



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE**
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



2023
UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

FACTORI DE PROGNOSTIC
PENTRU MENINGITA POSTOPERATORIE ÎN
NEUROCHIRURGIE
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ADRIAN STREINU - CERCEL

Student - doctorand:

DOROBĂȚ VICTOR - DANIEL

2023

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910
Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2
+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722
www.umfed.ro

CUPRINS

INTRODUCERE.....	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	4
CAPITOL 1. ASPECTE GENERALE ÎN MENINGITELE BACTERIENE	4
1.1. Definiții; Clasificare.....	4
1.2. Date epidemiologice.....	6
1.3. Diagnostic clinic și paraclinic	10
CAPITOL 2. CONSIDERAȚII GENERALE ÎN MENINGITELE BACTERIENE POSTOPERATORII	15
2.1. Definiție.....	15
2.2. Mecanisme etiopatogenice. Agenți patogeni.	15
2.3. Date epidemiologice.....	19
2.4. Diagnostic clinic și paraclinic	20
2.5. Factori de risc și markeri de prognostic	24
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	31
CAPITOL 3. DISTRIBUȚIA LOTULUI DE STUDIU ÎN RAPORT CU O SERIE DE PARAMETRI INVESTIGAȚI ȘI ANALIZA STATISTICĂ A ACELORA CARE SE DOVEDESC A FI FACTORI DE PROGNOSTIC SEMNIFICATIVI LA PACIENȚII CU MENINGITE POSTOPERATORII ÎN NEUROCHIRURGIE	31
3.1. INTRODUCERE.....	31
3.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	31
3.2.1. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu parametrii demografici.....	35
3.2.2. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu patologia asociată	37
3.2.3. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu GCS, qSOFA și statusul la externare	38
3.2.4. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu durata medie a spitalizării și durata medie a spitalizării postoperatorii.....	39
3.2.5. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu parametrii chirurgicali investigați.....	40
3.2.6. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu recoltarea produselor biologice și cu agenții etiologici identificați	43
3.2.7. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu parametrii de management terapeutic – antibioterapia finală.....	44
3.3. REZULTATE – ANALIZĂ STATISTICĂ	46
3.4. DISCUȚII.....	48
CAPITOL 4. ANALIZA STATISTICĂ PRIVIND CORELAȚIILE DINTRE ANTIBIOTERAPIA INIȚIALĂ ȘI O SERIE DE FACTORI INVESTIGAȚI LA PACIENȚII CU MENINGITE POSTOPERATORII ÎN NEUROCHIRURGIE	57
4.1. INTRODUCERE.....	57
4.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	57
4.3. REZULTATE – ANALIZĂ STATISTICĂ	59
4.3.1. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și prezența patologiei asociate	60
4.3.2. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și diagnosticul clinic	63

4.3.3. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și prezența infecțiilor concurente la distanță	66
4.3.4. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și diverse proceduri invazive asociate actului operator	67
4.3.5. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și diverse elemente de management postoperator	69
4.3.6. Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială și administrarea corticoterapiei.....	72
4.4. DISCUȚII.....	73
CAPITOL 5. ANALIZA STATISTICĂ PRIVIND CORELAȚIILE DINTRE SCORUL PROGNOSTIC qSOFA, STAREA LA EXTERNARE ȘI O SERIE DE FACTORI INVESTIGAȚI LA PACIENȚII CU MENINGITE POSTOPERATORII ÎN NEUROCHIRURGIE	78
5.1. INTRODUCERE.....	78
5.2. MATERIAL ȘI METODĂ.....	78
5.2.1. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA și starea la externare	81
5.2.2. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA și cu o serie de alți parametri investigați.....	82
5.2.3. Distribuția pacienților incluși în lotul MPOP(+), în raport cu starea la externare și cu o serie de alți parametri investigați	87
5.3. REZULTATE – ANALIZĂ STATISTICĂ	92
5.3.1. Corelații între qSOFA, starea la externare, scor GCS și patologia asociată	92
5.3.2. Corelații între qSOFA, schemele de agenți antibiotici/clasele de antibiotice folosite în antibioterapia finală și agenții patogeni	94
5.3.3. Corelații între starea la externare, schemele de agenți antibiotici/clasele de antibiotice folosite în antibioterapia finală și agenții patogeni	97
5.3.4. Corelații între qSOFA, starea la externare și agenții antibiotici/clasele de antibiotice administrate în cadrul schemelor de antibioterapie finală.....	100
5.4. DISCUȚII.....	102
CAPITOL 6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	108
6.1. CONCLUZII	108
6.2. CONTRIBUȚII PERSONALE	110
BIBLIOGRAFIE	114
ANEXA 1	133
ANEXA 2	141

PROBLEMA FUNDAMENTALĂ

Fără îndoială, epoca inovației în tehnologie și industria Pharma, a adus perspective și beneficii noi în terapia antiinfecțioasă, indiferent că vorbim de domeniul virusurilor, bacteriilor sau al fungilor. Utilizarea acestor terapii, uneori chiar hazardat, fără susținerea conferită de rezultate microbiologice de laborator, a avut drept consecință apariția fenomenului de rezistență la medicația antiinfecțioasă. Prin urmare, apreciez că în această eră a creșterii semnificative a rezistenței la antibiotice, posibilele complicații infecțioase în mediile chirurgicale și atitudinea terapeutică în fața acestora - din perspectiva asigurării prevenției, diagnosticului precoce, tratamentului și monitorizării - reprezintă teme de cercetare *importante, actuale, demne de tot interesul.*

Atât prin abordul anatomic, dar și prin importanța sistemului nervos central în economia întregului organism, specificul intervențiilor neurochirurgicale este influențat direct de posibilitatea complicațiilor infecțioase; dintre acestea - având în vedere localizarea, gradul important de sechelaritate și invaliditate - *meningita bacteriană postoperatorie* este cea mai gravă, ridicând și problema riscului vital.

Rezistența și multirezistența bacteriană la antibiotice, întâlnite în special în mediile operatorii - considerate o prioritate la nivelul Organizației Mondiale a Sănătății - reprezintă o preocupare și o problemă de maximă actualitate pentru lumea medicală și cu siguranță, nu-și va putea găsi rezolvarea decât în context multidisciplinar: boli infecțioase, microbiologie, epidemiologie, secțiile de chirurgie și de terapie intensivă, prin politici unitare de îmbunătățire, care să vizeze întregul spectru al activității asociate actului medical.

Procedurile asociate intervențiilor neurochirurgicale - ce presupun o asepsie riguroasă datorită particularităților imunologice ale acestui sistem anatomic considerat privilegiat - impun o atenție sporită, nu numai din perspectiva infecțiilor asociate îngrijirilor medicale, dar și prin faptul că, valorile concentrației antibioticelor ce depășesc bariera hematoencefalică, nu sunt întotdeauna predictibile.

IPOTEZĂ

Lucrarea de față va prezenta rezultate dezirabile concrete, obținute în urma confirmării a trei ipoteze de cercetare, care vor fi urmărite cu asiduitate:

- 1) Dacă din cadrul unei serii de parametri (unii proveniți din literatură, dar cu o aplicabilitate neverificată la realitățile autohtone, alții intuitivi sau observaționali) regăsiți atât în lotul de studiu, cât și în lotul martor, prin analiză statistică, voi ajunge la identificarea acelor care se constituie în factori de prognostic semnificativi (nefavorabili) ce influențează apariția acestei patologii;
- 2) Dacă din studierea claselor și agenților antibiotici administrați în cadrul antibioterapiei profilactice / de primă intenție în lotul de studiu, în relație cu factorii de risc identificați anterior, prin analiză statistică, voi ajunge la găsirea acelor scheme frecvente, optime, pentru evoluția ulterioară pozitivă a acestor cazuri cu risc;
- 3) Dacă din aplicabilitatea unui sistem de tip scor prognostic (qSOFA), precum și a unui alt parametru evolutiv, starea la externare, în relație cu factorii de risc identificați anterior și cu spectrul agenților etiologici izolați, prin analiză statistică, voi ajunge la scheme de antibioterapie finală, ce asigură un prognostic favorabil pacienților diagnosticați cu meningită postoperatorie în neurochirurgie.

Pentru susținerea acestor ipoteze, voi porni de la *realitatea prezentă la patul pacientului* și voi cerceta pe un lot de studiu (pacienți neurochirurgicali care au dezvoltat meningită postoperatorie (32)), raportându-mă la un lot martor (pacienți neurochirurgicali ce nu au dezvoltat meningită postoperatorie (620)), parametrii selecționați, prin prisma rolului fiecăruia în determinarea acestei patologii.

OBIECTIVE

Principalul *obiectiv științific* urmărit, va fi evaluarea ponderii factorilor de prognostic care influențează nefavorabil apariția meningitei postoperatorii neurochirurgicale, fiecare „potențial” factor de risc fiind consistent analizat statistic, pentru ca astfel să ajung spre final, la formularea unei concluzii „dovedită matematic”.

Consistența evaluării statistice - pe lângă dovada matematică ce susține concluziile din final pe acest cadru - va putea ajuta instituțiile medicale la conturarea unui *protocol de lucru* care să asigure pe de o parte, prevenția apariției unei meningite postoperatorii, iar pe de altă parte, administrarea unei antibioterapii finale de succes, atât în cazurile cu examen bacteriologic pozitiv, cât și în cele în care culturile rămân negative, acestea reprezentând o categorie frecvent întâlnită.

Astfel, cel de-al treilea capitol va porni de la caracteristicile unui lot de pacienți cu meningită postoperatorie după intervenții neurochirurgicale, ce va fi descris în amănunt

prin raportarea sa la diverși parametri, și va ajunge - prin analiză statistică - la conturarea unor factori de prognostic, care pot influența evoluția în sens nefavorabil; unii dintre aceștia vor fi modulabili de atitudinea terapeutică, alții nemodulabili, dar importanți în egală măsură, prin particularitățile de gestionare a cazului ce le ridică.

În cel de-al patrulea capitol, voi analiza corelațiile statistice instituite între clasele de agenți din antibioterapia inițială (profilactică și de primă intenție) și factorii prognostici enunțați anterior, precum și cu diagnosticele clinice ce au determinat intervențiile sau anumite elemente de management postoperator și voi reliefa statistic alegerile cele mai frecvente, ce pot fi recomandate, pentru îmbunătățirea evoluției pacienților.

Penultimul capitol al părții personale, va prezenta corelații statistice stabilite între valorile scorului qSOFA și starea la externare, în legătură cu antibioterapia finală și agenții patogeni incriminați, ce va conduce spre concluzii terapeutice demne de notat. Voi căuta să demonstrez aici, că utilizarea unui sistem de tip scor prognostic facil, rapid și repetabil format din elemente clinice obiective, ușor de obținut, este aplicabilă și de dorit și asupra evoluției pacientului neurochirurgical, îndeosebi la cei la care bănuim posibilitatea instalării unei meningite postoperatorii.

METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Proiectul de cercetare propus este de tip retrospectiv și a fost efectuat pe un număr de 620 de pacienți cu intervenții neurochirurgicale, proveniți de la Spitalul Clinic de Urgență „Prof. Dr. Nicolae Oblu” Iași, în perioada 2016-2019. Aceștia au fost selectați atât pe baza diagnosticului, cât și a altor coordonate (vârstă, gen, patologie asociată, GCS, qSOFA, etc.), pentru încercarea de obținere a unor rezultate relevante statistic.

Lotul de studiu a fost alcătuit din 32 pacienți cu meningită postoperatorie, selectați dintr-un lot de 63 de pacienți transferați pentru tratament specific la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Parascheva” Iași, cu diagnosticul Obs: Meningită Postoperatorie (MPOP(+)).

Lotul martor a inclus 588 pacienți operați, care nu au dezvoltat meningită postoperatorie (MPOP(-)). Procentul de pacienți MPOP(+), din totalul pacienților care au suferit intervenții neurochirurgicale în studiu, a fost de 5.1%.

În cel de-al patrulea capitol, au fost excluse atât decesele ($n = 4$) din eșantionul inițial de studiu, cât și cazurile ce nu au avut consemnat agentul administrat ($n = 21$) din

lotul martor; cu toate acestea, am considerat pentru a avea în lotul MPOP(-) o viziune unitară asupra tuturor pacienților înscriși, raportarea rezultatelor să fie efectuată la nivelul întregului eșantion, din pricina a două motive: procentul mic reprezentat de cei 21 de pacienți (3,5%) și prezența chimioterapicelor în cauză, printre clasele deja înrolate.

Pentru a defini meningita asociată asistenței medicale neurochirurgicale, trebuie înregistrată prezența cel puțin a unuia, din următoarele elemente clinice (semne sau simptome), fără alte cauze decelabile (Chen C. et al., 2014, pp. 2-3); bineînțeles, în contextul existenței unei intervenții operatorii în antecedentele imediate:

- Febră (>38⁰C);
- Cefalee;
- Vărsături;
- Sindrom de contractură meningiană.

Cu pozitivarea cel puțin a unuia din următoarele examene paraclinice (Chen C. et al., 2014, pp. 2-3):

- Teste de sânge: hemoleucograma cu leucocitoză; Teste LCR: creșterea proteinorahiei și/sau scăderea glicorahiei;
- Colorația Gram pozitivă din LCR și/sau examen bacteriologic pozitiv;
- Microorganisme izolate din hemocultură;
- Reacție de latex-aglutinare pozitivă din LCR;
- Titrul de anticorp unic de diagnosticare (IgM) sau creșterea de patru ori a nivelelor pereche (IgG) pentru patogeni.

Pentru înregistrarea datelor, privind utilizarea claselor de antibiotice în antibioterapia inițială/finală, au fost utilizate abrevierile regăsite la adresa (<https://microbiologie-clinique.com/antibiotic-family-abbreviation.html>):

Clasele de antibiotice utilizate în antibioterapia inițială/finală, au fost următoarele:

- ◆ aminoglicozide: Gentamicină - GEN, Amikacină – AMK;
- ◆ beta-lactamine: Ampicilină – AMP; Amoxicilină + Acid clavulanic - AMC;
- ◆ carbapeneme: Meropenem - MEM;
- ◆ cefalosporine: Cefotaxim - CTX; Cefoxitin - CFX; Ceftriaxonă - CRO; Ceftazidimă - CZA;
- ◆ fluoroquinolone: Ciprofloxacină - CIP;
- ◆ glicopeptide: Vancomicină - VAN;
- ◆ lincosamide: Clindamicină - CLI;
- ◆ polimixine: Colistin – COL;
- ◆ rifamicine: Rifampicină – RIF;
- ◆ sulfonamide+trimetoprim: Biseptol – SXT.

Formula de calcul a scorului GCS, a scorului prognostic qSOFA, precum și clasificarea stării generale la externare utilizate în acest studiu, sunt prezentate în continuare.

Scorul GCS (Glasgow Coma Scale), reunește următorii parametri, așa cum sunt evidențiați în tabelul 1.I; disponibil la adresa (<https://www.mdcalc.com/calc/64/glasgow-coma-scale-score-gcs>):

- Răspuns Motor (NT – 6 puncte);
- Răspuns Verbal (NT – 5 puncte);
- Răspuns Ocular (NT – 4 puncte).

Scorul GCS (valoarea minimă 3 puncte, cea maximă 15 puncte), a fost probat în numeroase studii și este utilizat cu succes de zeci de ani, în cuantificarea statusului neurologic inițial posttraumatic și ulterior, prin extenso, evolutiv. A suferit numeroase subclasificări în grade de comă, precum și transformări circumstanțiale specifice (pacient intubat, aresponsiv). Constituie unul din elementele definiției pentru calcularea qSOFA.

Tabel 1.I Scor GCS – Evaluare și Punctaje
(<https://www.mdcalc.com/calc/64/glasgow-coma-scale-score-gcs>)

Nr. Puncte	Răspuns Motor	Nr. Puncte	Răspuns Verbal	Nr. puncte	Răspuns Ocular
6	Execută comenzi	5	Orientat	4	Spontan
5	Localizează durerea	4	Confuz	3	La comandă
4	Retrage la durere	3	Cuvinte fără sens	2	La durere
3	Flexie la durere	2	Sunete incomprehensibile	1	Fără răspuns
2	Extensie la durere	1	Fără răspuns	NT	Non-testabil
1	Fără răspuns	NT	Non-testabil		
NT	Non-testabil				

Scorul qSOFA (0,1,2,3 - quick Sequential (Sepsis Related) Organ Failure Assesment Score), se bazează pe parametri clinici facil de stabilit și obținut și deschide la momentul examinării, o fereastră spre evidențierea precoce a sepsisului și disfuncției de organ. Acesta clasifică pacienții cu infecție prezentă, dar neadmiși în TI, prin acordarea a câte unui punct celor trei parametri amintiți, astfel rezultând riscul înalt / posibilă evoluție nefavorabilă - cei cu 2/3 puncte, risc redus - cei cu 0/1 puncte, așa cum este evidențiat în continuare (Florescu S.A., 2021, pag. 264; <http://qsofa.org/what.php>). Voi încerca demonstrarea unei superpozabilități cu starea la externare, aducând însă mențiunea că inclusiv valorile de 2-3 puncte, nu au la bază criteriile elocvente pentru conturarea cadrului infecțios generalizat, așa cum susțin și unii autori (Florescu S.A., 2021, pag. 265).

Scorul reunește următorii parametri (Florescu S.A., 2021, pag. 265):

- “Alterarea statusului mental (GCS<15 puncte) - (1 punct)”;
- „Frecvența respiratorie > 22 - (1 punct)”;
- “Presiunea arterială sistolică < 100 mmHg - (1 punct)”.

Scor qSOFA- Sintează, punctaje și clasificare (<http://qsofa.org/what.php>)

qSOFA 0-1 Risc Redus	qSOFA 2-3 Risc Crescut
Dacă se suspectează în continuare sepsis, se continuă monitorizarea, evaluarea și inițierea tratamentului; după caz, se efectuează inclusiv evaluări în serie qSOFA.	Scorurile qSOFA 2-3 sunt asociate cu o creștere de -3 până la 14 ori- a mortalității în spital. Se evaluează dovezile de disfuncție de organ, prin examene de laborator, inclusiv lactatul seric și se calculează scorul SOFA complet. Pentru pacienții cu scor qSOFA 2-3, trebuie să fie luat în considerare sepsisul, chiar dacă acesta nu a existat anterior.

Starea la externare, pe care o vom clasifica în următoarele subcategorii: vindecat, ameliorat, staționar, deces sau categorii: vindecat/ameliorat, staționar/deces, oferă o măsură inexactă a gravității inițiale a cazului și a eficacității antibioterapiei finale. Clasificarea utilizată în acest studiu, este înfățișată în continuare:

Clasificarea stării la externare
utilizată pentru descrierea lotului de pacienți MPOP(+)

Starea la externare

- Vindecat-
- Ameliorat-
- Staționar-
- Decedat-

În ceea ce privește măsurătorile statistice efectuate în capitolul de față și în cele ce urmează, prin intermediul lor, au fost analizați factorii de prognostic semnificativi.

Componenta descriptivă: Analiza factorilor (implicit a parametrilor introduși), a fost întocmită în softurile Microsoft Excel 365 și S.P.S.S. Rezultatele obținute sunt redată sub forma figurilor grafice de diverse tipuri (Column chart 2D, Bar chart 2D, Pie Chart 2D, 3D).

Componenta analitică: Utilizează conceptele de ipoteză nulă și alternativă. Ipoteza nulă reprezintă premisa conform căreia, nu există asociere între expunere și boală; în fapt, semnificând că parametrii statistici (media, OR, RR) care sunt comparați, ar proveni dintr-o eșantionare aleatorie a populației, cu orice diferență rezultată datorată exclusiv

hazardului. Ipoteza alternativă susține inversul ipotezei nule (Holmes L. Jr., 2018, p.38). *Nivelul (pragul) de semnificație al unui test statistic*: Valoarea p reprezintă probabilitatea de a obține rezultatul observabil, precum și rezultatele situate la extreme, strict aleator având în vedere că ipoteza nulă ar fi adevărată; o valoare inferioară pragului, sugerând că ipoteza nulă nu va avea câștig de cauză în fața celei alternative (Holmes L. Jr., 2018, pp. 38-39); drept urmare, am folosit două praguri de semnificație statistică, respectiv $* < 0.05$ (semnificativ statistic), dar și $** < 0.001$ (înalt semnificativ statistic).

Pentru analiza asocierii între variabile calitative am folosit testul Chi-pătrat și am calculat, în situațiile în care au fost identificate diferențe relevante statistic, Odds Ratio (OR) și riscul relativ (RR).

În final, completez pentru acuratețea statistică și medicală a informației prezentate, cu următoarea precizare: lotul de studiu a fost alcătuit din 32 de pacienți MPOP(+). Întrucât trei dintre aceștia erau copii, iar informațiile medicale referitoare la utilitatea scorului GCS și prin extenso qSOFA nu sunt unanim acceptate, atitudinea de urmat ar fi presupus excluderea acestora. Însă, deoarece au beneficiat de consult interdisciplinar neurologic, ce a stabilit în cazul unora o valoare GCS apropiată de cea normală, vom atribui și un scor qSOFA de 1 punct în cazul lor și prin urmare, vor fi incluși în studiile de față și analizele statistice aferente.

SINTEZA CAPITOLELOR

În cel de-al treilea capitol al cercetării, am detaliat distribuția lotului de studiu, în relație cu o serie de parametri (unii intuitivi, alții proveniți din literatură, dar cu o aplicabilitate neverificată la realitățile autohtone, alții observaționali), insistând asupra acelor care s-au dovedit statistic a reprezenta factori de risc, în dezvoltarea meningitelor postoperatorii.

Trecerea în revistă a acestora, îi poate subîmpărți în modulabili sau nemonodulabili. Prima categorie, este reprezentată de: prezența infecțiilor concurente la distanță, perioada de spitalizare prelungită în special în secțiile de terapie intensivă, intervențiile chirurgicale laborioase cu durată mare de timp (peste trei ore), unele procedee terapeutice invazive (intubarea și ventilația mecanică) și anumite complicații specifice în managementul postoperator (fistulele LCR).

