

1-096

L. S. E. TIRGŢU-MUREŞ  
BIBLIOTECA

# REVISTA MEDICALĂ



OST 12.11.1978  
9.11.1978

**1**

---

1978

# REVISTA MEDICALA

PUBLIKAȚIE

A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN TG.-MUREȘ  
ȘI A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE,  
FILIALA MUREȘ

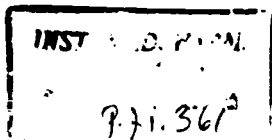
Redacția: Țirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

Anul XXIV (1978)

Nr. 1

IANUARIE—IUNIE

## S U M A R



- Facultatea de farmacie din Țirgu-Mureș la a 30-a aniversară de la înființare 3
- T. Goina, Șt. Hobai, Eugenia Goina, Maria Olariu: Electrode membrană ion-selectiv pentru calciu . . . . . 6
- G. Rácz, G. Tibori, C. Csedő, Ilona Kiss: Compoziția uleiului volatil de Angelica archangelica L. . . . . 10
- V. Bota, I. Máthé, L. Roșca: Studiu asupra hidroxiacizilor din unele băuturi nealcoolice . . . . . 12
- L. Ádám, Eva Szánthó, Iulia Geréd, Zamfira Csath-Stinzel, M. Giurgiu, Iudita Bernád, L. Domokos: Studiul obținerii și al stabilității unei pulberi suspendabile cu ampicilină pentru uz pediatric . . . . . 17
- Adriana Popovici, Maria Rogoșcă, Z. Pap, I. Papp, Aurora Schiopu: Testarea clinică a unor siropuri polivitaminat . . . . . 21
- Agneta Blazsek-Bodó, Ilona Kiss, Iudita Bernád: Dozarea penicilinelor prin complexare cu ion de mercur . . . . . 24
- Zamfira Csath-Stinzel, B. Tókes, Gabriela Suciu, V. Filep: Corelații între valoarea HLB și parametrii fizico-chimici ai componentilor emulsiilor. II. Corelații HLB — activitatea superficială a tensidelor — structura stratului interfacial . . . . . 27
- Eva Balogh, Maria K. Ajtay, Iozefa Szöcs: Contribuții la identificarea și separarea Nitrazepamului și a metabolizilor săi din urină . . . . . 32
- Z. Barbu, Maria Alexa, F. Jozefovics: Dinamica rezistenței înainte de tratament a micobacteriilor în cazuri de tuberculoză primară la copii . . . . . 35
- Gh. Arsenescu, M. Sabău, Gh. Badiu, Ligia Ursace, B. Domjanschitz, I. Văduva, M. Cherciu, D. Petroniu, Gh. Meclea: Cercetări privind acțiunea virstei asupra ECG. ortogonale (ECG. ort.) și analiza multivariată a ECG. ortogonale în hipertensiune . . . . . 39
- A. Cojocaru, Magdalena László, Gy. Főrika, Ana Iazigian, Zenaida Cojocaru: Efectul unor derivați de hidrazină asupra reacției fagocitare in vitro . . . . . 43
- C. Dudea, S. Cotoi, A. Bratu, C. Georgescu, Maria Repolszki, E. Carașca: Tehnici electrocardiografice moderne în practica medicală . . . . . 46
- C. Boga, I. Mártha: Condiția și rezultate în chirurgia fistulelor vezico-vaginale apărute după histerectomie totale . . . . . 48
- L. Bukaresti, Maria Făgărășan, Gabriela Sikó, Ileana Nagy, A. Kovács, Susana Almási: Studiul activității L-glutamină: D-fructoză-6-fosfat aminotransferazei hepatice și al incorporării în seromucoid a <sup>75</sup>Se-selenometioninei în intoxicația acută a ficatului și în inflamația experimentală . . . . . 51

Gh. Badiu: Studiul barierei hematoencefalice în epilepsia experimentală reflexă audiogenă . . . . .	56
B. Așgian, O. Corfariu: Mutism akinetic fără akinezie. Studiu multidimensional al unui caz clinic . . . . .	59
Gh. Grecu, I. Muntean, Cs. Csiky: Unele particularități ale asistenței psihiatrice moderne . . . . .	64
I. Ieremia, Venera Mocanu-Bardac: Contribuții la enunțarea unor imperative biomecanice legate de conceperea și executarea croșetelor . . . . .	67
C. Rusnac, Valeria Smillar, Zsuzsa Lengyel: Modificări electroencefalografice la copii cu diabet zaharat . . . . .	70
M. Sabău, Gh. Fôrîka, G. Szóts: Electrocardiograma ortogonală și vectorcardiograma în stenoza mitrală . . . . .	74
Z. Rákosfalvy, L. Birek, Éva Kótay-Lakatos: Endoheparinizare la vîrstnici prin agenți fizicali . . . . .	81
C. Drașoveanu, V. Mulfay, I. Togănel, Gh. Gündisch: Contribuții la necesitatea abordării ariilor ganglionare în chirurgia neoplasmului laringian . . . . .	84
Stela Roșca, Gh. Roșca: Cercetări cariologice la două familii cu malformații ale cavității bucale . . . . .	87
T. Márkus, Cs. Hadnagy: Terhesek és gyermekágyasok sideropeniás dysphagiája (Disfagie sideropenică la gravide și parturiente) . . . . .	91



## FACULTATEA DE FARMACIE DIN TIRGU-MUREȘ LA A 30-A ANIVERSARE DE LA ÎNFIINȚARE

Facultatea de farmacie din Tirgu-Mureș a fost înființată în anul 1948 în cadrul Institutului de medicină și farmacie. În cele trei decenii de existență, la această facultate au obținut diploma de licență în farmacie aproape 1000 de absolvenți. În cadrul învățămîntului postuniversitar sute de farmaciști din diferite județe ale țării și-au perfecționat pregătirea. Doctoratul este organizat la trei specialități: chimie anorganică, farmacognozie și istoria farmaciei; în ultimii zece ani, 12 farmaciști au obținut aici titlul științific de doctor.

Cursurile se țin paralel în limba română și în limba maghiară. Atribuțiile instructiv-educative sînt asigurate de 48 de cadre didactice proprii. La majoritatea absolută a materiilor de învățămînt există cursuri multiplicat și îndrumătoare de lucrări practice, membrii corpului didactic au participat în calitate de autori sau coautori la publicarea unei serii de manuale universitare și monografii.

În activitatea de cercetare științifică sînt reprezentate toate domeniile științelor farmaceutice, începînd cu evaluarea resurselor de materii prime indigene de interes farmaceutic pînă la realizarea de preparate noi. Astfel s-a efectuat analiza a sute de ape minerale de la izvoare din Munții Rodnei pînă la cele din Carpații de Curbură; s-au elaborat și metode noi pentru analiza unor oligoelemente. De asemenea s-a determinat radioactivitatea apelor minerale, a unor nămoluri, mofete și produse alimentare. În anii din urmă s-au efectuat analize instrumentale polarografice, spectroscopice, cromatografice, s-au elaborat metode de dozare prin aplicarea electrozilor membrană ion-selectivi. Prin efectuarea investigațiilor instrumentale s-au urmărit interacțiunile dintre diferite substanțe medicamentoase, precum și dintre acestea și substanțele auxiliare folosite în tehnica farmaceutică; s-au efectuat analize toxicologice referitoare la pesticide. Prin formarea de complecși între substanțe naturale polifenolice respectiv poliuronide și cationi metalici s-au realizat noi produși de semisinteză. Prin sinteza unor substanțe din grupa sidnonelor s-a ajuns la agenți citostatici. În cercetarea biochimică s-au elucidat aspecte legate de influența unor substanțe medicamentoase asupra respirației tisulare, iar în anii din urmă s-a stabilit o serie de factori care influențează procesele enzimactice.

Cercetările din domeniul chimiei farmaceutice au fost inițiate la facultatea noastră de profesorul dr. Mártonfi Ladislau (1903—1973), autorul unor metode noi de dozare a sulfului și al unor cercetări microcrista-

loscopice aplicate la alcaloizi și la diferite clase de substanțe medicamentoase.

În domeniul valorificării plantelor medicinale cercetările s-au axat pe evaluarea resurselor din flora spontană a județelor Bistrița-Năsăud, Brașov, Covasna, Harghita și Mureș. S-au efectuat cercetări histologice, fitochimice și farmacodinamice la un număr însemnat de plante folosite în medicina populară românească, introducându-se în terapeutică noi materii prime cu acțiune antibiotică, antihelmintică, hipotensivă, sedativă, saluretică, colagog-coleretică, de prevenire a ulcerului gastric etc. Tradițiile în acest domeniu au fost create de profesorul dr. Kopp Elemér (1890—1964), numele căruia este citat și azi în literatura mondială de specialitate ca primul autor care a abordat studiul unor plante aromatice și care a creat noi soiuri de mac alcaloidic. El a înființat grădina de plante medicinale și aromatice care, alături de Grădina botanică a institutului, asigură condiții optime nu numai învățămîntului farmaceutic, ci și cercetării farmaco-botanice, farmacognostice și fitoterapeutice. Rezultate ale acestor cercetări sînt concretizate în cele 5 ediții ale unui tratat de plante medicinale și aromatice cit și în catalogul de semințe editat anual.

Colectivul de tehnică farmaceutică condus timp de 22 ani de conferențiarul Hankó Zoltán (1910—1978) a abordat o serie de aspecte fizico-chimice legate de diferite forme farmaceutice și a realizat preparate noi, fiind unul din primele care a înțeles să răspundă la solicitări ale diferitelor clinici prin prepararea de medicamente. Elaborarea unei monografii consacrate unguentelor farmaceutice, cercetări în domeniul emulsiilor farmaceutice cit și un număr mare de lucrări de diplomă consacrate altor forme farmaceutice creează premisele elaborării continue de noi produse farmaceutice.

Facultatea de farmacie a elaborat un număr însemnat de monografii pentru trei ediții succesive ale Farmacopeei Române (1956, 1965 și 1976). Cadrele noastre didactice au participat cu un număr din ce în ce mai mare de lucrări la congresele naționale de farmacie ținute la București (în anul 1958 cu 9 lucrări, în 1963 cu 20, în 1968 cu 24, în 1973 cu 30 de comunicări). Recent, la Primul simpozion al medicamentului original românesc (București, 19—20 ianuarie 1978) precum și la simpozionul cu tema „Orientări noi în valorificarea plantelor medicinale și aromatice” (Băile Tușnad, 2—3 iunie 1978) s-au prezentat o serie de realizări ale acestei facultăți. Dintre manifestările științifice proprii se relevă consfătuirile pe țară organizate sub egida Societății de farmacie U.S.S.M. (Tirgu-Mureș 1956, 1959, 1971 și 1977), precum și prima consfătuire republicană de plante medicinale și aromatice (Tirgu-Mureș, 1970).

Cadrele didactice ale facultății au efectuat stagii de specializare sau de documentare și au participat la congrese internaționale în Belgia, Bulgaria, Cehoslovacia, Franța, Republica Federală Germania, Grecia, Polonia, Statele Unite ale Americii, Turcia, Ungaria, Uniunea Republicilor Socialiste Sovietice.

Majoritatea lucrărilor științifice elaborate la facultate au fost publicate în Revista medicală începînd cu anul primei apariții (1955) fiind vorba, în total, de peste 300 de articole. Prezența cu lucrări a fost asi-

gurată și în revistele Farmacia și Practica farmaceutică, Revue Roumaine de Biologie, Studii și cercetări de biologie, Revue Roumaine de Chimie, Studii și cercetări de chimie, Studii și cercetări de biochimie, Studia Universitatis „Babeș-Bolyai“, Comunicări de botanică, Note botanice și într-o serie de reviste din străinătate, respectiv cu caracter internațional: De Pharmazie, Herba Hungarica, Naturwissenschaften, Planta Medica, Plantes médicinales et Phytothérapie, Revue d'Histoire de la Pharmazie, Tetrahedron.

În anii din urmă s-a realizat integrarea învățământului cu rețeaua farmaceutică și cu cercetarea științifică mai ales prin unități aparținătoare Oficiului farmaceutic, Tirgu-Mureș care, în 1976, a înființat Laboratorul galenic. Aici se prepară 74 de sortimente de produse farmaceutice dintre care 14 cu caracter nou, elaborate în parte de cadre didactice și obținute prin contribuția studenților. Un număr însemnat de lucrări practice sînt organizate la diferite unități economice din municipiul Tirgu-Mureș. Dintre produsele noi se evidențiază pulberile de antibiotice pentru obținerea de suspensii destinate administrării la copil, diferite preparate polivitamine, un produs cu fier, o gamă de produse cosmetice pe bază de grăsimi animale valorificate pentru prima dată (realizate în colaborare cu Întreprinderea de produse cosmetice MIRAJ din București), produse cosmetice pe bază de plante medicinale (realizate în colaborare cu Întreprinderea de produse cosmetice FARMEC din Cluj-Napoca), contribuțiile la valorificarea și controlul gelatinei pentru fabrici de hîrtie fotografică, realizarea de noi băuturi răcoritoare nealcoolice cu fier.

Ajunși la cumpăna dintre primele decenii de activitate și viitor, Consiliul profesoral al facultății, oamenii muncii și studenții de azi, ca și absolvenții din promoțiile anterioare, își exprimă mulțumirile pline de recunoștință adresate Partidului și Statului pentru condițiile create învățămîntului farmaceutic integrat prin veriga cercetării cu rețeaua de profil.

*prof. dr. Gabriel Răcz*

## ELECTROD MEMBRANA ION-SELECTIV PENTRU CALCIU

T. Goina, Șt. Hobai, Eugenia Goina, Maria Olariu

Importanța cunoașterii concentrației calciului ionic în lichidele biologice a inspirat multe cercetări urmărind confecționarea unui electrod ion-selectiv pentru  $\text{Ca}^{2+}$ .

În 1936 *Tendeloo* (1) a utilizat ca senzor pentru calciu,  $\text{CaF}_2$  al cărui răspuns era liniar dar nu și nernstian. Ulterior sînt utilizate drept substanțe electrodic active diverse săruri de calciu greu solubile, înglobate în diferite materiale inerte (2, 3, 4, 5). *Shatkay* ș. a. prepară membrana unui electrod pentru calciu dintr-un amestec tri-n-butilfosfat (TBF) și tenoiltrifluoracetona (TTA) înglobat în matrice de PVC plastifiată cu ciclohexanonă (6). Au fost elaborați electrozi ale căror membrane lichide sînt soluții ale dialchilfosfaților de calciu (grupele alchil avînd 8—10 atomi de carbon) în dioctilfenilfosfonat (7). Firmele Orion Research Inc, Philips comercializează electrozi cu membrane de acest fel, aceștia dovedind cele mai bune caracteristici la ora actuală.

În lucrarea de față ne-am propus elaborarea unui electrod membrană ion-selectiv pentru calciu, utilizabil la dozarea  $\text{Ca}^{2+}$  din amestecuri de săruri, în special acele săruri pe care le întîlnim în serul sanguin.

### Partea experimentală. Rezultate.

În corpul unui electrod de tip Philips am fixat o rondelă de PVC microporoasă ( $2 \mu$ ) avînd 10 mm diametru și 0,2 mm grosime. Rondela am îmbibat-o cu lichidul sensibil la ionii de calciu. Drept lichid sensibil am folosit succesiv:

- O-xilen
- Xilen + TBF (20 : 1)
- Xilen + TBF + TTA (20 : 1 : 1)
- p-cimen + TBF (20 : 1)

Electrozii membrană ion-selectivi obținuți astfel i-am introdus alături de electrodul saturat de calomel, ca electrod de referință, în soluții apoase de  $\text{CaCl}_2$  cu concentrațiile cuprinse în intervalul  $10^{-5}$  —  $10^{-2}$  m. Am realizat astfel celule electrolitice ale căror forță electromotoare (f.e.m.) am măsurat-o cu pH-metrul MV. 11.

Reprezentînd valorile f.e.m. în raport cu  $-\log \text{Ca}^{2+} = \text{pCa}^{2+}$  am obținut graficele funcțiilor electrodice corespunzătoare electrozilor membrane ion-selectivi folosiți (fig. nr. 1).

Pentru o evaluare aproximativă a influenței exercitate de ioniile metalelor alcaline, soluțiilor de  $\text{CaCl}_2$  cu concentrații cuprinse în intervalul  $10^{-5}$  —  $10^{-2}$  m le-am adăugat  $\text{NaCl}$  astfel încât fiecare din ele să conțină  $\text{NaCl}$  0,2 m. La fel, am preparat o serie de soluții de  $\text{CaCl}_2$  conținând și  $\text{KCl}$  0,2 m. Am reprezentat graficele funcțiilor electrodoice pentru electrodul cu membrana de compoziție o-xilen + TBF (20:1), folosind aceste soluții (fig. nr. 2).

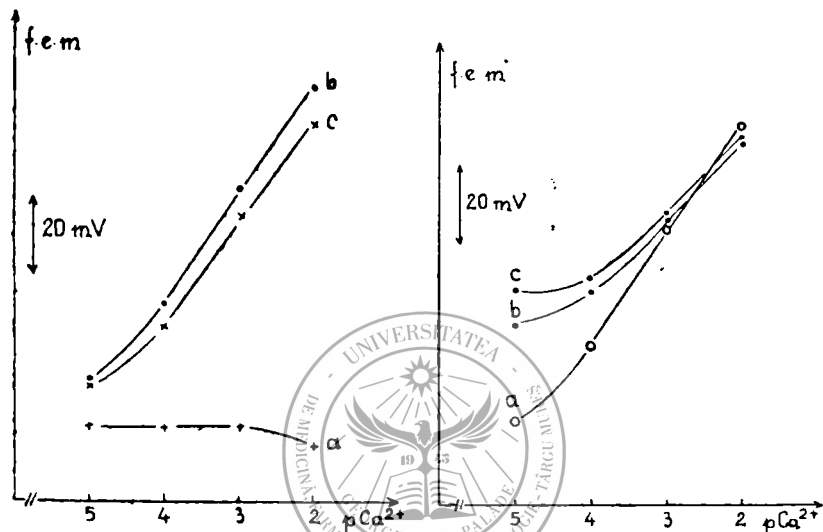


Fig. nr. 1: Graficele f.e.m. —  $p\text{Ca}^{2+}$   
a. o-xilen; b. o-xilen + TBF (20:1);  
c. o-xilen + TBF + TTA (20:1:1).

Fig. nr. 2: Graficele f.e.m. —  $p\text{Ca}^{2+}$   
pentru electrodul cu membrana: o-xilen + TBF (20:1): a. Soluții de  $\text{Ca}^{2+}$  pure; b.  $\text{Ca}^{2+}$  cu adaos de  $\text{K}^+$  0,2 m; c.  $\text{Ca}^{2+}$  cu adaos de  $\text{Na}^+$  0,2 m.

Influența ionilor metalelor alcalino-pămîntoase am constatat-o reprezentînd graficele funcțiilor electrodoice pentru același electrod utilizînd soluții de  $\text{CaCl}_2$  conținînd  $\text{MgCl}_2$  0,1 m,  $\text{Sr}(\text{NO}_3)_2$  0,1 m respectiv  $\text{BaCl}_2$  0,1 m (fig. nr. 3).

