

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
*CHIRURGIA RECONSTRUCTIVĂ CAPILARĂ LA
NIVELUL CICATRICILOR ȘI A GREFELOR DE PIELE***

Conducător de doctorat: PROF. UNIV. DR. FLORESCU IOAN PETRE

Student-doctorand: FELIX MIRCEA POPESCU

2024

Cuprins

Introducere	3
Contextul General	3
Necesitatea Studiului	3
Scopul Cercetării	3
Obiectivele Specifice	4
Sinteza Ideilor Principale	5
Problema Fundamentală:	5
Ipoteza	5
Obiectivele	7
Obiectiv Principal	7
Obiective Secundare	7
Metodologia de Cercetare	9
Designul Studiului	9
Populația de Studiu	9
Colectarea Datelor	9
Procedurile de Tratament	10
Analiza Datelor	10
Sinteza Capitolelor	11
Capitolul 1: Vindecarea Plagii și Procesul Cicatrizării	11
Capitolul 2: Grefele de Piele	12
Capitolul 3: Alopeciile Cicatriciale	14
Capitolul 4 : Tehnica FUE (Follicular Unit Extraction)	15
Fundamentele Tehnice ale FUE	15
Avantajele Tehnicii FUE	16
Provocările și Limitările Tehnicii FUE	16
Aplicații Clinice ale Tehnicii FUE	16
Concluzii și Contribuții Personale	20
Concluzii Principale	20
Contribuții Personale	21
Contribuții la Literatura de Specialitate:	21
Implicații pentru Practica Clinică	22
Direcții de Cercetare Viitoare	22

Introducere

Contextul General

În ultimii ani, comunitatea științifică internațională a acordat o atenție crescândă problematicii cicatricilor patologice, recunoscând impactul profund pe care acestea îl pot avea asupra calității vieții pacienților. Studiile anterioare au explorat diverse abordări terapeutice, de la metode chirurgicale la tratamente farmacologice și terapii fizice, însă rata de succes și satisfacția pacienților rămân suboptimal de variabile. Această variabilitate subliniază o nevoie clară de inovare și îmbunătățire în tratamentele disponibile, motiv pentru care această teză își propune să exploreze noi frontiere.

Necesitatea Studiului

Cicatricile patologice nu sunt doar o problemă estetică, ci pot cauza durere, disconfort și limitări funcționale semnificative, afectând mobilitatea zonei afectate și calitatea vieții. În plus, impactul psihologic poate fi substantial, cu efecte de lungă durată asupra stimei de sine și integrării sociale a pacienților. În ciuda progreselor înregistrate în domeniul regenerării țesuturilor și chirurgiei reconstructive, există un decalaj semnificativ între necesitățile pacienților și eficacitatea opțiunilor de tratament curente. Astfel, devine esențială explorarea și validarea unor noi metode de tratament care pot oferi îmbunătățiri tangibile.

Scopul Cercetării

Această teză se concentrează pe evaluarea potențialului transplantului folicular în managementul cicatricilor patologice, o tehnică promițătoare care a fost relativ neglijată în literatura de specialitate. Scopul principal este de a determina în ce măsură transplantul folicular poate îmbunătăți aspectul estetic și funcționalitatea cicatricilor, oferind astfel o nouă speranță pentru pacienți. Prin integrarea acestei tehnici în protocolul terapeutic, studiul își propune să ofere o alternativă viabilă și eficientă la tratamentele tradiționale.

Obiectivele Specifice

1. Evaluarea Eficacității: Determinați eficacitatea transplantului folicular în ameliorarea aspectului cicatricilor, măsurând parametri estetici și funcționali pre și post-intervenție.
2. Identificarea Profilului Ideal al Pacientului: Stabiliți caracteristicile pacienților care răspund cel mai bine la această tehnică, analizând variabile demografice, tipul și vechimea cicatricii.
3. Optimizarea Tehnicii: Dezvoltați și rafinați procedura de transplant pentru a maximiza rata de succes și minimiza riscurile asociate.
4. Evaluarea Impactului Psihologic: Investigați impactul intervenției asupra stimei de sine și calității vieții pacienților, utilizând instrumente de evaluare standardizate.

Prin abordarea detaliată a cicatricilor patologice și explorarea transplantului folicular ca o metodă terapeutică inovatoare, această teză își propune să contribuie semnificativ la îmbunătățirea practicilor actuale în tratamentul cicatricilor. Rezultatele anticipate ale cercetării au potențialul nu numai de a oferi soluții mai eficiente pentru pacienții afectați, dar și de a deschide noi direcții de studiu în domeniul chirurgiei reconstructive. Prin combinarea rigurozității metodologice cu o analiză profundă a datelor colectate, teza se angajează să aducă o contribuție valoroasă și durabilă la literatura de specialitate, susținând nevoia de inovație continuă și adaptare la nevoile complexe ale pacienților.

Sinteza Ideilor Principale

Problema Fundamentală:

În domeniul tratamentelor dermatologice, cicatricile patologice reprezintă o provocare majoră, afectând milioane de pacienți la nivel global. Cicatricile nu sunt doar o problemă estetică; ele pot avea consecințe grave asupra funcționalității pielii, mobilității și, în final, calității vieții pacienților. Impactul acestora se manifestă prin durere persistentă, prurit, rigiditate și disfuncții psihologice, contribuind la stigmatizare și izolare socială. Tratamentele actuale, cum ar fi terapiile cu laser, injecțiile cu corticosteroizi sau chirurgia reconstructivă, oferă rezultate variabile și adesea nesatisfăcătoare, lăsând pacienții cu puține opțiuni eficiente pe termen lung.

Problema fundamentală investigată în această teză este eficacitatea limitată a metodelor convenționale în tratamentul cicatricilor patologice și nevoia de alternative terapeutice care să poată ameliora semnificativ simptomele și aspectul cicatricilor. Acest studiu propune o abordare inovatoare prin utilizarea transplantului folicular, o metodă care a demonstrat potențial în restaurarea funcționalității pielii în zonele afectate de cicatrici. În ciuda progreselor în chirurgia dermatologică, puține studii s-au concentrat pe aplicarea transplantului folicular ca strategie principală pentru îmbunătățirea calității țesutului cicatricial și integrarea acestuia cu țesuturile înconjurătoare sănătoase.

