din aceeași categorie de vârstă.
3. Studiul variațiilor unor markeri salivari de referință la pacienții cu transplant hepatic și terapie imunosupresoare asociată, prin raportare la un lot martor sănătos din aceeași categorie de vârstă.

## **Ipoteza de lucru**

Ipoteza pe care am formulat-o derivă dintr-o atenție încă în stadii lacunare privind abordarea terapeutică stomatologică a pacienților cu transplant hepatic. Complexitatea tabloului sistemic corespondentă perioadei postransplant hepatic, amploarea modificărilor chimice și biologice în contextul unui nou organ, terapia imunosupresoare asociată și o interdisciplinaritate timidă între medicină și stomatologie conturează particularități de interes pentru această categorie de pacienți.

Plecând de la aceste considerente și de la faptul că modificările din sfera orodentară reflectă starea generală de sănătate, am elaborat ipoteza de studiu conform căreia statusul oral al pacienților cu transplant hepatic este mai deficitar decât cel al pacienților sănătoși sistemic.

## METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Studiul prezent a fost aprobat de către Comisia de Etică a Cercetării Științifice a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București (Cod PO-35-F-03, Nr. 227/2019) și s-a desfășurat conform Declarației de la Helsinki.

Ca etapă premergătoare includerii în studiu, pacienții din ambele loturi au primit informații privind consimțământul informat, natura și obiectivul studiului prezent, direcțiile de cercetare, precum și despre opțiunea de a refuza participarea la studiu în orice moment, din motive de sănătate sau din rațiuni personale. Pentru a satisface criteriul de acuratețe pentru datele colectate, a fost elaborat un protocol de evaluare aplicat tuturor pacienților incluși în studiu. În acest sens, fiecare subiect a primit 2 chestionare și întrebări suplimentare de evaluare a condițiilor socio-economice, a fost examinat intraoral și i s-a recoltat salivă nestimulată. Cele trei etape de evaluare au fost întreprinse după obținerea consimțământului verbal și scris.

În studiul prezent au fost incluse două loturi de pacienți, lotul pacienților cu transplant hepatic și lotul martor sănătos. Pacienții cu transplant hepatic au fost recrutați din Spitalul Clinic Sf. Maria, al II-lea Centru de Transplant din România, Secția Chirurgie Generală II. Lotul martor sănătos provine din mediul practicii private stomatologice și cuprinde pacienți din categorie de vârstă similară celor cu transplant hepatic, tablou clinic general satisfăcător și fără medicație cu potențial de influențare a rezultatelor.

Numărul pacienților incluși în studiu a prezentat variații pentru fiecare direcție de cercetare din cauza condițiilor nefavorabile pentru examinare, mai ales pentru lotul cu transplant hepatic.

# EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ÎN RELAȚIE CU SĂNĂTATEA ORALĂ, LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

## Introducere

Pacienții candidați la transplant hepatic reprezintă un segment populațional cu grave probleme de sănătate generală, a căror calitate a vieții reprezintă un aspect important în reușita intervenției. În general, după transplantul hepatic, statusul mental și fizic al acestor pacienți se îmbunătățește, și implicit calitatea vieții (Onghena et al., 2016, Benzing et al., 2015, Cron et al., 2016).

O componentă importantă a calității vieții este calitatea vieții legată de sănătatea orală (Reissmann et al., 2013). În literatura de specialitate există instrumente diverse pentru a evalua calitatea vieții, dar și sănătatea orală, de tipul chestionarelor self-report. Dezideratul major în cazul chestionarelor de tip self-report este identificarea debutului unei afecțiuni și instituirea unui tratament încă din fazele incipiente, cu beneficii atât pentru calitatea vieții pacientului, cât și din considerente economice (Eke et al., 2013).

Un astfel de prim instrument care evaluează modul în care starea sănătății orale influențează calitatea vieții este chestionarul Oral Health Impact Profile (OHIP) (Slade, 1997). Varianta românească, tradusă și validată prin studiu pilot, a chestionarului OHIP-14 de către Slusanschi et al. (2013), este un instrument eficient utilizat în acest studiu pentru evaluarea calității vieții în cazul pacienților cu transplant hepatic (Slusanschi et al., 2013). Acesta include 14 întrebări și evaluează asocierea dintre calitatea vieții și statusul sănătății orale (Slusanschi et al., 2013).

Chestionarul privind starea sănătății orale, *Self-report Oral Health Questions* (SROH) structurat în 8 întrebări cu răspuns multiplu evaluează percepția afectării parodontale (Eke et al., 2013). Studiul lui Eke et al. (2013) întărește necesitatea implementării unor metode facile și eficiente din punct de vedere economic de evaluare a gradului de afectare parodontală. Suplimentar dezideratului financiar, implementarea acestui tip de autoevaluare nu exclude necesitatea investigațiilor clinice și paraclinice în vederea unui diagnostic de certitudine, însă facilitează metode fezabile de predicție pentru prevalența bolii parodontale, cu implicarea unor resurse limitate.

***Obiectivul studiului prezent urmărește evaluarea calității vieții și a gradului de conștientizare privind sănătatea orală în cazul pacienților cu transplant hepatic prin raportare la particularități specifice ale condițiilor socio-demografice.***

## **Pacienți și metode**

În studiul prezent au fost incluși 27 de pacienți cu transplant hepatic și 29 de subiecți sănătoși sistemic. Designul studiului a fost transversal. Proveniența lotului cu transplant hepatic a fost dintr-un grup de pacienți dispensarizați în cadrul Departamentului de Transplant Hepatic al Spitalului Clinic Sfânta Maria, al II-lea Centru de Transplant din România, Secția Chirurgie Generală II, în timp ce lotul sănătos a fost recrutat de la o clinică stomatologică particulară din București. Ambele loturi au corespuns unei categorii similare de vârstă.

După consimțământul verbal și scris, pacienții din ambele loturi au primit suport informațional pentru completarea a 3 chestionare referitoare la: condițiile socio-economice, recurența tratamentelor stomatologice și prezența sau absența obiceiurilor vicioase; autoevaluarea stării de sănătate orală, *SROH Questions* (Eke et al., 2013); calitatea vieții în relație cu sănătatea orală, *OHIP-14* (Slusanschi et al., 2013). În prealabil, un studiu pilot a fost condus pentru a valida varianta în limba română a SROH (Lazu et al., 2020).

În partea de evaluare a condițiilor socio-economice a fost consemnat ultimul control de specialitate stomatologic și frecvența anuală a acestora; subiecții au fost dihotomizați în funcție de variantele de răspuns în „2 ori pe an”, „o dată pe an” sau „nu merg la control, ci doar când am o problemă”.

**Autoevaluarea sănătății orale.** Un studiu pilot a fost condus în București, România, pe un lot de 10 pacienți cu transplant hepatic dispensarizați în cadrul Departamentului de Transplant Hepatic al Spitalului Clinic Sfânta Maria, al II-lea Centru de Transplant din România, Secția Chirurgie Generală II și un lot control de 10 pacienți sănătoși sistemic recrutați din mediul stomatologic privat. Versiunea originală în limba engleză a chestionarului SROH (Eke et al., 2013) a fost tradusă în limba română, iar topica și anumite cuvinte au fost adaptate în funcție de gradul de comprehensibilitate al pacienților.

**Examinarea parodontală.** Încadrarea statusului parodontal s-a realizat conform cu definiția de caz pentru parodontită a Centers for Disease Control and Prevention-American Academy of Periodontology (CDC-AAP).

***Evaluarea calității vieții în relație cu sănătatea orală.*** Toți subiecții au completat varianta în limba română a chestionarului Oral Health Impact Profile (OHIP-14) (Slusanschi et al., 2013). Atât în forma sa originală, cât și în forma simplificată, chestionarul OHIP este fundamentat pe modelul sănătății orale dezvoltat de Locker (1988) și oferă informații privind disfuncționalitatea și disconfortul asociate afecțiunilor orale.