Graficul funcției electrodoice obținut cu electrodul cu membrana de compoziție o-xilen + TBF (20:1) folosind soluții de  $\text{CaCl}_2$  conținînd  $\text{NaCl}$  0,2 m l-am comparat cu graficul funcției electrodoice a electrodului cu membrana de compoziție p-cimen + TBF (20:1) utilizînd aceleași soluții (fig. nr. 4).

În fig. nr. 5 apare graficul funcției electrodoice a electrodului cu membrana de compoziție p-cimen + TBF (20:1) utilizînd soluții pure de  $\text{CaCl}_2$  la  $\text{pH} = 7,5$  adus cu amestecul trietanolină +  $\text{HCl}$  și graficul funcției electrodoice a aceluiași electrod folosind soluții de  $\text{CaCl}_2$  conținînd în adaos amestecul:  $\text{NaCl}$  0,1 m +  $\text{KCl}$  0,005 m +  $\text{MgCl}_2$  0,001 m, la același  $\text{pH}$  (fig. nr. 5.).



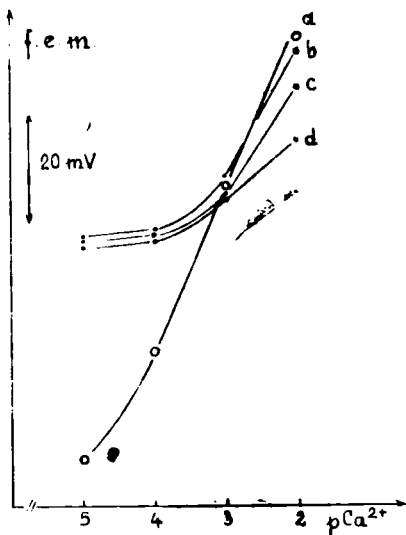


Fig. nr. 3: Graficele f.e.m. —  $pCa^{2+}$  pentru electrodul cu membrana: o-xilen + TBF (20:1); a. Soluții de  $Ca^{2+}$  pure;  $Ca^{2+}$  cu adaos de  $Mg^{2+}$  0,1 m; c.  $Ca^{2+}$  cu adaos de  $Sr^{2+}$  0,1 m; d.  $Ca^{2+}$  cu adaos de  $Ba^{2+}$  0,1 m.

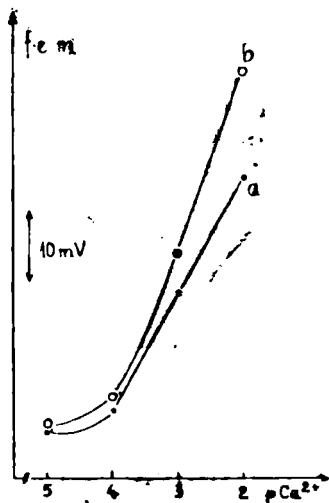


Fig. nr. 4: Graficele f.e.m. —  $pCa^{2+}$  cu adaos de  $Na^{+}$  0,2 m; a. o-xilen + TBF (20:1), b. p-cimien + TBF (20:1).

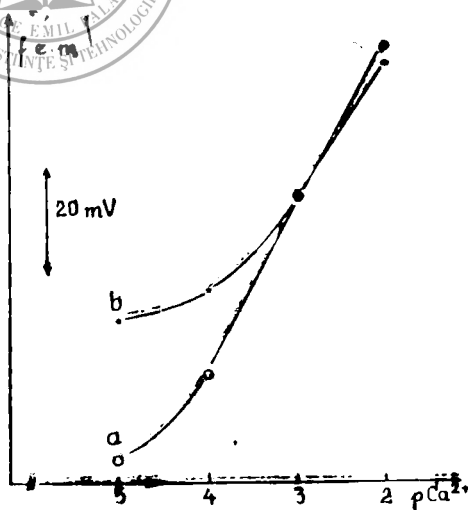


Fig. nr. 5: Graficele f.e.m. —  $pCa^{2+}$  pentru electrodul cu membrana p-cimien + TBF (20:1), a. Soluții de  $Ca^{2+}$  pure. b.  $Ca^{2+}$  cu adaos de  $Na^{+}$  0,140 m +  $K^{+}$  0,005 m +  $Mg^{2+}$  0,001 m.

## Discuții

Rezultatul din fig. nr. 1 a dovedește că o-xilenul nu sensibilizează electrodul la ionii de calciu. Prezența TBF conferă electrodui această sensibilitate, el având un răspuns nernstian în intervalul de concentrație  $10^{-4}$  —  $10^{-2}$  m. (fig. nr. 1 b). Prezența în compoziția membranei și a TTA nu îmbunătățește funcția electrodică (fig. nr. 1 c).

Din fig. nr. 2 rezultă că prezența în soluțiile apoase de  $\text{CaCl}_2$  a ionilor de  $\text{Na}^+$  sau  $\text{K}^+$  în concentrații de 0,2 m modifică funcția electrodică mai ales în domeniul corespunzător concentrațiilor de  $\text{CaCl}_2$  mai mici de  $3.10^{-3}$  m.

Interferența exercitată de ionii metalelor alcalino-pămîntoase crește în ordinea  $\text{Mg}^{2+} < \text{Sr}^{2+} < \text{Ba}^{2+}$ , așa cum rezultă din fig. 3.  $\text{Mg}^{2+}$  nu modifică apreciabil funcția electrodică dacă el se găsește în amestec în concentrații echivalente cu  $\text{Ca}^{2+}$ .

În fig. nr. 4, constatăm că electrodul a cărui membrană are drept solvent p-cimenul este mai sensibil la ionii  $\text{Ca}^{2+}$ , chiar în prezența unui exces de ioni  $\text{Na}^+$ , decât electrodul cu membrana care are ca solvent o-xilenul. Apreciem că acest lucru se datorește în parte, faptului că p-cimenul are o solubilitate în apă. mai mică decât o-xilenul. Acest electrodul-am folosit în continuare pentru studiul posibilităților de dozare a  $\text{Ca}^{2+}$  din amestecul corespunzător compoziției în săruri a sêrului sanguin uman, la pH-ul acestuia.

Rezultă din fig. nr. 5 b că funcția electrodică oținută folosind soluțiile cu amestecul de săruri menționat, la  $\text{pH} = 7,5$ , are în jurul punctului corespunzător concentrației  $10^{-3}$  m a calciului, o pantă suficient de mare pentru ca ionul  $\text{Ca}^{2+}$  să poată fi dozat la această concentrație, aflată în domeniul valorilor fiziologice în serul uman.

Sosit la redacție: 10 aprilie 1978.

## Bibliografie

1. Tendeloo H.J.C.: J. Biol. Chem. (1936), 113, 333;
2. Tendeloo H. J. C., Krips A.: Rec. Trav. Chim. (1957), 76, 703;
3. Tendeloo H.J.C., Van der Voort F. H.: Rec. Trav. Chim. (1960), 79, 639;
4. Cloos P., Fripaat J. J.: Bull. Soc. Chim. Fr. (1960), 423;
5. Gregor H. P., Schonhorn H. J.: J. Am. Chem. Soc. (1959), 81, 3911;
6. Shatkay A.: Anal. Chem. (1967), 39, 1056;
7. Ross J. W. jr.: Science (1967), 156, 3780.

## ION-SELECTIVE MEMBRANE ELECTRODE FOR $\text{Ca}^{2+}$

The paper contains the experimental results of producing an ion-selective electrode for ionic calcium, using a fluid membrane based upon tri-n-butyl-phosphate (TBP) dissolved in p-cymene. The membrane was fixed in a prop of microporous PVC and then fitted in a Philips electrode. The electrode made in such a way has a Nernstian response in a wide field of concentration ( $10^{-1}$  —  $10^{-4}$  m), for aqueous solutions of  $\text{CaCl}_2$ . The presence of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ions in concentrations equivalent to those in human serum does not modify the calibration curves perceptibly, so it is recommended to utilize the electrode in the determination of serum ionic calcium.

## COMPOZIŢIA ULEIULUI VOLATIL DE ANGELICA ARCHANGELICA L.

G. Rácz, G. Tibori, C. Csedő, Ilona Kiss

*Angelica archangelica* L. (sin. *Archangelica officinalis* Hoffm., Umbelliferae; Apiaceae) este o specie declarată monument al naturii şi ocrotită de lege în Republica Socialistă România (7, 11) devenită rară în ultimele două secole (8). Introducerea plantei în cultură, în vederea cruţării exemplarelor existente în flora spontană şi respectiv a asigurării necesarului unor sectoare economice se realizează fără dificultăţi (6).

Compuşii volatili obţinuţi prin extracţie din rădăcinile plantei au fost cercetaţi de *Taskinen* şi *Nykanen* (13). Dintre substanţele noi, descrise de *Taskinen* (12) se remarcă cis-copaen-8-ol şi 12-metil-tridecanolid care, alături de pentadecanolid (*Klouwens* şi *Heide*, 5) şi bisabolangelon (*Chi*, 3) caracterizează din punct de vedere fitochimic reprezentanţii acestui gen.

Compusul principal din fructe este, după *Parczewski* (9), betafelandren, iar după *Szeczynska* (10) în frunze, alfa-felandren. Autoarea din urmă a elaborat şi o metodă de analiză în strat subţire. *Baerheim Svendsen* şi *Karlsen* (1) au identificat în rădăcini în calitate de compuşi principali p-cimol, beta-felandren, alfa-terpinen şi limonen. *Bakina* şi *Sevcenko* (2) constată că în uleiul volatil din fructe predomină monoterpenele.

Aceste date fitochimice se referă la unii taxoni nu întotdeauna bine definiţi şi numai la unele din organele plantei.

Scopul urmărit de noi a fost stabilirea compoziţiei uleiului volatil obţinut prin antrenare cu vapori de apă (nu prin extracţie), din diferitele părţi ale plantei. Determinările se referă la mono- şi sescviterpenele cu răspîndire largă.

### Partea experimentală

Exemplare de *Angelica archangelica* au fost cultivate din fructe provenite dintr-o populaţie datînd din anul 1954 de cînd se menţine în Grădina de plante medicinale şi aromatice de pe lîngă Facultatea de farmacie din Tîrgu-Mureş. Culturile experimentale au fost înfiinţate la altitudini cuprinse între 300 şi 600 m s.m. la Tîrgu-Mureş, Praid şi Atid (judeţul Harghita) şi Cetatea de Baltă (judeţul Alba). Deosebirile în funcţie de condiţiile pedoclimatice nu au fost suficient de semnificative pentru a fi redată în prezenta lucrare.

Părţile vegetale s-au recoltat de la exemplare din anul II şi uscate la 30° C. Organele vegetative au fost recoltate la începutul maturizării fructelor.

Conţinutul în ulei volatil exprimat în volum greutate uscată a fost determinat după metoda preconizată de Farmacopeea Română, ediţia a

IX-a (1976), randamentul fiind exprimat prin valori limită obținute la 29 probe de analiză:

— rădăcini	0,28—0,83 ‰	— pedunculi	0,10—0,30
— tulpini	0,02—0,04	— flori	±0,50
— frunze	0,12—0,27	— fructe	1,06—2,00

Uleiul volatil a fost analizat cromatografic, în fază gazoasă, în următoarele condiții de lucru: cromatograf DC 7; detector catarometru, gaz purtător hidrogen 20 ml/minut; coloana 2,0 m 3×2,2 mm; Carbowax 20 M pe Chromosorb W silanizat, 80—100 mesh 10 ‰; temperatura inj. 200° C; temperatura detector 150° C; curent în punte 125 mA; atenuare X 32; cantitate injectată 0,2 microlitri.

### Rezultate

Rezultatele determinărilor gaz-cromatografice, redate în ordinea crescândă a timpului de retenție, sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Conținutul mediu în compuși terpenoidici din uleiul volatil obținut prin distilare din diferite organe de *Angelica archangelica*

Compusul	R	T	Fze	P	Fl	Fr	Obs.
alfa-pinen	27,00	16,70	36,90	41,50	20,63	4,94	a, b
mircen	u	u	—	—	0,13	u	b
beta-pinen	57,08	9,10	23,88	10,21	8,36	4,30	a, b
alfa-felandren	u	1,22	u	—	0,20	2,23	a, b
limonen	6,25	u	—	—	—	—	a
beta-felandren	0,40	1,22	33,80	75,56	68,30	87,40	b
p-cimen	0,33	0,54	—	—	—	—	a, b
alfa-terpinen	2,91	11,27	1,95	1,05	1,33	0,63	b
terpinolen	—	—	—	u	—	0,31	
linalool	—	0,56	—	0,30	—	0,47	
borneol	0,41	1,32	1,58	0,30	0,78	0,53	
cariofilen	4,16	49,15	2,10	u	—	—	
cadinen	1,66	9,12	—	u	—	—	
bisabolen	—	u	—	0,71	0,15	—	
bisabolol	—	—	—	0,40	0,13	5,91	

**Legenda:** R = rădăcină  
 T = tulpină  
 Fze = frunze  
 P = peduncul  
 Fl = flori  
 Fr = fructe  
 u = urme (sub 0,1 ‰)  
 — = nu s-a identificat  
 a = compuși identificați și de K. Szepczynska (10)  
 b = compuși identificați și de Baerheim Svendsen și Karlsen (1)

Datele cuprinse în tabelul nr. 1 reflectă variații mai mult de ordin cantitativ de la organ la organ. Față de rezultatele noastre *K. Szepczynska* (10) a mai pus în evidență, de asemenea prin cromatografie în fază gazoasă, camfen, delta-caren, 1,8-cineol (în fructe 53,8 ‰), acizii valerianic și izovalerianic, iar *A. Baerheim Svendsen* și *J. Karlsen* (1) lambda terpinen, ocimen, 1,8-cineol, camfen, fenchen, alfa-tuien și sabinen.

### Concluzii

Conținutul în compuși mono- și sescviterpenici ai uleiului volatil de *Angelica archangelica* L. obținut prin antrenare cu vapori de apă din exemplare de cultură prezintă variații mari în funcție de organ. În rădă-

cini și frunze predomină pinenul, în flori și fructe beta-felandrenul (hidrocarburi monoterpene ciclice), iar în tulpini cariofilenul (hidrocarbură sesquiterpeneică ciclică). Conținutul în compuși oxigenați este sub 10%.

Sosit la redacție: 16 martie 1978.

### Bibliografie

1. Baerheim Svendsen A., Karlsen J.: *Planta medica* (1966), 14, 376;
2. Bakina L. A., Sevcenko G. G.: *Trudi Bot. Inst. Akad. Nauk S.S.S.R.*, Seria 5 (1968), 34.
3. Chi Hyung J.: *Yakhak Hoe Chi* (1975) 115 — C. A. (1976), 84, 300, 102257;
4. Glasl H., Wagner H.: *Deutsche Apoth. Ztg.* (1974), 114, 147;
5. Klouwen M. H., Heide R.: *Perfum. Essent. Oil. Rec.* (1965), 56, 156; citat după Hagnauer R. „*Chemotaxonomie der Pflanzen*“ Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, vol. 6, 1973;
6. Laza A., Heltmann H.: *Analele ICCPT Seria C* (1970), 36, 940;
7. Pop E., Sălăgeanu N.: *Monumente ale naturii din România*. Editura Meridiane, București, 1965;
8. Răcz G., Răcz Elisabeta Ioana: *Ocotirea naturii și med. inconj.* (1975), 19, 23;
9. Parczewski A.: *Dissertationes Pharmac.* (1963), 15, 36;
10. Szepczynska K.: *Farmacja Polska* (1976), 32, 833;
11. Ștefureac I. Tr.: „*Plante ocrotite și rarități în flora României*“, în *Flora Republicii Socialiste România* vol. XIII, Editura Academiei, București, 1976;
12. Taskinen J.: *Acta Chem. Scand.*, Seria B (1975), 29, 637;
13. Taskinen J., Nykanen L.: *Acta Chem. Scand.*, Seria B (1975), 29, 757.

### COMPOSITION OF THE ESSENTIAL OIL ANGELICA ARCHANGELICA L.

The different parts of the plant were harvested in our own garden in the second year. The composition of the essential oil was determined by using gas-chromatography. The common compounds were identified. Concerning the dominant terpenic hydrocarbons the following results were obtained: roots — alpha-pinene 27.00%, beta-pinene 37.08%, stem — caryophyllene 49.15%; leaves — alpha-pinene 36.90%, beta-pinene 23.90%; and beta-phellandrene 33.80%; flowers — beta-phellandrene 68.30%; fruits — beta-phellandrene 87.40%.

Disciplina de biochimie și chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota, doctor în chimie) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

### STUDIU ASUPRA HIDROXIACIZILOR DIN UNELE BAUTURI NEALCOOLICE\*

V. Bota, I. Máthé, L. Roșca

Valoarea băuturilor nealcoolice este determinată de compoziția lor complexă, un rol important având hidroxiacizii.

Cunoașterea compoziției în hidroxiacizi poate indica într-o anumită măsură dacă băutura respectivă provine dintr-un singur fel de fructe sau este un amestec precum și dacă conține un hidroxiacid străin adăugat sau format în timpul păstrării ca urmare a unor procese biochimice.

\* Lucrare susținută la cea de a VIII-a Sesiune de comunicări științifice a Acad. R.S.R. București, 21 mai 1977

Din aceste motive ne-am propus găsirea unor metode adecvate pentru separarea și determinarea hidroxiacizilor din diferite băuturi nealcoolice ca: Bem-bem, Fructo, Turist, Citro și Corso, produse ale Întreprinderii „Prodcomplex” Tirgu-Mureș și utilizarea acestor metode la urmărirea transformărilor fermentative suferite în urma păstrării la temperatura ambiantă timp mai îndelungat.

### Partea experimentală

#### a) Separarea cromatografică a hidroxiacizilor

1. S-a utilizat cromatografia pe hirtie (3) tehnica ascendentă, monodimensională, hirtie Whatman nr. 3 cu dimensiunea de 20×25 cm la 20° C, cantitatea aplicată 10—15  $\mu$ l din soluția 1%. Detectarea spoturilor s-a făcut cu reactiv Schwappe modificat.

Valorile R<sub>f</sub> ale hidroxiacizilor sintetici în diferite sisteme de solvenți sint redade în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Nr. crt.	Hidroxiacizi	Sistemul de solvent				
		I	II	III	IV	V
1.	Acid tartric	0,38	0,43	0,39	0,49	0,38
2.	Acid citric	0,47	0,63	0,55	0,61	0,46
3.	Acid malic	0,54	0,78	0,56	0,66	0,52
4.	Acid lactic	0,78	0,10	0,83	0,85	0,72

#### Agendă:

I: Acetat de etil-acid formic-apă (3:1:1)

II: Butanol (cu 0.04 % albastru de bromfenol)-acid acetic-apă (4:1:5)

III: Butanol-acid formic-apă (4:1:1)

IV: Fenol-acid formic-apă (3:1:1)

V: Butanol-acid acetic-apă (5:1:1)

Cele mai bune separări s-au realizat cu sistemele de solvenți I (acetat de etil-acid formic-apă) (3:1:1) și V (butanol-acid acetic-apă) (5:1:1).