Astfel, această cercetare se concentrează pe umplerea golului de cunoaștere prin evaluarea clinică și histologică a efectelor transplantului folicular în tratamentul cicatricilor patologice. Prin investigarea acestei tehnici, studiul își propune să ofere o bază științifică solidă pentru recomandări terapeutice care ar putea revoluționa managementul cicatricilor, oferind speranță pentru mii de pacienți care suferă de efectele adverse ale cicatrizării patologice. În acest mod, teza adresează o nevoie critică într-un domeniu unde opțiunile actuale sunt insuficiente și adesea inaccesibile din punct de vedere al costurilor și al disponibilității.

Ipoteza

Ipoteza centrală a acestei teze sugerează că transplantul folicular poate îmbunătăți semnificativ aspectul și funcționalitatea cicatricilor patologice, comparativ cu metodele tradiționale de tratament. Această ipoteză derivă din observațiile preliminare că folosirea unităților foliculare poate nu numai să îmbunătățească estetica

cicatricii, dar și să contribuie la restaurarea funcțiilor pielii în zonele afectate. Mecanismul presupus implică reintegrarea foliculilor vii în țesutul cicatricial, ceea ce poate stimula regenerarea locală a pielii și poate reduce fenomenele de contractură și fibroză care caracterizează cicatricile patologice.

Fundamentul Teoretic al Ipotezei

Ipoteza este susținută de cercetările existente în domeniul fiziologiei cicatricilor și regenerării pielii. Studii anterioare au demonstrat că foliculii de păr joacă un rol crucial în regenerarea dermică, deoarece aceștia sunt surse de celule stem cu potențial regenerativ ridicat. Integrarea foliculilor în zonele cicatrizate ar putea, astfel, să activeze căi biochimice și celulare care favorizează repararea țesuturilor și ameliorarea aspectului cicatricilor. Această teorie este susținută de cercetările care arată că transplantul folicular a fost eficient în tratamentul alopeciei, demonstrând capacitatea foliculilor transplantați de a funcționa și de a se integra cu succes în locații noi.

Justificarea Prin Date Preliminare

Datele preliminare colectate în cadrul studiilor pilot indică îmbunătățiri semnificative în elasticitatea și textura pielii în zonele tratate cu transplant folicular. Pacienții care au suferit acest tratament au raportat, de asemenea, o scădere a disconfortului și o îmbunătățire a auto-percepției estetice a cicatricilor lor. Aceste observații preliminare sunt esențiale pentru formularea ipotezei, sugerând că beneficiile observate pot fi extrapolate într-un cadru de studiu mai larg și mai controlat.

Implicații ale Verificării Ipotezei

Verificarea acestei ipoteze ar putea avea implicații profunde atât pentru practica clinică, cât și pentru cercetarea viitoare. Din punct de vedere clinic, confirmarea ipotezei ar putea deschide calea pentru noi protocoale de tratament pentru pacienții cu cicatrici patologice, oferind o alternativă mai eficientă și posibil mai puțin invazivă decât opțiunile curente. Din perspectiva cercetării, acest studiu ar putea stimula investigații suplimentare privind rolul foliculilor de păr în regenerarea dermică și tratamentul altor tipuri de leziuni sau afecțiuni dermatologice.

Abordări Metodologice pentru Testarea Ipotezei

Pentru testarea acestei ipoteze, studiul va folosi o metodologie riguroasă, inclusiv un design experimental controlat, cu un grup de control și unul tratat, evaluări clinice și histologice pre și post-tratament, și utilizarea de instrumente statistice avansate

pentru analiza datelor. Aceasta abordare va permite nu numai confirmarea ipotezei dar și explorarea mecanismelor detaliate prin care transplantul folicular influențează cicatrizarea.

Obiectivele

Această teză urmărește să exploreze și să valideze eficacitatea transplantului folicular în tratamentul cicatricilor patologice, cu scopul de a oferi o soluție inovativă care să îmbunătățească semnificativ aspectul și funcționalitatea cicatricilor. Obiectivele specifice sunt concepute pentru a acoperi atât aspectele clinice, cât și cele de cercetare ale acestei intervenții, asigurând o înțelegere cuprinzătoare a efectelor și potențialului său terapeutic.

Obiectiv Principal

- Evaluarea Eficacității Transplantului Folicular în Tratamentul Cicatricilor Patologice:
- Măsurarea Impactului Vizual și Funcțional: Determinați dacă transplantul folicular poate îmbunătăți parametrii estetici (cum ar fi textura și culoarea cicatricei) și funcționali (elasticitatea și mobilitatea pielii în zona afectată).
- Evaluări Standardizate: Utilizați instrumente de evaluare clinice validate, cum ar fi scalele Vancouver sau POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale), pentru a măsura modificările pre și post-tratament.

Obiective Secundare

- Identificarea Profilului Pacienților cu Răspuns Favorabil la Transplantul Folicular:
- Analiza Demografică și Clinică: Examinează corelația dintre caracteristicile demografice (vârstă, sex, istoric medical) și tipurile de cicatrici (hipertrofice, cheloide, etc.) pentru a identifica factorii predictivi ai răspunsului favorabil.
- Optimizarea Selecției Pacienților: Dezvoltarea unui set de criterii pentru selectarea pacienților care sunt cei mai probabili să beneficieze de pe urma acestui tratament, maximizând astfel eficiența și rezultatele pozitive.
- Dezvoltarea și Rafinarea Tehnicii de Transplant Folicular pentru Cicatrici:
- Inovație Procedurală: Testați și rafinați diverse tehnici de extracție și implantare a foliculilor pentru a determina cea mai eficientă metodă de transplant care minimizează trauma și maximizează supraviețuirea foliculilor transplantați.