Analiza descriptivă a răspunsurilor obținute cu ajutorul chestionarelor a fost prezentată sub formă de valori medii, deviații standard și în mod procentual. Analizele comparative pentru variabilele continue au fost efectuate folosind teste parametrice și non-parametrice, în funcție de distribuția datelor. Testarea corelațiilor s-a făcut cu ajutorul coeficientului de corelație Pearson. În cazul variabilelor categorice sau ordinale, posibilele asocieri au fost testate folosind testul chi-pătrat sau testul Fisher's exact. Nivelul de semnificație statistică a fost de 0,05. Toate analizele au fost făcute cu ajutorul programului Stata/IC 16 (StataCorp).

## **Rezultate**

### ***Date socio-demografice și economice***

#### ***Pacienții cu transplant hepatic***

Douăzeci și șapte pacienți cu transplant hepatic au fost înrolați în studiu. Vârsta medie a fost de 54,4 ani (+/- 9,3; interval 37,9 – 68,1). Dintre aceștia, 15 (55,6%) au fost femei. În ceea ce privește mediul de viață, 5 (18,5%) au provenit din mediul rural. Educația academică a fost prezentă la 10 pacienți (38,5%). Trei pacienți au declarat că sunt fumători curenți.

Timpul mediu scurs de la data transplantului a fost de 3,25 ani (+/- 1,83; interval 0,01-5,9), respectiv 38,52 luni (+/- 21,67; interval 1-70).

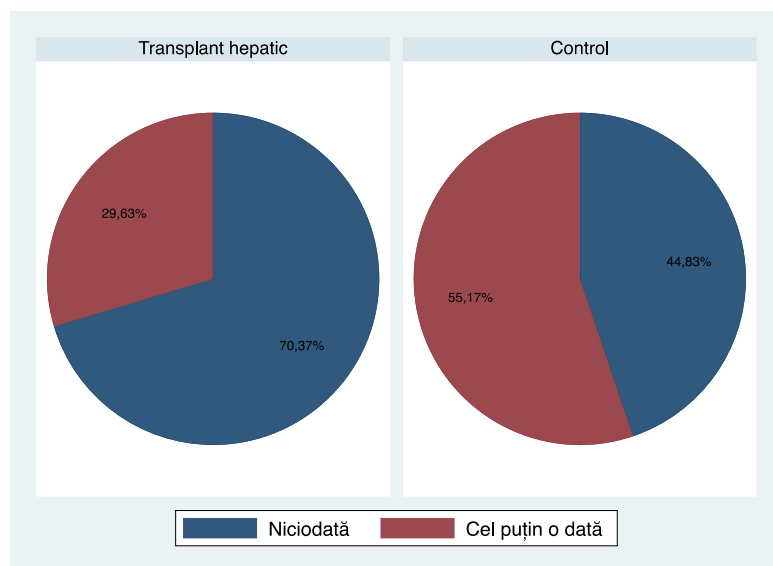
#### ***Pacienții sănătoși***

Douăzeci și nouă pacienți sănătoși sistemic au fost înrolați în lotul de control. Vârsta medie a fost de 53,4 ani (+/- 9,9; interval 36,9 – 78,9). Dintre aceștia, 22 (75,8%) au fost femei. În ceea ce privește mediul de viață, un pacient (16,7%) a provenit din mediul rural. Educația academică a fost prezentă la 11 pacienți (37,9%). Cinci pacienți au declarat că sunt fumători curenți.

#### ***Autoevaluarea sănătății orale***

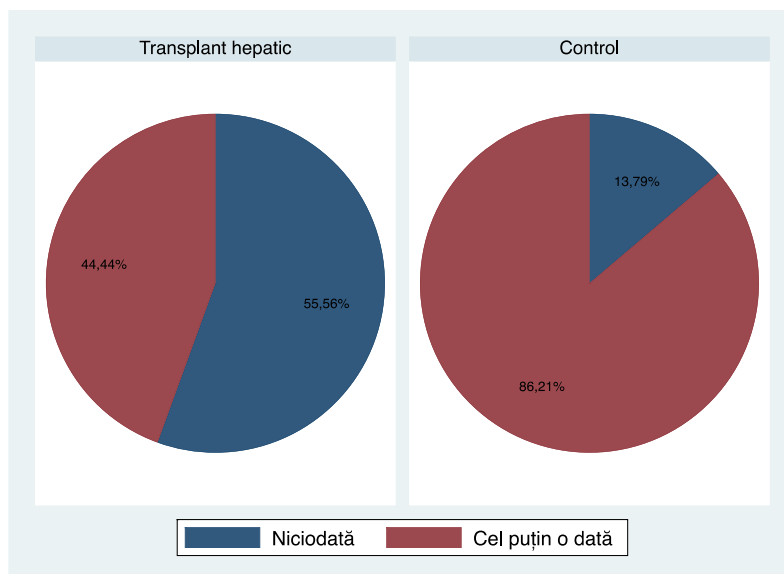
Câte 10 pacienți au făcut parte din fiecare lot. Vârsta medie în lotul cu transplant hepatic a fost 54 ani (SD 9,7) și 52,7 (SD 9,1) în lotul control. Toate controalele au fost femei, în timp ce în grupul cu transplant, 6 pacienți au fost bărbați. Doi subiecți cu

transplant hepatic au provenit din mediul rural. În ceea ce privește învățământul terțiar non-universitar, acesta a fost prezent pentru 80% dintre controale și 60% dintre transplantați. Examinarea clinică a identificat o afectare parodontală generalizată pentru 40% dintre pacienții cu transplant hepatic și pentru 30% dintre controale. Analiza comparativă între cele două grupuri a arătat diferențe semnificative ale adaptării marginale privind obiceiurile de igienă orală (Q7) în sensul în care pacienții lotului control au fost utilizatori mai frecvenți de ață dentară prin comparație cu lotul cu transplant ( $p=0.07$ , Fisher's exact test). O tendință similară a fost observată și în analiza răspunsurilor la întrebarea Q8 (utilizarea apei de gură) ( $p=0.14$ , Fisher's exact test) (Lazu et al. 2020).



Distribuția procentuală a răspunsurilor pacienților la întrebarea 7 „În ultimele șapte zile, cu excepția periajului dentar, de câte ori ați folosit ața dentară sau alte mijloace pentru a curăța între dinți?”

Procentul pacienților din lotul control care au folosit cel puțin o dată în ultimele 7 zile ață dentară sau alte mijloace pentru igienizarea interdentală a fost semnificativ mai mare decât cel al pacienților cu transplant hepatic (55,17% versus 29,63%,  $p=0,05$ , testul chi-pătrat).

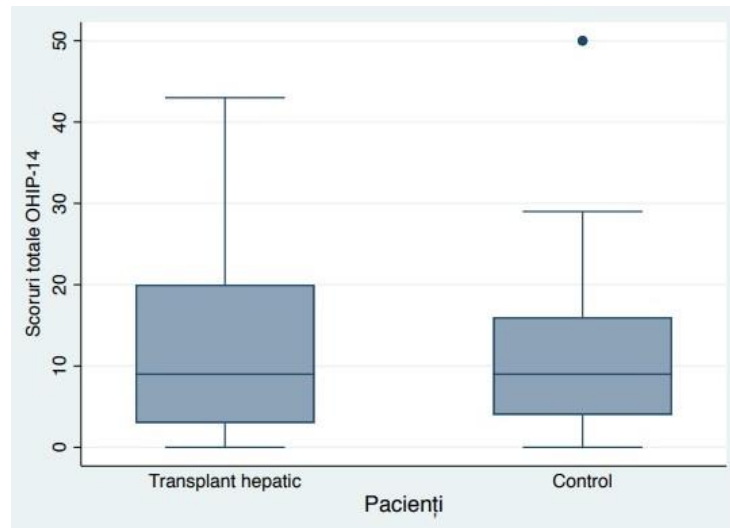


Distribuția procentuală a răspunsurilor pacienților la întrebarea 8 „În ultimele șapte zile, cu excepția periajului dentar, de câte ori ați folosit apa de gură sau alte substanțe de clătire destinate tratamentului îmbolnăvirilor sau problemelor dentare?”