Factorii de prognostic nefavorabil nemonodulabili, reprezentați de vârsta înaintată, valoarea scorului GCS la momentul debutului fenomenului septic < 12 puncte,

antecedentele personale patologice ce implică alterări ireversibile ale unor organe cu afectare funcțională concomitentă, în speță hepatică sau pulmonară, diagnosticul clinic pentru care se efectuează intervenția, în special cel oncologic, traduc împreună cu cei anteriori atât în cazul prezenței singulare, cu atât mai mult colective, un semnal de alarmă, în ceea ce privește managementul și evoluția unui astfel de pacient.

În tabelul 1.II sunt expuși factorii de prognostic semnificativi care ar putea avea importanță în evoluția pacienților neurochirurgicali spre un statut infecțios. După cum reiese din analiza statistică a celor două loturi, factorii de prognostic nefavorabili pentru evoluția către meningită postoperatorie, au fost următorii:

- Parametrii internării: durata medie a spitalizării, durata medie a spitalizării postoperatorii;
- Antecedente personale patologice: prezența afectării pulmonare, prezența afectării hepatice;
- Scor GCS <12 puncte;
- Durata intervenției chirurgicale: intervenții mai lungi de 180 de minute;
- Diagnosticul clinic pentru care se efectuează intervenția: oncologic, abces cerebral, abces epidural;
- Prezența infecțiilor concurente la distanță;
- Prezența unor proceduri invazive asociate: intubarea și ventilația mecanică;
- Unele elemente de management postoperator: prezența fistulelor LCR, internarea în Terapie Intensivă.

Tabel 1.II Statistica descriptivă și analitică privind factorii de prognostic în meningitele postoperatorii

	LOTURI			p-Value ^x	OR / RR ^a	(95% CI OR / RR ^a)
	MPOP(+)	MPOP(-)	TOTAL			
	N (%) / m ± SD	N (%) / m ± SD	N (%) / m ± SD			
PARAMETRII INTERNĂRII						
Durata med. a spitaliz.	20.38 ± 6.955	15.58 ± 9,285	15.85 ± 9.246	0.000**		
Durata med. a spitaliz. postoperatorii	15.22 ± 7.038	11.48 ± 8,581	11.69 ± 8.563	0.000**		
ANTECEDENTELE PERSONALE PATOLOGICE						
Afectare pulmonară	4 (12.5)	35 (6.0)	39 (6.3)	0.001**	4.309	1.641 ÷ 11.312
Hepatopatie	3 (9.4)	0 (0.0)	3 (0.5)	0.000**	24.520^a	16.703 ÷ 35.996^a
SCORUL GCS						
Scor GCS	11.40 ± 3.150	12.80 ± 2.820	12.73 ± 2.847	0.000**		
Scor GCS < 12 puncte	16 (50.0)	109 (18.5)	125 (20.1)	0.000**	3.683	1.704 ÷ 7.961

DURATA INTERVENȚIEI CHIRURGICALE						
<180 minute	0 (0.0)	35 (6.0)	35 (5.7)	0.024*		
DIAGNOSTICUL CLINIC AL INTERVENȚIEI						
Oncologic	8 (25.0)	315 (53.6)	323 (52.4)	0.010**	.347	.150 ÷ .800
Abces cerebral	8 (25.0)	0 (0.0)	8 (1.3)	0.000**	30.400^a	19.756 ÷ 46.779^a
Abces epidural	2 (6.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.000**	23.615^a	16.212 ÷ 34.400^a
PREZENȚA SIMULTANĂ A ALTOR FOCARE INFECȚIOASE						
Infecțiile concurente la distanță	10 (35.7)	119 (20.2)	129 (20.9)	0.049*	2.190	0.985 ÷ 4.867
PREZENȚA PROCEDURILOR INVAZIVE ASOCIATE						
Intubare și Ventilație Mecanică – IOT și VM	6 (21.4)	581 (98.8)	587 (95.3)	0.000**	.003	.001 ÷ .011
ELEMENȚE DE MANAGEMENT POSTOPERATOR						
Scurgeri (Fistule) LCR	7 (21.8)	14 (2.4)	21 (3.3)	0.000**	8.913	2.958 ÷ 26.854
Internare în Terapie Intensivă	6 (21.4)	546 (97.6)	552 (89.6)	0.000**	.021	.008 ÷ .055
^x Pearson Chi-squared / Mann Whitney test						

ABV: ** - înalt semnificativ statistic, * - semnificativ statistic.

În antiteză, se pot contura și elementele necesare unui management favorabil: investigarea ambulatorie, cu recoltarea portajelor și eventual tratament antibiotic anterior intervenției, precum și instituirea/optimizarea tratamentului pentru afecțiunile cronice, în scopul stabilizării acestora și a scurtării internării postoperatorii; implementarea unor elemente de management a cazului, cu un grad de invazivitate adaptat circumstanțelor clinice; pentru acele operații unde este posibil, introducerea unor protocoale de tip fast track surgery; adaptarea antibioprofilaxiei preoperatorii, la agenții etiologici identificați cel mai frecvent la nivel instituțional; efectuarea planningul-ui intraoperator, cu reducerea perioadelor ineficiente, ce de multe ori presupune conștientizarea propriului nivel profesional de către medicii chirurghi și adaptarea acestuia la patologia pe care doresc să o abordeze, cu evitarea reintervențiilor.

În cel de-al patrulea capitol, am analizat corelațiile statistice instituite între clasele de agenți din antibioterapia profilactică / de primă intenție și factorii prognostici enunțați anterior, precum și cu diagnosticele clinice ce au determinat intervențiile sau anumite elemente de management postoperator, reliefând statistic alegerile cele mai frecvente. Cefalosporinele de generația a III-a, fluorcohinolonele sau aminoglicozidele au beneficiat de o largă răspândire însă, cea care a ieșit în evidență, a fost asocierea carbapenemelor

(Meropenem) cu glicopeptidele (Vancomicina) ca terapie de elecție, ce vizează atât germenii gram-negativi, cât și cei gram-pozitivi. O notă aparte, este reprezentată de farmacologia agenților utilizați, ce pe lângă aplicabilitatea asupra spectrului bacterian, trebuie să posede și proprietăți de traversare a barierei hematoencefalice, cu realizarea unei concentrații satisfăcătoare la nivelul SNC.

Frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia profilactică / de primă intenție, la nivelul loturilor de pacienți incluși în studiu, precum și semnificația statistică pentru acelea a căror utilizare nu a condus la dezvoltarea MPOP(+), se regăsește în tabelul 1.III și figura 1.1:

Cele mai frecvente administrări la nivelul ambelor loturi ale claselor de antibiotice în schemele profilactice / empirice sunt ocupate de: cefalosporine (Ceftriaxonă - CRO, Cefotaxim - CTX, Ceftazidimă - CZA) (47.3%), urmate de beta-lactamice (Amoxicilină + Acid clavulanic) (17.4%), aminoglicozide (Gentamicină) (15.4%) și fluorochinolone (Ciprofloxacina) (13.7%).

De altfel, cefalosporinele (Ceftriaxonă, Cefotaxim, Ceftazidimă) sunt cei mai frecvent administrați agenți, atât la nivelul lotului MPOP(+) (32.1%), cât și la nivelul lotului MPOP(-) (48.1%), fără existența însă a unor diferențe relevante statistic, între cele două categorii de pacienți. Diferențe relevante statistic între loturile MPOP(+) și MPOP(-), au fost constatate în cazul glicopeptidelor, 14.3% la nivelul lotului MPOP(+) versus 1.2% la nivelul lotului MPOP(-) și lincosamidelor, 3.6% la nivelul lotului MPOP(+) versus 0% la nivelul lotului MPOP(-).

Tabel 1.III Distribuția loturilor de pacienți incluși în studiu în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia inițială

Antibiotice – Agenți Loturile MPOP(+) și MPOP(-)	MPOP(+)		MPOP(-)		MPOP(+) și MPOP(-)		Chi-Squared p-Value
	n	%	n	%	N	%	
Aminoglicozide	1	3.6%	91	16.0%	92	15.4%	.103
Beta-lac. + A. clavulanic	6	21.4%	98	17.2%	104	17.4%	.449
Sulfonam. + Trimetoprim	0	0.0%	7	1.2%	7	1.1%	.721
Carbapeneme	2	7.1%	7	1.2%	9	1.5%	.059
Cefalosporine (3)	9	32.1%	273	48.1%	282	47.3%	.138
Fluorochinolone	5	17.9%	77	13.5%	82	13.7%	.369
Glicopeptide	4	14.3%	7	1.2%	11	1.8%	.001**
Lincosamide	1	3.6%	0	0.0%	1	0.1%	.045*
Rifamicine	0	0.0%	7	1.2%	7	1.1%	.721

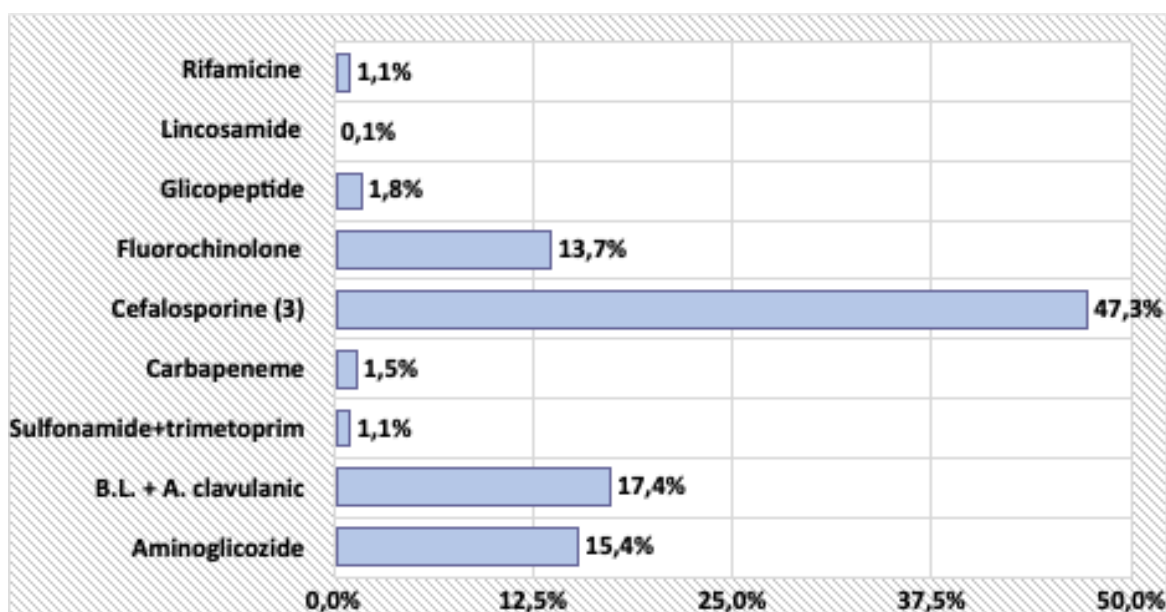


Fig. 1.1 Distribuția cumulativă a ambelor loturi de pacienți incluși în studiu, în raport cu frecvența de administrare a claselor antibiotice din antibioterapia profilactică / empirică