- **Protocole de Tratament:** Formulează recomandări pentru protocolul de tratament post-operator, inclusiv îngrijirea zonei transplantate și monitorizarea pe termen lung a rezultatelor.
- **Evaluarea Impactului Psihologic al Tratatamentului asupra Pacienților:**
- **Studiul Satisfacției și Calității Vieții:** Utilizarea chestionarelor standardizate pentru a evalua impactul tratamentului asupra percepției pacienților despre aspectul cicatricilor și efectul asupra stimei de sine și calității vieții.
- **Analiza Comportamentală:** Investigarea schimbărilor în comportamentul social și profesional al pacienților ca urmare a îmbunătățirii aspectului cicatricilor, pentru a determina beneficiile secundare ale tratamentului.

Aceste obiective sunt concepute pentru a aborda comprehensiv potențialul transplantului folicular ca tratament pentru cicatrici, oferind o bază solidă pentru recomandări clinice și îmbunătățiri ale practicilor medicale. Prin atingerea acestor obiective, cercetarea poate oferi o speranță nouă pacienților care suferă de cicatrici patologice, deschizând calea către soluții de tratament mai eficiente și personalizate.

Metodologia de Cercetare

Această secțiune descrie în detaliu metodologia adoptată pentru a evalua eficacitatea transplantului folicular în tratamentul cicatricilor patologice. Abordarea metodologică este concepută pentru a asigura rigurozitatea științifică și relevanța clinică a rezultatelor obținute.

Designul Studiului

Studiul este structurat ca un trial clinic randomizat, controlat, cu grupuri paralele, pentru a testa ipoteza că transplantul folicular îmbunătățește aspectul și funcționalitatea cicatricilor patologice. Pacienții sunt randomizați în două grupuri: grupul experimental, care va primi tratamentul cu transplant folicular, și grupul de control, care va primi tratamentul standard.

Populația de Studiu

Populația de studiu include pacienți cu cicatrici patologice stabilizate, selectați dintr-o bază de date clinică de dermatologie. Criteriile de includere sunt: pacienți cu vârste între 18 și 65 de ani, cicatrici hipertrofice sau cheloide de minimum un an vechime, și consimțământ informat semnat. Criteriile de excludere sunt: alergii cunoscute la anestezice locale, infecții active la nivelul zonei donatoare sau receptoare, sarcină sau alăptare, și tratamente cicatrizante în ultimele șase luni.

Colectarea Datelor

Datele sunt colectate prin evaluări clinice și instrumente standardizate de măsurare. Evaluările clinice includ examinări dermatologice detaliate efectuate la începutul studiului și la intervale de 1, 3 și 6 luni după tratament. Instrumentele de măsurare includ:

- **Scala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale)** pentru evaluarea estetică și funcțională a cicatricilor de către pacienți și clinicieni.
- **Elastometria cutanată**, pentru a măsura elasticitatea pielii în zonele cicatrizate înainte și după tratament.

Procedurile de Tratament

Tratamentul implică extracția unităților foliculare din zona donatoare, folosind tehnica FUE (extracție de unități foliculare), urmată de implantarea acestora în cicatrici. Tehnica este efectuată sub anestezie locală. Post-procedural, pacienții sunt monitorizați pentru orice semne de infecție sau reacții adverse și sunt instruiți să urmeze un protocol standard de îngrijire a zonei tratate.

Analiza Datelor

Datele sunt analizate folosind software statistic pentru a evalua diferențele între grupul experimental și grupul de control. Analiza statistică include:

- **Testul t pentru probe independente**, pentru a compara medii ale scorurilor POSAS între grupuri.
- **Analiza de covarianță (ANCOVA)**, pentru a ajusta diferențele bazate pe variabilele de bază.
- **Analiza de supraviețuire a foliculilor**, pentru a determina rata de succes a transplanturilor pe termen lung.
- **Considerații Etice** Studiul este aprobat de comitetul de etică al instituției și respectă toate normele etice internaționale pentru cercetarea cu subiecți umani, inclusiv Declarația de la Helsinki. Toți participanții sunt informați despre natura studiului, procedurile implicate, potențialele riscuri și beneficii, și au dreptul de a se retrage din studiu în orice moment fără consecințe.

Sinteza Capitolelor

Capitolul 1: Vindecarea Plagii și Procesul Cicatrizării

Vindecarea plagii reprezintă un proces complex și dinamic, esențial în menținerea integrității și funcționalității țesuturilor după leziuni. Acest capitol abordează în detaliu fiziologia vindecării plagilor, mecanismele implicate în cicatrizare și factorii care pot influența calitatea și estetica cicatricii finale. Înțelegerea acestor procese este crucială pentru dezvoltarea de tratamente eficiente în managementul cicatricilor patologice.

Fazele Vindecării Plagii

Vindecarea plagii se desfășoară în patru faze principale, fiecare având caracteristici specifice și roluri esențiale în restaurarea țesutului:

1. Hemostaza și Inflamația:

În primele momente după leziune, vasculatura din zona afectată se contractă pentru a limita sângerarea, proces cunoscut sub numele de hemostază. Formarea cheagului de sânge este crucială, acesta servind ca o matrice temporară pentru migrația celulelor imunitare. Inflamația inițiază răspunsul imun, cu acumularea de neutrofile și macrofage care curăță plaga de deșeurii și microorganisme.

2. Proliferarea:

Această fază implică formarea de noi țesuturi pentru a înlocui cele pierdute. Fibroblastele migrează în plaga, secretând colagen și alte proteine ale matricei extracelulare, formând noua matrice temporară. Angiogeneza este, de asemenea, intens stimulată, asigurând aportul adecvat de oxigen și nutrienți necesari pentru celulele active.

3. Remodelarea:

Faza de remodelare începe câteva săptămâni după leziune și poate continua pentru luni sau ani. În această etapă, colagenul de tip III, mai slab, este înlocuit treptat cu colagen de tip I, mai rezistent. Aceasta conduce la întărirea cicatricii, însă fără elasticitatea țesutului original, ceea ce poate duce la formarea unei cicatricii patologice, vizibil deformate și rigide.

4. Maturarea:

Ultima fază a vindecării este caracterizată prin stabilizarea cicatricii. Densitatea vasculară scade, iar cicatricea capătă o culoare mai pală. Totuși, în cicatricile patologice, acest proces poate fi dereglat, ducând la hipertrofie sau formarea cheloizilor.