2. S-a urmărit separarea hidroxiacizilor din băuturile nealcoolice studiate și prin cromatografie pe strat subțire.

S-au încercat ca suporturi oxidul de aluminiu, silicagelul și celuloza. Straturile au fost obținute după Stahl (5). Revelarea spoturilor s-a făcut cu reactiv Schwappe modificat. Valorile R<sub>f</sub> ale hidroxiacizilor obținute cu diferite suporturi și sisteme de solvenți III (butanol-acid formic-apă) (4:1:1) sint cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Nr. crt.	Hidroxiacizi	Suportul		
		Oxid de aluminiu	Silicagel	Celuloză
1.	Acid tartric	0,29	0,31	0,35
2.	Acid malic	0,38	0,42	0,58
3.	Acid citric	0,39	0,40	0,51
4.	Acid lactic	0,52	0,56	0,73

Stratul subțire cel mai indicat s-a dovedit celuloza irigată cu amestecul de butanol-acid formic-apă.

#### 3. Purificarea hidroxiacizilor.

Prezența în băuturile nealcoolice a zaharurilor, pectinelor și pigmen-

ților deranjează separarea cromatografică a hidroxiacizilor și de aceea este nevoie de o purificare prealabilă a materialului de analizat.

Anionizii puternic bazici pot fi folosiți pentru purificare (6) sub formă de HO<sup>-</sup> sau HCOO<sup>-</sup> și în special rășinile în ciclul CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> care rețin cantitativ toți oxiacizii, nu rețin aldehyde și zaharuri.

În scopul purificării hidroxiacizilor din băuturile studiate s-au făcut încercări pentru a stabili condițiile unei separări eficace. S-au construit două coloane cu Ø de 2 cm. Una umplută cu cationit acid (Ionenaustascher I Merck), înălțimea încărcăturii fiind de 15 cm, a doua coloană umplută cu anionit puternic bazic (Ionenaustascher III Merck) în ciclul CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, cu înălțimea încărcăturii de 20 cm (1).

După spălarea coloanei de anionit cu 100 ml Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1 N și apoi cu apă distilată pînă la pH neutru, s-a percolat prin coloană 100 ml din băutura de analizat. Viteza de percolare a fost de 1 ml/sec. Coloana a fost spălată cu 30 ml apă distilată pentru îndepărtarea zaharurilor. Eluarea acizilor reținuți s-a făcut cu 130 ml (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,1 N. Eluatul care conținea sărurile de amoniu ale hidroxiacizilor a fost trecut apoi peste coloana de cationit tratată în prealabil cu 100 ml HCl 0,1 N și spălată pînă la reacție neutră. Soluția obținută a conținut acizii organici sub formă liberă. Eluatul a fost evaporat la sec pe baia de apă. Reziduul dizolvat în 4 ml apă a fost folosit pentru separarea cromatografică a hidroxiacizilor.

#### 4. Separarea hidroxiacizilor din băuturi după purificare.

Din soluția pregătită mai sus s-au aplicat de 4 ori câte 10 μl pe hîrtie Whatman nr. 3 și pe strat de celuloză. Developarea și detectarea hidroxiacizilor s-au făcut ca și în cazul substanțelor pure comparînd valorile R<sub>f</sub> obținute cu cele ale hidroxiacizilor folosiți drept martori.

Rezultatele experimentale sînt prezentate în cromatogramele din figurile nr. 1 și 2.

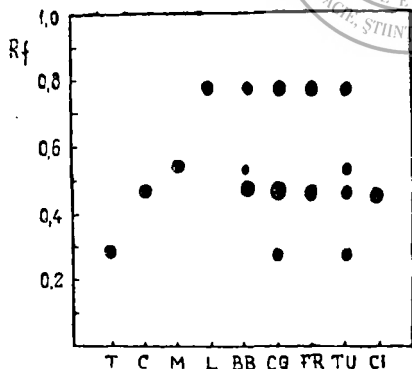


Fig. nr. 1: Cromatograma pe hîrtie a hidroxiacizilor din băuturi nealcoolice  
 Legendă: T=acid tartric; C=acid citric; M=acid malic; L=acid lactic; BB=Bem-bem; CO=Corso; FR=Fructo; TU=Turist; CI=Citro

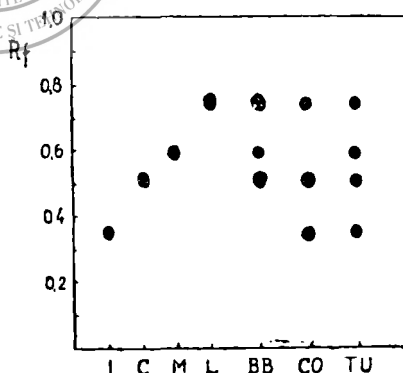


Fig. nr. 2: Cromatograma pe celuloză a hidroxiacizilor din băuturi nealcoolice  
 Legendă: T=acid tartric; C=acid citric; M=acid malic; L=acid lactic; BB=Bem-bem; CO=Corso; TU=Turist

Așa cum reiese din figurile de mai sus numărul hidroxiacizilor prezenți în diferite băuturi nealcoolice variază de la un sortiment la altul. Dintre toți hidroxiacizii prezenți, cel mai răspândit este acidul citric, care se găsește în toate băuturile nealcoolice studiate. De asemenea s-a pus în evidență acidul tartric în băuturile „Corso“ și „Turist“ a cărui prezență se datorește vinului roșu care intră în compoziția acestor băuturi. Un alt hidroxiacid care a fost identificat în unele băuturi ca „Bem-bem“ și „Turist“ este acidul malic. În afară de hidroxiacizii menționați a mai fost pus în evidență și acidul lactic, care, în majoritatea băuturilor, s-a identificat numai după un timp mai îndelungat de păstrare.

b) *Urmărirea transformărilor suferite în urma păstrării băuturilor nealcoolice.*

După *Jorrysch* și colab. (4) sucurile de fructe pot fi caracterizate în funcție de aciditatea lor. De aceea ne-am propus să determinăm în continuare creșterea acidității totale în timp a băuturilor studiate. Creșterea acidității totale a fost determinată prin metoda volumetrică (7), iar variația acidului citric prezent în toate băuturile studiate și a acidului lactic format în urma biodeteriorărilor prin metoda cromatografiei pe hirtie, iar după eluare prin metoda fotometrică. Datele variației acidității totale (în g%) în timp sint cuprinse în tabelul nr. 3.

Tabelul nr. 3

Nr. crt.	Băutura	Timp (săptămâni)				
		Proaspăt	2	4	8	14
1.	Bem-bem	2,62	2,62	2,74	2,92	3,20
2.	Corso	2,02	2,03	2,13	2,28	2,82
3.	Fructo	1,81	1,81	2,12	2,44	2,82
4.	Citro (suc de lămție)	2,92	2,92	3,23	3,43	3,94
5.	Turist	2,83	2,83	3,13	3,43	4,04

Determinarea acidității totale arată că aceasta se menține practic constantă timp de 2 săptămâni. În acest timp proprietățile organoleptice, gustul și culoarea rămân practic neschimbate. Creșteri sensibile se constată după 4 săptămâni.

Variația acizilor citric și lactic în timp este redată în tabelul nr. 4.

Din tabelul nr. 4 se observă că în prima lună de păstrare nu s-a sesizat nici o variație în conținutul acidului citric. La sfârșitul lunii a doua se constată o mică scădere care devine mai evidentă în luna a patra. În cazul acidului lactic, la început cantitatea era sub limita sensibilității metodei, neputînd fi determinată. După o perioadă de timp, odată cu fermentația glucidelor și scăderea pH-ului, au loc și biodegradări ale hidroxiacizilor cînd concentrația acidului lactic crește simțitor.

Aceste date concordă cu observațiile lui *Eskin* și colab. (2), după care lactobaciliile convertesc pe lingă zaharurile simple și hidroxiacizi într-un amestec de acid lactic și acid acetic.



Tabelul nr. 4

Nr. crt.	Băutura	Timp în săptămîni									
		Proaspăt (g <sup>o</sup> /o)		2 (g <sup>o</sup> /o)		4 (g <sup>o</sup> /o)		8 (g <sup>o</sup> /o)		14 (g <sup>o</sup> /o)	
		Citric	Lac-tic	Citric	Lac-tic	Citric	Lac-tic	Citric	Lac-tic	Citric	Lac-tic
1.	Bem-bem	0,168	—	0,168	—	0,164	—	0,158	0,076	0,125	0,114
2.	Corso	0,121	—	0,120	—	0,120	—	0,116	0,067	0,104	0,084
3.	Fructo	0,120	—	0,120	—	0,116	0,048	0,104	0,069	0,050	0,098
4.	Citro (suc de lămîie)	0,228	—	0,228	—	0,220	—	0,220	0,048	0,190	0,062
5.	Turist	0,216	—	0,216	—	0,204	0,084	0,182	0,096	0,142	0,102

### Concluzii

Hidroxiacizii din băuturile nealcoolice pot fi separați și identificați prin cromatografie pe hîrtie Whatman nr. 3 sau strat subțire de celuloză după o prealabilă purificare pe anionit bazic (ciclul  $\text{CO}_3^{2-}$ ) urmată de o decationizare pe un cationit acid.

În urma cercetărilor s-a ajuns la concluzia că acidul citric se găsește în cantitate apreciabilă în toate băuturile studiate. În fiecare băutură a fost identificat și acidul lactic. Cantitatea acestuia crește în timp, probabil ca urmare a fermentației glucidelor sau chiar a fermentației unor hidroxiacizi. Deci, odată cu fermentația glucidelor și scăderea pH-ului au loc și biodegradări ale hidroxiacizilor.

Separarea cromatografică a hidroxiacizilor citric și lactic și determinarea lor cantitativă de pe cromatogramă este o metodă care poate fi folosită la urmărirea biotransformărilor care au loc în timpul păstrării și la determinarea calității lor.

Sosit la redacție: 2 martie 1978.

### Bibliografie

1. Bota V., Máthé I., Roșca L.: Lucrare comunicată la U.S.S.M. Tg.-Mureș, 28 XI 1974; 2. Eskin N.A.M., Henderson H. M., Townsend R. J.: Biochemistry of Foods Acad. Press. New York, London, 1973, 160; 3. Hais J. M., Macek K.: Cromatografie pe hîrtie. Ed. tehnică, București, 1960, 254; 4. Jorrrysch D., Sarris P., Marcus S.: Food Technology (1962), 3, 90; 5. Stahl E.: Dünnschicht Chromatographie. Springer, Berlin, 1962, 61; 6. Stănculescu C., Sbircea C., Săndulescu C.: Lucrările Institutului de cercetări alimentare, (1970), Vol. VIII, 340; 7. \* \* \* Culegere de Standarde Industria Alim. Edit. de stat pentru imprimare și publicații. București, 1963, 499.

### STUDY UPON HYDROXY ACIDS FROM SOFT DRINKS

The chromatographic separation of hydroxy acids from some soft drinks have been investigated. Good separations were obtained on filter-paper and cellulose after purifying on ion exchange resin. The method was used for the separation of citric and lactic acids in order to follow the biotransformations occurring during storage of certain soft drinks.

## STUDIUL OBTINERII ȘI AL STABILITĂȚII UNEI PULBERI SUSPENDABILE CU AMPICILINĂ PENTRU UZ PEDIATRIC

L. Ádám, Éva Szánthó, Iulia Geréd, Zamfira Csath-Stinzel,  
 M. Giurgiu, Iudita Bernád, L. Domokos

Pentru facilitarea administrării antibioticelor la copii, cu 3 ani în urmă am elaborat două formule de pulberi compuse cu ampicilină edulcorate și aromatizate, destinate preparării extempore de suspensii perorale. În formule figurau ca edulcoranți amestecul de zahăr și zaharină, iar ca aromatizanți pulbere de cacao, respectiv ulei de mentă (1).

Stabilitatea antibioticului în suspensie fiind numai de 4—5 zile, iar pentru pulberea suspendabilă am fixat un termen de valabilitate de 1 lună, am studiat în continuare posibilitatea obținerii unui preparat mai stabil.

Am urmărit influența diferiților aromatizanți asupra stabilității ampicilinei în suspensie. Pentru a evita eventuala acțiune deranjatoare a aromatizanților asupra dozării chimice a antibioticului, am utilizat o metodă microbiologică pentru determinarea stabilității ampicilinei, folosind ca microorganism-test *Bacillus subtilis* nr. 2589. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 1.

Din figură reiese că rezultatele cele mai bune le-am obținut cu uleiul de scortîșoară și caramel, apoi cu pulbere de cacao și ulei de mentă. Diferențele dintre acești 4 aromatizanți nefiind mari, s-a menținut pe mai departe în formulă uleiul de mentă, care maschează cel mai bine mirosul și gustul neplăcut al ampicilinei.

Știind că zaharoza formează complecși mai puțin stabili cu unele peniciline (6), am studiat stabilitatea în timp a ampicilinei în prezența următoarelor substanțe: zaharoză, sorbitol, fructoză. În amestecurile care conțineau fructoză stabilitatea antibioticului a fost redusă, dar în prezența zaharozei și a sorbitolului, timp de 1 lună, s-a menținut peste 98 %

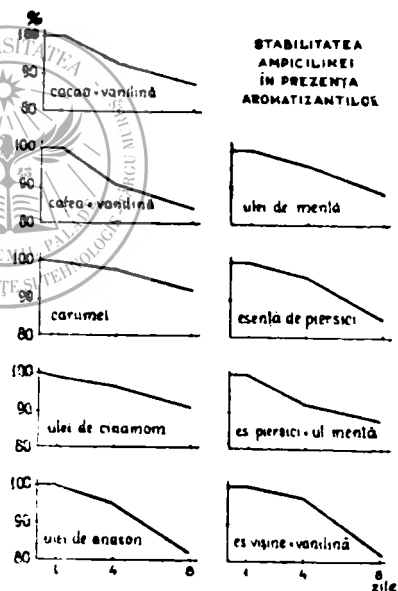


Fig. nr. 1

din cantitatea inițială de ampicilină. Bazat pe această constatare s-a păstrat zaharoza în formulă.

Referitor la zaharină însă, prin analiză cromatografică, s-a pus în evidență o interacțiune între ampicilină și acest edulcorant (5). Ampicilina s-a dovedit mai puțin stabilă în prezența zaharinei. Acest fapt ne-a determinat să excludem zaharina din formula originală, iar prin mărirea cantității de zahăr să asigurăm agreabilitatea preparatului. Astfel am ajuns la formula următoare:

Ampicillinum trihydratum	5,78 g
Carboxymethylcellulosum natricum	0,75 g
Saccharum	30,00 g
Aetheroleum Menthae	0,03 g
Methyl p-hydroxybenzoas	0,07 g
Propyl p-hydroxybenzoas	0,03 g
Aqua destillata q.s.ad	100,00 ml

Studiul biodisponibilității fiind o cerință indispensabilă la elaborarea unei noi formule (2, 4, 7, 8), în continuare am comparat cantitățile de ampicilină dializate printr-o membrană semipermeabilă la anumite intervale de timp, din capsule, pulbere de antibiotic și din suspensiile elaborate. Cantitățile de lichid din compartimentele „donatoare” (apă + capsula sau pulberea pură de antibiotic) au fost în fiecare caz de 10 ml, iar în ele se găsea aceeași cantitate de antibiotic ca și în 10 ml suspensie.

Cantitățile de antibiotice trecute prin membrană în compartimentul „receptor” al dispozitivului de dializă, conținând apă distilată, s-au dozat la 1, 2, 4 și 6 ore printr-o metodă potențimetrică (3).

Rezultatele prezentate în fig. nr. 2 arată că din prima oră dializa pulberii este mai intensă, iar după 6 ore, cantitatea de antibiotic trecută prin membrană este de cca 50% mai mare decât la celelalte probe (capsulă, respectiv suspensie), între care diferențele nu sînt semnificative.

S-a urmărit stabilitatea în timp, la temperatura camerei, a ampicilinei în suspensia preparată conform acestei formule, dozînd zilnic cantitatea de ampicilină descompusă.

#### DIALIZA AMPICILINEI

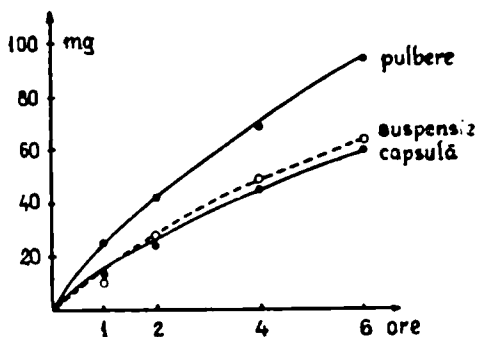
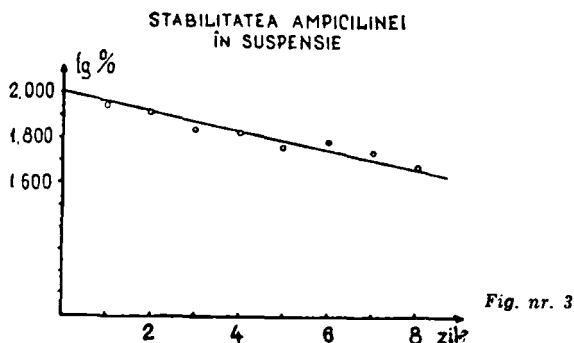


Fig. nr. 2

Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 3.

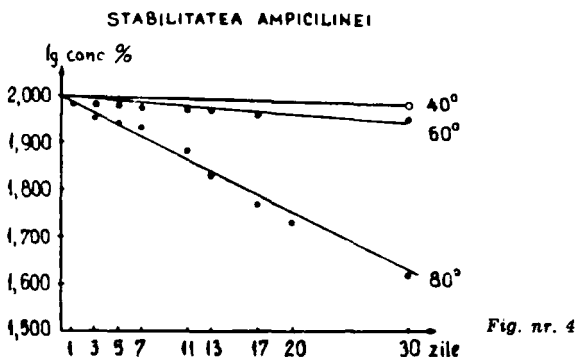


Din figură reiese că există o liniaritate bună între logaritmi rezultate obținute la dozările efectuate în zile consecutive, deci descompunerea se poate considera o reacție chimică de ordinul I, astfel se aplică ecuația (9)

$$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{C_0}{C_t}$$

pentru calcularea constantei de viteză de reacție. Conform acestei ecuații constantele de viteză determinate pe baza rezultatelor obținute în diferite zile au fost apropiate, media lor fiind 0,01033. Pe baza acestei constante termenul de valabilitate (o degradare de 10%), calculat cu ecuația de mai sus, este de 10,2 zile pentru suspensia de ampicilină.

Pentru a aprecia, cel puțin aproximativ, stabilitatea în timp a antibioticelor din pulberile preconditionate s-au făcut testări de îmbătrânire accelerată, menținînd probe de pulberi timp de o lună la temperatura de 80, 60 și 40° C. Rezultatele obținute sînt redată în fig. nr. 4.



Dacă exprimăm concentrația antibioticului nedescompus (logaritmul concentrației) în funcție de durata de depozitare, este o liniaritate satisfăcătoare între rezultatele obținute la diferite intervale de timp. Calculu-

late pe baza rezultatelor obținute la 30 zile, constantele de viteză de reacție la diferite temperaturii au fost următoarele:  $K_{80^\circ} = 0,02752$ ,  $K_{48^\circ} = 0,00358$ ,  $K_{40^\circ} = 0,00128$ .