Penultimul capitol, reprezintă un corolar între valorile scorului qSOFA și starea la externare, în relație cu antibioterapia finală și agenții patogeni incriminați, ce conduce spre concluzii terapeutice importante, cu aplicabilitate atât asupra cazurilor unde s-a reușit izolarea unui germene, cât și a celor fără etiologie precizată. Am demonstrat aici, că utilizarea unui sistem de tip scor prognostic facil, rapid și repetabil, format din elemente clinice obiective ușor de obținut, este aplicabilă și de dorit și asupra evoluției postoperatorii a pacientului neurochirurgical, cu atât mai mult, la cei la care bănuim posibilitatea instalării unei meningite postoperatorii. În plus, corelarea valorilor sale, cu unii din factorii prognostici enunțați anterior și cu schemele antibioterapeutice finale, a reprezentat o validare suplimentară a acestora. Distribuția lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA și cu starea la externare, se regăsește în tabelele 1.IV – 1.V și figurile 1.2 – 1.3:

Tabel 1.IV Distribuția lotului de pacienți MPOP(+) în raport cu scorul prognostic qSOFA

	SCOR qSOFA	n	%
	0	8	25.0
	1	15	46.9
	2	6	18.8
	3	3	9.4
	Total (N)	32	100.0

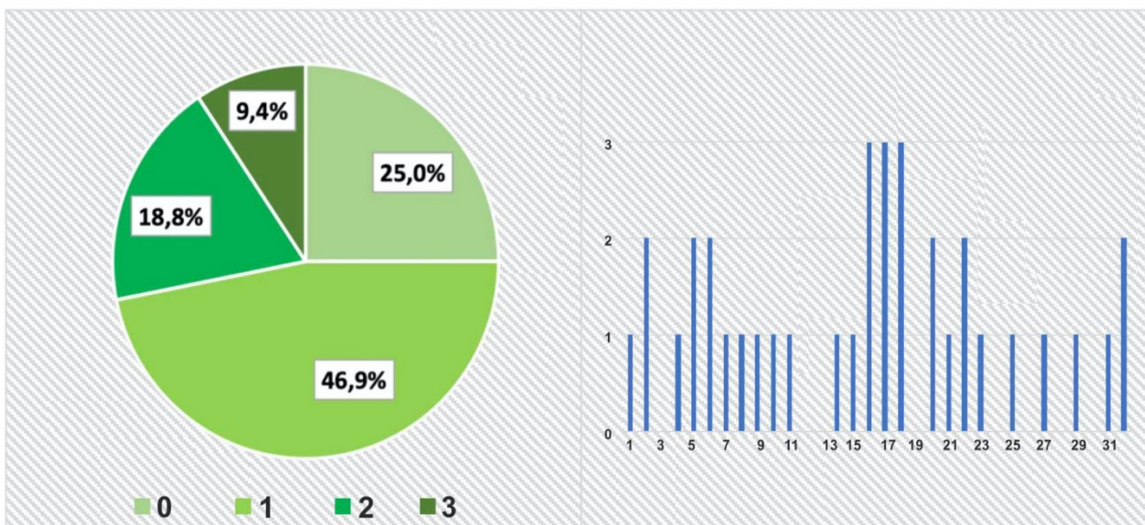


Fig. 1.2 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+) în raport cu scorul prognostic qSOFA

Tabel 1.V Distribuția lotului de pacienți MPOP(+) în raport cu starea la externare

	STAREA LA EXTERNARE	n	%
	Vindecat	1	3.1
	Ameliorat	22	68.8
	Stationar	5	15.6
	Deces	4	12.5
	Total (N)	32	100.0

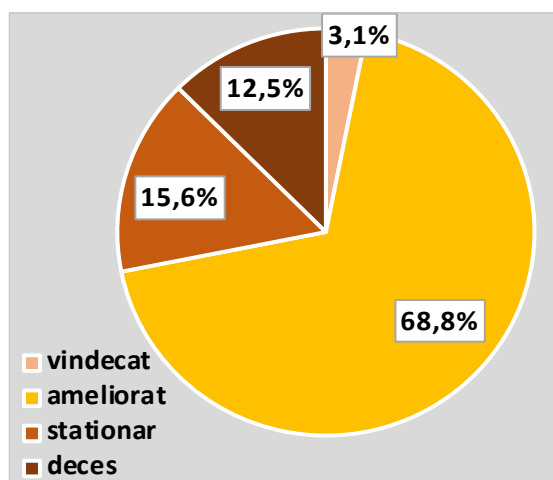


Fig. 1.3 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+) în raport cu starea la externare

Din analiza întreprinsă, se observă că ponderea cea mai mare în cazul pacienților ameliorați / vindecați la externare o au aceia cu scor qSOFA 1 punct, reprezentând 34,3% din lotul MPOP(+).

În rândul celor ameliorați (22 cazuri), predomină scorurile qSOFA 1 punct (45,5%), urmate de scorurile 0 puncte (27.3%), 2 puncte (22.7%) și 3 puncte (4.5%). Un singur caz a fost declarat vindecat la externare, fiind evaluat cu scor qSOFA 1 punct. Pacienții staționari la externare (5 cazuri), au provenit preponderent din rândul pacienților cu scor qSOFA 1 punct (80.0%), urmat de scor qSOFA 0 puncte (20.0%). Dintre pacienții care au fost declarați decedați la externare (4 cazuri), 50.0% au fost evaluați cu scor qSOFA 3, 25.0% cu scor qSOFA 2, 25.0% cu scor qSOFA 0. O sinteză a distribuției scorurilor qSOFA, în raport cu starea la externare a pacienților MPOP(+), este prezentată în tabelul 1.VI și figura 1.4:

Tabel 1.VI Analiza Pearson Chi-square a lotului de pacienți MPOP(+), privind corelația dintre scorurile qSOFA și starea la externare

Pearson Chi-pătrat = 2.649 p = .449, NS Coeficient Spearman = 0,105 (p=0,569)		STAREA LA EXTERNARE				Total n	Total %
		Vindecat / Ameliorat		Staționar / Deces			
Q-SOFA		n	%	n	%	n	%
0		6	26.1%	2	22.2%	8	25.0%
1		11	47.8%	4	44.4%	15	46.9%
2		5	21.7%	1	11.1%	6	18.8%
3		1	4.3%	2	22.2%	3	9.4%
Total (N)		23	100%	9	100%	32	100%

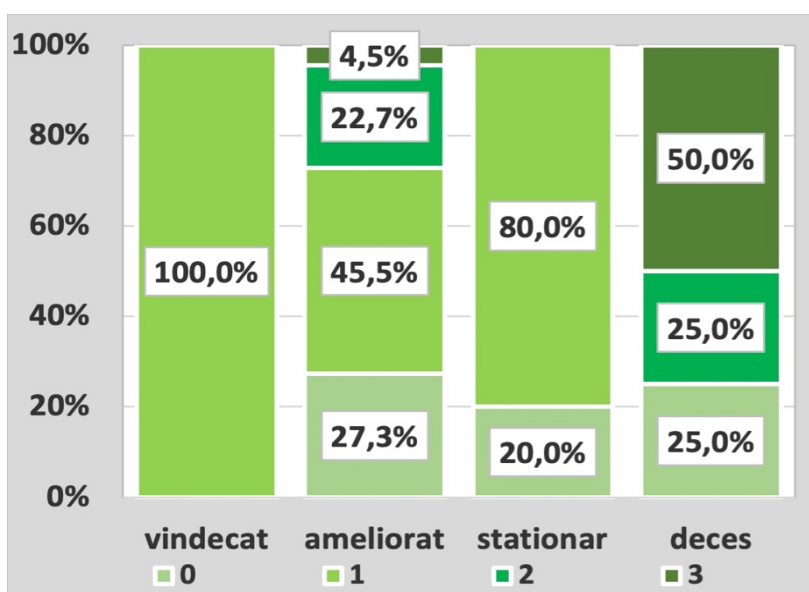


Fig. 1.4 Distribuția scorurilor qSOFA la pacienții MPOP(+) în raport cu starea la externare

Analiza statistică privind corelația dintre scorurile qSOFA și scorurile GCS la nivelul pacienților MPOP(+), este prezentată în tabelul 1.VII. Astfel la nivelul pacienților cu scoruri GCS <10 puncte, ponderea este egală între scorurile qSOFA 3 (50.0%) și scorurile qSOFA 2 (50.0%); la nivelul pacienților cu scoruri GCS 10-11 puncte, predomină scorurile qSOFA 1 (70.0%), urmate de scorurile qSOFA 2 (30.0%); la nivelul pacienților cu scoruri GCS 12-15 puncte, ponderea este tot egală între scorurile qSOFA 1 (50.0%), urmate de scorurile qSOFA 0 (50.0%).

Tabel 1.VII Analiza Pearson Chi-square a lotului de pacienți MPOP(+), privind corelația dintre scorurile qSOFA și scorul GCS

Scorul GCS	qSOFA								Pearson Chi pătrat	Coef. de corel. Spearman
	0		1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
< 10 (n = 6)					3	50.0	3	50.0	Chi ² = 31,787	Rho = -,808
10-11 (n = 10)			7	70.0	3	30.0			p = ,000**	p = ,000**
12-15 (n = 16)	8	50.0	8	50.0						
Total/Scor qSOFA (n)	8	25.0	15	46.9	6	18.8	3	9.4		

La nivelul lotului MPOP(+), dintre pacienții care au primit cefalosporine de generația a III-a (n=9), toți s-au externat cu status ameliorat sau staționar; 55.6% scor qSOFA 1 punct, 22.2% qSOFA 2 puncte, 22.2% qSOFA 3 puncte, dovedindu-și rolul important în terapie.

În ceea ce privește utilizarea antibioticelor din clasa carbapenemelor (Meropenem) și a glicopeptidelor (Vancomicină), observăm că din totalul pacienților care au primit Meropenem (n=19), 12 pacienți (63.1%) au fost pacienți ameliorați / vindecați la externare: 50.0% scor qSOFA 1, 25.0% scor 0 și scor 2, iar 7 pacienți (26.9%) cu status staționar/deces: 57.1% scor qSOFA 1, 14.3% scor 0 și scor 2.

Din totalul pacienților care au primit Vancomicină (n=23), 16 pacienți (50.0%) s-au externat cu status ameliorat / vindecat: 56.3% scor qSOFA 1, 18.8% scor 0 și scor 2, iar 7 pacienți (21.8%) cu status staționar / deces: 42.9% qSOFA 1 punct, 14.3% qSOFA 0 puncte, și 2 puncte.