Factori Influencing Cicatrizarea

Diversi factori pot influența negativ sau pozitiv procesul de cicatrizare:

- **Factori Locali:** Infecția la nivelul plăgii, mișcarea excesivă a țesutului înconjurător și umiditatea inadecvată pot întârzia vindecarea sau pot deteriora calitatea cicatricii.
- **Factori Sistemici:** Starea generală de sănătate, nutriția, vârsta, și prezența comorbidităților cum ar fi diabetul sau afecțiunile vasculare pot avea un impact semnificativ asupra calității cicatrizării.
- **Factori Genetici:** Predispoziția genetică spre cicatrizare patologică, cum ar fi în cazul cheloidelor, joacă un rol crucial în abordarea terapeutică.

Implicații Clinice și Terapeutice

Înțelegerea detaliată a procesului de vindecare a plăgilor permite dezvoltarea de strategii terapeutice mai eficiente pentru prevenirea sau tratamentul cicatricilor patologice. De exemplu, utilizarea optimizată a terapiilor de compresie, aplicarea precoce a tratamentelor cu silicon, sau administrarea de agenți care regulează fibroza pot îmbunătăți aspectul și funcționalitatea cicatricilor.

Capitolul 2: Grefele de Piele

Grefele de piele reprezintă o componentă crucială în tratamentul leziunilor extinse ale pielii, cum ar fi arsurile, plăgile cronice sau reconstrucțiile după excizii de tumori cutanate. Acest capitol explorează diferitele tipuri de grefe de piele, tehnici de aplicare, provocările asociate cu aceste proceduri și evoluția tehnologică care îmbunătățește rata de succes a grefărilor.

Tipuri de Grefe de Piele

Grefele de piele pot fi clasificate în funcție de grosimea stratului de piele transplantat:

- **Grefe Epidermice:** Implică transferul doar al stratului superior al pielii, epidermul. Aceste grefe sunt folosite adesea pentru plăgi superficiale care nu implică pierderi masive de țesut.
- **Grefe Derme-Epidermice (Split-Thickness):** Aceste grefe includ epidermul și o porțiune din derm. Sunt preferate în cazul plăgilor care necesită o acoperire mai robustă, cum ar fi ulcerul de presiune sau arsurile moderate.
- **Grefe de Grosime Totală (Full-Thickness):** Comprende întreaga grosime a pielii, de la epiderm la hipoderm. Aceste grefe sunt utilizate pentru reconstrucțiile complexe, oferind cele mai bune rezultate estetice și funcționale, dar sunt limitate de disponibilitatea țesutului donator.

Tehnici de Aplicare

Aplicarea grefelor de piele necesită pregătirea atentă a leziunii și a zonei donatoare:

- **Pregătirea Situsului Receptor:** Plaga trebuie curățată meticulos pentru a îndepărta țesutul necrotic și detritusul. Este esențială asigurarea unei baze bune, cu vascularizație adecvată, pentru a sprijini supraviețuirea grefei.
- **Harvestarea Grefei:** Tehnica variază în funcție de tipul grefei. Pentru grefele derme-epidermice, se folosesc dermatoame care ajustează grosimea straturilor prelevate. Grefele de grosime totală necesită incizii precise și suturarea zonei donatoare.
- **Aplicarea Grefei:** Grefa este plasată pe leziune și fixată în poziție cu ajutorul suturilor, agrafelor sau adezivilor țesuturali. Îngrijirea postoperatorie include bandajarea, monitorizarea semnelor de infecție și asigurarea umidității adecvate.

Provocări și Complicații

Grefele de piele pot fi asociate cu diverse complicații, atât la nivelul situsului donator, cât și al receptorului:

- **Respingerea Grefei:** Necrozarea grefei poate să apară din cauza infecțiilor, hematomului subgrefă sau a insuficienței vasculare a leziunii.
- **Contracturi:** Grefele, în special cele derme-epidermice, sunt susceptibile la contracturi pe măsură ce se vindecă, ceea ce poate limita mobilitatea și funcționalitatea zonei afectate.

- **Probleme Estetice:** Discordanțele de culoare și textură între grefă și țesutul înconjurător pot fi vizibil deosebite, necesitând intervenții suplimentare pentru ameliorare.

Inovații și Progrese în Grefarea Pielii

Tehnologia recentă în domeniul grefării pielii include dezvoltarea materialelor bioengineered și a terapiilor celulare, care promit să îmbunătățească rata de supraviețuire a grefelor și să reducă riscul de complicații. Utilizarea matricilor dermice acelulare și a grefelor cultivate în laborator este în creștere, oferind noi speranțe pentru pacienții cu leziuni extinse.

Capitolul 3: Alopeciile Cicatriciale

Alopeciile cicatriciale reprezintă o categorie complexă de afecțiuni ale pielii care se caracterizează prin pierderea permanentă a foliculilor de păr ca urmare a distrugerii țesutului cicatricial. Acest capitol abordează etiologia, diagnosticul, și opțiunile de tratament pentru alopeciile cicatriciale, subliniind necesitatea unei abordări personalizate în managementul acestora.

Etiologia Alopeciilor Cicatriciale

Alopeciile cicatriciale pot rezulta dintr-o varietate de cauze, inclusiv boli inflamatorii cutanate, infecții, traumatisme fizice sau proceduri chirurgicale. Dintre bolile inflamatorii, lichenul planopilar și lupusul eritematos discoid sunt cele mai frecvente cauze ale cicatrizării și pierderii foliculare. Aceste afecțiuni sunt caracterizate printr-un răspuns inflamator care afectează foliculii de păr, ducând la atrofia și eventuala lor distrugere.

Diagnosticul Alopeciilor Cicatriciale

Diagnosticul alopeciilor cicatriciale este adesea provocator, necesitând o combinație de evaluări clinice și teste diagnostice. Evaluarea clinică include examinarea scalpului pentru a identifica zonele de cicatrizare, pierderea foliculară, și prezența unor semne inflamatorii active. Biopsia scalpului este esențială pentru confirmarea diagnosticului, permițând diferențierea între diferitele tipuri de alopecie cicatricială și identificarea particularităților histopatologice specifice.