Dar pe baza acestor rezultate, prin ecuația van't Hoff-Arrhenius nu am putut calcula coeficientul de viteză de reacție la  $20^\circ \text{C}$ , fiindcă nu există o liniaritate între logaritmiile constantelor de viteză și valoarea reciprocă a temperaturii ( $\frac{1}{T}$ ) la care au fost determinați acești coeficienți (9).

Nici prin metoda „coeficientului de temperatură“ (9) nu se poate calcula cu siguranță  $K_{20^\circ}$ : Dacă raportăm valoarea lui  $K_{80^\circ}$  la cea obținută la  $60^\circ$ , raportul va fi de 7,68. În schimb raportul între constante de viteză  $K_{60^\circ}$  și  $K_{40^\circ}$  este de numai 2,79. Dacă am utiliza primul raport  $K_{20^\circ}$  ar fi 0,00018, iar folosind al doilea raport  $K_{20^\circ}$  ar fi egal cu 0,00042. Termenul de valabilitate după primul calcul ar fi de 652 zile, folosind al doilea coeficient de temperatură stabilitatea este de numai 231 zile. Considerăm că acest ultim termen de valabilitate este mai apropiat de realitate, întrucât după o depozitare de 133 zile la temperatura camerei, s-a constatat o descompunere de 4,7% ceea ce corespunde unui termen de valabilitate de 292 zile.

### Concluzii

S-a elaborat o formulă de pulbere suspendabilă cu ampicilină pentru uz pediatric, cu stabilitate corespunzătoare.

Suspensia se obține în momentul expedierii preparatului din farmacie, prin adăugarea cantității prescrise de apă destilată pulberii precondiționate.

Biodisponibilitatea ampicilinei administrate sub formă de suspensie este asemănătoare cu cea a ampicilinei întrebuințate sub formă de capsule.

Termenul de valabilitate pentru suspensie este de o săptămână iar pentru pulberea precondiționată de 8 luni.

Se preconizează prepararea pulberii suspendabile în condiții care să excludă impurificarea cu microorganisme.

Sosit la redacție: 4 aprilie 1978.

### Bibliografie

1. *Adám L. și colab.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tîrgu-Mureș. 1975. Rezumatele comunicărilor, pag. 37;
2. *Bauer K. H., D. Förster, H. Weuta*: Pharm. Ind. (1976), 38, 11, 989; 3. *Blazsek-Bodó A., I. Kiss, I. Józsa*: Comunicare la U.S.S.M. Secția farmacie, Tîrgu-Mureș, aprilie 1977; 4. *Bauer K. H. și colab.*: Acta Pharm. Tehnologica (1975) 21, 3, 161, ref.: Pharm. Ztg. (1977), 122, 14, 531; 5. *Damian Maria*: Lucrare de diplomă I.M.F. Tîrgu-Mureș, 1977; 6. *Hem S. L., E. J. Russo, S. M. Bahal, R. S. Levi*: J. Pharm. Sci. (1973), 62, 269; 7. *Hill S. A.*: J. Pharm. Pharmacol. (1975), 27, 8, 594; 8. *Simon C., V. Malerczyk, G. Zierott, K. Lehmann, U. Thiesen*: Forsch. (1975), 25, 4, 654; 9. *Zajta E.*: Acta Pharm. Hung. (1962), 32, 3, 129.

## STUDY ON OBTAINING AND STABILITY OF A SUSPENSIBLE POWDER OF AMPICILLIN FOR PAEDIATRIC USE

The authors present the formula of a suspensible powder of ampicillin for paediatric use. The suspension prepared in the moment of dispensing the medicine in the pharmacy can be used for a week, while the suspensible powder is guaranteed for 8 months. The bio-availability of this antibiotic is similar to that of ampicillin dispensed in cachets.

---

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. dr. L. Adam,  
doctor farmacist) a I.M.F. din Tirgu-Mures

## TESTAREA CLINICĂ A UNOR SIROPURI POLIVITAMINATE \*

Adriana Popovici, Maria Rogoșcă, Z. Pap, I. Papp, Aurora Șchiopu

Reușita tratamentului în medicația infantilă depinde în mare măsură, de asigurarea unui dozaj precis al medicamentelor de uz oral, de asigurarea integrității principiilor active precum și de necesitatea realizării unor preparate cu gust, culoare și miros plăcut, care să fie acceptate cu interes de copii (1, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 14). Din unele statistici reiese că din 107 produse medicamentoase eliberate copiilor, doar 14 preparate erau realizate în dozaj corespunzător medicației infantile, restul de 93 produse fiind destinate adulților, au necesitat operații intermediare multiple de pulverizare, divizare a comprimatelor, drajeurilor sau administrare de soluții injectabile (vitamina C) pe cale orală (12). Această situație reală, impune lărgirea sortimentului de preparate destinate copiilor și utilizarea unor corectori de gust și miros adecvați.

În realizarea unor siropuri polivitaminat, paralel cu studierea condițiilor de stabilitate fizico-chimică (10) am urmărit selecționarea celor mai potriviți corigenți de miros, de gust și verificarea toleranței siropului polivitaminat selecționat prin corelarea tuturor obiectivelor menționate.

În literatură se indică pentru mascarea gustului acid, adăugarea de sirop simplu asociat cu esențe naturale de zmeură, portocale, lămii (8, 9). Pentru aromatizarea preparatelor cu vitamine se recomandă preparate din coajă de portocale sau sucurile de cireșe amare și zmeură iar uneori extractele de cacao (2, 9, 16, 17), anason, mentă, lămii (9). Unii autori au realizat hidrosoli polivitaminați, aromatizați cu esență de banane și edulcorați cu zaharină (5). Complexul vitaminic B este bine corectat de siropul de licviriție sau scortșoară (17), arome de nucă sau alune, de pier-sici, căpșuni, caise în asociere cu sirop de zaharină și acid citric (9). Pentru vitamina B<sub>1</sub> se preferă aromele de visine sau citrice (lămii, portocale) sau extractul de cacao, iar pentru acidul ascorbic esența de zmeură, siropul de lămii (9, 14).

---

\* Lucrare comunicată la Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale, filiala Mureș, 24 IV 1977.

### Material și metodă

Pe baza unor studii comparative de stabilitate fizico-chimică, s-au selecționat din 14 formule de hidrosoli polivitaminati o formulă de sirop polivitaminat conținând vitaminele: B<sub>1</sub> 20 mg; B<sub>2</sub> 20 mg; B<sub>6</sub> 10 mg; C 1000 mg; PP 100 mg stabilizat și conservat, avînd un corector de miros (soluție alcoolică 1% de ulei de anason). Lucrarea a urmărit 2 aspecte: 1. selecționarea celui mai adecvat aromatizant; 2. testarea clinică a tolerabilității preparatului.

În vederea selecționării unui aromatizant cît mai eficient și acceptat cu plăcere de copii, s-a efectuat un test orientativ privind opțiunea maximă pentru diferiți corectori de gust pe un lot de 33 de copii. Acestui lot i s-a administrat siropul polivitaminat, aromatizat cu 7 corectori diferiți, comparativ cu siropul nearomatizat. S-au testat următorii aromatizanți:

Tabelul nr. 1

Aromatizantul utilizat	Natura aromatizantului	Concentrația în sirop
A	Sirop de vișine alimentar	20 %
B	Sirop de zmeură alimentar	20 %
C	Concentrat de portocale (Orange F 90 KA)	2 %
D	Concentrat de portocale (Orange F 90 KA)	1 %
E	Concentrat de mandarine 6104	2 %
F	Sol. alcoolică de vanilină 1 %	1 %
G	Sol. alcoolică de ulei de lămie 1 %	1 %
H	Martor nearomatizat	—

Aprecierea comparativă a capacității de corectare s-a făcut conform următorului punctaj: 0 = necorespunzător; 1 = acceptabil; 2 = bun; 3 = foarte bun.

Pe baza aprecierilor subiective, s-a făcut un calcul statistic (test Student) în vederea aprecierii eficacității aromatizanților utilizați, a omogenității loturilor și a semnificațiilor rezultatelor (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Sirop martor (H)	Aromatizant	$\bar{x} \pm s$	n	p	t	G.L.
2,15 ± 0,667	A	2,15 ± 0,130	33	0,40	1,100	64
	B	2,18 ± 0,846	33	0,005	3,095	64
	C	2,91 ± 0,292	33	0,05	2,090	64
	D	2,24 ± 0,702	33	0,01	2,795	64
	E	2,30 ± 0,770	33	0,005	2,296	64
	F	1,94 ± 0,747	33	0,01	2,877	64
	G	1,30 ± 0,728	33	0,10	1,916	64

Legendă: A — G = aromatizanți conform tabelului nr. 1;

$\bar{x} \pm s$  = media valorilor și abaterea standard;

n = numărul subiecților

p, t, G.L. s-au obținut prin compararea lotului H cu A...G.

Față de lotul martor ( $\bar{X} = 2,15 \pm 0,667$ ) preferința maximă se manifestă pentru aromatizantul C ( $\bar{X} = 2,91 \pm 0,292$ ), concentrat de portocale 2<sup>0</sup>₀. Spre deosebire de acesta, concentratul de portocale 1<sup>0</sup>₀ (D) are o capacitate de corectare mai scăzută, comparabilă cu a concentratului de mandarine (corectorul E). S-au obținut rezultate mai slabe decât la lotul martor cu corigenții F și G, care nu au o capacitate de corectare satisfăcătoare. Față de martor, preferința scade în ordinea următoare: concentratul de portocale 2<sup>0</sup>₀ ( $\bar{X} = 2,91 \pm 0,292$ ), concentratul de mandarine 2<sup>0</sup>₀, concentratul de portocale 1<sup>0</sup>₀, sirop de vișine alimentar 20<sup>0</sup>₀, sirop de zmeură alimentar 20<sup>0</sup>₀, sol. alcoolică de vanilină 1<sup>0</sup>₀ și soluție alcoolică de ulei de lămâie 1<sup>0</sup>₀ ( $\bar{X} = 1,30 \pm 0,728$ ). S-a optat pe baza acestui studiu pentru selecționarea finală ca aromatizant cu eficiență maximă: concentratul de portocale, în proporție de 2<sup>0</sup>₀. Este un preparat lichid — o dispersie coloidală a fructului pulverizat „în toto” prezentând următoarele caracteristici: aciditate totală 42,6, 3<sup>0</sup>₀ acid citric, 158 mg vitamina C 0<sup>0</sup>₀, ulei volatil 0,608 0<sup>0</sup>₀ v v (produs de import).

Testarea clinică a tolerabilității și eficacității preparatului s-a efectuat în cadrul Clinicii de pediatrie, Tîrgu-Mureș (mai 1976) pe un lot de 21 de copii, cărora li s-au administrat zilnic 3 lingurițe de sirop polivitaminat, timp de 8—10 zile. Nu s-au observat la nici unul dintre copii semne de intoleranță (grețuri, vărsături, diaree și alergii). Copiii au relatat că siropul are un gust foarte plăcut și au acceptat cu plăcere preparatul.

### Concluzii

1. Pentru corectarea gustului și a mirosului unui sirop polivitaminat (vitaminele B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C și PP) s-a selecționat concentratul de portocale 2<sup>0</sup>₀. În ordine descrescândă s-au situat: concentratul de mandarine 2<sup>0</sup>₀, siropul de zmeură alimentar, de vișine, soluția alcoolică de vanilină 1<sup>0</sup>₀ și soluția alcoolică de ulei de lămâie 1<sup>0</sup>₀.

2. Mirosul clorhidratului de tiamină este bine mascat prin asocierea sinergică a unui corector de miros: uleiului de anason, soluție alcoolică 1<sup>0</sup>₀) cu concentratul de portocale.

3. Siropul polivitaminat testat clinic, pe un lot de copii, a fost bine tolerat, fără să se semnaleze efecte secundare (greață, diaree, reacții alergice).

Sosit la redacția: 23 martie 1978.

### Bibliografie

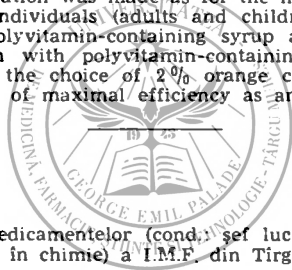
1. Bugnariu O., Popovici Adriana, Filipaș V., Pap O., Hampu C.: Farmacia (1965), XIII, 11, 653; 2. Capra C.: H. Farmacia, Ed. pract. (1958), 10, 441; 3. Ciocănelea V., Rub Saidac Aurelia, Popovici Adriana, Bugnariu Otilia, Filipaș Viorica: Farmacia (1965), XIII, 9, 513; 4. Ciocănelea V., Bugnariu Otilia, Rub-Saidac Aurelia, Filipaș Viorica, Popovici Adriana, Tomoiogă I., Marton I., Țirlea I.: Farmacia (1965), XIII, 11, 647; 5. Ismaiel A. Saad, Ismaiel A. Emad: Die Pharmazie (1975), 30, 1; 6. Leucuța S., Hondor A.: Practica farm. (1973), vol. II, 161; 7. Münzel K., Büchi I., Schultz: Galenisches Practicum, Stuttgart, 1958; 8. Negoită Stela, Cringoiu Lori: Practica farmaceutică (1972), vol. IV, 99; 9. Negoită Stela, Cringoiu Lori: Practica farmaceutică (1973), vol. I, 119; 10. Popovici Adriana,



Ristea I., Tökés B., Rogoșcă Maria, Suciu Gabriela, Pap I., Dudutz Gyöngyi: Studii asupra stabilității vitaminelor în siropuri. Vol. Sesiunea de comunicări a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, I 1976; 11. Popescu C., Brăileanu C.: Indreptar farmaceutic — Ed. med. București, 1976; 12. Pesici C.: Practica farm. (1968), 2, vol. I, 101; 13. Pesici C., Gărdescu I., Țirlea Elena: Practica farm. (1969), 3, vol. II, 74; 14. Savopol E., Șerbănescu Despina: Practica farmaceutică (1969), 2, 103; 15. Traisnel M.: Prod. et Probl. Pharm. (1967), 22, 9, 677; 16. Wesley F.: J.A.Ph.A. Ed. pract. (1957), 11, 674; 17. Zathurecky L.: Cerk. Farm. (1959), 2, 85; 18. Szivoviczáné, Ferenczi Ilona, Fülöp Gyula: Gvógyszerészet (1974), 18, 252; 19. \* \* \* Buletin de analiză a produsului: ORANGE Base F 90 KA. Canneries Factory.

### CLINICAL TESTING OF SOME POLYVITAMIN-CONTAINING SYRUPS

By comparative studies on physico-chemical stability, out of 14 formulas of polyvitamin hydrosols, the authors have selected a formula of polyvitamin-containing syrup (with vitamins: B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C and PP), which was clinically tested in 21 children with a view to appreciate tolerance. After daily administration of 3 teaspoonfuls of syrup for a week, no signs of intolerance (nausea, vomiting, diarrhoea, allergic reactions) were noted, and the children enjoyed the preparation. In order to select an aromatic as efficient as possible and enjoyed by children, previously a test of orientation was made as for the maximal choice for taste and smell correctants in 33 individuals (adults and children) by simultaneous administration of the same polyvitamin-containing syrup aromatized with 7 different correctants in comparison with polyvitamin-containing syrup lacking aromatics. According to the results, the choice of 2% orange concentrate was favoured in the syrup, because it was of maximal efficiency as an aromatic.



Disciplina de controlul medicamentelor (cond. șef lucr. dr. Agneta Blazsek-Bodó, doctor în chimie) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

### DOZAREA PENICILINELOR PRIN COMPLEXARE CU ION DE MERCUR\*

Agneta Blazsek-Bodó, Ilona Kiss, Iudita Bernád

În scopul dozării moleculei intacte, nehidrolizate a penicilinelor, a urmăririi gradului de descompunere a acestora în forme farmaceutice, am studiat metodele indicate în literatura de specialitate. Avînd în vedere că molecula intactă de penicilină are efect terapeutic, numai acele metode de dozare prezintă importanță, care asigură în mod selectiv determinarea cantitativă a moleculei nedescompuse.

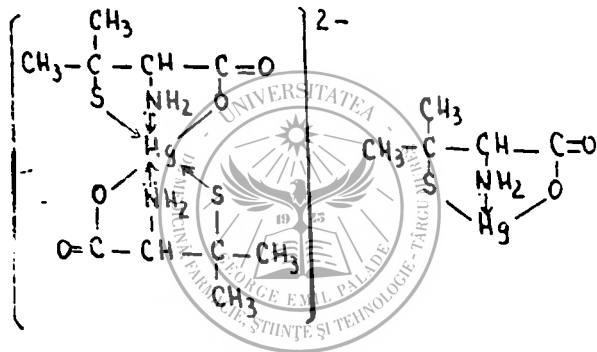
Prima și cea mai răspîdită posibilitate de dozare a penicilaminei formată în urma hidrolizei penicilinelor, a fost dozarea iodometrică propusă de Allicino [1], prevăzută și în prezent în majoritatea Farmacopei-

\* Lucrare prezentată la U.S.S.M., filiala Mureș, Secția farmacie, aprilie 1977

lor [2—4]. Nici prin stricta respectare a condițiilor de lucru prevăzute, nu se poate ajunge la rezultate concludente, mai ales în cazul microdozării, fapt care explică studiile și observațiile critice publicate ulterior, privind erorile dozării iodometrică a penicilinelor [5—7].

În urma hidrolizei enzimatică sau alcaline, penicilinele se descompun, formînd printre alți produși și penicilamină (dimetilcisteina), care, ca și cisteina, formează complecși stabili cu ioni metalici [8]. Dintre ionii metalici studiați, complexul cel mai stabil se formează cu ionii mercurici. Pentru scopuri titrimetrică s-au propus soluțiile sărurilor disociabile ale acestui ion [9—11]. Pentru dozarea penicilinelor din forme farmaceutice ne-am orientat spre această metodă, care permite determinarea substanței terapeutice active, eliminînd erorile metodei iodometrică, dozarea nefiind deranjată nici de excipienții prezenți.

Ionii de  $Hg^{2+}$  se complexează în două trepte cu penicilamina formată în urma hidrolizei penicilinelor, formîndu-se un complex 2:1, respectiv 1:1 penicilamină —  $Hg^{2+}$ , în funcție de raportul reactanților prezenți în soluție. Formula complecșilor poate fi redată în felul următor:



Stabilind condițiile optime de lucru (durata hidrolizei alcaline pentru obținerea penicilaminei, pH-ul corespunzător mediului de titrare, posibilitatea sesizării punctului de echivalență), s-a elaborat o metodă de dozare sensibilă și reproductibilă a penicilinelor.

#### Metoda de lucru

Se cîntărește la balanța analitică o probă de aproximativ 0,100 g penicilină (sau cantitate din forma farmaceutică cu acest conținut de principiu activ), se aduce cantitativ într-un balon cotate de 50 ml, se solubilizează și se completează la semn cu soluție tampon fosfat, pH = 6,64. Din această soluție de bază se titrează cite 10 ml în pahar cu capacitate de 50 ml (titrînd aproximativ 20,0 mg penicilină). Se adaugă 5 ml NaOH 1,0 N (pH = 11,5—12,0), se așteaptă 10 minute pentru asigurarea hidrolizei, se neutralizează cu 5 ml  $HClO_4$  1,0 N și se aduce la un pH = 4,5 cu tampon acetat. Se titrează cu o soluție de  $Hg(ClO_4)_2$  0,05 M potențiometric, folosind sistemul de electrozi Pt-calomel.