Diferențele constatate au relevanță clinică, deși nu ating pragul de semnificație statistică, o posibilă explicație fiind cazuistica relativ restrânsă. O distribuție a lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA, starea la externare și cu antibioticele administrate în schemele de antibioterapie finală, se regăsește în tabelele 1.VIII – 1.IX și figurile 1.5 – 1.8:

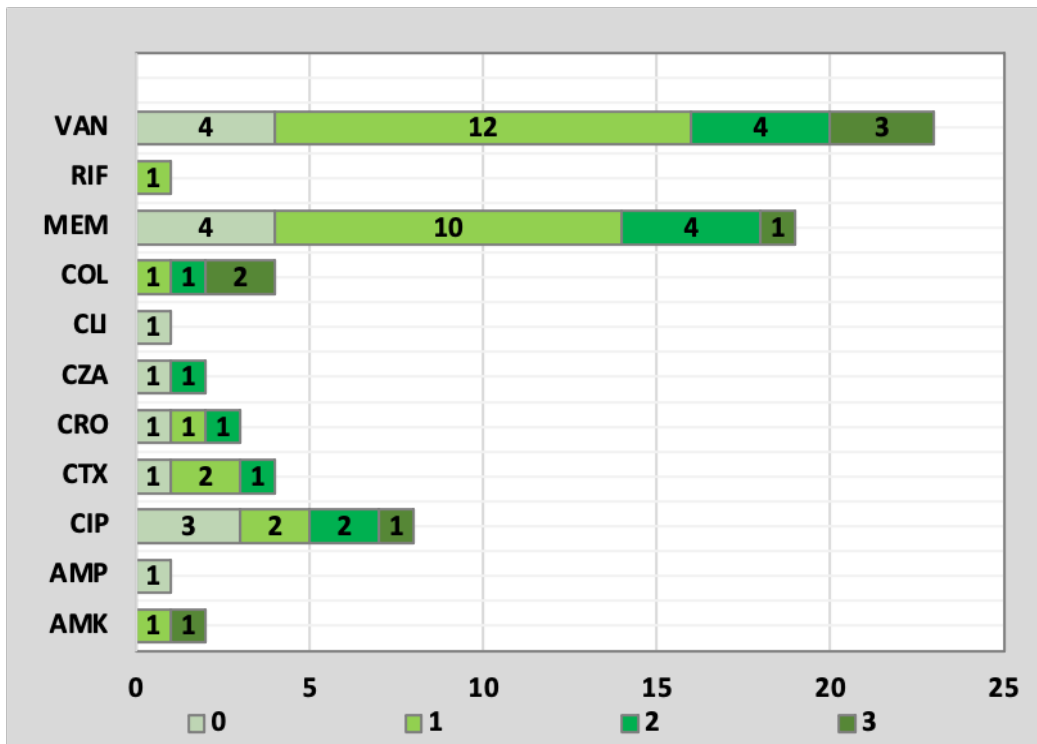


Fig. 1.5 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA și cu agenții antibiotici administrați în schemele de antibioterapie finală

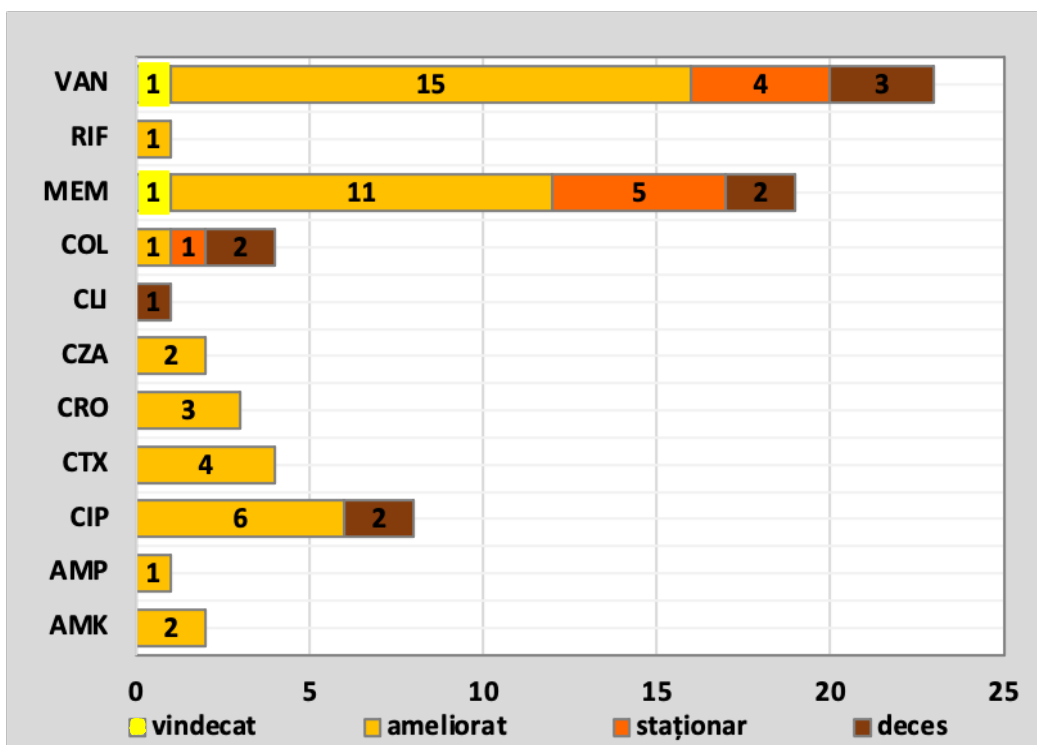


Fig. 1.6 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu starea la externare și cu agenții antibiotici administrați în schemele de antibioterapie finală

Tabel 1.VIII Analiza Pearson Chi-square a lotului de pacienți MPOP(+), privind corelația dintre scorurile qSOFA, starea la externare și agenții antibiotici administrați în schemele de antibioterapie finală

Starea la externare / Antibiotice - Agenți	qSOFA								Pearson Chi- pătrat	Coef. de conting.
	0		1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
AMK (n = 2)										
vindecat / amel. (n = 2)	0	0.0	1	50.0	0	0.0	1	50.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
AMP (n = 1)										
vindecat / amel. (n = 1)	1	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
CIP (n = 8)										
vindecat / amel. (n = 6)	2	33.3	2	33.3	2	33.3	0	0.0	Chi ² = 4.444	.598
staționar / deces (n = 2)	1	50.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	p = .217	p = .217
CLI (n = 1)										
vindecat / amel. (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 1)	1	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
COL (n = 4)										
vindecat / amel. (n = 1)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100	Chi ² = 1.333	.500
staționar / deces (n = 3)	0	0.0	1	33.3	1	33.3	1	33.3	p = .513	p = .513
CRO (n = 3)										
vindecat / amel. (n = 3)	1	33.3	1	33.3	1	33.3	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
CTX (n = 4)										
vindecat / amel. (n = 4)	1	25.0	2	50.0	1	25.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
CZA (n = 2)										
vindecat / amel. (n = 2)	1	50.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
MEM (n = 19)										
vindecat / amel. (n = 12)	3	25.0	6	50.0	3	25.0	0	0.0	Chi ² = 2.239	.325
staționar / deces (n = 7)	1	14.3	4	57.1	1	14.3	1	14.3	p = .524	p = .524
RIF (n = 1)										
vindecat / amel. (n = 1)	0	0.0	1	100	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
VAN (n = 23)										
vindecat / amel. (n = 16)	3	18.8	9	56.3	3	18.8	1	6.3	Chi ² = 2.139	.292
staționar / deces (n = 7)	1	14.3	3	42.9	1	14.3	2	28.6	p = .544	p = .544

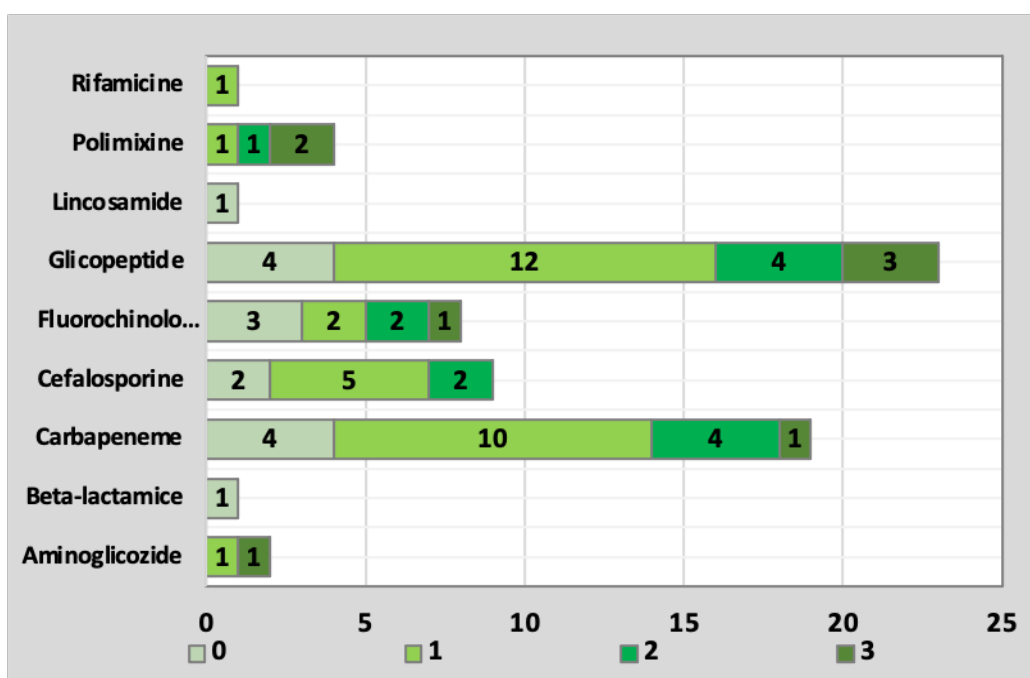


Fig. 1.7 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu scorul prognostic qSOFA și cu clasele de antibiotice administrate în schemele de antibioterapie finală

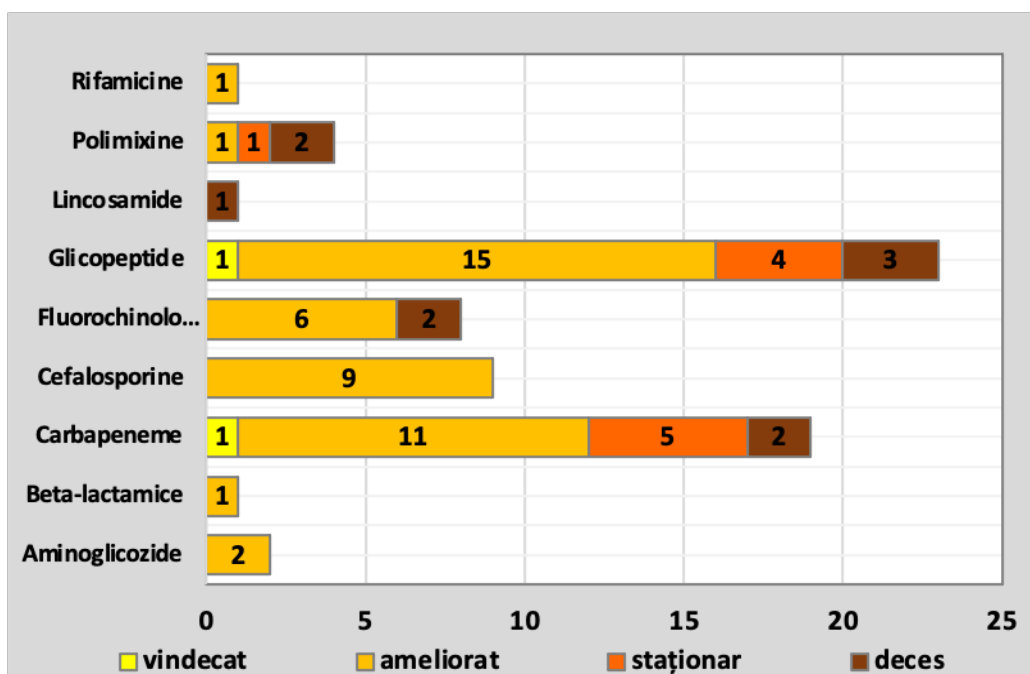


Fig. 1.8 Distribuția lotului de pacienți MPOP(+), în raport cu starea la externare și cu clasele de antibiotice administrate în schemele de antibioterapie finală