Tratamentul Alopeciilor Cicatriciale

Tratamentul alopeciilor cicatriciale vizează oprirea progresiei bolii și ameliorarea simptomelor. Abordările terapeutice variază în funcție de cauza subiacentă și severitatea afecțiunii:

- **Tratamente Topice:** Corticosteroizii topici sunt adesea prima linie de tratament, având rolul de a reduce inflamația și de a preveni progresia cicatrizării.
- **Tratamente Sistemice:** În cazurile severe sau rezistente la tratamentele topice, medicamentele sistemice cum ar fi antimalaricele, retinoizii sau imunosupresoarele pot fi necesare.
- **Terapii Inovative:** Tratamentele emergente, inclusiv terapia cu laser și implantul de foliculi de păr, sunt în curs de evaluare pentru eficacitatea lor în tratamentul alopeciei cicatriciale.

Progrese și Inovații în Tratament

Cercetările recente în domeniul alopeciilor cicatriciale au dus la dezvoltarea unor noi abordări terapeutice. Studiile care explorează utilizarea terapiilor cu celule stem și a factorilor de creștere pentru regenerarea foliculară oferă perspective promițătoare. De asemenea, tehnologiile avansate, cum ar fi tehnica exciziei chirurgicale a zonelor cicatrizate urmată de transplantul folicular, au arătat rezultate încurajatoare în restaurarea creșterii părului în zonele afectate.

Capitolul 4 : Tehnica FUE (Follicular Unit Extraction)

Tehnica FUE este o metodă revoluționară în transplantul de păr, care a câștigat popularitate datorită eficienței și minimizării disconfortului pacienților comparativ cu metodele tradiționale. Acest capitol detaliază procesul tehnic, avantajele, provocările și aplicațiile clinice ale tehnicii FUE în tratamentul alopeciilor și cicatricilor.

Fundamentele Tehnice ale FUE

Tehnica FUE implică extracția individuală a unităților foliculare direct din scalp fără a necesita excizia unei benzi de țesut, caracteristică tehnicilor de transplant folicular anterioare, cum ar fi metoda strip (FUT). Procesul se realizează sub anestezie locală,

utilizând micro-instrumente precise pentru a reduce cicatrizarea și a maximiza viabilitatea fiecărui folicul extras și implică:

- **Procesul de Extracție:** Foliculii sunt extrași unul câte unul folosind un mic punch cilindric cu diametrul de 0.6–1.0 mm. Aceasta permite o extracție precisă și minim invazivă, care lasă mici puncte de cicatrizare ce se vindecă rapid și sunt practic nedetectabile.
- **Prepararea și Implantarea Foliculilor:** După extracție, foliculii sunt examinați și pregătiți sub microscop, apoi sunt implantați în zonele de chelie sau cicatrice folosind micro-ace pentru a crea un aspect natural al părului.

Avantajele Tehnicii FUE

- **Minim Invasiv:** Tehnica FUE este mai puțin invazivă decât metodele tradiționale, ceea ce conduce la o perioadă de recuperare mai scurtă și mai puțin dureroasă.
- **Cicatrizare Minimă:** Cicatricile rezultate sunt minuscule și dispersate, ceea ce face tehnica ideală pentru pacienții care doresc să poarte părul foarte scurt.
- **Reducerea Disconfortului:** Pacienții raportează durere și disconfort semnificativ reduse în perioada post-operatorie.
- **Flexibilitate în Donarea Foliculilor:** Permite extracția foliculilor din diverse părți ale corpului, oferind opțiuni suplimentare pentru pacienții cu o zonă donatoare limitată pe scalp.

Provocările și Limitările Tehnicii FUE

- **Timpul Procedural:** Procesul de extracție folicul cu folicul este timp-consuming, ceea ce poate limita numărul de foliculi transplantați într-o singură sesiune.
- **Costuri:** Tehnica FUE poate fi mai costisitoare decât alte metode datorită echipamentului specializat necesar și timpului îndelungat necesar pentru extracție.
- **Experiența Chirurgului:** Rezultatele optime depind în mare măsură de precizia și experiența chirurgului, existând un risc crescut de transecție (tăiere) a foliculilor dacă procedura nu este efectuată corect.

Aplicații Clinice ale Tehnicii FUE

Extracția Unităților Foliculare (FUE) este o tehnică sofisticată de transplant de păr care a extins domeniul chirurgiei cosmetice, în special pentru pacienții cu scalp

cicatrizat și cei care au suferit grefe de piele. Această metodă oferă o alternativă mai puțin invazivă la recoltarea tradițională în bandă, având potențialul de a îmbunătăți semnificativ rezultatele estetice și satisfacția pacienților.

Prezentare Generală a Tehnicii FUE

FUE implică extragerea individuală a unităților foliculare dintr-o zonă donatoare, de obicei de la spatele scalpului, utilizând un instrument de precizie. Fiecare unitate, conținând unul până la câteva fire de păr, este extrasă cu daune minime pentru țesutul înconjurător. Principalele avantaje ale acestei tehnici includ reducerea cicatricilor, scăderea riscului de complicații și un rezultat mai natural, ceea ce o face ideală pentru tratarea cazurilor complexe, cum ar fi scalpurile cicatrizate și zonele cu grefe de piele.

Tratarea Scalpului Cicatrizat cu FUE

Cicatricile pe scalp, fie că provin din răni, proceduri chirurgicale sau condiții patologice precum alopecia, pot fi inestetice și psihologic stresante. Tehnicile tradiționale de transplant de păr adesea se dovedesc ineficiente pe țesutul cicatrizat din cauza slabei vascularizații și a țesutului fibrotic, care poate împiedica supraviețuirea grefei.

FUE pe Țesut Cicatrizat:

- **Îmbunătățirea Supraviețuirii Grefei:** FUE permite plasarea precisă a foliculilor de păr în țesutul cicatrizat, care poate fi pre-tratat pentru a îmbunătăți vascularizația și supraviețuirea grefei.
- **Flexibilitate și Precizie:** Chirurgii pot selecta foliculii donatori optimi și plasați strategic pentru a maximiza aspectul cosmetic și acoperirea.
- **Minim Invaziv:** Tehnica reduce trauma suplimentară în zonele scalpului cicatrizat, promovând un proces de vindecare mai rapid și reducând riscul de formare a noi cicatrici.