Din soluția de bază se titrează cite 10 ml fără a efectua hidroliza bazică. Consumul se scade din consumul primei probe. Prin această titrare

din urmă se determină cantitatea de penicilină prezentă inițial în probă, formată prin descompunerea enzimatică a penicilinelor. Din diferența celor două titrări se calculează cantitatea de penicilină intactă.

1 ml  $Hg(ClO_4)_2$  0,05 M corespunde la 20,173 mg Ampicilină; 17,519 mg Penicilină V; 22,072 mg Oxacilină, 18,624 mg Penicilină G potasică.

*Prepararea soluției titrate de  $Hg(ClO_4)_2$  0,05 M:* 11,0 g oxid galben de mercur se solubilizează într-un amestec de 10 ml  $HClO_4$  70 % și 50 ml apă. Dacă este cazul, soluția se filtrează și se completează la 1000 ml cu apă distilată. Factorul soluției se determină în condiții identice cu dozarea penicilinelor, potențimetric cu o soluție de KCl 0.1 N.

#### Observații:

— Punctul de echivalență poate fi determinat, cu rezultate mai puțin precise, și vizual, în prezența difenilcarbazoniei, titrând pînă la apariția unei colorații slab violetă.

— Titrarea poate fi realizată și cu o soluție de  $Hg(NO_3)_2$  0,05 M.

— Cu o soluție mai diluată de  $Hg^{2+}$  (0,005 M), se pot titra și cantități între 1—10 mg penicilină, ajungînd astfel la sensibilitatea prevăzută de FR IX.

Rezultatele obținute prin dozarea mercurimetrică a penicilinelor sînt trecute în tabelul nr. I.

Tabelul nr. 1  
Dozarea penicilinelor prin complexare cu ioni de  $Hg^{2+}$

Denumirea substanței dozate	Calculul statistic	Rezultat
Ampicilina	$\bar{x} = 100,19$ ; $\alpha = 95,0\%$ ; $k = 4$ $t = 2,78$ ; $s_{\bar{x}} = 0,28$	$A = 100,19 \pm 0,77$
Penicilina V	$\bar{x} = 99,57$ ; $\alpha = 95,0\%$ ; $k = 5$ $t = 2,57$ ; $s_{\bar{x}} = 0,23$	$A = 99,57 \pm 0,59$
Oxacilina	$\bar{x} = 95,64$ ; $\alpha = 95,0\%$ ; $k = 6$ $t = 2,45$ ; $s_{\bar{x}} = 0,58$	$A = 95,64 \pm 0,58$
Penicilina G potasică	$\bar{x} = 95,95$ ; $\alpha = 95,0\%$ ; $k = 5$ $t = 2,57$ ; $s_{\bar{x}} = 0,31$	$A = 95,95 \pm 0,79$

Penicilinele au fost determinate și din suspensii farmaceutice cu conținut de CMC-Na, zaharoză, ulei de mentă, zaharină, Nipagin-Nipazol. În cazul pulberii pentru suspensie de Ampicilină 15 % rezultatul obținut a fost  $A = 15,26 \pm 0,47$  ( $k = 9$ ,  $t = 2,26$ ,  $\alpha = 95,0\%$ ;  $s_{\bar{x}} = 0,21$ ), iar al pulberii pentru suspensia de Penicilină V 7,0 %,  $A = 6,91 \pm 0,31$  ( $k = 9$ ,  $t = 2,26$ ,  $\alpha = 95,0\%$ ,  $s_{\bar{x}} = 0,14$ ).

După cum rezultă din datele inserate și din reproductibilitatea metodei, dozarea propusă poate servi drept metodă de determinare a penicilinelor totale, înlocuind metoda iodometrică prevăzută de Farmacopeea Română Ed. IX.

Sosit la redacție: 4 noiembrie 1977.

## Bibliografie

1. *Allicino J. F.*: Ind. Eng. Anal. Ed. (1946), 18, 619; 2. \* \* \* Farmacopeea Română Ed. IX; 3. \* \* \* Farmacopeea Hungarica Ed. VI; 4. \* \* \* Farmacopeea U.R.S.S. Ed. IX; 5. *Merz K. W., Kneps H., Lehmann H.*: Pharmazie (1965), 20, 764; 6. *Glombitza K. W., Pallenbach D.*: Pharmazie (1968), 23, 157; 7. *Glombitza K. W., Kluxen H. J.*: Pharmazie (1976), 31, 225; 8. *Cothorn C. R., Moddeman W. E., Albrige R. G., Sanders W. J., Kelly P. L., Hanley W. S., Field L.*: Anal. Chem. (1976), 48 1, 162; 9. *Graf-nietterova J.*: Antibiotiki (1962), 7, 736; 10. \* \* \* British Pharmacopeia, London, 1973; 10. *Pál T., Molnár M.*: Gyógyszerészet (1976), 20 1,8.

### ASSAY OF PENICILLINS BY COMPLEXING WITH MERCURY IONS

A method of dosing penicillins is recommended by complexing penicillamine formed by alkaline hydrolysis with  $Hg^{2+}$  ions. It was found that the reaction between mercury ions and penicillamine took place quantitatively. The following optimum working conditions were studied: alkalinity and time necessary to hydrolysis of penicillins, pH of solution during titration, possibilities of indicating point of equivalence. Titrating potentiometrically (Pt-calomel electrode system) with a solution of  $HgClO_4 \cdot 2$  0.05 M, at pH = 4.5, amounts of penicillin of the order of milligrams may be assayed. The results of assaying Ampicillin, Penicillin V, Oxacillin and Penicillin G—K are given. The presence of excipients in pharmaceutical forms does not interfere with assaying.

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: conf. dr. L. Adám, doctor farmacist)  
și Disciplina de chimie fizică (cond.: prof. dr. T. Goina, doctor în chimie)  
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### CORELAȚII ÎNTRE VALOAREA HLB ȘI PARAMETRII FIZICO-CHIMICI AI COMPONENTILOR EMULSIILOR

#### II. Corelații HLB — activitatea superficială a tensidelor — structura stratului interfacial

Zamfira Csath-Stîncel, B. Tökés, Gabriela Suci, V. Filep

Una din caracteristicile cele mai importante ale emulsiilor o constituie stabilitatea lor care este condiționată de trei factori (1):

a) factorul steric, adică lungimea minimă a moleculei emulgatorului în cele două faze lichide în contact (cca 6 Å) și raportul dintre mărimile grupei polare și ale celei apolare;

b) factorul energetic, adică energia minimă de reținere a tensidului în stratul de adsorbție (travaliu de adsorbție, de cca 4 kcal/mol);

c) factorul de concentrație, adică concentrația tensidului necesară formării stratului de adsorbție saturat la interfața ulei-apă.

Importanța acestor parametri, care stau la baza teoriilor moderne privitoare la stabilitatea emulsiilor (2—4), impune cercetarea amănunțită a ponderii fiecăruia, formularea matematică a corelațiilor posibile dintre ei, în vederea alegerii tensidului adecvat.

Sistemul HLB folosit actualmente aproape exclusiv în acest scop, are o valabilitate limitată, fiind bazat doar pe considerente energetice (5, 6), fără să ia în considerare particularitățile structural-geometrice ale tensidului.

Pentru a obține date și relații concrete privind caracterizarea multi-laterală a tensidelor, respectiv a emulsiilor, am studiat legătura dintre parametrii principali care determină stabilitatea acestor sisteme disperse. Într-o lucrare anterioară (7) am prezentat ecuațiile corelative obținute de noi între HLB și constanta dielectrică a unor tenside simple și complexe, aplicate mai frecvent în practica farmaceutică. În cele ce urmează vom studia în același context capacitatea de adsorbție și acțiunea superficială a tensidelor, precum și structura stratului interfacial format.

### *Material și metodă*

Tensidele studiate (Tween<sub>20, 40, 60, 80</sub>; Span<sub>20, 40, 60, 80</sub>) și KCl folosită ca electrolit de bază au fost produsele firmei „Schuchardt“ München. Curbele polarografice necesare determinării capacității integrale specifice a stratului dublu electric al electrodului picător de mercur au fost înregistrate cu un polarograf LP—55 prevăzut cu un înregistrator EZ—2, folosindu-se o serie de electrozi capilari cu ruperea forțată a picăturii de mercur, avînd perioade de picurare între 0,3 și 8 secunde (8).

Activitatea superficială a tensidelor s-a studiat pe baza suprimării maximului polarografic de specie 1 a oxigenului, în soluție de KCl  $1 \cdot 10^{-3}$  M. Acest proces a fost urmărit cu același polarograf LP—55.

Constantele dielectrice ale sistemelor cercetate le-am determinat cu ajutorul unui dielectrometru universal tip OH 301.

Structura stratului interfacial — și în special formarea fazei de lichid cristalin — a fost studiată în emulsii U/A preparate cu ajutorul aceluiași tenside, folosindu-se în acest scop un microscop de cercetare MC<sub>3</sub> modificat, la o mărire de 200—400 X, atît la lumină normală, cît și la lumină plan polarizată (9).

Toate măsurătorile au fost efectuate la temperatura ambiantă ( $20 \pm 1$  °C).

### *Rezultate și discuții*

Pentru caracterizarea capacității de adsorbție a tensidelor, respectiv a activității lor superficiale, am recurs la o metodă oferită de polarografia adsorbțivă 10—14, comparînd acțiunea lor de suprimare a maximului de ordinul 1 al oxigenului în condiții identice. Concentrațiile de tenside hidrosolubile (Tweenuri) corespunzătoare suprimării maximului inițial la jumătate ( $C_1$ , 2,  $\mu\text{g/ml}$ ), după cum am observat, cresc de la Tween<sub>20</sub> spre Tween<sub>80</sub>, adică odată cu scăderea HLB-ului (fig. nr. 1 curbele 1—4). Core-

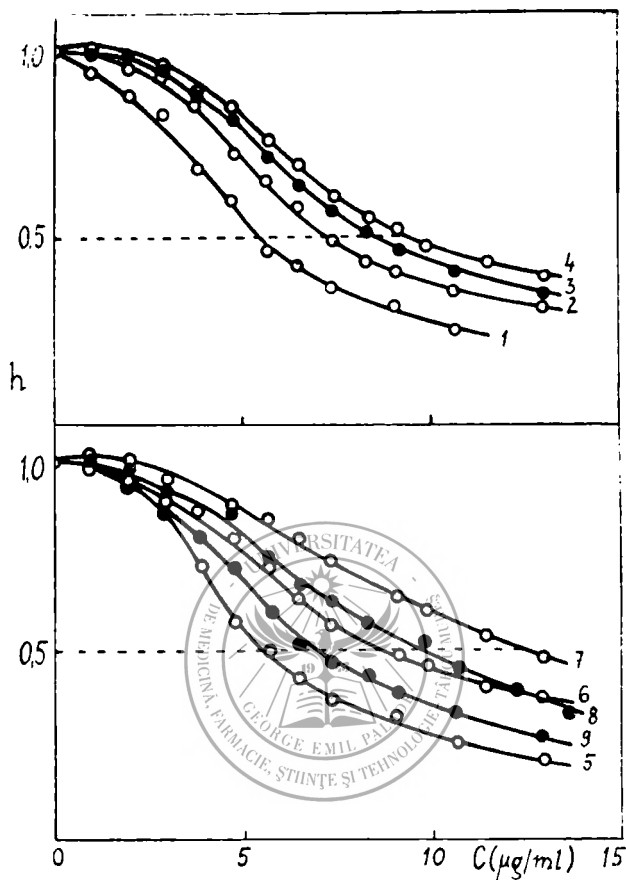


Fig. nr. 1: Dependența înălțimii maximului polarografic al (2) Tween 40, (3) Tween 60, (4) Tween 80, respectiv a tenoxigenului de concentrația tensidelor simple: (1) Tween 20, sidelor asociate: (5) Tween 20 — Span 20, (6) Tween 40 — Span 40, (7) Tween 60 — Span 60, (8) Tween 80 — Span 80, (9) Tween 20 — Tween 40.

lația dintre cele două mărimi este semnificativă, ecuația liniei de regresie exprimându-se astfel:

$$C_{1/2} = -(1,98 \pm 0,36) \text{ HLB} + (38,4 \pm 5,6); N = 4; r = -0,969; s_0 = \pm 0,51.$$

Prezintă interes, desigur, acțiunea tensidelor asociate, respectiv a emulgatorilor complecși, (fig. nr. 1 curbele 5—9). Se evidențiază faptul că în timp ce valorile  $C_{1/2}$  ale tensidelor de același tip sînt aditive (exemplu Tween<sub>20</sub> = 5,4 µg/ml, Tween<sub>40</sub> = 7,4 µg/ml, media aritmetică = 6,4 µg/ml; Tween<sub>20</sub>—Tween<sub>40</sub> = 6,7 µg/ml), în cazul asociațiilor de tip opus aditivitatea și corelația liniară nu se mai respectă. Luînd în considerare că spa-

nurile singure contribuie într-o foarte mică măsură la scăderea maximumului, suprimarea lui, practic, realizându-se datorită acțiunii Tweenurilor din perechea de emulgatori, rezultatele pledează pentru un puternic sinergism privind efectele lor simultane. Corelația scăzută dintre  $C_{1/2}$  și HLB pare să confirme contribuția interacțiunilor dintre tenside, respectiv a efectelor sterice la formarea stratului interfacial, aspect neluat în considerare în sistemul HLB.

Referitor la studiul comparativ al structurii stratului interfacial am efectuat determinări de capacitate a stratului dublu electric la suprafața electrodului picător de mercur. În cazul prezenței tensidelor, datorită adsorbțiilor, capacitatea stratului dublu se modifică în funcție de structura moleculară a acestor substanțe. Determinarea se bazează pe faptul, că din cei doi componenți ai curentului polarografic rezidual înregistrat în prezența tensidului, curentul de încărcare dependent de capacitate, variază după o altă lege în funcție de perioada de picurare decât curentul faradaic, ceea ce permite separarea lor și calcularea din panta dreptei a capacității integrale a stratului dublu (15):

$$i_r = i_c + i_d$$

$$\frac{i_r}{i_1^{1/6}} = 0,0085 m^{2/3} t_1^{-1/3} C \Delta E + 607 m^{2/3} t_1^{1/6} \Sigma n_i D_i^{1/2} C_i$$

Capacitățile astfel determinate prezintă o tendință de scădere odată cu scăderea HLB-ului, respectiv a constantei dielectrice a tensidelor fără ca aceste variații să fie proporționale, fapt care concordă cu concluziile noastre anterioare. Cît privește comportarea din acest punct de vedere al tensidelor asociate (1:1), ele conduc la formarea celor mai compacte straturi, corespunzătoare celor mai mici capacități (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1  
Capacitatea integrală specifică a stratului dublu electric în prezența diferitelor tenside simple și asociate

Tensidul	HLB	$\epsilon$	C (F m <sup>-2</sup> )
Tween 20	16,7	9,89	0,91
Tween 40	15,6	9,49	0,64
Tween 60	14,9	8,26	0,44
Tween 80	15,0	8,75	0,38
Tween 20 + Span 20	12,6	7,73	0,35
Tween 80 + Span 80	9,6	6,46	0,30

Aceste rezultate concordă cu imaginile microscopice obținute de noi în lumina plan-polarizată, la emulsii stabile preparate cu emulgator complex Tween-Span (fig. nr. 2). Zonele luminoase în jurul particulelor fazei uleioase dispersate reflectă anizotropia stratului interfacial care după Friberg (16, 17), corespunde unei faze de lichid cristalin compact avînd o structură spațială regulată. Această fază are probabil o structură lamelară cu straturi alternante de catene de hidrocarburi, respectiv, grupări polare care leagă o anumită cantitate de apă (lichid izotrop), formînd o structură de tip „sandwich smectic“ (18). Între fazele izotrope și anizotrope se stabilește un echilibru, care cu timpul se deplasează în favoarea stării izotrope: stratul de lichid cristalin treptat dispare (scade claritatea imaginii microscopice) și paralel cu aceasta scade și stabilitatea emulsiei.

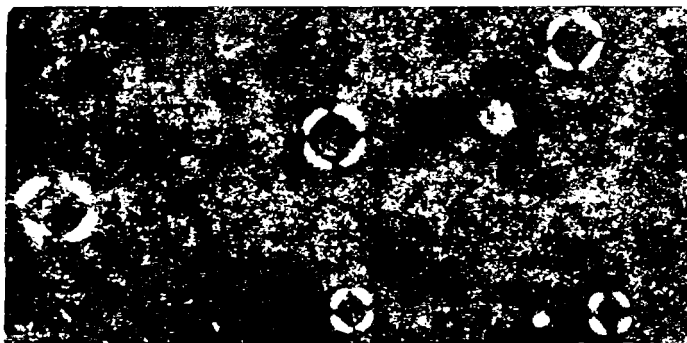


Fig. nr. 2: Microfotografia unei emulsii de ulei de parafină — apă, în prezență de Tween 80 — Span 80, la lumină plan-polarizată.

### Concluzii

1. Activitatea superficială, respectiv capacitatea de adsorbție a tensidelor variază proporțional cu HLB-ul lor, fapt care subliniază caracterul energetic al acestui parametru. În cazul emulgatorilor complecși, activitatea superficială nu mai este aditivă în raport cu datele tensidelor componente, apare un efect sinergetic pronunțat, ceea ce concordă cu acțiunea emulgatoare mărită a acestor sisteme binare.

2. Capacitatea electrică integrală specifică este o mărime caracteristică compactității stratului interfacial și — prin aceasta — acțiunii emulgatoare și stabilizante a tensidelor care intră în compoziția acestui strat. Comparând între ele aceste mărimi cu caracter structural-geometric, se pot explica diferențele în eficacitatea diferitelor tenside simple și complexe, fenomene care în cazul sistemului HLB au rămas neexplicate.

3. Stabilitatea emulsiilor este condiționată de formarea la interfața ulei-apă a unei faze de lichid cristalin. Prezența acestei faze are probabil o importanță mai mare din acest punct de vedere, decât grosimea stratului de adsorbție.

Sosit la redacție: 23 martie 1977.

### Bibliografie

1. Abramzon A. A., Slavina Z. N.: Kolloidn. Zh. (1969), 31, 635; 2. Abramzon A. A., Slavina Z. N.: Doklady Akad. Nauk SSSR (1969), 186, 116; 3. Malachova E. E., Abramzon A. A.: Doklady Akad. Nauk SSSR (1967), 180, 1157; 4. Abramzon A. A.: Kolloidn. Zh. (1967), 29, 467; 5. Sherman Ph.: Emulsion Science, Academic Press, London—New York, 1968; 6. Kruglyakov P. M., Koretsky A. F.: Doklady Acad. Nauk SSSR (1971), 197, 1106; 7. Tökés B., Csath-Stinzel Z.: Revista medicală (1976), 22, 68; 8. Tökés B.: Polarografia peroxizilor organici. Teză de doctorat, Cluj, 1970; 9. Csath-Stinzel Z.: Studiul unor noi tehnologii pentru îmbunătățirea calității emulsiilor farmaceutice cu ajutorul tensidelor. Teză de doctorat, Cluj, 1973; 10. Heyrovsky J., Kuta J.: Osnovy polarografiei,



Mir, Moscva, 1965; 11. *Rusnák I., Králik K., Fukker K.*: Acta chim. Sci. Hung. (1956), 9, 49, 59; 12. *Rusnák I., Králik I., Fukker K.*: Naturwissenschaften (1955), 42, 643; 13. *Rusnák I., Králik I., Fukker K.*: Z. physik. Chem. (1958), 17, 61; 14. *Marszall L.*: Acta Pol. Pharm. (1974), 5, 671; 15. *Maianovsky S. G.*: Kataliticheskie i kineticheskie volny v polyarografii. Nauka, Moscva, 1966; 16. *Friberg S., Mandell L.*: J. Pharm. Sci. (1970), 59, 1001; 17. *Friberg S.*: J. Colloid Interface Sci. (1971), 37, 291; 18. *Boffey B. J., Collison R., Lawrence A.S.C.*: Trans. Faraday Soc. (1959), 55, 654.