Tabel 1.IX Analiza Pearson Chi-square a lotului de pacienți MPOP(+), privind corelația dintre scorurile qSOFA, starea la externare și clasele de antibiotice administrate în schemele de antibioterapie finală

Starea la externare / Antibiotice - Clase	qSOFA								Pearson Chi- pătrat	Coef. de conting.
	0		1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Aminoglicozide (N = 2)										
vindecat / amel. (n = 2)	0	0.0	1	50.0	0	0.0	1	50.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Beta-lactamice (N = 1)										
vindecat / amel. (n = 1)	1	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Carbapeneme (N = 19)										
vindecat / amel. (n = 12)	3	25.0	6	50.0	3	25.0	0	0.0	Chi ² = 2.239	.325
staționar / deces (n = 7)	1	14.3	4	57.1	1	14.3	1	14.3		
Cefalosporine (N = 9)										
vindecat / amel. (n = 9)	2	22.2	5	55.6	2	22.2	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Fluorochinone (N = 8)										
vindecat / amel. (n = 6)	2	33.3	2	33.3	2	33.3	0	0.0	Chi ² = 4.444	.598
staționar / deces (n = 2)	1	50.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0		
Glicopeptide (N = 23)										
vindecat / amel. (n = 16)	3	18.8	9	56.3	3	18.8	1	6.3	Chi ² = 2.139	.292
staționar / deces (n = 7)	1	14.3	3	42.9	1	14.3	2	28.6		
Lincosamide (N = 1)										
vindecat / amel. (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 1)	1	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-
Polimixine (N = 4)										
vindecat / amel. (n = 1)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100	Chi ² = 1.333	.500
staționar / deces (n = 3)	0	0.0	1	33.3	1	33.3	1	33.3		
Rifamicine (N = 1)										
vindecat / amel. (n = 1)	0	0.0	1	100	0	0.0	0	0.0	-	-
staționar / deces (n = 0)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-	-

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE CONCLUZII

1. Acest studiu, reprezintă o evaluare actuală și obiectivă a prezenței meningitei postoperatorii, după intervenții neurochirurgicale, în arealul geografic studiat; valoarea incidenței de doar 5,1%, atestă raritatea acestei complicații septice, dar cu potențial ridicat de creștere a morbidității și sechelarității;
2. Simptomatologia clasică, adesea dificil de confirmat sau absentă, suprapusă peste un status postoperator neurologic variat, la un pacient a cărui patologie cauzală, de multe ori, include iritație meningiană per se, întârzie și mai mult diagnosticarea;
3. Lotul de studiu, deși restrâns, a prezentat în cazul agenților etiologici identificați, atât un spectru superpozabil, cât și o sensibilitate păstrată, la agenții antimicrobieni administrați cel mai frecvent în studiile acestei patologii din literatură;

4. Statistica descriptivă și analitică, a evidențiat factorii de risc pentru apariția unei meningite postneurochirurgicale; aceștia pot fi împărțiți în două categorii, în funcție de capacitate medicală de a se interveni asupra lor: nemodulabili (vârsta înaintată, scorul GCS < 12 puncte, antecedente personale patologice ce implică alterări ireversibile ale unor organe cu afectare funcțională concomitentă, în speță hepatică sau pulmonară, diagnosticul clinic pentru care se efectuează intervenția, în special cel oncologic) sau modulabili;
5. Factorii de prognostic nefavorabil modulabili de către atitudinea medicală, pot fi: prezența unor infecții concurente la distanță la momentul debutului patologiei de studiu, timpii de spitalizare prelungiți, în special în mediile cu risc precum secțiile de terapie intensivă, intervențiile chirurgicale cu durata de timp de peste 3 ore, utilizarea doar a procedurilor terapeutice și de nursing invazive strict necesare, cu evitarea sau scurtarea utilizării ori de câte ori acest lucru este posibil (în cauză, intubarea și ventilația mecanică), prezența anumitor complicații în managementul postoperator (fistulele LCR), sunt și elementele de la care se pornește pentru conturarea unor modificări decizionale;
6. În situația în care apar anumite semnalmente clinice și bineînțeles, există și contextul chirurgical aferent, antibioterapia cu spectru larg trebuie inițiată prompt, înainte de obținerea rezultatului bacteriologic, ce într-un procent mare de cazuri este și va rămâne negativ, existând ulterior variantele remanierilor evolutive sau conform antibiogramei, dacă aceasta va fi disponibilă;
7. Statistica efectuată înfațișează superpozabilitatea claselor chimioterapice folosite atât în schemele profilactice, cât și în tratamentul de primă intenție, de multe ori agenții administrați preoperator fiind continuați după debutul fenomenului infecțios;
8. Datele acestei cercetări, dovedesc de asemenea că utilizarea antibioprofilaxiei chirurgicale, metodă intens uzitată clinic, deopotrivă citată și controversată, are rol favorabil în prevenția meningitelor postoperatorii;
9. Distribuția agenților antibacterieni în cadrul lotului de studiu, a reliefat posibilele asocieri de antibiotice ce pot fi administrate, atât la pacientul cu agent etiologic identificat, dar și în situațiile în care examenul bacteriologic este negativ;
10. Continua evoluție a microorganismelor bacteriene, precum și specificul fiecărei instituții medicale pentru anumiți patogeni, determină o analiză individuală a fiecărui caz; de multe ori însă, fiind implicate admisiile prin transfer, este utilă o colaborare cu

specialiștii din spitalul de proveniență sau cu medicul epidemiolog al spitalului unde se efectuează tratamentul, pentru o acoperire eficientă a spectrelor Gram și tulpinilor multirezistente;

11. Scorul prognostic qSOFA, s-a dovedit - prin ușurința obținerii parametrilor necesari și rapiditatea calculului său, facil de aplicat și cu valoare practică, existând în procente variabile superpozabilitate cu starea la externare;
12. Această superpozabilitate parțială conduce la date ce statuează rolul important al reușitei izolării precoce a agenților etiologici, managementului antecedentelor patologice personale, evitării spitalizărilor prelungite;
13. Mai mult, corelațiile sale cu factorii de prognostic identificați în primul capitol al studiului personal, precum și cele cu agenții (clasele) de antimicrobiene din schemele finale de tratament prezentate în penultimul capitol, validează rolul acestora în determinarea evoluției pacienților și permit conturarea unor asocieri de antibiotice utilizate cu succes, la diferite nivele de gravitate;
14. Acest penultim capitol, reprezintă un corolar de direcții strategice pentru o atitudine medicală, care să poată asigura evidențierea precoce a circumstanțelor unei evoluții nefavorabile, dar și terapia optimă în această instanță.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Lucrarea de față, a fost constituită în jurul a două deziderate, rezultate din cele trei ipoteze descrise inițial, ce s-au întrepătruns, pentru a forma o imagine de ansamblu asupra patologiei studiate. Cel dintâi, își are originea în substratul teoretic și informațional prezentat, unde am urmărit obținerea unei sinteze a studiilor disponibile în literatură, cu o aducere la zi a informațiilor. Pe această bază am constituit primul capitol, în care am cercetat o serie de parametri (unii amintiți de studiile deja efectuate, alții intuitivi sau observaționali), pentru a-i decela prin analiză statistică, pe aceia care se constituie în factori de prognostic semnificativi (nefavorabili), în apariția meningitelor postneurochirurgicale. Cel de-al doilea deziderat, materializat în celelalte două capitole, a constat în aducerea unor beneficii practice, validate statistic, pentru identificarea atât a unei scheme de antibioterapie inițială, cât și finală, cu dezideratul unui prognostic favorabil, precum și decelarea superpozabilității unui sistem de scor prognostic, aplicat la pacienții incriminați, cu alt parametru cardinal al spitalizării.

Paucitatea secțiilor neurochirurgicale, dotărilor și specialiștilor din arealul geografic studiat (Moldova), întâlnită chiar și la nivelul orașelor mari, traduce existența

unui spectru intervențional redus, ce de multe ori vizează doar patologia traumatică de urgență, neefectuându-se de rutină, operații cronice laborioase asupra extremității cefalice. Acest fapt - des întâlnit și în alte regiuni - determină supraaglomerarea centrelor universitare (în cauză, Iași), cu efectuarea unui număr mare de intervenții, într-o unitate redusă de timp, fapt corelat per se cu multiple neajunsuri. Astfel, sunt de notat: uzura accelerată a echipamentelor electronice precum și a uneltelor operatorii, personal suprasolicitat și extenuat, timpi/pași epidemiologici scurtați/omiși la sterilizarea blocului operator, a truselor operatorii, saloanelor, holurilor, monitorizare și nursing postoperator dificil cu elemente clinice ce pot scăpa atenției, raportări/consemnări de un volum considerabil dar parțial completate sau completate inexact. Fișele de control a infecțiilor asociate asistenței medicale, nu fac excepție, adeseori fiind redactate la mult timp după decesul sau externarea cazului.

Neajunsurile tehnico-economice înregistrate în studiu, au fost reprezentate de: absența unei infrastructuri IT unitare în cele două spitale unde s-a efectuat cercetarea, imposibilitatea sistemelor existente de a filtra rezultatele căutării, mai ales prin prisma diagnosticelor secundare sau a anumitor examene de laborator, inexistența unui sistem de arhivare electronică completă a dosarelor individuale, precum și absența unei conduite clare interspitalicești, în ceea ce privește inițierea și locul tratamentului acestui bolnav, adesea transferat între centrul unde s-a efectuat intervenția chirurgicală și centrul de profil boli infecțioase. Perioada studiului, s-a suprapus din nefericire și cu pandemia COVID-19, fapt ce a determinat restrângerea drastică a patologiei chirurgicale abordate (mai ales cronice) și accesul fizic dificil la foile de observație, pentru completarea câmpurilor lipsă din fișele electronice. Suplimentar, cazuistica pre-pandemie a fost arhivată și mutată în centre specializate, de unde extragerea s-a dovedit a fi greoaie, neexistând posibilitatea intrării în posesie a dosarelor individuale, din intervale temporale diferite.