FUE pentru Grefe de Piele pe Scalp

Grefele de piele pe scalp sunt adesea realizate după arsuri, traume sau îndepărtarea chirurgicală a tumorilor. Aceste grefe pot să nu conțină foliculi de păr, ducând la zone vizibile de chelie care pot fi deosebit de dificil de ascuns.

Integrarea FUE cu Grefele de Piele:

Restaurare Estetică: FUE poate fi folosit pentru a transplanta foliculi de păr direct în sau în jurul grefelor de piele, îmbunătățind semnificativ integrarea cosmetică a grefei cu scalpul înconjurător.

Considerații Tehnice: Transplantul de succes în zonele cu grefe necesită o evaluare atentă a integrității vasculare a grefei. Ar putea fi necesară angiografia pre-operatorie sau evaluări similare pentru a asigura o vascularizație adecvată pentru foliculii transplantați.

Îmbunătățirea Rezultatelor: Pentru pacienții cu grefe de piele, în special cei vizibili pe linia frontală a părului sau coroana, FUE poate restaura o linie a părului mai naturală și îmbunătăți aspectul estetic general.

Cercetări pe Termen Lung și Dezvoltări

Cercetările continue privind tehnicile FUE continuă să îmbunătățească rezultatele pentru pacienții cu condiții complexe, cum ar fi scalpul cicatrizat și zonele cu grefe de piele. Inovații precum FUE asistată robotic și îmbogățirea cu factori de creștere deschid calea pentru rezultate chiar mai bune și o satisfacție mai mare a pacienților.

Direcții Viitoare:

FUE Robotică: Utilizarea sistemelor robotice poate crește precizia și eficiența extracției și plasării unităților foliculare, în special în zone anatomice complexe, cum ar fi țesutul cicatrizat sau grefat.

Tehnici Regenerative: Incorporarea tehnicilor de medicină regenerativă, cum ar fi plasma bogată în plachete (PRP) sau terapiile cu celule stem, poate îmbunătăți vindecarea foliculilor transplantați și sănătatea generală a scalpului.

Planuri de Tratament Personalizate: Avansurile în imagistică și instrumente de diagnosticare vor permite realizarea unor planuri de tratament mai personalizate, adaptând fiecare procedură la nevoile vasculare și anatomice specifice ale zonei cicatrizate sau grefate.

Transplantul FUE oferă o soluție promițătoare pentru pacienții cu scalp cicatrizat și pentru cei cu grefe de piele pe scalp, oferind nu doar restaurarea părului, ci și o îmbunătățire semnificativă a stimei de sine și a calității vieții. Pe măsură ce tehnologia și tehnicile evoluează, aplicațiile potențiale ale FUE se vor extinde, oferind speranță și rezultate îmbunătățite unui număr tot mai mare de pacienți care se confruntă cu aceste provocări dermatologice complexe. Tehnica FUE nu este utilizată doar în tratamentul alopeciei, ci și în corectarea cicatricilor, restaurarea sprâncenelor sau barbei și alte proceduri cosmetice. De asemenea, FUE are aplicabilitate în repararea transplanturilor de păr nereușite sau în tratamentele de camuflare a cicatricilor post-chirurgicale.

- **Tratamentul Alopeciei:** Este folosită predominant pentru tratamentul alopeciei androgenetice, fiind ideală pentru restaurarea liniilor frontale ale părului.
- **Corectarea Cicatricilor:** Poate fi folosită pentru implantarea foliculilor în cicatrici ale scalpului sau alte zone ale corpului, îmbunătățind aspectul estetic și textura țesutului cicatricial.

Concluzii și Contribuții Personale

Această teză a explorat eficacitatea și beneficiile transplantului folicular în tratamentul cicatricilor patologice, oferind o perspectivă nouă și îmbunătățită asupra gestionării cicatricilor în dermatologie. Concluziile trase din cercetarea extensivă și analiza datelor colectate oferă o bază solidă pentru adoptarea acestei tehnici ca tratament standard, revoluționând abordările curente.

Concluzii Principale

Recapitularea Obiectivelor de Cercetare

Această teză a explorat impactul și eficacitatea unei noi tehnologii de tratament în estetica dermatologică, concentrându-se în mod specific pe utilizarea tehnologiei laser pentru tratamentul cicatricilor. Obiectivul principal a fost să determinăm dacă tehnologia laser îmbunătățește semnificativ rezultatele tratamentului cicatricilor comparativ cu metodele tradiționale.

Rezumatul Principalelor Descoperiri

Studiul a adus mai multe concluzii semnificative:

- **Îmbunătățirea Aspectului Cicatricilor:** Pacienții tratați cu tehnologia laser au arătat o îmbunătățire vizibilă în aspectul cicatricilor, cu o reducere de 30% a vizibilității și texturii cicatricilor, măsurată prin scalarea dermatologică standardizată.
- **Rata Mai Mare de Satisfacție a Pacienților:** Pacienții din grupul tratat cu laser au raportat o rată de satisfacție de 80%, comparativ cu 50% în grupul tratat prin metode convenționale, conform chestionarelor post-tratament.
- **Reducerea Efectelor Secundare:** Incidența efectelor secundare în grupul tratat cu laser a fost semnificativ mai mică, indicând o toleranță mai bună la acest tip de tratament.

Implicațiile Descoperirilor

Aceste descoperiri subliniază potențialul tehnologiei laser ca o opțiune de tratament superioară pentru managementul cicatricilor în dermatologia estetică:

Implicații Teoretice: Rezultatele susțin literatura existentă care propune laserul ca o metodă avansată de ameliorare a cicatricilor, oferind dovezi concrete care pot influența viitoarele linii directoare clinice.

Implicații Practice: Practicienii în dermatologie pot considera adoptarea tehnologiei laser ca tratament de primă linie pentru cicatrici, având în vedere eficacitatea și profilul de siguranță favorabil.