**CORRELATIONS BETWEEN HBL VALUES AND PHYSICO-CHEMICAL  
PARAMETERS OF EMULSION COMPONENTS**  
**II. HBL CORRELATIONS – SUPERFICIAL ACTIVITY OF TENSIDES  
– OF INTERFACIAL LAYER**

It has been demonstrated that the superficial activity and adsorption capacity, respectively, of tensides used as emulsifier in pharmaceutical practice vary proportionally with HBL their values. In complex emulsifiers, positive deviations were observed as compared with linearity. The capacity of the interfacial layer is characterized by experimental values of its specific integral capacity, thus the phenomena unexplained within the HBL system were interpreted, too. The experimental data show that the stability of emulsions depends upon the formation of a crystalline fluid phase on the oil-water interface, which is concordant with Friberg's theory.



Disciplina de toxicologie (cond. șef de lucrări Eva Balogh) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

**CONTRIBUȚII LA IDENTIFICAREA ȘI SEPARAREA  
NITRAZEPAMULUI ȘI A METABOLIȚILOR SĂI DIN URINĂ**

*Eva Balogh, Maria K. Ajtay, Iozefa Szöcs*

În vederea studierii metabolismului Nitrazepamului (1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on), precum și a posibilităților de separare de alți derivați benzodiazepinici (Napoton, Diazepam) din materiale biologice, am folosit metoda cromatografiei în strat subțire și a electroforezei pe hîrtie.

*Material și metodă*

Am sintetizat principalii metaboliți ai Nitrazepamului:

7-amino-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (I) s-a obținut din Nitrazepam prin reducere cu  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  în mediu alcoolic alcalinizat cu  $\text{MgO}$  (pH 10), la cald (p.t.: 239 °C);

7-acetamido-1,3-dihidro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (II) s-a preparat prin acetilarea produsului nr. I, cu anhidridă acetică la temperatura de 60 °C (p.t.: 274 °C);

2,5-diaminobenzofenona (III) s-a preparat prin reducerea Nitrazepamului cu pulbere de zinc în mediu acid (p.t.: 150 °C).

În continuare am efectuat sinteza produsilor de hidroliză ai derivaților benzodiazepinici prin fierbere în mediu acid (HCl), obținând benzenonele respective: 2-amino-5-cloro-benzofenonă (Napoton), 2-metilamino-5-clorobenzofenonă (Diazepam) și 2-amino-5-nitrobenzofenonă (Nitrazepam).

Aceste substanțe ne-au servit drept substanțe de referință 1, 2, 3).

Pentru separarea metaboliților s-au luat în lucru cantități de cîte 40 ml urină, recoltată de la subiecți tratați cu Nitrazepam timp de 3 zile. Extracția s-a efectuat cu 80 ml amestec de clorură de metilen: acetat de etil (2:1) în mediu alcalin (pH 9—10). După evaporarea solventului, reziduul s-a dizolvat într-un amestec de clorofom: metanol (4:1).

În cazul administrării asociate a Nitrazepamului cu alți derivați benzodiazepinici (Diazepam, Napoton), în urină apar metaboliți cu proprietăți chimice foarte apropiate, de aceea este mai convenabilă separarea acestor medicamente pe baza produsilor de hidroliză, cînd se formează benzenonele corespunzătoare. În acest caz s-au luat în lucru cîte 40 ml urină recoltată de la subiecți supuși unui tratament cu cei trei derivați benzodiazepinici, la care s-a adăugat HCl (d:1,18) în proporție de 3:1 și s-a încălzit la reflux timp de 30 de minute. După răcire s-a alcalinizat cu NaOH 10<sup>0</sup> (pH 10) și s-a extras cu eter. Reziduurile obținute, după evaporarea solventului s-au dizolvat în metanol.

La cromatografia în strat subțire s-a folosit ca suport silicagel cu un conținut de 13<sup>0</sup> CaSO<sub>4</sub>, stratul avînd o grosime de 0.250 mm. Cromatoplăcile au fost activate la 110 °C timp de 20 de minute. S-au utilizat următoarele sisteme de solvenți: toluen: acetonă: amoniac conc. (25:25:0.5) (A), clorofom: acetonă (9:1) (B), respectiv benzen (C).

La electroforeză s-a întrebuintat ca suport hîrtie Whatman nr. 2, iar ca electrolit tampon Britton-Robinson pH 2.2, respectiv acid formic 3 N (pH 1,5), aplicînd o tensiune de 300 V și intensitate de 20 mA. Linia de start s-a trasat în regiunea anodică.

Pentru vizualizarea spoturilor s-a utilizat reactivul Dragendorff modificat de Becksteadt (4), respectiv reacția de diazotare Bratton-Marshall. Benzenonele pot fi localizate și pe baza culorii lor galbene.

### Rezultate și discuții

Din probele de urină a subiecților tratați cu Nitrazepam, atît prin metoda cromatografiei în strat subțire, cît și prin cea electroforetică s-au separat 3 spoturi, care comparate cu caracteristicile substanțelor de referință s-au dovedit a fi următorii produși de metabolizare: 7-amino-nitrazepam, 7-acetamido-nitrazepam și 2-amino-5-nitrobenzofenonă (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

## Separarea Nitrazepamului și a metabolizilor săi

Denumirea substanței	Localizarea spotului	Valoarea Rf.				Distanța de migrare în mm	
		subst. refer.		urina		electrolit: tamp. Britton-Robinson pH 2.2	
		sist. A	sist. B	A	B	subst. ref.	urina
Nitrazepam	r. Dragendorff	0.52	0.45	—	—	72	—
7-amino-nitrazepam	r. Dragendorff sau diazotare	0.30	0.20	0.30	0.20	112	112
7-acetamido-nitrazepam*	r. Dragendorff sau diazotare	0.25	0.10	0.25	0.10	82	82
2,5-diamino-benzofenonă	diazotare	0.60	0.60	—	—	96	—
2-amino-5-nitro-benzofenonă	diazotare	0.75	0.90	0.75	0.90	29	29

\* poate fi diazotat numai după o prealabilă hidroliză acidă

Rezultatele obținute corespund datelor din literatura de specialitate, care semnalează că Nitrazepamul se descompune în organism, și poate fi pus în evidență în primul rând sub forma a trei metabolizi principali (vezi tabelul nr. 1), care se elimină prin urină sub formă neconjugată (5, 6, 7).

Din probele de urină ale subiecților tratați simultan cu 3 derivați benzodiazepinici, s-au obținut, după o prealabilă hidroliză acidă, 3 spoturi bine diferențiate atât prin metoda cromatografică, cât și prin cea electroforetică, care corespund benzofenonelor respective (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

## Separarea produșilor de hidroliză ai derivaților benzodiazepinici

Denumirea substanței	Localizarea spotului	Valoarea Rf		Distanța de migrare în mm	
		developant: benzen		electrolit: HCOOH 3N	
		subst. refer.	urina	subst. refer.	urina
2-amino-5-nitro-benzofenonă	culoare galbenă sau diazotare	0.23	0.23	40	40
2-amino-5-cloro-benzofenonă	culoare galbenă sau diazotare	0.75	0.75	25	25
2-metilamino-5-clorobenzo-fenonă	culoare galbenă	0.55	0.55	60	60

## Concluzii

Metodele electroforetice și cromatografice în strat subțire elaborate s-au dovedit a fi utile în analizele toxicologice de urgență, permițând separarea netă a derivaților benzodiazepinici pe baza produșilor lor de hidroliză, precum și a unor metaboliți din materiale biologice.

Sosit la redacție: 29 martie 1976

## Bibliografie

1. Sawada H., Shinohara K.: Archiv für Toxicologie (1970), 27, 1, 7;
2. Clarke E. G. C.: Isolation and Identification of Drugs. Pharm. Press, London, 1969, 443;
3. Beyer K. H., Sadee W.: Arzneimittel Forschung (1969), 19, 12, 1929;
4. Becksteadt H. D.: Arzneimittel Forschung (1968), 18, 5, 529;
5. Rieder J.: Arzneimittel Forschung (1965), 15, 10, 1134;
6. Beyer K. H., Sadee W.: Archiv der Pharm. (1969), 302, 2, 153;
7. Lafarque P., Pont P., Meunier J.: Ann. Pharm. France (1970), 28, 5, 343.

### CONTRIBUTIONS TO THE IDENTIFICATION AND SEPARATION OF NITRAZEPAM AND ITS METABOLITES FROM THE URINE

Thin-layer chromatography as well as paper electrophoresis were used in separating Nitrazepam from its metabolites and other benzodiazepin derivatives. Out of the extracts obtained from the urine samples taken from individuals treated with Nitrazepam, through both method (using the migration system of chloroform: acetone, 9:1; and as electrolyte Britton-Robinson buffer pH. 2.2) three spots were differentiated which correspond to the following metabolites: 7-amino-nitrazepam, 7-acetamido-nitrazepam and 2-amino-5-nitrobenzophenone. From the urine of individuals treated simultaneously with Clordiazepoxid, Diazepam and Nitrazepam, the separation and identification of these preparations were carried out with benzophenones obtained after the acid hydrolysis of the samples to be tested (migration system: benzene; electrolyte formic acid, 3N).

Clinica de fiziologie (cond.: prof. dr. Z. Barbu, doctor-docent) din Tirgu-Mures

### DINAMICA REZISTENȚEI ÎNAINTE DE TRATAMENT A MICOBACTERIILOR ÎN CAZURI DE TUBERCULOZA PRIMARA LA COPII

Z. Barbu, Maria Alexa, F. Jozefovics

Scopul cercetării noastre a fost de a prezenta modificările observate de-a lungul a 25 de ani cu privire la frecvența rezistenței inițiale la copii cu tuberculoză primară, luați în evidență din același teritoriu dispensarial.

Credem că această cercetare este utilă pentru a cunoaște importanța actuală a fenomenului. Ea a fost posibilă datorită faptului că dispunem

de mai multe sondaje efectuate între anii 1952—1957, 1960—1965, precum și între anii 1971—1976.

Rezultatele au fost publicate după efectuarea primelor cercetări, ele fiind cuprinse și în rapoartele conferințelor naționale de fiziologie care au avut loc în această perioadă. Actualul sondaj a cuprins un număr de 164 copii, bolnavi de tuberculoză, luați în evidență în mod succesiv între 1 ianuarie 1971 și 31 decembrie 1976. Am prelevat de la fiecare bolnav nou 6 eșantioane de lavaj gastric recoltate înainte de a începe orice tratament.

Am utilizat mediile lui Löwenstein—Jensen și Gottsacher. Am reînsămîntat tulpinile primare pe medii Löwenstein conținînd diferite antibiotice și concentrați. Însămîntările s-au făcut cu un inocul diluat la  $10^{-3}$  pentru a obține colonii comptabile.

În perioada 1960—1965 și 1971—1976 s-au făcut și investigații sistematice de punere în evidență a bacililor atipici. Înainte de 1960 nu s-au făcut astfel de determinări.

Citirile s-au efectuat la 28 și 42 de zile. În același timp s-a procedat la ancheta epidemiologică a cazurilor, care apoi au fost urmărite sub aspectul evoluției lor ulterioare.

Ori de cîte ori a fost posibil, și sursa de infecție a fost cunoscută, s-au făcut determinări de rezistență și la cazul index.

Constatări:

Datele ultimului sondaj împreună cu cele anterioare sînt înglobate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Anul cercetării	Copii luați în evidență	Copii bK +	Frecvența rezistenței inițiale
1952—1957	85		15,2 %
1960—1965	71		26,7 %
1971—1976	164	20	4 20 %

Rezultă din acest tabel, că frecvența rezistenței primare se menține foarte ridicată începînd din anul 1960, cuprinzînd aproape un sfert din totalul copiilor bK pozitivi. Nu este lipsit de importanță nici faptul că frecvența rezistenței inițiale la adulții bolnavi de tuberculoză secundară, a oscilat în această perioadă între 8,3 și 6,5 %.

În legătură cu ultimele 4 cazuri de rezistență inițială la copii trebuie să remarcăm faptul că este vorba în 2 dintre ele de micobacterii atipice. Redăm mai jos aceste 2 observații:

Observația 1: Copilul B. I. născut în anul 1973 la Sintana de Mureș, se îmbolnăvește în luna iulie 1975 de o adenopatie hilară. Este IDR pozitiv. Sursa de infecție o reprezintă mama copilului descoperită cu ocazia anchetei epidemiologice. La 17 iulie 1975 se recoltează un suc gastric bK pozitiv cu bacili atipici. Deși mama este pozitivă, laboratorul fiind

deranjat, nu i s-au făcut însămînțări pe mediul Löwenstein—Jensen, ceea ce ne-a privat de a analiza tulpina donatorului probabil. Copilul este tratat cu 19 g SM, 36 g HIN și 83 g Nizotin. Procesul ganglionar s-a resorbit complet. Nu s-a mai putut izola altă tulpină. Cea obținută din suc gastric la 17 VII 1975, poartă numărul 2211. Ea crește la 22°, după 8 zile nu are pigment colorat avînd doar o nuanță de un alb murdar. Coloniile sînt lucioase, lipicioase, disgonice și se emulsionază greu. Cord-factorul este absent. Are o activitate catalazică scăzută și reduce slab nitrații. Mediul Wagener-Mitcherlich (W—M) își schimbă culoarea. Tulpina este rezistentă la SM, HIN, PAS și RMP, deși nu a fost tratată nici cu PAS nici cu RMP.

În lipsa informațiilor despre tulpina donatorului, cazul e foarte greu de interpretat. Ar putea să fie o transmitere prin mamă a unor tulpini mixte, conținînd alături de bacili tipici și bacili atipici.

Observația 2: Fetița V. I., născută în anul 1968, domiciliată în Tirgu-Mureș, str. Cuza Vodă nr. 15, este descoperită în martie 1974, cu un complex primar drept. Ancheta epidemiologică lămurește existența unui contact intrafamiliar cu trei eliminatori de bacili tipici. Înainte de orice tratament se izolează o tulpină atipică, iar peste 5 zile se mai obține o pozitivitate în frotiu, cu bacili necultivabili. I se administrează 35 g SM, 68 g HIN și 78 g Nizotin. În 1975 procesul este complet resorbit, fără alt tratament. Nu se mai pot pune în evidență bacili nici în 1975 și nici în 1976.

Tulpina nr. 1958 din 1 III 1974, a fost izolată din suc gastric. Se dezvoltă 2 feluri de colonii: un covor umed galben — portocaliu, ușor emulsionabil, presărat cu cîteva colonii rugoase uscate și greu emulsionabile. Frotiul preparat din cultură arată bacili lungi acidoalcoolo- rezistenți. Cord-factorul este prezent, dar tulpina crește după 8 zile la 22°. Nu crește la 45°. Nu modifică mediul lui W—M, nu reduce nitrații și are o activitate catalazică modestă. Tulpina este rezistentă la HIN și PAS înainte de orice tratament.

Judecînd după aspectul bipartit al coloniilor și după prezența cord-factorului am putea bănui că alături de coloniile atipice există și altele tipice. Și în acest caz este vorba de o tulpină unică, de la un caz de tuberculoză spontan regresivă.

Remarcăm faptul că presupușii donatori de bacili au fost tratați cu RMP, o substanță cu vîdite proprietăți de a selecționa bacili atipici aflați în colonii mixte.

Menționăm că trei din cele patru rezistențe primare provin din mediul rural unde condițiile antiepidemice sînt diferite față de cele din mediul urban.

### Concluzii

După 25 de ani de urmărire a frecvenței rezistenței primare la copii primoinfectați se constată că ea reprezintă impresionanta proporție de 20 %, fără tendință la scădere.

Valorile rezistenței primare la adulții suferind de tuberculoză secundară sînt mult mai scăzute.

În rîndurile rezistenței la copii și-a făcut apariția și la noi rezistența intrinsecă adusă de micobacteriile atipice. Problema merită o atență urmărirea în toate laboratoarele de referință, fenomenul putînd fi urmarea selecționării tulpinelor mixte prin rifampicină.

*Sosit la redacție: 4 ianuarie 1978.*

### Bibliografie

1. *Algeorge C., Arhiri M.: Viața med. (1957), 7, 12; 2. Anastasatu C. și colab.: Probleme de tuberculoză (1964), 4, 251; 3. Anastasatu C., Claičiu I., Jordan C.: Ftiziologia (1960), 6, 481; 4. Băicoianu S., Bercea V., Algeorge G.: Ftiziologia (1961), 3; 5. Barbu Z., László I., Adorján K.: Aspectul epidemiologic al chimiorezistenței micobacteriilor tuberculoase cercetate la populația unui dispensar. A II-a sesiune științifică a I.M.F. din Tg.-Mureș 1957, 126; 6. Barbu Z., László I., Adorján K., Barbu E.: Ftiziologia (1968), 4, 309; 7. Barbu Z.: Cercetări de ftiziologie. Ed. med. București, vol. VII 1958; 8. Barbu Z., Adorján K., László I.: Semnificația clinică a rezistenței micobacteriene în tuberculoză. U.S.S.M. Tg.-Mureș, 25 I 1956; 9. Barbu Z.: Probleme de tuberculoză (1961), 10, 4, 289; 10. Barbu Z. și colab.: Ftiziologia (1962), 11, 5, 399; 11. Barbu Z.: Ftiziologia (1963), 12, 4, 357; 12. Barbu Z.: Probleme de tuberculoză. Vol. III. Ed. Acad. R.P.R. București, 1962, 271—281; 13. Barbu Z., Pallai L., Geiger M., Alexa M.: Rev. med. (1965), 10, 1, 8; 14. Barbu Z. și colab.: Rev. med. (1967), 12, 1, 7; 15. Berbescu O. și colab.: Cazuri de rezistență inițială internate într-un sanatoriu. Comunicare 1960; 16. Daniello L., Maier N., Moisescu V., Petrescu G.: Orvosi Szemle (1962), 8, 3, 376; 17. Grépály A., Barbu Z., Kuron A., Alexa M., Domokos K.: Rev. med. (1966), 11, 3, 323; 18. László I., Szentkirályi Éva: Comunicare U.S.S.M., Filiala Tg.-Mureș, 19 I 1952; 19. László I., Barbu Z.: Tájékoztató 1957 nr. 1, p. 19; 20. Lupașcu Gh., Arhiri M., Cimpianu V., Sibilla S.: Ftiziologia (1962), 2, 161; 21. Lupașcu Gh., Arhiri M., Algeorge C., Teodoru O.: Revue de Pneum. et tub. (1964), 12, 1927.*

### DYNAMICS OF CHEMO-RESISTANCE OF MYCOBACTERIA ISOLATED BEFORE TREATMENT FROM CHILDREN WITH PRIMARY TUBERCULOSIS

Following the frequency of primary resistance in children with primary infection during a period of 25 years (1952—1976), we found that it had no decreasing tendency, its rate being fixed at about 20%. Among the resistant strains isolated from children before treatment, cases of atypical mycobacteria occurred, having intrinsic resistance to Rifampicin (RMP). They come from the environment of adult germ-carriers treated with RMP, possibly being the consequence of selecting some virulent strains polluted with atypical bacteria, caused by the drug mentioned above.