Procentul pacienților din lotul control care au folosit cel puțin o dată în ultimele 7 zile apa de gură sau alte substanțe de clătire bucală a fost semnificativ mai mare decât cel al pacienților TH (86,21% *versus* 44,44%,  $p=0,002$ , testul Fisher's exact).

#### ***Evaluarea calității vieții în relație cu sănătatea orală***

Respondenții au fost în număr de 27 pacienți cu transplant hepatic și 29 pacienți sănătoși sistemic (control). Nu au existat diferențe semnificative între mediile vârstelor celor două loturi (54,35 +/- 9,26 ani pacienți cu transplant hepatic *versus* 53,41 +/- 9,92 ani pacienții control;  $p>0,05$ , testul t-Student). Nici analiza sexelor nu a identificat diferențe semnificative între cele două loturi (55,56% femei cu transplant hepatic *versus* 75,86% femei control;  $p>0,05$ , testul chi pătrat). Mediul de proveniență a fost majoritar urban în ambele grupuri (81,48% pacienți cu transplant hepatic *versus* 96,55 % pacienți control;  $p>0,05$ , testul Fisher's exact). Educația terțiară a fost prezentă la 70,37% pacienți transplant hepatic *versus* 65,52% controale ( $p>0,05$ , testul chi pătrat).



Scorurile totale OHIP-14 în cele 2 loturi

## Discuții

Afectarea parodontală generalizată a fost stabilită pentru 4 pacienți din grupul cu transplant hepatic, respectiv 3 din lotul control. Tabloul sistemic complex ar putea justifica așteptările inițiale de identificare a unui număr mai crescut de pacienți cu transplant hepatic și afectare parodontală. Prin analiza răspunsurilor la întrebările Q4-Q6, chestionarul SROH poate fi un instrument valid pentru a identifica pacienți cu grad crescut a necesității de tratament stomatologic pe baza simptomatologiei raportate de către acesta (Epstein et al., 2016).

În literatura de specialitate, Helenius-Hietala et al. (2013b) identifică diferențe semnificative statistic referitoare la autoevaluarea sănătății cavității orale între subiecții cu transplant hepatic și lotul control în sensul în care primul lot raportează în procent mai crescut deficiențe ale statusul oral. Premiza pentru discrepanța dintre calitatea vieții pacienților cu transplant hepatic și un lot martor sănătos este expunerea la un nivel superior de stres și implicit asocierea cu valori mai crescute obținute în urma analizei răspunsurilor la chestionarul OHIP-14 (Bulthuis et al., 2018).

De asemenea, studiul lui Schmalz et al. (2017) arată valori superioare pentru OHIP G14, varianta germană a chestionarului, și o calitate a vieții mai redusă a pacienților cu transplant hepatic în primii trei ani după intervenție. Cu cât intervalul de timp din momentul intervenției a fost mai îndelungat, cu atât valorile pentru OHIP au fost mai reduse și calitatea vieții mai crescută (Schmalz et al., 2017).

Pentru studiul prezent, analiza răspunsurilor obținute cu ajutorul chestionarului OHIP-14 arată că nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic privind calitatea vieții

între pacienții cu transplant hepatic și controalele sănătoase, deși scorurile chestionarului OHIP-14 obținute de la grupul cu transplant hepatic au fost mai crescute, traducându-se printr-o calitate mai redusă a vieții. Această tendință se remarcă la nivel de scor total, dar și la o analiză a domeniilor chestionarului, cu excepția domeniului Limitare funcțională, unde s-au înregistrat scoruri ne semnificativ mai mari pentru grupul control.

### **Concluzii**

1. Condițiile socio-economice ale pacienților cu transplant hepatic au fost modeste în comparație cu subiecții lotului de control. Cu toate acestea, gradul de conștientizare a statusului dentar a fost foarte scăzut și comparabil pentru ambele loturi.
2. Rezultatele obținute prin aplicarea chestionarului SROH validat în limba română au indicat o diferență între grupuri în ceea ce privește obiceiurile de îngrijire orală, pacienții sănătoși fiind mult mai activi în acest sens. Acest lucru sugerează o preocupare a pacienților cu transplant hepatic mult mai scăzută în privința igienei cavității bucale.
3. Scorurile totale obținute prin completarea chestionarului OHIP-14 au fost mai crescute la grupul cu transplant hepatic, traducându-se printr-o calitate mai redusă a vieții prin comparație cu grupul control. Având în vedere lipsa semnificației statistice, ipoteza nulă a fost parțial respinsă.
4. Variația scorurilor totale OHIP-14 a fost mare în cazul pacienților cu transplant hepatic, iar corelația negativă a scorurilor cu timpul scurs de la data transplantului sugerează o îmbunătățire a calității vieții în relație cu sănătatea orală pe măsură ce pacienții se îndepărtează de momentul intervenției chirurgicale.
5. Impactul negativ asupra calității vieții, prezent în toate domeniile de dizabilități în proporție mai mare la pacienții cu transplant hepatic, indică afectarea acestora pe toate planurile: fizic, psihologic și social.
6. Nevoia de profilaxie și tratament stomatologic pentru pacienții cu transplant hepatic este crescută, iar aceste aspecte ar trebui rezolvate încă dinaintea efectuării transplantului hepatic.

# EVALUAREA MODIFICĂRILOR DENTARE ȘI PARODONTALE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

## Introducere

Disfuncționalitatea hepatică este caracterizată prin evoluție sinuoasă și absența unei simptomatologii clinice alarmante pentru o perioadă îndelungată de timp, iar suportul informațional din literatura de specialitate oferă numeroase direcții de cercetare cu rezultate încă lacunare pentru o patologie de asemenea complexitate (Vasanthan și Dallal, 2007). Kauffels et al. (2017) analizează în studiul său necesitatea de tratament stomatologic pentru pacienții cu transplant hepatic; astfel, necesitatea pentru tratamentul dentar identificată este 84%, iar necesitatea pentru tratamentul parodontal este 55% (Kauffels et al., 2017). În cazul pacienților care necesită transplantul unui nou organ ca opțiune teminală de tratament în stadiile ireversibile de alterare tisulară hepatică, cele mai frecvente modificări de la nivelul mucoasei orale sunt modificările de volum gingival în contextul terapiei imunosupresoare (Helenius-Hietala et al., 2014). Spre deosebire de clasele de imunosupresoare din schemele inițiale de tratament, agenții terapeutici de ultimă generație din aceeași clasă sunt mai puțin asociați cu prevalența modificărilor orale. Tratamentul imunosupresor de lungă durată este de asemenea asociat cu apariția proceselor infecțioase dentare (Greenberg și Cohen, 1977) și, mai mult, prezintă un potențial de disimulare a gradului de severitate în cazul unei patologii orale preexistente sau dezvoltate independent pe parcursul administrării sale (Little și Rhodus, 1992).

*Obiectivul acestui studiu urmărește evaluarea gradului de afectare dento-parodontală și a igienei orale la pacienții cu transplant hepatic și medicație imunosupresoare asociată.*

## Pacienți și metode

Studiul prezent a avut design transversal. Examinarea cavității orale s-a realizat prin inspecție vizuală și palpare, cu accent pe modificările orale, de interes pentru acest segment de analiză fiind mărirea de volum gingival.

**Evaluarea indicelui CAO-D (DMFT).** Istoricul cariilor dentare a fost evaluat prin indicele CAO-D (DMFT) (decayed, missing and filled teeth) determinat prin inspecție vizuală. Conform WHO, pentru determinarea indicelui CAO-D (DMFT) sunt analizate cele 32 de elemente dentare, inclusiv molarul de minte. Sunt excluși dinții cu sigilări, elementele stâlp ale restaurărilor protetice fixe, restaurările prin fațete dentare sau dinții incluși (Petersen et al., 2013).