Originalitatea lucrării provine din două zone diferite. O prima zonă, reunește elementele clinice practice, în care vom regăsi: absența unui protocol instituțional specific al acestei complicații, cu accent în special pe prevenire, diagnosticare și tratament; absența unei cercetări aprofundate a factorilor de risc ce pot fi corecți în vederea prevenirii, chiar în spitalul de profil; variabilitatea mare întâlnită în schemele de antibioterapie inițiale administrate; diagnosticarea dificilă, ce adesea întârzie tratamentul și posibilă necesitate a utilizării unui sistem de scor prognostic pentru îmbunătățirea evaluării. O a doua zonă, ce reunește implicațiile microbiologice, epidemiologice și mai departe economico-sociale în

care vom regăsi: respectarea posibilităților autohtone de izolare a agenților etiologici predominanți și reliefaarea sensibilității acestora; inexistența unui alt material, cu atât mai mult a unor actualizări frecvente, datorită numărului mic de pacienți ce pot fi înrolați (lotul de studiu a putut fi alcătuit doar din 32 de pacienți, într-un interval de timp de trei ani, proveniți din spitale universitare de urgență, cu cazuistică complexă și numeroasă); incidența mică înregistrată și în studiul nostru de 5,1%, dar cu o sechelaritate posibilă importantă și consecințe atât asupra calității vieții pacientului, cât și asupra reintegrării sociale ale sale.

Consider că obiectivele propuse încă de la debut au fost atinse în cadrul celor trei capitole. Concret: am definit acei factori prognostici, care au avut impact în dezvoltarea patologiei de studiu, subliniindu-i pe aceia care pot fi modificați prin atitudinea terapeutică, am sintetizat și conturat schemele cele mai frecvente ale antibioterapiei inițiale, prin raportare la particularitățile lotului martor, am analizat circumstanța în care un scor prognostic suportă o corelare cu dezvoltarea complicațiilor septice și a stării la externare, din perspectiva antibioterapiei finale și a agenților etiologici incriminați, toate acestea, prin confirmare statistică de tip analitic sau descriptiv, obținând o superpozabilitate a rezultatelor, cu cele ale altor autori.

Conștient din practica cotidiană, atât de gravitatea apariției unei complicații septice postoperatorii, cu atât mai mult amenințătoare, în cazul în care organele țintă fac parte din sistemul nervos central, cât și de continua evoluție a spectrului de multirezistență bacteriană, ce restrânge arsenalul terapeutic, mai ales în secțiunile de risc, am considerat de un real folos pentru medicii curanți, elementele desprinse din studiile efectuate în lucrarea de față.

În urma lucrării de față și în condițiile respectării rezultatelor înfățișate, pot fi înregistrate o serie de beneficii curente, fiecare putând fi folosite și ca puncte de plecare ale unor studii ulterioare: economic, operativ, antibioterapeutic (profilaxie, scheme inițiale, scheme finale (remaniate sau nu)), chirurgical, terapie intensivă - îngrijire postoperatorie, colaborare interclinică.

Desigur, tema aceasta este departe de a fi elucidată complet din multiple considerente, printre care amintesc: variabilitatea permanentă a spectrului etiologic, apariția agenților antibacterieni de ultimă generație, focusul și dezvoltarea constantă a unor noi mijloace de antisepsie structurale și tehnologice, toate obligându-ne la actualizări informaționale regulate.

BIBLIOGRAFIE

1. Bacterial meningitis laboratory findings [Meningita bacteriană rezultate de laborator]. Disponibil la adresa: https://www.wikidoc.org/index.php/Bacterial_meningitis_laboratory_findings; 2020.
2. Banks J.T., Bharara S., Tubbs R.S., Wolff C.L., Gillespie G.Y. et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections [Reacția de polimerizare în lanț pentru detectarea rapidă a infecției shunt-ului de fluid cerebrospinal sau a ventriculostomei]. *Neurosurgery* 2005 Dec; 57(6): 1237–1243; discussion 1237-1243. doi: 10.1227/01.neu.0000186038.98817.72.
3. Brouwer, M.C., D. van de Beek, S., Heckenberg G., Spanjaard L. and de Gans J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults [Meningita comunitară cu Haemophilus influenzae la adulți]. *Clin Microbiol Infect* 2007a Apr; 13(4): 439–442. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01670.x.
4. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis [Epidemiologia, diagnosticul și tratamentul meningitei acute bacteriene]. *Clin Microbiol Rev* 2010a Jul; 23(3): 467–492. doi: 10.1128/CMR.00070-09.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine—worldwide, 2000–2008 [Progresul în introducerea vaccinului antipneumococic conjugat la nivel global 2000-2008]. *MMWR* 2008 Oct 24; 57(42): 1148–1151. Disponibil la adresa: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5742a2.htm>; 2021
6. Chen C., Zhang B., Yu S., Sun F., Ruan Q., Zhang W., Shao L., Chen S. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study [Incidența și factorii de risc ai meningitei postcraniotomie majoră în China: un studiu retrospectiv de tip cohortă]. *PLoS One* 2014 Jul 8; 9(7): e101961. doi: 10.1371/journal.pone.0101961.
7. Chen C.H., Chang C.Y., Lin L.J., Chen W.L., Chang Y.J., Wang S.H., Cheng C.Y., Yen H.C. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis: A retrospective study [Factorii de risc asociați cu meningita postcraniotomie: un studiu retrospectiv]. Baltimore: *Medicine* 2016 Aug; 95(31): e4329. doi: 10.1097/MD.0000000000004329.
8. Chen Y., Li F., Zhu M., Liu L., Luo Y. Outcome and factors of patients with nosocomial meningitis by multi-drug-resistant Gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China: a retrospective study [Deznodământul și factorii prezenți la pacienții cu meningită nosocomială cu bacterii gram-negative multirezistente într-un spital din China: un studiu retrospectiv]. *Br J Neurosurg* 2020 Jun; 34(3): 324-328. doi: 10.1080/02688697.2019.1710819.
9. Dando S.J. et al. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathway and the cellular and molecular mechanism of invasion [Agenții patogeni care penetrează sistemul nervos central: căile infecțioase și mecanismele celulare și moleculare ale invaziei]. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct; 27(4): 691-726. doi:10.1128/CMR.00118-13.
10. de Gans, J., van de Beek, D. European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial

meningitis [Dexametazona la adulții cu meningită bacteriană]. *N Engl J Med* 2002 Nov; 347(20): 1549–1556. doi: 10.1056/NEJMoa021334.

11. **Dorobăț V.D.**, Loghin I.I., Bahnă A.F., Secrieru O.M., Bugeac-Adămiță R.A., Eva L., Streinu-Cercel A. Etiologic spectrum of post-operative meningitis in neurosurgery [Spectrul etiologic al meningitei postoperatorii în neurochirurgie]. *Med. Surg. J. – Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași* 2022; 126(2): 176-180. Disponibil la adresa: <https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2572/1820>; 2022
12. **Dorobăț V.D.**, Loghin I.I., Bahnă A.F., Secrieru O.M., Bugeac-Adămiță R.A., Dascălu C.G., Eva L., Streinu-Cercel A. Comorbidities in patients with post-operative meningitis in neurosurgery [Comorbidități ale pacienților cu meningite postoperatorii în neurochirurgie]. *Med. Surg. J. – Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași* 2022; 126(3): 295-296. Disponibil la: <https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2608/1836>; 2022
13. Florescu S.A., “Capitolul 9. Sepsisul” în Streinu-Cercel A., Aramă V., Calistru P.I.: *Boli infecțioase - curs pentru studenți și medici rezidenți (Volum 2)*. Editura Universitară “Carol Davila”, București, 2021; 264-265.
14. Gherlan G. “Capitolul 22. Meningitele acute virale” în Streinu-Cercel A., Aramă V., Calistru P.I.: *Boli infecțioase - curs pentru studenți și medici rezidenți (Volum 1)*. Editura Universitară “Carol Davila”, București, 2021; 207, 225.
15. Glasgow Coma Scale/Score [Scara/Scorul Glasgow]. Disponibil la adresa: <https://www.mdcalc.com/calc/64/glasgow-coma-scale-score-gcs>; 2019.
16. Golebiowski A., Drewes C., Gulati S., Jakola A.S., Solheim O. Is duration of surgery a risk factor for extracranial complications and surgical site infections after intracranial tumor operations? [Este durata intervențiilor chirurgicale un factor de risc pentru complicațiile extracraniene și infecțiile plăgii după operațiile tumorilor intracraniene?]. Wien: *Acta Neurochir* 2015; 157(2): 235–240. doi: 10.1007/s00701-014-2286-3.
17. Hasbun R., Rosenthal N., Balada-Llasat J.M., et al. Epidemiology of Meningitis and Encephalitis in the United States, 2011–2014 [Epidemiologia meningitei și encefalitei în Statele Unite ale Americii, 2011-2014]. *Clin Infect Dis* 2017 Aug 1; 65(3): 359-363. doi: 10.1093/cid/cix319.
18. Holmes L. Jr., 2018: *Applied Biostatistical Principles and Concepts: Clinician’s Guide to Data Analysis and Interpretation* [Principii și concepte biostatistice aplicate: ghidul clinicianului pentru analiza și interpretarea datelor]. First edn. New York: Routledge, a Taylor & Francis Group 2018: 238-239.
19. Hussein K., Bitterman R., Shofty B., Paul M., Neuberger A. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review [Managementul meningitei postneurochirurgicale: o recenzie]. *Clin Microbiol Infect* 2017 Sep; 23(9): 621-628. doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.013.
20. Korinek A.M. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. The French Study Group of Neurosurgical Infections, the SEHP, and the C-CLIN Paris-Nord. Service Epidémiologie Hygiène et Prévention [Factorii de risc pentru infecțiile de plagă neurochirurgicale post-craniotomii: un studiu prospectiv multicentric a 2.944 de