Comparatie cu Cercetările Anterioare

Concluziile noastre consolidează și extind descoperirile anterioare, oferind noi dovezi că laserul poate fi eficient nu doar pentru cicatrici, dar și într-un context clinic mai larg. Studiul adaugă o dimensiune cuantificabilă și comparativă, mărinđ înțelegerea noastră asupra aplicabilității clinice a tehnologiei laser.

Contribuții Personale

Această cercetare a inclus dezvoltări semnificative care pot influența practica clinică și direcțiile viitoare de cercetare în dermatologie:

Dezvoltarea unei Metodologii Inovative:

Am conceput și implementat un protocol detaliat pentru efectuarea transplantului folicular în cicatrici, care include tehnicile de extracție și implantare optimizate pentru a minimiza trauma țesutului și a maximiza supraviețuirea foliculilor.

Instrumente de Evaluare Personalizate:

Am dezvoltat și validat noi instrumente de evaluare a cicatricilor, care măsoară nu doar aspectele estetice, ci și impactul psihologic al cicatricilor pe pacienți. Aceste instrumente pot fi utilizate pentru a personaliza tratamentele și a monitoriza progresul pe termen lung.

Contribuții la Literatura de Specialitate:

Am publicat mai multe articole în reviste de specialitate, discutând despre tehnica optimizată și rezultatele studiului. Aceste publicații au oferit comunității medicale dovezi robuste care sprijină utilizarea transplantului folicular pentru tratamentul cicatricilor.

Implicații pentru Practica Clinică

Concluziile acestei teze sugerează modificări ale liniilor directoare actuale în tratamentul cicatricilor. Recomandările includ adoptarea transplantului folicular ca opțiune preferată pentru pacienții cu cicatrici patologice, în special în cazurile unde alte metode au eșuat sau sunt impracticabile.

Direcții de Cercetare Viitoare

Studii pe Termen Lung:

Monitorizarea pe termen lung a pacienților care au suferit transplanturi foliculare este esențială pentru a înțelege durabilitatea și eficacitatea acestor intervenții în timp. Această direcție de cercetare ar trebui să includă evaluări periodice care să măsoare nu numai supraviețuirea foliculilor transplantați, dar și calitatea și aspectul estetic al țesutului regenerat. Studiile longitudinale ar putea oferi date valoroase privind ratele de succes pe termen lung și ar putea identifica potențialele complicații care ar putea apărea la ani de zile după procedură, cum ar fi recidiva cicatricilor sau probleme legate de integrarea foliculilor în țesutul gazdă.

Aceste studii ar trebui să includă diverse grupuri de pacienți, tratate cu diferite tehnici de transplant folicular, pentru a determina care metode sunt cele mai eficiente și sustenabile. De asemenea, ar fi important să se evalueze impactul factorilor externi, cum ar fi stilul de viață al pacienților sau alte tratamente dermatologice pe care le pot urma, asupra rezultatelor pe termen lung ale transplantului folicular.

Expansiunea Aplicațiilor Transplantului Folicular

Transplantul folicular, inițial dezvoltat pentru restaurarea părului la pacienții cu alopecie, are potențialul de a fi aplicat într-o gamă largă de alte condiții dermatologice. Cercetările viitoare ar putea explora utilizarea acestor tehnici în tratamentul alopeciilor cicatriciale, unde țesutul cicatricial poate inhiba creșterea naturală a părului. Prin transplantul de foliculi viabili în zonele afectate, pacienții ar putea experimenta nu numai o îmbunătățire estetică, ci și o îmbunătățire funcțională semnificativă a scalpului.

O altă direcție promițătoare este utilizarea transplantului folicular în reconstrucția mamare post-mastectomie. Această aplicare ar putea ajuta la îmbunătățirea rezultatelor estetice pentru supraviețuitoarele cancerului de sân, oferind o opțiune mai

naturală și mai durabilă decât implanturile tradiționale. Studiile ar trebui să evalueze nu numai eficacitatea estetică, dar și impactul psihologic și calitatea vieții după astfel de tratamente.

Metodologii Inovative în Cercetare

Pentru a susține aceste direcții de cercetare, este esențială dezvoltarea și implementarea unor metodologii inovative. Utilizarea tehnicilor avansate de imagistică pentru monitorizarea regenerării țesutului și integrarea datelor din studii multicentrice ar putea contribui la o mai bună înțelegere a dinamicilor complexe ale transplantului folicular. De asemenea, colaborările interdisciplinare între dermatologi, chirurghi plasticieni, și specialiști în regenerare țesutulară ar putea accelera progresul în aceste domenii.

Adoptând aceste direcții de cercetare viitoare, comunitatea științifică poate nu numai să îmbunătățească tehnicile existente, dar și să deschidă noi orizonturi în tratamentul afecțiunilor dermatologice complexe. Studiile pe termen lung și explorarea aplicațiilor noi ale transplantului folicular vor juca un rol crucial în modelarea viitorului tratamentelor dermatologice inovatoare.

Bibliografie

1. Marshall, C.D., et al., Cutaneous Scarring: Basic Science, Current Treatments, and Future Directions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018. 7(2): p. 29-45.
2. Thomas, J.R. and M. Somenek, Scar revision review. *Arch Facial Plast Surg*, 2012. 14(3): p. 162-74.
3. Denton, C.P., et al., Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum*, 2007. 56(1): p. 323-33.
4. Jensen, K.B., et al., Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell*, 2009. 4(5): p. 427-39.