**Evaluarea indicelui OHI-S.** Indicele de igienă orală simplificat (OHI-S) descris de Greene și Vermillion (1964) este un instrument de cuantificare folosit pentru statusul igienei orale, aplicabil cohortelor de dimensiuni variate. Similar variantei inițiale, se descriu două componente, indicele de placă simplificat (DI-S) și indicele de tartru simplificat (CI-S). În acord cu recomandările lui Greene și Vermillion, nu au fost incluși în examinare dinții cu restaurări protetice fixe, dinții cu înălțimea coronară subminată prin procese carioase sau cu micșorarea coroanei clinice în urma unui traumatism (Greene și Vermillion, 1964).

**Evaluarea afectării parodontale.** Câte 10 subiecți din ambele loturi au fost încadrați din punct de vedere parodontal conform diagnosticului clinic elaborat de Page și Eke, iar rezultatele au fost asociate chestionarului *Self-report Oral Health Questions* (Page et. Eke, 2007, Eke et al., 2013, Lazu et al., 2020).

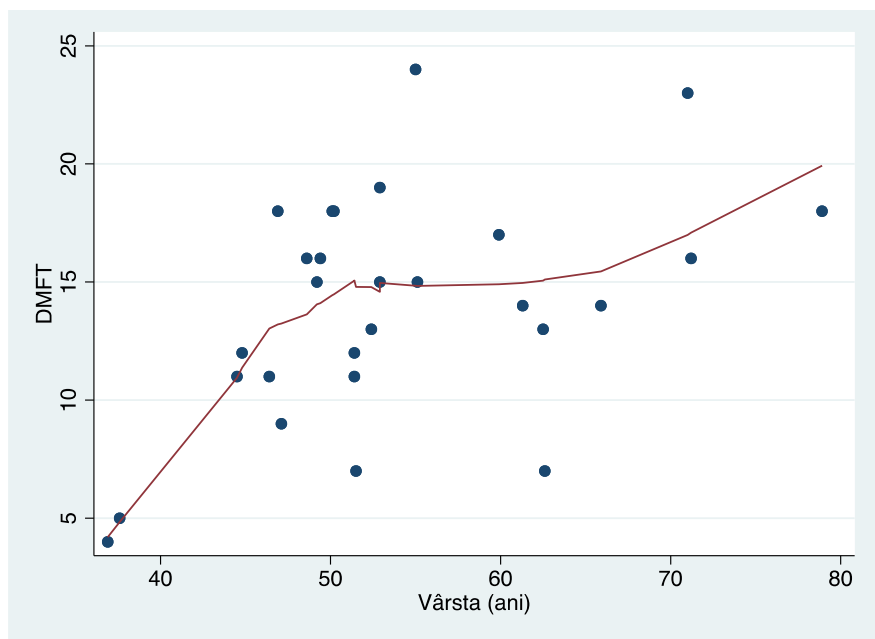
Datele obținute au fost exprimate numeric și procentual corespunzător formulelor de calcul, iar analiza statistică s-a realizat cu ajutorul programului Stata/IC 16 (StataCorp). Nivelul de semnificație statistică a fost de 0,05.

## **Rezultate**

### ***Determinarea indicelui CAO-D (DMFT) în cele două loturi***

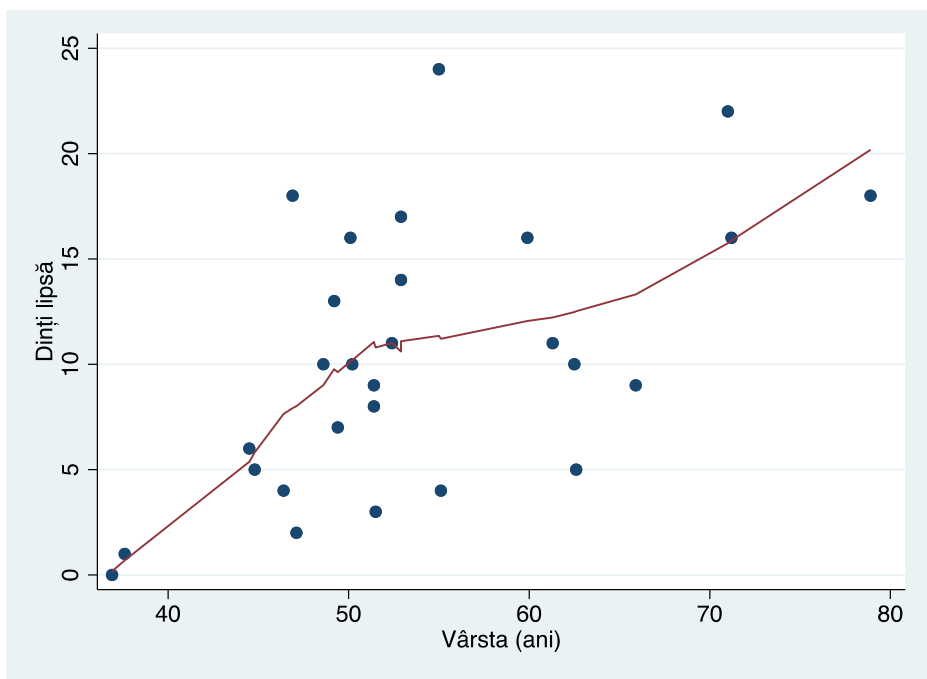
Loturile pentru determinarea indicelui CAO-D (DMFT) au fost reprezentate de 20 subiecți din lotul cu transplant hepatic, 7 de sex masculin și 13 de sex feminin, și 28 de subiecți din lotul sănătos, 7 de sex masculin și 21 de sex feminin. Media de vârstă a fost de 53,26 pentru primul lot și 53,84 pentru lotul control.

Se observă că, în ceea ce privește lotul martor, există o corelație medie pozitivă între indicele CAO-D și vârstă ( $r=0,47$ ,  $p=0,01$ ). Această corelație dispare în lotul pacienților cu transplant hepatic ( $r=-0,05$ ,  $p=0,83$ ).



Variația indicelui CAO-D (DMFT) în funcție de vârstă la pacienții sănătoși

Un coeficient de corelație pozitiv mediu a fost constatat în lotul martor la analiza numărului dinților lipsă în funcție de vârstă ( $r=0,55$ ,  $p=0,022$ )



Variația numărului dinților lipsă (A-D) în funcție de vârstă la pacienții sănătoși

Comparația parametrilor de evaluare CAO-D (DMFT-D) între loturile de pacienți cu transplant hepatic și sănătoși sistemic.

Parametri	Pacienți transplant hepatic (n=20)	Pacienți control (n=28)	Valoarea <i>p</i>
<b>CAO-D</b>	14,75 (+/- 6,42) 14 (5-31)	13,96 (+/- 4,85) 14,5 (4-24)	0,63 <sup>1</sup>
<b>C-D</b>	3,15 (+/- 3,54) 2 (0-15)	0,85 (1,08) 0,5 (0-4)	<b>0,001<sup>2*</sup></b>
<b>A-D</b>	10,35 (6,97) 8,5 (2-30)	10,32 (6,37) 10 (0-24)	0,79 <sup>2</sup>
<b>O-D</b>	1,25 (1,58) 0,5 (0-5)	2,78 (2,54) 2 (0-7)	<b>0,031<sup>2*</sup></b>

\*CAO-D, indice carii-absențe-obturații; C-D, dinți cariati; A-D, dinți absenți; O-D, dinți obturați

Datele sunt descrise sub formă de medii (+/- abatere standard) și mediane (interval).

<sup>1</sup> testul t-student

<sup>2</sup> testul Mann-Whitney

### ***Determinarea indicelui OHI-S***

Evaluarea orală și determinarea indicelui de igienă orală simplificat (OHI-S) a fost realizabilă pentru 15 subiecți din lotul cu transplant hepatic și pentru 20 pacienți din lotul control.