## CERCETARI PRIVIND ACȚIUNEA VÂRSTEI ASUPRA ECG. ORTOGONALE (ECG. ort.) ȘI ANALIZA MULTIVARIATA A ECG. ORTOGONALE ÎN HIPERTENSIUNE

Gh. Arsenescu, M. Sabău, Gh. Badiu, Ligia Ursace, B. Domjanschitz,  
I. Văduva,\* M. Cherciu,\* D. Petroniu,\* Gh. Meclea\*\*

În studiile noastre am ținut seama de numărul mare de programe de computerizare a ECG. (5), de diferențele ECG. normale în raport cu vârsta (8, 10, 11), sexul (12) și de la țară la țară (11), de procentul mult mai crescut de diagnostice corecte și foarte scăzut de diagnostice incorecte, obținute prin computerizarea celor 3 ECG. ort. comparativ cu programele bazate pe ECG. convențională (12 ECG.) (9), cât și de faptul că așa numitul „cod Minnesota“ încă nu a fost computerizat și este considerat ca impropriu în clinică „fiindcă nu corelează diagnosticul cu configurația undei“ (5). Cercetările noastre preliminare au fost prezentate anterior (1—4).

### Material și metodă

A. La trei loturi a câte 100 bărbați sănătoși (muncitori) în vîrstă de 20—30 ( $N_1$ ), 30—40 ( $N_2$ ) și 40—60 ( $N_3$ ) de ani s-au înregistrat pe bandă magnetică ECG. ort. (Frank) cu un înregistrator Philips, apoi s-au convertizat analog-digital (500 eșantioane sec.), comparindu-se (testul t) mărimea ( $M = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$ ), azimutul ( $H^0 = \text{tg}^{-1} z/x$ ) și elevația ( $V^0 = \text{tg}^{-1} y / \sqrt{x^2 + z^2}$ ), vectorilor spațiali ( $V_{sp.}$ ) inclusiv ale celui maximal ( $V_{sp. \text{ max.}}$ ).

B. Pentru găsirea celor mai buni discriminatori de diagnostic ECG., s-au comparat ECG. ort. între lotul de bărbați normali ( $N_3$ ) și lotul ( $H_1$ ) de 126 hipertensivi între 40—60 de ani fără mărirea radiologică a cordului și fără antecedente sau semne de insuficiență cardiacă, cu presiuni arteriale de peste 150/90 mmHg, fără medicație anterioară și cu QRS sub 0.125 sec. S-au utilizat ECG. normalizate în timp (QRS și ST-T împărțite în câte 8 intervale egale) și analiza multivariată. Determinările au fost manuale, metodă justă, pentru intervale de 10 msec. la viteza de înregistrare 50 mm sec. (7) S-a încercat și comparația, prin ecografie monodimensională, între un lot de 31 normali din grupul  $N_3$  și un lot de 29 pacienți din grupul  $H_1$ .

\* = C.C.U. București, \*\* = Radiobiologie, Spitalul Fundeni, București.



## Rezultate și discuții

I. Variațiile  $M$ ,  $H^0$  și  $V^0$  ale  $Vsp. max.$  la subiecții sănătoși de sex masculin, în raport cu vârsta.  $Vsp. max.$  prezintă o rotare anterioară și în sus în raport cu vârsta (fig. nr. 1),  $H^0$  și  $V^0$  modificându-se semnificativ ( $p < 0,01$ ) numai la grupul  $N_3$  comparativ cu  $N_1$ . Variațiile cele mai importante însă le suferă  $M$  care scade cu vârsta ( $N_1-N_2$ :  $p < 0,01$ ;  $N_1-N_3$ :  $p < 0,001$ ). Modificările observate sînt mai accentuate chiar decît scăderile cele mai mari descrise în unele țări la grupe similare de vîrstă (8, 11), ceea ce ca și în țările respective impune găsirea celor mai buni discriminatori de diagnostic ECG. valabili și la noi, în raport cu vârsta, în special peste 40 de ani. Această mare scădere fiziologică a lui  $M$  este atribuită sclerozei coronariene ca și altor factori.

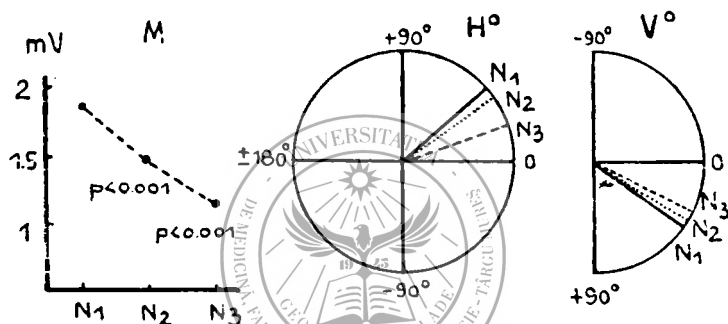


Fig. nr. 1: Acțiunea vârstei asupra magnitudinii ( $M$ ), azimutului ( $H^0$ ) și elevației ( $V^0$ )  $Vsp. max.$  Grupele de vîrstă: 20—29 ani ( $N_1$ ), 30—39 ani ( $N_2$ ) și 40—50 ani ( $N_3$ ).

II. Determinarea ECG. ort. și VCG. în planul frontal ( $F$ ), orizontal ( $H$ ) și sagital stîng ( $S$ ) din valorile medii obținute prin normalizarea în timp a ECG., la lotul  $N_3$  și  $H_1$  (fig. nr. 2). La lotul  $H_1$  atît ECG. ort. cît și VCG. sînt mult diferite atît față de normali cît și față de cele din stadiile mai avansate ale hipertensiunii observate de noi sau descrise în literatura de specialitate. Ele pot constitui numai o indicație calitativă de diagnostic.

III. Analiza multivariată pentru găsirea celor mai buni discriminatori de diagnostic ECG. în  $H_1$  comparativ cu  $N_3$  (tabel nr. 1). În cercetări similare, pentru bărbați hipertensivi în primul stadiu între 40—80 de ani, Pipberger și colab. (6) găsesc procente de diagnostice aproape identice cu ale noastre (scor de performanță = 74%, falși pozitivi = 5%), însă cei mai buni discriminatori ai săi (în număr de 13) sînt diferiți de cei găsiți de noi, ceea ce confirmă faptul că nu pot fi aplicabile în țara noastră programe de computerizare valabile în alte țări.

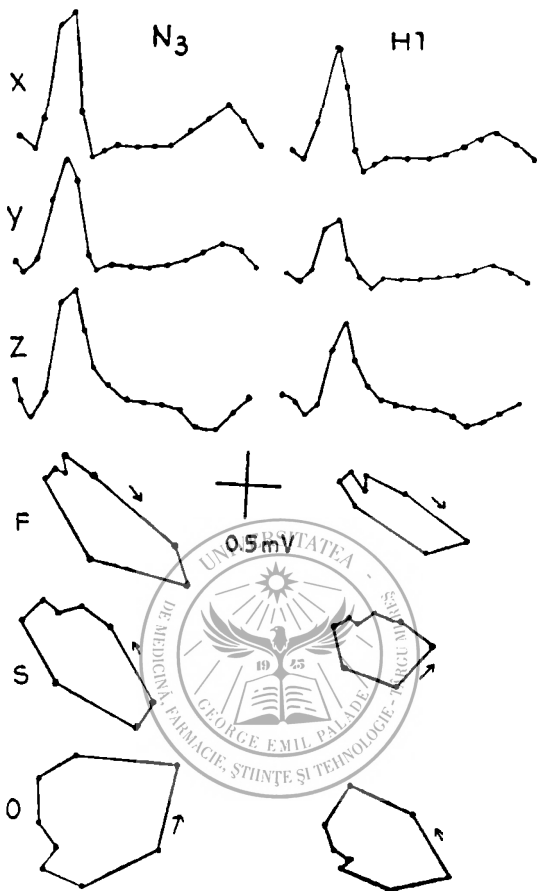


Fig. nr. 2: Aspectele ECG. ortogonale și VCG, reconstruite din valorile medii ale traseelor x, y și z normalizate în timp la loturile N<sub>3</sub> și H<sub>1</sub> (explicații în text). Pentru buclele vectoriale am luat în considerare numai valorile QRS.

Tabelul nr. 1

Cei mai buni discriminatori ECG, pentru lotul H<sub>1</sub>

1. QRS max. yz
2. 2 8 QRS xz
3. 3 8 QRS yz
4. 4 8 QRS yz
5. 5 8 QRS z
6. 6 8 QRS yz
7. 7 8 QRS z
8. 1 8 ST-T z

Sensibilitatea = 59,47 %  
 Specificitatea = 89,22 %  
 Scor de performanță = 74,34 %  
 Diagnostic corect H<sub>1</sub> = 59,47 %  
 Diagnostic incorect în H<sub>1</sub> = 40,53 %  
 Diagnostic fals pozitiv în N<sub>3</sub> = 10,78 %

IV. *Cercetări echocardiografice (echo).* Grosimea peretelui VS (h) la lotul H<sub>1</sub> a fost găsită mai mare decît la normali și anume la limita superioară fiziologică a datelor din literatură, care n-au ținut cont de variațiile în raport cu vîrsta. Înseamnă că la lotul H<sub>1</sub> este crescută și masa VS (deși radiologic încă neexpresivă). Echo. monodimensională este considerată cea mai certă metodă neinvazivă pentru determinarea lui h. Ea nu ne-a procurat rezultate complet satisfăcătoare privind performanța cardiacă, pentru care în prezent numai echo. bidimensională este considerată justă.

*Concluzii.* Superioritatea diagnostică a computerizării ECG. ort. este nediscutabilă în studii clinice, epidemiologice, medicina preventivă, a muncii, farmacologie etc. Nu este necesară determinarea celor mai buni discriminatori de diagnostic între vîrste, dar în țara noastră, ca și în țările în care există astfel de diferențe mari, este necesar efortul de determinare, prin analiză multivariată la calculator, a celor mai buni discriminatori de diagnostic în diferite boli, comparativ cu loturi de subiecți sănătoși de aceeași vîrstă și sex, pentru alcătuirea ulterioară de programe pentru computerizarea diagnosticului ECG., în special pentru vîrsta de peste 40 ani.

*Sosit la redacție: 4 aprilie 1978.*



Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Ileana Arsenescu: Neue Ergebn. in Electrocardiol. (1974), II, S, 75; 2. Arsenescu Gh., Sabău M., Xenia Hașu, Szócs G.: Adv. in Cardiol. Ed. Karger (1976), 16, 108; 3. Arsenescu Gh., Sabău M., Damșa T.: Adv. in Cardiol. Ed. Karger (1978), 21, sub tipar; 4. Arsenescu Gh., Sabău M., Cherciu M., Meclea Gh.: IV<sup>th</sup> Int. Congr. Electrocardiol. R.P.U. (1977), sub tipar; 5. Caceres C. A.: Am. J. Cardiol. (1976), 38, 362; 6. McCaughan D., Littmann D., Pipberger, H. V.: Am. Heart J. (1973), 85, 467; 7. Okamoto N., Simonson E.: Z. Kreislaufforsch. (1968), 57, 553; 8. Pipberger H. V., Goldman M. J., Littmann D.: Circulation (1967), 35, 530; 9. Pipberger H. V., McCaughan, Littmann D.: Circulation (1975), 35; 597; 10. Sielverberg S. M.: Am. J. Cardiol. (1967), 18, 672; 11. Simonson E.: Am. J. Cardiol. (1972), 79, 64; 12. Sotobata I., Richmond H., Simonson E.: Circulation (1968), 37, 438.

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină) a I.M.F., Clinica medicală nr. 2 (cond.: prof. dr. A. Horváth, doctor-docent) din Tirgu-Mureș și Catedra de chimie farmaceutică (cond.: prof. dr. Zenaida Cojocaru, doctor farmacist) a I.M.F. Iași

## EFFECTUL UNOR DERIVAȚI DE HIDRAZINĂ ASUPRA REACȚIEI FAGOCITARE IN VITRO

A. Cojocaru, Magdalena László, Gy. Fórika, Ana Iazigian, Zenaida Cojocaru\*

Reacția fagocitară are un rol primordial în apărarea nespecifică a organismului, constituind o verigă importantă a reacției imune (Baciu, 1946; Benetato și colab. 1947; Rowley, 1966; Gell și colab. 1975).

Testarea activității fagocitare prezintă un interes deosebit pentru studiul imunosupresiei. Corticosteroizii utilizați pentru acțiunea lor anti-inflamatoare și imunosupresivă alterează activitatea fagocitară a limfocitelor (Ward, 1966; Dale și colab. 1974; Yokomura și colab. 1974; Hawkins, 1974).

Dintre derivații hidrazinei, nitalanul (metilhidrazina), utilizat ca imunosupresor datorită acțiunii sale citostatice îndeosebi asupra sistemului celular imunocompetent, produce hipo- sau aplazie medulară cu leucopenie consecutivă (Păun și colab. 1972).

În lucrarea de față, continuând cercetările noastre cu privire la implicațiile imunobiologice ale compuşilor hidrazinei, ne-am propus studiul efectelor unor acil derivați sintetici ai hidrazinei asupra reacției fagocitare in vitro.

### Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 19 iepuri de ambele sexe în greutate de 2—2,5 kg.

Am urmărit efectul următorilor derivați de hidrazină: benzoilhidrazina (A), p-metoxi-benzoilhidrazina (B), N<sup>1</sup>-p-metoxi-benzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazina (C), N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazina (D), N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-iodacetilhidrazina (E), N<sup>1</sup>-p-metoxi-benzoil-N<sup>2</sup>-iodacetilhidrazina (F). Compușii A—D s-au folosit în concentrații de 10<sup>-2</sup>M, iar derivații E și F în concentrații de 10<sup>-3</sup>M.

Activitatea fagocitară determinată după Benetato și colab. (1947), cu unele modificări neesențiale, s-a exprimat prin cifra fagocitară — procentul de leucocite care fagocitează — și indicele fagocitar — numărul mediu de germeni înglobați de un neutrofil. Au fost investigate între 10<sup>3</sup>—1,9. 10<sup>2</sup> celule pentru fiecare lot experimental.

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizând testul „t” al lui Student.

### Rezultate și discuții

Datele privind modificările cifrei fagocitare, respectiv ale indicelui fagocitar sub influența derivaților de hidrazină (A—F) la lotul experimental și de control (M) sint prezentate în tabelul I și II.

\* Asistența tehnică: L. Krizbai

Tabelul nr. 1

Valorile cifrei fagocitare la lotul martor (M) și experimental sub acțiunea derivaților de hidrazină (A—F)

	M	A	B	C	D	E	F
$\bar{x}$	65,89	68,50	84,00	83,44	83,90	87,94	80,00
$\sigma$	$\pm 8,88$	$\pm 12,83$	$\pm 9,89$	$\pm 7,86$	$\pm 9,84$	$\pm 6,49$	$\pm 13,78$
n	19	10	10	18	10	19	10
t		0,571	4,864	6,381	4,815	8,730	2,933
p		>0,50	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
s		—	+++	+++	+++	+++	++

Notă: S = semnificația; — = nesemnificativ, ++ = semnificativ, +++ = foarte semnificativ

Tabelul nr. 2

Indicele fagocitar la lotul de control (M) și experimental sub efectul derivaților de hidrazină (A—F)

	M	A	B	C	D	E	F
$\bar{x}$	13,73	12,14	14,93	17,75	15,59	17,14	13,98
$\sigma$	$\pm 5,63$	$\pm 6,47$	$\pm 4,24$	$\pm 6,63$	$\pm 5,97$	$\pm 5,54$	$\pm 4,69$
n	19	10	10	18	10	19	10
t		0,655	0,648	1,990	0,691	1,894	0,127
p		>0,50	>0,50	<0,05	>0,2	>0,05	>0,50
s		—	—	±	—	—	—

Notă: S = semnificația; — = nesemnificativ; ± = probabil semnificativ

Benzoilhidrazina nu modifică activitatea fagocitară.

Sub influența compușilor B—F activitatea fagocitară a crescut semnificativ de la  $65 \pm 8,9\%$  (valoare găsită la martori) la  $80 \pm 13,8\%$  pentru substanța F ( $p < 0,01$ ), respectiv la  $87,9 \pm 6,5\%$  pentru compusul E ( $p < 0,001$ ) celelalte valori fiind intermediare.

Indicele fagocitar la lotul de control a fost de  $13,7 \pm 5,6$ . Compușii studiați au produs o creștere necaracteristică a indicelui fagocitar cu excepția N<sup>1</sup>-p-metoxi-benzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazinei, care a determinat creșterea probabil semnificativă a acestuia ( $17,8 \pm 6,6$ ,  $p < 0,05$ ). Benzoilhidrazina a redus nesemnificativ indicele fagocitar.

Din datele prezentate reiese că derivații hidrazinei sistetizați în cercetările noastre anterioare acționează în mod diferit asupra activității fagocitare. Benzoilhidrazina nu a afectat-o. N<sup>1</sup>-p-metoxi-benzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazina a intensificat-o, în timp ce restul substanțelor cresc cifra fagocitară fără modificarea indicelui fagocitar.

În condițiile noastre de experiență in vitro substanțele puse în contact cu leucocitele pot să acționeze ca atare, dar există posibilitatea ca ele să sufere biotransformări datorită acțiunii sistemelor enzimatiche lizozomale ale leucocitelor care se eliberează în cursul fagocitozei (Cohn și Hirsch, 1960).

În cazul nostru pe lângă hidrazină, ca produși comuni pot apare acizii benzoic, parametoxibenzoic, monocloracetic și monoiodacetic.

Despre acidul monoiodacetic, inhibitor al glicolizei, s-a arătat că reduce în mod marcat capacitatea fagocitară a neutrofilelor (Strauss și Stetson, 1960; Karnovsky, 1962). Faptul că substanțele studiate nu deprimă reacția fagocitară ci dimpotrivă, cu excepția benzoilhidrazinei, o stimulează, ne face să credem că ele acționează ca atare, posibilitatea ca ele să fie descompuse în timpul efectuării determinărilor fiind puțin probabilă.

Este interesant că introducerea iodului în molecula hidrazinei deprimă proprietățile funcționale ale leucocitelor, capacitatea de migrare și transformarea blastică a limfocitelor (Cojocaru și colab. 1976), dar nu reduce cifra fagocitară.

### Concluzii

1. În cercetări experimentale efectuate pe iepuri s-a studiat efectul unor derivați de hidrazină asupra activității fagocitare in vitro. Benzoilhidrazina nu modifică activitatea fagocitară a leucocitelor.