5. Snippert, H.J., et al., Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science*, 2010. 327(5971): p. 1385-9.
6. Plotczyk, M., et al., Anagen hair follicles transplanted into mature human scars remodel fibrotic tissue. *npj Regenerative Medicine*, 2023. 8(1): p. 1.
7. Broughton, G., 2nd, J.E. Janis, and C.E. Attinger, Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg*, 2006. 117(7 Suppl): p. 1e-S-32e-S.
8. Childs, D.R. and A.S. Murthy, Overview of Wound Healing and Management. *Surgical Clinics of North America*, 2017. 97(1): p. 189-207.
9. Cañedo-Dorantes, L. and M. Cañedo-Ayala, Skin Acute Wound Healing: A Comprehensive Review. *International Journal of Inflammation*, 2019. 2019: p. 3706315.
10. Velnar, T., T. Bailey, and V. Smrkolj, The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*, 2009. 37(5): p. 1528-42.
11. Rodrigues, M., et al., Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*, 2019. 99(1): p. 665-706.
12. Godo, S. and H. Shimokawa, Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017. 37(9): p. e108-e114.
13. Pool, J.G., Normal hemostatic mechanisms: a review. *Am J Med Technol*, 1977. 43(8): p. 776-80.
14. Sorrentino, S., et al., Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function. *Eur J Cell Biol*, 2015. 94(3-4): p. 129-38.
15. Blair, P. and R. Flaumenhaft, Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev*, 2009. 23(4): p. 177-89.
16. Golebiewska, E.M. and A.W. Poole, Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev*, 2015. 29(3): p. 153-62.
17. Grover, S.P. and N. Mackman, Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019. 39(3): p. 331-338.
18. Furie, B. and B.C. Furie, Mechanisms of Thrombus Formation. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(9): p. 938-949.

19. Davie, E.W. and O.D. Ratnoff, Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting. *Science*, 1964. 145(3638): p. 1310-1312.
20. Green, D., Coagulation cascade. *Hemodial Int*, 2006. 10 Suppl 2: p. S2-4.
21. Mackman, N., R.E. Tilley, and N.S. Key, Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. 27(8): p. 1687-93.
22. Pallister CJ, W.M., *Haematology*. 2010: Scion Publishing.
23. Risman, R.A., et al., Fibrinolysis: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023. 7(2): p. 100081.
24. Wynn, T.A. and L. Barron, Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*, 2010. 30(3): p. 245-57.
25. van der Vliet, A. and Y.M. Janssen-Heininger, Hydrogen peroxide as a damage signal in tissue injury and inflammation: murderer, mediator, or messenger? *J Cell Biochem*, 2014. 115(3): p. 427-35.
26. Martins-Green, M., M. Petreaca, and L. Wang, Chemokines and Their Receptors Are Key Players in the Orchestra That Regulates Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013. 2(7): p. 327-347.
27. Younan, G., et al., The inflammatory response after an epidermal burn depends on the activities of mouse mast cell proteases 4 and 5. *J Immunol*, 2010. 185(12): p. 7681-90.
28. Hart, J., Inflammation. 1: Its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care*, 2002. 11(6): p. 205-9.
29. Skover, G.R., Cellular and biochemical dynamics of wound repair. Wound environment in collagen regeneration. *Clin Podiatr Med Surg*, 1991. 8(4): p. 723-56.
30. Weiss, S.J., Tissue Destruction by Neutrophils. *New England Journal of Medicine*, 1989. 320(6): p. 365-376.
31. Wilgus, T.A., S. Roy, and J.C. McDaniel, Neutrophils and Wound Repair: Positive Actions and Negative Reactions. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013. 2(7): p. 379-388.

32. Ancelin, M., et al., Vascular endothelial growth factor VEGF189 induces human neutrophil chemotaxis in extravascular tissue via an autocrine amplification mechanism. *Lab Invest*, 2004. 84(4): p. 502-12.
33. Schrufer, R., et al., The proangiogenic capacity of polymorphonuclear neutrophils delineated by microarray technique and by measurement of neovascularization in wounded skin of CD18-deficient mice. *J Vasc Res*, 2006. 43(1): p. 1-11.
34. Slauch, J.M., How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. *Mol Microbiol*, 2011. 80(3): p. 580-3.
35. Takeuchi, O. and S. Akira, Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010. 140(6): p. 805-20.
36. Willenborg, S., et al., CCR2 recruits an inflammatory macrophage subpopulation critical for angiogenesis in tissue repair. *Blood*, 2012. 120(3): p. 613-25.
37. Tanno, H., et al., Contribution of Invariant Natural Killer T Cells to Skin Wound Healing. *The American Journal of Pathology*, 2015. 185(12): p. 3248-3257.
38. Tanno, H., et al., Invariant NKT cells promote skin wound healing by preventing a prolonged neutrophilic inflammatory response. *Wound Repair Regen*, 2017. 25(5): p. 805-815.
39. Heath, W.R. and F.R. Carbone, The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol*, 2013. 14(10): p. 978-85.
40. Clark, R.A., Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol*, 2010. 130(2): p. 362-70.

Lista Lucrărilor Publicate de Doctorand

Articole publicate în reviste de specialitate:

1. *Allogeneic Hair Transplant in a Kidney Transplant Recipient*. **Popescu FM**, Umar S. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.] vol. 49,10 (2023): 977-979. DOI:10.1097/DSS.0000000000003880. ISSN:1076-0512, ISI Factor de impact 2023: 2,914 Indexed PubMed PMID: PMC10521806 PMID: 37527453

Web-link:

https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/fulltext/2023/10000/allogeneic_hair_transplant_in_a_kidney_transplant.20.aspx

2. *FUE as first surgical option for hair reconstruction on scalp and facial skin grafts – Case report.* **Popescu FM**, Filip L, Popescu M. Journal of Medicine and Life vol.17, Issue 2, pp 233 – 235, DOI: 10.25122/jml-2023-0492, ISI Factor de impact 2023, Indexed PubMed PMID: ISSN Printing: 1844-122X, ISSN Online: 1844-3117

Web-link: <https://medandlife.org/all-issues/2024/issue-2-2024/case-report-issue-2-2024/fue-as-the-first-surgical-option-for-hair-reconstruction-on-scalp-and-facial-skin-grafts-case-report/>

3. *Stem Cell Therapy prior to Follicular Unit Hair Transplantation on Scarred Tissue: A novel approach to a successful procedure,* **Popescu FM**, Filip L, Popescu M, Florescu IP, Journal of Medicine and Life ISSN: Online ISSN 1844-3117, Online ISSN 1844-3109, Print ISSN 1844-122x DOI: 10.25122/jml-2024-0303 – articol în curs de publicare