Analizele comparative ale indicilor de igienă orală au relevat diferențe semnificative între cele două loturi.

Comparația parametrilor de evaluare a igienei orale între loturile de pacienți cu transplant hepatic și sănătoși sistemic.

Parametri	Pacienți transplant hepatic (n=15)	Pacienți control (n=20)	Valoarea <i>p</i>
<b>DI-S</b>	1,52 (+/- 0,38) 1,5 (0,83-2,16)	0,57 (+/- 0,47) 0,5 (0-2)	<b>&lt;0,0001<sup>1*</sup></b>
<b>CI-S</b>	0,85 (+/- 0,59) 0,83 (0-1,75)	0,26 (+/- 0,38) 0,08 (0-1,33)	<b>0,001<sup>2*</sup></b>
<b>OHI-S</b>	2,37 (+/- 0,9) 2 (0,83-3,5)	0,83 (+/- 0,77) 0,66 (0-3,33)	<b>&lt;0,0001<sup>2*</sup></b>

\*OHI-S=indicele de igienă orală simplificat; DI-S= indicele de placă simplificat; CI-S= indicele de tartru simplificat

Datele sunt descrise sub formă de medii (+/- abatere standard) și mediane (interval).

<sup>1</sup> testul t-student

<sup>2</sup> testul Mann-Whitney

### ***Evaluarea parodontală asociată chestionarului SROH***

Analiza examinărilor clinice a arătat că parodontita generalizată a fost prezentă pentru 40% dintre pacienții grupului cu transplant hepatic și pentru 30% dintre controale.

### **Discuții**

În rândul unui lot de pacienți pediatrici cu transplant hepatic, Sheehy et al. (2000) nu prezintă diferențe semnificative statistic privind modificările indicilor dmft/DMFT pentru categoriile de vârstă de 2-12, respectiv 6-14 ani, în timp ce Davidovich et al. (2013) identifică prin comparația unui lot de 36 de pacienți cu transplant hepatic cu 34 de controale valori mai reduse pentru indicele DMFT. Alte studii de specialitate prezintă rezultate cu relevanță statistică și înregistrarea unor valori crescute pentru indicele dmft pentru aceeași categorie de pacienți (Ferrazzano et al., 2013, Olczak-Kowalczyk et al., 2012). În studiul prezent, s-au obținut diferențe semnificative statistic pentru componenta C-D, respectiv C-O a indicelui CAO-D. În rândul pacienților cu transplant hepatic, componenta C-D înregistrează valori superioare, în timp ce un fenomen similar se identifică pentru componenta O-D în rândul lotului control.

Cu toate că transplantul de organe este asociat cu creșterea speranței de viață,

Ziebolz et al. (2011) identifică în rândul unui lot cu transplant hepatic un interes mai scăzut pentru igiena orală prin comparație cu momentul pretransplant. În ceea ce privește indicele OHI-S, în studiul prezent s-au obținut diferențe semnificative statistic, acestea fiind mai crescute pentru indicele de placă simplificat și mai puțin notabile pentru componenta de tartru a indicelui.

Două studii au evaluat o potențială asociere între intervalul de timp de la momentul intervenției de transplant hepatic și starea de sănătate parodontală. Dintre acestea se remarcă studiul lui Sheehy et al. (2000) care concluzionează o corelație între perioada de la intervenție și măririle de volum gingival și studiul lui Lin et al. (2010) care identifică valori mult mai mari pentru indicii de evaluare a măririlor de volum gingival în primele 3 luni după transplantul de ficat (Sheehy et al., 2000, Lin et al., 2010). Asta indică că severitatea afectării parodontale este mai crescută în raport cu dozele terapeutice de agenți imunosupresori (Daley et al., 1986) și cu neglijarea sănătății orale prin prisma condiției sistemice și a modificărilor iminente privind modul de viață pentru acești pacienți în etapa acută a grefei hepatice (Guggenheimer et al., 2007). Prin evaluarea celor 20 de pacienți selectați pentru studiul pilot, nu am obținut diferențe semnificative privind afectarea parodontală între cele două loturi. Doar 3 pacienți din grupul control și 4 pacienți din grupul cu transplant au fost încadrați cu status parodontal sever.

## **Concluzii**

1. Igiena orală a pacienților cu transplant hepatic a fost mai deficitară decât cea a pacienților sănătoși sistemic.
2. Nevoia de tratament dentar exprimată prin componenta carie a indicelui CAO-D este net superioară în grupul pacienților cu transplant hepatic.
3. În studiul prezent, vârsta pacientului cu transplant hepatic nu este un predictor al nevoii de tratament dentar. Nivelul scăzut al statusului oral se regăsește la orice vârstă, fiind probabil consecința neglijării acestui aspect în favoarea patologiei generale.
4. Similar, vârsta nu a avut efecte la comparația între sexe la nivelul pacienților cu transplant hepatic, spre deosebire de lotul pacienților sănătoși unde au existat interacțiuni între cele două sexe.
5. În lotul pacienților cu transplant hepatic, prezența unui singur caz evident de hiperplazie gingivală sugerează faptul că medicația imunosupresoare bazată pe Tacrolimus are efect mai slab în apariția acestei patologii decât alte medicamente incriminate.

# EVALUAREA MODIFICĂRILOR SALIVARE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT HEPATIC

## Introducere

Capacitatea antimicrobiană prin conținutul crescut în proteine și peptide cu potențial de stimulare a fibrolaștilor și a metabolismului epitelial, capacitatea hemostatică exercitată prin factori tisulari și rolul analgetic prin concentrația de opiorfină, încadrează saliva în prima linie de apărare a organismului (Brand și Veerman, 2013). Saliva este un mediu biologic alternativ pentru determinarea concentrației unor markeri plasmatici în scop diagnostic. Metoda de recoltare noninvazivă, rapidă, fără pregătire suplimentară și cu implicații financiare reduse permite elaborarea unor teste screening de detecție și diagnostic orientativ în perioade foarte reduse de timp (Kaufman și Lamster, 2002).

*Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua variația unor markeri salivari de referință pentru sănătatea orală la pacienții cu transplant hepatic, în contextul terapiei imunosupresoare asociate. Studiul s-a bazat pe ipoteza că afectarea sistemică după intervenția de transplant hepatic poate determina modificări salivare de natură calitativă și cantitativă prin comparație cu un lot martor sănătos.*

## Pacienți și metode

Designul studiului prezent a fost de tip transversal.

*Evaluarea pH-ului și a ratei secreției salivare.* Douăzeci și șase pacienți cu transplant hepatic și 29 pacienți stomatologici au fost incluși în acest studiu. Media de vârstă pentru primul lot a fost 54,4 ani, respectiv 53,4 ani pentru lotul secund. Momentul prelevării salivare a avut loc la cel puțin 1 oră postprandial, pe o unitate de timp de 5 minute. După recoltare, cu ajutorul benzilor dedicate s-a determinat pH-ul probelor obținute prin imersia acestora în conținutul salivar (București) și s-a determinat rata secreției salivare.

*Determinarea concentrației totale de proteine.* Determinarea concentrației de proteine a fost posibilă pentru 26 de subiecți cu transplant hepatic și un număr echivalent de subiecți din lotul control. Concentrația totală de proteine a fost determinată în cadrul Departamentului de Biochimie al Institutului de cercetare Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), Amsterdam. Pentru determinarea concentrației de proteine s-a utilizat tehnica imunoenzimatică, kitul Pierce™ BCA Protein Assay Kit.