- pacienți]. *Neurosurgery* 1997 Nov; 41(5): 1073-1079. doi: 10.1097/00006123-199711000-00010.
21. Korinek A.M., Baugnon T., Golmard J.L., van Effenterre R., Coriat P., Puybasset L. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis [Factorii de risc pentru meningita nosocomială postcraniotomie la adulți: rolul profilaxiei antibiotice]. *Neurosurgery* 2008 Feb; 62(Suppl 2): 532-539. doi: 10.1227/01.neu.0000316256.44349.b1.
 22. Kourbeti I.S., Jacobs A.V., Koslow M., Karabetsos D., Holzman R.S. Risk factors associated with postcraniotomy meningitis [Factorii de risc asociați cu meningita postcraniotomie]. *Neurosurgery* 2007 Feb; 60(2): 317-325; discussion 325-326. doi: 10.1227/01.NEU.0000249266.26322.25.
 23. Kourbeti I.S., Vakis A.F., Ziakas P., et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis [Infecțiile la pacienții ce au suferit craniotomii: factorii de risc asociați cu meningita postcraniotomie]. *J Neurosurg* 2015 May; 122(5): 1113-1119. doi: 10.3171/2014.8.JNS132557.
 24. Kurtaran B., Kuscu F., Ulu A., Inal A.S., Komur S., Kibar F., Cetinalp N.E., Ozsoy K.M., Arslan Y.K., Yilmaz D.M., Aksu H., Tasova Y. The Causes of Postoperative Meningitis: The Comparison of Gram-Negative and Gram-Positive Pathogens [Cauzele meningitei postoperatorii: compararea agenților patogeni gram-negativi și gram-pozitivi]. *Turk Neurosurg* 2018; 28(4): 589-596. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.20575-17.1.
 25. Li Z., Wu X., Yu J., Wu X., Du Z., Sun Y., Yuan Q., Hu J. Empirical Combination Antibiotic Therapy Improves the Outcome of Nosocomial Meningitis or Ventriculitis in Neuro-Critical Care Unit Patients [Combinății empirice ale terapiei antibiotice ce îmbunătățesc deznodământul meningitei sau ventriculitei nosocomiale la pacienții din terapiile intensive neurochirurgicale]. Larchmont, NY: *Surg Infect* 2016 Aug; 17(4): 465-472. doi: 10.1089/sur.2015.060.
 26. Lwin S., Low S.W., Choy D.K., Yeo T.T, Chou N. External ventricular drain infections: successful implementation of strategies to reduce infection rate [Infecțiile drenajelor ventriculare externe: implementarea cu succes a strategiilor pentru a reduce rata infectărilor]. *Singapore Med J* 2012 Apr; 53(4): 255-259. Disponibil la adresa: <http://smj.sma.org.sg/5304/5304a3.pdf>; 2021.
 27. McClelland S. 3rd, Hall W.A. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures [Infecțiile postoperatorii ale sistemului nervos central: incidența și factorii asociați în 2.111 proceduri neurochirurgicale]. *Clin Infect Dis* 2007 Jul; 45(1): 55-59. doi: 10.1086/518580.
 28. Microbiologie Clinique – Antibiotics abbreviations list [Lista de abrevieri antibiotice]. Disponibil la adresa: <https://microbiologie-clinique.com/antibiotic-family-abbreviation.html>; 2022.
 29. Nakao J.H., Jafri F.N., Shah K., Newman D.H. Jolt accentuation of headache and other clinical signs: poor predictors of meningitis in adults [Accentuarea cefeleei în plan orizontal și alte semne clinice: predictorii slabi ai meningitei la adulți]. *Am J Emerg Med* 2014 Jan; 32(1): 24-28. doi: 10.1016/j.ajem.2013.09.012.

30. Pintado V., Pazos R., Jiménez-Mejías M.E., Rodríguez-Guardado A., Díaz-Pollán B., Cabellos C., García-Lechuz J.M., Lora-Tamayo J., Domingo P., Muñoz E., Domingo D., González-Romo F., Lepe-Jiménez J.A., Rodríguez-Lucas C., Gil A., Pelegrín I., Chaves F., Pomar V., Ramos A., Alarcón T., Pérez-Cecilia E. Staphylococcus aureus meningitis in adults: A comparative cohort study of infections caused by meticillin-resistant and meticillin-susceptible strains [Meningita cu Staphylococcus aureus la adulți: un studiu comparativ de tip cohortă al infecțiilor provocate de tulpinile MRSA și MSSA]. *J Hosp Infect* 2019 May; 102(1): 108-115. doi: 10.1016/j.jhin.2018.11.008.
31. Ramakrishna J.M., Libertin C.R., Yang J.N., Diaz M.A., Nengue A.L., Patel R. 16S rRNA Gene PCR/Sequencing of Cerebrospinal Fluid in the Diagnosis of Post-operative Meningitis [Secvențierea/PCR a genei 16Sr ARN din fluidul cerebrospinal în diagnosticul meningitei postoperatorii]. *Access Microbiol* 2020 Feb 3; 2(2): acmi000100. doi: 10.1099/acmi.0.000100.
32. Reichert M.C., Medeiros E.A., Ferraz F.A. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors [Meningita asociată asistenței medicale la pacienții ce au suferit craniotomii: incidență, evoluție și factori de risc]. *Am J Infect Control* 2002 May; 30(3): 158-164. doi: 10.1067/mic.2002.119925.
33. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T., Jackson J.L., Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis [Fidelitatea diagnostică a lactatului din fluidul cerebrospinal pentru diferențierea meningitei bacteriene de cea aseptică]. *J Infect* 2011 Apr; 62(4): 255-262. doi: 10.1016/j.jinf.2011.02.010.
34. Schuetz P., Wirz Y., Sager R., Christ-Crain M., Stolz D., Tamm M., Bouadma L., Luyt C.E., Wolff M., Chastre J., Tubach F., Kristoffersen K.B., Burkhardt O., Welte T., Schroeder S., Nobre V., Wei L., Bhatnagar N., Bucher H.C., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review) [Procalcitonina pentru inițierea sau sistarea tratamentului antibiotic în infecțiile acute ale tractului respirator superior (Recenzie)]. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Oct 12; 10(10): CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub3.
35. Sneh-Arbib O., Shiferstein A., Dagan N., Fein S., Telem L., et al. Surgical site infections following craniotomy focusing on possible post-operative acquisition of infection: prospective cohort study [Infecțiile plăgii chirurgicale postcraniotomie accentuând posibila dezvoltare postoperatorie a acestora: un studiu prospectiv de tip cohortă]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013 Dec; 32(12): 1511–1516. doi: 10.1007/s10096-013-1904-y.
36. Streinu-Cercel A. & Aramă V. “Capitolul 1. Antibiotice” în Streinu-Cercel A., Aramă V., Calistru P.I.: *Boli infecțioase - curs pentru studenți și medici rezidenți (Volum 2)*. Edit.Universitară “Carol Davila”, București, 2021; 11-12.
37. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E., Zell E.R., Lynfield R., Hadler J.L., Harrison L.H., Farley M.M., Reingold A., Bennett N.M., Craig A.S., Schaffner W., Thomas A., Lewis M.M., Scallan E., Schuchat A. Bacterial meningitis in the United States, 1998 –2007 [Meningita bacteriană în Statele Unite ale Americii, 1998-2007]. *N Engl J Med* 2011 May; 364(21): 2016 –2025. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.

38. Tunkel A. R. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis [Ghidurile de practică pentru managementul meningitei bacteriene]. *Clin Infect Dis* 2004 Nov 1; 39(9): 1267–1284. doi: 10.1086/425368.
39. Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A., Byers K., Kaplan S.L. et al. Infectious diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis [Ghidurile de practică clinică ale Societății de Boli Infecțioase din America pentru meningita și ventriculita asociate asistenței medicale]. *Clin Infect Dis* 2017 Mar 15; 64(6): e34–e65. doi: 10.1093/cid/ciw861.
40. van de Beek D. et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data [Dexametazona adjuvantă în meningita bacteriană: o meta-analiză a parametrilor individuali ai pacienților]. *Lancet Neurol* 2010a Mar; 9(3): 254–263. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70023-5.
41. van de Beek D., Drake J. M., Tunkel A. R. Nosocomial bacterial meningitis [Meningita bacteriană nosocomială]. *N Engl J Med* 2010b Jan 4; 362(2): 146–154. doi: 10.1056/NEJMra0804573.
42. van de Beek D., Brouwer M. C., Thwaites G. E., Tunkel A. R. Advances in treatment of bacterial meningitis [Progrese în tratamentul meningitei bacteriene]. *Lancet* 2012a Nov 10; 380(9854): 1693–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61186-6.
43. van de Beek D. Progress and challenges in bacterial meningitis [Progrese și Provocări în meningita bacteriană]. *Lancet* 2012b Nov 10; 380(9854): 1623–1624. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61808-X.
44. van de Beek D. et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis [Ghidul ESCMID: diagnosticul și tratamentul meningitei bacteriene acute]. *Clin Microbiol Infect* 2016b May 2; 22(Suppl 3): S37–S62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
45. Vancea G. “Capitolul 23. Meningitele acute bacteriene” în Streinu-Cercel A., Aramă V., Calistru P.I.: *Boli infecțioase - curs pentru studenți și medici rezidenți (Volum 1)*. Editura Universitară “Carol Davila”, București, 2021; 232, 237-238, 241.
46. Waghdhare S., Kalantri A., Joshi R., Kalantri S. Accuracy of physical signs for detecting meningitis: a hospital-based diagnostic accuracy study [Fidelitatea semnelor clinice în detecția meningitei: un studiu pentru măsurarea acurateții dintr-un spital]. *Clin Neurol Neurosurg* 2010 Nov; 112(9): 752-757. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.06.003.
47. What is qSOFA? [Ce este qSOFA?] Disponibil la adresa: <http://qsofa.org/what.php>; 2021
48. Zheng G., Cao Y., Liu C., Qian L., Cai Y., Cui M., Sun H., Hong L., Yuan J., Zhang L., Zhang G. Phenotype, molecular characterisation and risk factors for postoperative meningitis caused by ESBL-producing-Enterobacteriaceae: a six-year multi-Centre comparative cohort study [Fenotipul, caracterizarea moleculară și factorii de risc pentru meningita postoperatorie cu Enterobacteriaceae producătoare de ESBL: un studiu comparativ multicentric pe șase ani de tip cohortă]. *BMC Infect Dis* 2021 Jan 19; 21(1): 85. doi: 10.1186/s12879-021-05784-7.

LISTA DE LUCRĂRI PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE

- 1) **Dorobăț V.D.**, Loghin I.I., Bahnă A.F., Secrieru O.M., Bugeac-Adămiță R.A., Eva L., Streinu-Cercel A. Etiologic spectrum of post-operative meningitis in neurosurgery [Spectrul etiologic al meningitei postoperatorii în neurochirurgie]. *Med. Surg. J. – Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași* 2022, 126(2): 176-180; *Medicine, General & Internal – ESCI**, 2021 JCI***: 0.07.*

Disponibil la adresa:

<https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2572/1820>; 2022

(Lucrare realizată din Capitolul 3 – DISTRIBUȚIA LOTULUI DE STUDIU ÎN RAPORT CU O SERIE DE PARAMETRI INVESTIGAȚI ȘI ANALIZA STATISTICĂ A ACELORA CARE SE DOVEDESC A FI FACTORI DE PROGNOSTIC SEMNIFICATIVI LA PACIENȚII CU MENINGITE POSTOPERATORII ÎN NEUROCHIRURGIE)

- 2) **Dorobăț V.D.**, Loghin I.I., Bahnă A.F., Secrieru O.M., Bugeac-Adămiță R.A., Dascălu C.G., Eva L., Streinu-Cercel A. Comorbidities in patients with post-operative meningitis in neurosurgery [Comorbidități ale pacienților cu meningite postoperatorii în neurochirurgie]. *Med. Surg. J. – Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iași* 2022, 126(3): 295-296; *Medicine, General & Internal – ESCI**, 2021 JCI***: 0.07.*

Disponibil la adresa:

<https://www.revmedchir.ro/index.php/revmedchir/article/view/2608/1836>; 2022

(Lucrare realizată din Capitolul 3 – DISTRIBUȚIA LOTULUI DE STUDIU ÎN RAPORT CU O SERIE DE PARAMETRI INVESTIGAȚI ȘI ANALIZA STATISTICĂ A ACELORA CARE SE DOVEDESC A FI FACTORI DE PROGNOSTIC SEMNIFICATIVI LA PACIENȚII CU MENINGITE POSTOPERATORII ÎN NEUROCHIRURGIE)

*ESCI – Emerging Sources Citation Index (Web of Science Category-Index)

**JCI – Journal Citation Indicator values (2022 june) from JCR (Journal Citation Reports)