*Determinarea activității proteazelor (substraturile PEK-054 și PFU-089).*

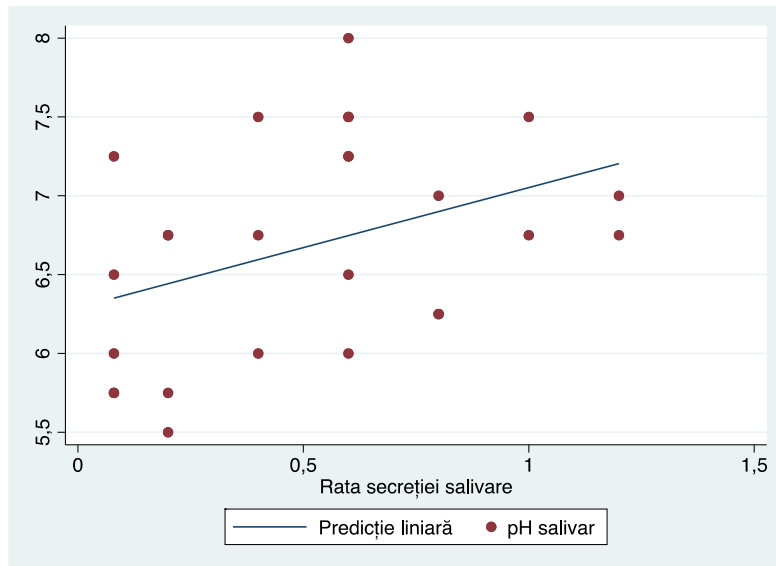
Determinarea activității proteazelor salivare în lotul cu transplant hepatic și în lotul control s-a realizat în cadrul Departamentului de Biochimie al Institutului de Cercetare Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), Amsterdam. Această analiză a fost posibilă pentru 26 de subiecți din lotul cu transplant hepatic și un număr omolog de subiecți din lotul control. Testul de laborator a fost inițiat prin pipetarea a 49  $\mu$ L de supernatant salivar peste 1  $\mu$ L de substrat peptidic FRET, (800 $\mu$ M), PFU-089 respectiv PEK-054. Probele salivare au fost analizate prin spectrofotometrie de masă.

***Determinarea cortizolului salivar.*** Determinarea valorilor cortizolului salivar s-a realizat în cadrul Departamentului de Biochimie al Facultății de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București. Măsurătorile au fost posibile pentru 13 subiecți cu transplant hepatic și 28 subiecți sănătoși. Determinarea cantitativă a cortizolului salivar s-a realizat prin metodă imunoenzimatică competitivă colorimetrică. Kitul utilizat în acest sens a fost DSNOV20 (NovaTec Immundiagnostica GmbH).

## **Rezultate**

### ***Evaluarea pH-ului și a ratei secreției salivare***

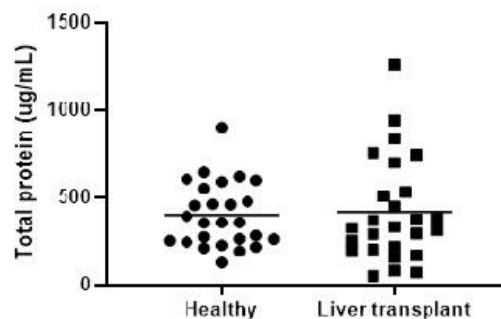
Rata secreției salivare nestimulate a fost similară în cele două grupuri (0,51 mL/min +/- 0,35 la pacienții cu transplant hepatic, respectiv 0,55 mL/min +/- 0,34 la pacienții control). Deși media pH-ului salivar a fost mai mare în grupul pacienților cu transplant hepatic decât în grupul control, diferența nu a fost statistic semnificativă (6,68 +/- 0,67 *versus* 6,46 +/- 0,56;  $p=0,19$ , testul t-Student). Pentru toți pacienții, o corelație pozitivă semnificativă statistic a fost găsită între indicele de tartru și nivelul pH-ului salivar ( $r=0,34$ ;  $p=0,04$ , coeficientul de corelație Pearson). De asemenea, o corelație pozitivă semnificativă statistic s-a înregistrat între nivelul pH-ului salivar și rata secreției salivare în lotul pacienților cu transplant hepatic ( $r=0,39$ ;  $p=0,04$ , coeficientul de corelație Pearson).



Variația pH-ului salivar în funcție de rata secreției salivare la pacienții cu transplant hepatic

#### ***Determinarea concentrației totale de proteine***

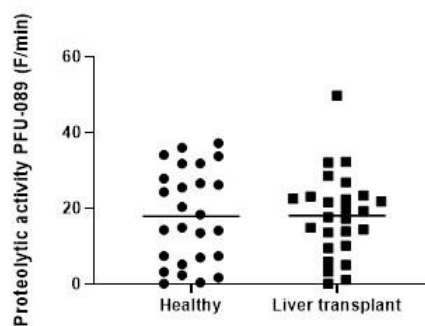
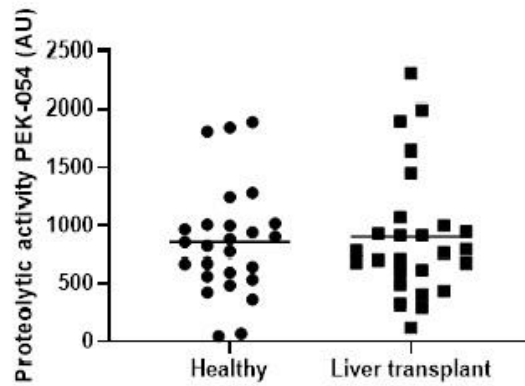
Media concentrației proteinelor salivare la pacienții cu transplant hepatic (n=26) a fost de 414,03  $\mu\text{g/mL}$  (+/- 297,57; interval 50-1261). Media concentrației proteinelor salivare la pacienții sănătoși (n=26) a fost de 397,65  $\mu\text{g/mL}$  (+/- 184,2; interval 126-900). Nu au fost înregistrate diferențe statistice semnificative între cele 2 grupuri (testul t-student,  $p > 0,05$ )



Concentrația totală de proteine în funcție de loturi (sănătos *versus* transplant hepatic)

#### ***Determinarea activității proteazelor (PEK-054 și PFU-089)***

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative privind activitatea proteazelor între cele două loturi.



Activitatea proteazelor în salivă în funcție de loturi (sănătos *versus* transplant hepatic)  
(substrat PEK-054 și PFU-089)

### ***Determinarea cortizolului salivar***

Diferențe statistice semnificative s-au înregistrat între mediile valorilor de cortizol salivar între cele două grupuri, respectiv valori mai mari în grupul cu transplant hepatic (9,45±1,46) *versus* control (6,41±1,37);  $t(39)=6,45$ ,  $p<0,0001$ , testul t-Student).

### **Discuții**

Cu toate că recoltarea de salivă este o manoperă rapidă cu toate avantajele menționate, pentru testele întreprinse în studiul prezent este important să menționez o limită corespondentă cu datele din literatura de specialitate și anume că enzimele proteolitice salivare au potențial de a influența valorile markerilor determinați (Kaufman și Lamster, 2002, Chauncey, 1961).

Evaluările calitative sau cantitative au fost analize întreprinse în exteriorul cavității orale pe eșantioane de salivă nestimulată. Din acest considerent, pentru un segment de analiză, analiza pH-ului salivar, exemplific o serie de limite notabile cum ar fi : valoarea de

referință a pH-ului este generală fără raportare la diferențele existente între mediul intraoral și mediul extraoral, mediul extraoral antrenează perturbări la nivelul sistemelor tampon salivare, există variații pentru valorile pH-ului salivar la nivelul structurilor moi și dure ale cavității orale și saliva secretată (Aframian et al., 2006):

#### ***pH-ul și rata secreției salivare***

Conform studiilor de profil, acești doi parametri prezintă variații cotidiene; Bradley (1995) oferă o valoare medie a pH-ului salivar pentru saliva nestimulată de 6,8. În studiul prezent, valoarea medie a pH-ului salivar obținută în cazul lotului cu transplant hepatic (6,6) a fost ușor crescută prin comparație cu valoarea medie a lotului control (6,4). Această diferență de amplitudine redusă fără semnificație statistică este în concordanță cu rezultate din alte studii și a fost atribuită depunerilor mai abundente de tartru la pacienții cu transplant hepatic și terapiei imunosupresoare asociate (Davidovich et al., 2013).

Valorile medii pentru rata secreției salivare au fost comparabile pentru cele 2 loturi; s-a înregistrat o rată a secreției salivare mai mică de 0,1 mL/min pentru 5 dintre subiecții lotului cu transplant hepatic și pentru 3 din lotul control.

#### ***Concentrația totală de proteine***

Cu toate că valorile medii înregistrate au fost ușor mai crescute în cazul pacienților cu transplant hepatic prin comparație cu grupul control, nu au existat diferențe statistice semnificative, asemeni studiului lui Davidovich et al. (2013).

#### ***Activitatea proteazelor***

În studiul prezent nu am înregistrat diferențe semnificative între cele două loturi privind activitatea proteazelor pentru niciunul dintre cele două substraturi utilizate.

#### ***Cortizolul salivar***

Cortizolul salivar prezintă variații pe segregarea dintre sexe cu o vulnerabilitate a modificărilor și a valorilor mai crescută pentru sexul feminin (Paris et al., 2010). Asocierea prin raportare la factorul vârstă este controversată în literatura de specialitate (Nicolson et al., 1997), dar s-a identificat o legătură cu amplitudinea factorului trigger, stresul, și cu vulnerabilitatea psihopatologică a individului (Paris et al., 2010). În studiul prezent, valori semnificativ mai crescute au fost identificate în lotul pacienților cu transplant hepatic prin comparație cu lotul martor; această diferență poate fi asociată cu natura sistemică delicată care necesită monitorizare permanentă, tratament imunosupresor îndelungat sau/și medicație adjuvantă comorbidităților asociate.

## **Concluzii**

1. pH-ul salivar crescut ar putea favoriza creșterea indicelui de tartru la pacienții cu transplant hepatic și medicație imunosupresoare cu Tacrolimus, fapt confirmat și de corelația semnificativă pozitivă identificată între cele 2 variabile.
2. Concentrațiile similare ale proteinelor salivare, ca și ratele secreției salivare, la nivelul celor două loturi, sugerează faptul că glandele salivare nu sunt afectate nici de transplant, nici de tratamentul imunosupresor.
3. Valorile mai crescute ale nivelului cortizolului salivar identificate în lotul pacienților cu transplant hepatic indică un nivel mai ridicat de stres în acest grup în comparație cu lotul martor.
4. Studii viitoare sunt necesare pentru o mai bună înțelegere a influenței echilibrului acido-bazic și impactului tratamentului imunosupresor pe termen lung asupra biochimiei salivare și sănătății pacienților cu transplant hepatic.

## CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

### Concluzii generale

*Calitatea vieții legată de sănătatea orală a pacienților cu transplant hepatic a fost investigată, iar concluziile generale au fost după cum urmează:*

- În contextul unor condiții socio-economice modeste ale pacienților cu transplant hepatic, gradul de conștientizare a statusului oral a fost scăzut. În comparație cu lotul martor, constituit din pacienți sănătoși sistemic, preocuparea pacienților cu transplant hepatic în privința igienei cavității bucale a fost mult mai redusă.
- Calitatea vieții legată de sănătatea orală a pacienților cu transplant hepatic exprimată prin scorurile totale Oral Health Impact Profile (OHIP-14) a fost mai redusă, prin comparație cu lotul martor.
- Timpul scurs de la momentul intervenției chirurgicale influențează calitatea vieții în relație cu sănătatea orală, în sensul îmbunătățirii acesteia după o perioadă mai lungă.
- Există un impact negativ asupra calității vieții pacienților cu transplant hepatic, cu afectare pe toate planurile: fizic, psihologic și social.

*Evaluarea gradului de afectare dento-parodontală și a igienei orale la pacienții cu transplant hepatic și medicație imunosupresoare asociată a condus la următoarele concluzii generale:*

- Igiena orală a pacienților cu transplant hepatic a fost mai deficitară decât cea a pacienților sănătoși sistemic. Se obiectivează astfel preocuparea redusă a acestor pacienți în legătură cu acest aspect.
- Nevoia de profilaxie și tratament dentar a pacienților cu transplant hepatic este crescută, iar acest aspect ar trebui rezolvat încă înainte de a efectua intervenția chirurgicală.
- Neglijarea statusului oral a fost prezentă indiferent de vârstă și sex, probabil datorită atenției îndreptate spre afectarea sistemică.
- Medicația imunosupresoare administrată pe termen lung, împreună cu alte medicații asociate pot avea răsunet și în cavitatea bucală, prin manifestări orale mai ales la nivelul mucoasei și substratului osos.

- Infecțiile orale și dentare pot crește riscul infecțiilor sistemice la acești pacienți vulnerabili. Creșterea gradului de conștientizare asupra importanței igienei orale și a îngrijirii sănătății orale, înainte și după transplant, este necesară.

***Concluziile generale în urma evaluării unor markeri salivari de referință pentru sănătatea orală la pacienții cu transplant hepatic au fost:***

- Un pH salivar mai crescut poate favoriza depunerea mai accelerată a calculului dentar în rândul pacienților cu transplant hepatic. Acest aspect înrăutățește statusul oral precar menționat anterior.
- Nivelul de stres salivar în rândul pacienților cu transplant hepatic a fost crescut. Acest indicator poate de asemenea influența negativ evoluția unor afecțiuni dento-parodontale.
- Înțelegerea substratului modificărilor biochimice care au loc la nivel salivar și oral este importantă pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu transplant de organ solid.

**Contribuții personale**

Partea de cercetare personală începe cu **Capitolul 6**, în care a fost investigată calitatea vieții legată de sănătatea orală în cele două grupuri de pacienți. În paralel, având în vedere dificultățile întâmpinate în a examina oral pacienții cu transplant hepatic, am încercat să validăm în limba română un chestionar de autoevaluare a stării de sănătate orală. Rezultatele obținute sugerează o scădere a calității vieții în legătură cu sănătatea orală la acești pacienți. Totodată, rezultatele încurajează cercetări viitoare în domeniu pe loturi mai extinse, în vederea extragerii unor concluzii ferme și luării unor măsuri în vederea creșterii gradului de conștientizare a sănătății orale în situația dată.

În **Capitolul 7**, evaluarea clinică a statusului oral al pacienților din cele două loturi a obiectivat informațiile subiective din Capitolul 6. Igiena orală precară, prevalența crescută a cariilor, numărul mic de dinți tratați, precum și afectarea parodontală sunt dovezi clare despre nevoia de tratament imediat a pacienților cu transplant hepatic.

**Capitolul 8** explorează biochimia salivei din perspectiva patologiei de fond, în relație cu medicația asociată, la pacienții cu transplant hepatic. Investigațiile efectuate au confirmat suspiciunea unor modificări de parametri biochimici importanți în patofiziologia generală.

## BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- AFRAMIAN D.J., DAVIDOWITZ T., BENOLIEL R. The distribution of oral mucosal pH values in healthy saliva secretors. *Oral Dis.* 2006;12(4):420–423.
- BENZING C, KREZDORN N, HINZ A, GLAESMER H, BRÄHLER E, FÖRSTER J, WILTBERGER G, KRENZIEN F, SCHMELZLE M, BARTELS M (2015). Mental status in patients before and after liver transplantation. *Ann Transplant* 20:683–693. <https://doi.org/10.12659/AOT.894916>.
- BRADLY RM. Saliva secretion. In: Bradly RM, ed. *Essentials of Oral Physiology*. St. Louis: Mosby; 1995: 160.
- BRAND HS, VEERMAN EC. Saliva and wound healing. *Chin J Dent Res.* 2013;16(1):7-12.
- BULTHUIS MS, JAN JAGER DH, BRAND HS. Relationship among perceived stress, xerostomia, and salivary flow rate in patients visiting a saliva clinic. *Clin Oral Investig.* 2018;22:3121–7.
- CHAUNCEY HH (1961). Salivary enzymes. *J Am Dent Assoc* 63:361- 369.
- CRON DC, FRIEDMAN JF, WINDER GS, THELEN AE, DERCK JE, FAKHOURY JW, GEREBICS AD, ENGLERBE MJ, SONNENDAY CJ (2016). Depression and frailty in patients with end-stage liver disease referred for transplant evaluation. *Am J Transplant* 16(6):1805–1811. <https://doi.org/10.1111/ajt.13639>.
- DALEY T., WYSOCKI G., DAY C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1986;62:417–421. doi: 10.1016/0030-4220(86)90291-4.
- DAVIDOVICH, E., ASHER, R., SHAPIRA, J., BRAND, H.S., VEERMAN, E.C., SHAPIRO, R. Mucosal PH, dental findings, and salivary composition in pediatric liver transplant recipients. *Transplant.* 2013; 96: 102107.
- EKE, P.I., DYE, B.A., WEI, L., SLADE, G.D., THORNTON-EVANS, G.O., BECK, J.D., TAYLOR, G.W., BORGNAKKE, W.S., PAGE, R.C., GENCO, R.J. Self-reported Measures for Surveillance of Periodontitis. *J Dent Res* 2013;92(11):1041-1047.
- EPSTEIN JB, WATTERS AL, VILLINES D, CONWAY C, JONES C, SCHWARTZ G, FUNG K. Patient self-report of oral health: Predicting the need for oral care. *Dental, Oral and Craniofacial Research.* 2016;2(4):329-334.
- FERRAZZANO, G.F., SANGIANANTONI, G., CANTILE, T., LORIO, R., INGENITO, A. Oral health status in liver transplant Italian children. *Eur J Paediatr Dent.* 2013; 14: 323-327.
- GREENBERG MS, COHEN G. Oral infection in immunosuppressed renal transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:879-85.
- GREENE J C, VERMILLION JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964;68:7–13.
- GUGGENHEIMER J, EGHTESAD B, CLOSE J M, SHAY C, FUNG J J. Dental health status of liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007; 13: 280–286.
- HELENIUS-HIETALA, J., RUOKONEN, H., GRONROOS, L., RISSANEN, H., SUOMINEN, L., INSONIEMI, H., MEURMAN, J.H. Self-reported oral symptoms and signs in liver transplant recipients and a control population. *Liver Transpl.* 2013; 19: 155-

163.

HELENIUS-HIETALA J, RUOKONEN H, GRÖNROOS L, RISSANEN H, VEHKALAHTI MM, SUOMINEN L, ISONIEMI H, MEURMAN JH. Oral mucosal health in liver transplant recipients and controls. *Liver Transpl.* 2014 Jan;20(1):72-80. doi: 10.1002/lt.23778. Epub 2013 Dec 12. PMID: 24142471.

KAUFFELS A., SCHMALZ G., KOLLMAR O., SLOTTA J.E., WEIG M., GROß U., BADER O., ZIEBOLZ D. Oral findings and dental behaviour before and after liver transplantation—A single-centre cross-sectional study. *Int. Dent. J.* 2017;67:244–251. doi: 10.1111/idj.12290.

KAUFMAN E, LAMSTER IB. The diagnostic applications of saliva--a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(2):197-212. doi:10.1177/154411130201300209.

LAZU A, DIDILESCU AC, POPA DAN L, BRAND HS, SFEATCU R. Self-reported oral health among Romanian patients with liver transplant: a pilot study. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation* 2020; 12(2):244-249.

LIN Y T, YANG F T. Gingival enlargement in children administered cyclosporine after liver transplantation. *J Periodontol* 2010; 81: 1250–1255.

LITTLE JW, RHODUS NL. Dental treatment of the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:419-426.

LOCKER D. Measuring oral health: a conceptual framework. *Community Dental Health* 1988; 5:5-13.

NICOLSON N, STORMS C, PONDS R, SULON J. Salivary cortisol levels and stress reactivity in human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 Mar;52(2):M68-75. doi: 10.1093/gerona/52a.2.m68. PMID: 9060972.

OLCZAK-KOWALCZYK, D., GOZDOWSKI, D., PAWLOWSKA, J., GRENDA, R. The status of dental and jaw bones in children and adolescents after kidney and liver transplantation. *Ann Transplant.* 2012; 17: 72-8.

ONGHENA L, DEVELTERE W, POPPE C, GEERTS A, TROISI R, VANLANDER A, BERREVOET F, ROGIERS X, VAN VLIERBERGHE H, VERHELST X (2016). Quality of life after liver transplantation: state of the art. *World J Hepatol* 8(18):749–756. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i18.749>.

PAGE RC, EKE PI. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. *J Periodontol.* 2007;78(7 Suppl):1387-1399. doi:10.1902/jop.2007.060264.

PARIS JJ, FRANCO C, SODANO R, FREIDENBERG B, GORDIS E, ANDERSON DA, FORSYTH JP, WULFERT E, FRYE CA. Sex differences in salivary cortisol in response to acute stressors among healthy participants, in recreational or pathological gamblers, and in those with posttraumatic stress disorder. *Horm Behav.* 2010 Jan;57(1):35-45. doi: 10.1016/j.yhbeh.2009.06.003. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19538960; PMCID: PMC2858325.

PETERSEN, POUL ERIK, BAEZ, RAMON J & WORLD HEALTH ORGANIZATION. Oral health surveys: basic methods, 5th ed. World Health Organization, 2013.. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/97035>.

REISSMANN DR, JOHN MT, SCHIERZ O, KRISTON L, HINZ A (2013). Association between perceived oral and general health. *J Dent* 41(7):581–589.

<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.05.007>.

SCHMALZ G., MEISEL A., KOLLMAR O., KAUFFELS A., SLOTTA J.E., KOTTMANN T., HAAK R., ZIEBOLZ D. Oral health-related quality of life depending on dental and periodontal health in different patients before and after liver transplantation. *Clin. Oral. Investig.* 2017;22:2039–2045. doi: 10.1007/s00784-017-2298-5.

SHEEHY, E.C., ROBERTS, G.J. BEIGHTON, D., O'BRIEN, G. Oral health in children undergoing liver transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 2000; 10: 109-119.

SLADE GD. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(4):284-290. doi:10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x.

SLUSANSCHI O, MORARU R, GARNEATA L, MIRCESCU G, CUCULESCU M, PREOTEASA E. Validation of a Romanian version of the short form of the oral health impact profile (OHIP-14) for use in an urban adult population. *Oral Health Prev Dent.* 2013;11(3):235-242. doi:10.3290/j.ohpd.a30166.

VASANTHAN A., DALLAL N. Periodontal treatment considerations for cell transplant and organ transplant patients. *Periodontology 2000.* 2007;44(1):82–102. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00198.x.

ZIEBOLZ D., HRASKÝ V., GORALCZYK A., HORNECKER E., OBED A., MAUSBERG R.F. Dental care and oral health in solid organ transplant recipients: A single center cross-sectional study and survey of German transplant centers. *Transpl. Int.* 2011;24:1179–1188. doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01325.x.

**LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE**  
**-ARTICOLE PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE-**

Didilescu AC, **Lazu A**, Pronk C, Vacaru RP, Brand HS. Clinical periodontal and dental findings in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. Br Dent J. 2020;228(2):108-116. doi:10.1038/s41415-020-1196-4 (primele 2 autoare au contribuții egale).

<https://www.nature.com/articles/s41415-020-1196-4>

**Lazu A**, Didilescu AC, Popa Dan L, Brand HS, Sfeatcu R. Self-reported oral health among Romanian patients with liver transplant: a pilot study. Romanian Journal of Oral Rehabilitation 2020; 12(2):244-249.

<http://www.rjor.ro/self-reported-oral-health-among-romanian-patients-with-liver-transplant-a-pilot-study/>