2. N<sup>1</sup>-p-metoxibenzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazina determină creșterea semnificativă a activității fagocitare.

3. p-metoxi-benzoilhidrazina, N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-cloracetilhidrazina, N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-iodacetilhidrazina și N<sup>1</sup>-p-metoxi-benzoil-N<sup>2</sup>-iodacetilhidrazina determină creșterea cifrei fagocitare fără modificarea indicelui fagocitar.

4. Introducerea iodului în molecula hidrazinei deprimă proprietățile funcționale ale leucocitelor, capacitatea de migrare și transformarea blastică a limfocitelor, dar nu reduce cifra fagocitară.

Sosit la redacție: 25 decembrie 1977.

### Bibliografie

1. Baciú I.: Rolul sistemului nervos central în provocarea reacției fagocitare. Teză inaugurală, Cluj, 1946; 2. Benetato Gr., Oprișiu C., Baciú I.: J. Physiol. (1947), 39, 191; 3. Cohn Z. A., Hirsch J. G.: J. exp. Med. (1960), 112, 1015; 4. Cojocaru A. și colab.: Allergol. et Immunopathol. (1976), 4, 208; 5. Dale D. C., Fauci A. S., Wolff S. M.: N. Engl. J. Med. (1974), 291, 1154; 6. Gell P. G. H., Coombs R. R. A., Lachmann P. J.: Clinical aspects of immunology. 3-rd edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975; 7. Hawkins D.: Clin. Immunol. Immunopathol. (1974), 2, 141; 8. Karnovsky M. L.: Physiol. Rev. (1962), 42, 143; 9. Păun R., Ursea N., Luca N., Coculescu M., Luca Rodica: Terapia imunosupresivă. Ed. med. București, 1972; 10. Rowley D.: Experientia (1966), 22, 1; 11. Strauss B. S., Stetson A.: J. exp. Med. (1960), 112, 653; 12. Ward P. A.: J. exp. Med. (1966) 124, 209; 13. Yokomura E., Shimizu Y., Seno S.: Jap. J. Med. Sci. Biol. (1974), 27, 191.

## EFFECT OF SOME HYDRAZINE DERIVATES ON PHAGOCYТАL REACTION IN VITRO

In experimental investigations on rabbits, the authors have studied the effect of some hydrazine derivatives on phagocytal activity in vitro. Benzoylhydrazine does not modify the phagocytal activity of leukocytes. N<sup>1</sup>-p-methoxy-benzoyl-N<sup>2</sup>-chloroacetylhydrazine determines the significant rise of phagocytal activity. P-methoxy-benzoylhydrazine, N<sup>1</sup>-benzoyl-N<sup>2</sup>-chloroacetylhydrazine, N<sup>1</sup>-benzoyl-N<sup>2</sup>-iodoacetylhydrazine and N<sup>1</sup>-p-methoxy-benzoyl-N<sup>2</sup>-iodoacetylhydrazine determine the increase of phagocytal figure without modifying the phagocytal index. The introduction of iodine in the hydrazine molecule depresses the functional properties of leukocytes, the capacity of migration and the blast transformation of lymphocytes, but it does not lower the phagocytal figure.

Clinica medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Dudea, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mureş

## TEHNICI ELECTROCARDIOGRAFICE MODERNE IN PRACTICA MEDICALA

C. Dudea, S. Cotoi, A. Bratu, C. Georgescu, Maria Repolszki, E. Caraşca

Metodele care se folosesc pentru cunoaşterea unui anumit fenomen sînt de o importanţă capitală. Electrocardiografia, prin analiza datelor rezultate din electrograma scalară de suprafaţă, a dus la fondul de noţiuni clasice cu ajutorul cărora practicianul abordează în clinică patologia cardiovasculară şi în special tulburările de ritm şi de conducere ale inimii.

Cu toate că la un moment dat se părea că studiul electrocardiografic şi-a atins limitele şi s-a obţinut tot ce putea fi descoperit cu această metodă, noile tendinţe dezvoltate în ultimii ani cum sînt înregistrările electrocardiografice intracavitare, harta precordială şi metoda electrostimulării cardiace au permis completarea, amplificarea şi chiar restructurarea unor concepte clasice.

În comunicarea prezentă expunem metodele speciale de electrocardiografie pe care le folosim curent în clinica noastră şi care au constituit obiectul unor serii de comunicări şi publicaţii.

Aceste tehnici electrocardiografice moderne sînt:

- harta electrocardiografică precordială;
- electrograma intracavitara simplă;
- potenţialul de acţiune monofazic al miocardului atrial şi ventricular;
- potenţialul fasciculului His;
- electrostimularea atrială şi ventriculară.

1. Harta electrocardiografică precordială o obţinem cu ajutorul unui dispozitiv de construcţie originală, care ne permite să recoltăm un număr de 36 sau 72 de electrograme unipolare precordiale. Electrozii sînt astfel plasaţi, la distanţă de 1,5 cm unul de altul, încît să acopere o mare suprafaţă a toracelui, iar cu ajutorul electrocardiogramelor se poate urmări

modul în care este repartizat un anumit fenomen electric pe torace, precum și gradul lui de intensitate. Datele obținute în acest fel se prelucrează pe un program Fortran, la mașina de calculat Felix, cu posibilitatea de a se înregistra automat hărți precordiale de mare precizie. Cartografierea precordială toracică este utilă într-o serie de afecțiuni cum sînt: cardiopatia ischemică, unde se poate clarifica aspectul patologic precum și aprecia extensia lui la un moment dat și în evoluție; hipertrofiile ventriculare stîngi și drepte, permițînd aprecierea extinderii și a zonei de tranziție; sindromul de preexcitare ventriculară unde se poate stabili destul de precis zona ventriculară care se depolarizează prima, deci localizarea fasciculusului Kent; extrasistolele ventriculare; pericardita etc. În cadrul clinicii am efectuat pînă în prezent un număr de 124 hărți precordiale la 108 bolnavi (10).

2. Utilizînd sonde-electrod, introduse intracavitar, percutan pe cale venoasă pe baza principiului cateterismului flotant, se obțin electrograme intracavitare din atriu și ventriculul drept. Prin datele suplimentare pe care le aduc, în special, în studiul atriogramei, sînt de real folos în diagnosticul aritmiilor și apoi în posibilitatea de a aplica o metodă de tratament adecvată (4, 5).

3. Folosind o sondă specială cu 2 electrozi și cu posibilitatea de a realiza o presiune negativă intralumenal, se poate obține cu ajutorul sucțiunii potențialul de acțiune monofazic atrial sau ventricular. PAM permite o apreciere electrofiziologică calitativă de finețe și privind refractoritatea miocardului, acțiunea diferitelor medicamente asupra miocardului. Prin supraamplificarea activității electrice, în special atriale, este util în studiul aritmiilor complexe, permițînd o apreciere științifică a modalităților de tratament într-un caz dat. Această metodă este utilizată frecvent în clinica noastră, pînă în prezent fiind înregistrate un număr de 155 PAM (1, 2, 4, 6, 7, 9).

4. Dacă întrebuițăm o sondă tripolară, cu distanța de 1 cm între cei trei electrozi, folosind principiul cateterismului flotant la nivel atrio-ventricular, se poate înregistra potențialul fasciculusului His. Înregistrarea potențialului His permite o mai bună înțelegere a tulburărilor de conducere atrioventriculare precizînd sediul în care are loc tulburarea de conducere, precum și sensul de deplasare al depolarizării. Cu ajutorul datelor ce le aduce înregistrarea potențialului His, se poate stabili un diagnostic și un prognostic mult mai științific, iar de aici repercusiuni terapeutice. Această metodă am utilizat-o la un număr de 84 de pacienți (3, 11, 12).

5. Prin intermediul sondelor tripolare sau hexapolare, plasate în cavitațile inimii drepte și folosind electrostimularea de construcție originală, se poate realiza electrostimulare atrială sau ventriculară, la frecvențe reglabile, precum și eliberarea de extrastimuli cuplați.

Electrostimularea permite aprecierea tulburărilor de conducere sinoatrială, intraatrială și atrioventriculară, avînd posibilitatea de a calcula în mod exact refractoritatea zonelor respective. Din aceste motive, metoda electrostimulării cardiace este astăzi de mare utilitate pentru aprecierea diagnostică și prognostică a diferitelor aritmii. În același timp, metoda este foarte utilă în rezolvarea unor aritmii grave atriale sau ventriculare, precum și în protejarea inimii în caz de blocuri. Au fost investi-



gate, cu această metodă, un număr de 98 de cazuri, atît în scop diagnostic, cît și terapeutic (8).

Față de electrocardiografia scalară, care nu și-a pierdut cu nimic valoarea și importanța practică, aceste noi tehnici electrocardiografice ne permit o cunoaștere mai aprofundată, stiințifică a mecanismelor care stau la baza unei anumite suferințe cardiace, aceasta are consecințe terapeutice deosebit de importante.

*Sosit la redacție: 20 ianuarie 1978.*

### Bibliografie

1. Cotoi S., Gavrilesco S., Pop T., Vicaș E.: Europ. Cl. Invest. J. (1972), 472, 2;
2. Cotoi S., Drăgulescu S.: Amer. Heart. J. (1975), 90, 2, 241;
3. Cotoi S., Drăgulescu S.: Cor et Vasa (1975), 17, 96;
4. Cotoi S., Luca C.: Giorn. It. Cardiol. (1976), 6, 3, 433;
5. Cotoi S., Suciș S.: Acta Cardiol. (1976), 31, 3, 255;
6. Cotoi S., Repolski M., Georgescu C., Bratu A., Ilca M.: Giorn. It. Cardiol. (1977), 7, 1, 62;
7. Cotoi S., Repolski M., Georgescu C., Bratu A.: Acta Cardiol (1977), 32, 2, 99;
8. Cotoi S., Duda C., Georgescu C., Bratu A., Repolski M.: Rev. Roum. Med. Int. (1977), 15, 2, 149;
9. Cotoi S., Georgescu C., Moldovan D.: J. Electrocardiology (1978), 11, 1;
10. Duda C., Cotoi S., Bratu A., Moldovan D.: Precordial mapping a simple method of electrocardiography. The 4-th Intern. Congress of ECG, Balatonfüred, 1977;
11. Gavrilesco S., Pop T., Cotoi S., Luca C.: Cor et Vasa (1973), 15, 161;
12. Pop T., Cotoi S., Luca C., Gavrilesco S.: Cor et Vasa (1972), 14, 61.

### MODERN ELECTROCARDIOGRAPHIC TECHNIQUES IN CLINICAL PRACTICE

Five modern electrocardiographic techniques usually applied in Medical Clinic Nr. 1 are presented: precordial mapping, simple intracavitary electrogram, monophasic action potential of the myocardium, His bundle potential and cardiac pacing. These techniques represent a progress in the diagnostic and therapeutic field of cardiac diseases, and above all in cardiac arrhythmias, which frequently occur and may be extremely severe.

Clinica de obstetrică-ginecologie (cond.: conf dr C. Boga, doctor în medicină)  
și Clinica de urologie (cond.: conf. dr D Niculescu, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mureș

### CONDUITĂ ȘI REZULTATE ÎN CHIRURGIA FISTULELOR VEZICO-VAGINALE APĂRUTE DUPĂ HISTERECTOMII TOTALE

C. Boga, I. Mártha

Cu toate că frecvența lor este în scădere, — cele cauzate de noxe obstetricale fiind pe cale de dispariție, — fistulele vezico-vaginale constituie totuși o problemă a ginecologului-chirurg. Cele care apar după intervenții ginecologice, în special după histerectomii totale sau radicale executate pe cale abdominală sau vaginală, prezintă greutăți de rezol-

vare în primul rînd prin localizarea lor înaltă și traiectul lor, fiind situate de obicei în țesutul cicatricial al bontului vaginal fixat și fiind deseori duble sau chiar multiple. Aceste situații creează greutăți în mobilizarea bontului vaginal și în executarea în bune condiții vizuale și tehnice a operației pe cale vaginală, punînd la îndoială de la bun început reușita intervenției. Fistulele pot recidiva precoce sau tardiv după prima tentativă de rezolvare chirurgicală, indiferent de tehnica și calea aleasă, chiar dacă momentul și felul procedurii chirurgicale a fost ales în modul cel mai judicios.

Cura unei fistule vezico-vaginale poate fi efectuată pe trei căi: vaginală, transperitoneo-vezicală sau transvezicală-extraperitoneală. Calea vaginală este folosită cu preferință de marea majoritate a operatorilor și pe bună dreptate: oferă în majoritatea cazurilor o accesibilitate bună și o optimă posibilitate pentru evidarea largă și infundarea în două straturi și fără tensiune a peretelui vezical, cit și pentru capitonarea spațiului dintre vezică și vagin. Experiența clinicii de obstetrică-ginecologie întărește aceste păreri. În ultimii 30 de ani au fost tratate 40 de femei cu fistule genito-urinare dintre acestea 25 de fistule vezico-vaginale au fost operate cu succes pe cale vaginală, în majoritate prin metoda lui Fűth. Calea transperitoneo-vezicală, procedeul Chiricuța (epiplooplastia vezicală), tehnica descrisă de Eisen și colab. (interpoziția de lambou peritoneal-adipos) sînt destinate rezolvării fistulelor apărute după tratamentul radio-chirurgical al cancerului colului uterin și a celor asociate cu fistule ureterale. Calea transvezicală-extraperitoneală, cu toate că prezintă avantaje indiscutabile față de cea transperitoneală, fiind cu mult mai puțin șocantă și traumatizantă, a fost mai puțin folosită la noi în țară.

Începînd din 1975, am introdus în practica clinicii de obstetrică-ginecologie o nouă tehnică chirurgicală pentru rezolvarea fistulelor vezico-vaginale recidivante după o primă tentativă de închidere efectuată pe cale vaginală sau a celorla în cazul cărora am renunțat la această cale de la bun început, avînd în vedere localizarea și particularitățile fistulei. Este vorba de așa numita tehnică a „lamboului în vizieră”, executată transvezical prin cistotomie înaltă, metodă introdusă de Schmiedt în 1966. Cu toate că numărul femeilor operate de noi prin această tehnică este încă mic, rezultatele obținute credem că ne îndreptătesc să facem cunoscută experiența noastră și tehnica operatorie folosită.

Am executat această intervenție în 4 cazuri de fistule vezico-vaginale apărute după histerectomii totale abdominale efectuate pentru fibromioame uterine și situate în linia cicatricii bontului vaginal. În primul caz (B. C. de 45 ani, f. obs. 468 1975 — gin.) operația transvezicală a fost precedată cu doi ani în urmă de o tentativă nereușită de rezolvare pe cale vaginală după tehnica Fűth. În alte două cazuri (F. E. de 66 ani, f. obs. 788 1976 — gin. și N. R. de 44 ani, f. obs. 316 1977 gin.) am ales inițial calea transvezicală socotind că operația pe cale vaginală nu prezintă șanse de reușită, avînd în vedere localizarea fistulei și imobilitatea, fixarea bontului vaginal. În primul caz existența unor concremenți calculi urinari prezenți în traiectul fistulos recidivant, iar în al treilea caz prezența a două fistule separate ar fi îngreuiat operația pe cale vaginală. Al patrulea caz (D. S. de 52 ani, f. obs. 115 1978 — gin.) a prezentat o dificultate deosebită fiind vorba de o bolnavă diabetică, cu o formă severă, greu compensabilă chiar și cu doze mari de insulină. De fapt și apariția fis-

tulei vezico-vaginale la două săptămâni după histerectomia totală executată pentru un uter polifibromatos retroflectat și inclavat în micul bazin, se poate datora probabil diabetului.

În aceste condiții am încercat închiderea fistulei prin procedeul Fűth pe cale vaginală, în condiții tehnice grele, traiectul fistulos fiind situat în zona țesutului cicatricial al bontului vaginal, mobilizarea țesuturilor fiind foarte anevoioasă. Poate datorită acestui factor, poate din cauza diabetului, la 12 zile după tentativa de închidere fistula a recidivat. Operația transvezicală executată după 6 luni de la această tentativă a dus la vindecarea fistulei.

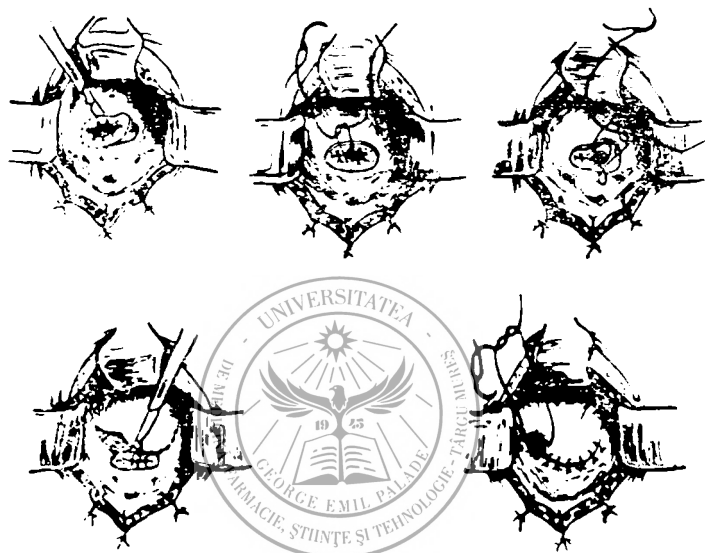


Fig. nr. 1: Schema procedurii chirurgicale, desen executat după: Carl P., Practorius M.: Geburts. u. Frauenheilk. 34 (1974) 699

Tehnica operatorie: prin incizie suprapubiană se deschide vezica, se stabilește localizarea și extinderea leziunilor, a orificiilor fistuloase, se controlează ostiile ureterale. Orificiul fistulei se circumcizează la o distanță de 4—6 mm în formă ovală, formînd un lambou care se prepară în jurul fistulei pînă la nivelul vaginului, extirpînd astfel traiectul fistulos în totalitate. Breșa se închide în trei straturi, peretele vaginal, musculoasa peretelui vezical și în fine mucoasa vezicală, care însă va fi mobilizată prin două mici incizii laterale, permițînd ca aceasta să acopere în forma unui „lambou în vizieră” linia suturii subiacente. Urmează sutura cistotomiei în două straturi și cea a peretelui abdominal, se lasă însă o sondă de drenaj suprapubiană în vezică și se drenează și Retziusul. Se instalează concomitent și un sondaj vezical permanent transuretral. Drenajul Retziusului se suprimă în a 4—5-a zi, sonda suprapubiană se scoate în a 6—7-a zi, după ce urina nu mai este hemoragică, iar sonda uretrală se scoate după 12—14 zile. Se administrează profilactic antibiotice, chimioterapeutice și dezinfectante urinare.

Folosind tehnica descrisă mai înainte am obținut o vindecare per primam în fiecare caz. *Carl* și *Praetorius* relatează despre 69 intervenții executate prin această tehnică a lui *Schmiedt*, cu vindecare obținută în 95<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Dorim să reafirmăm părerea noastră după care cura fistulelor vezico-vaginale trebuie să fie efectuată de preferință pe cale vaginală. Vor fi însă cazuri care nu se pretează prin particularitățile lor acestei căi de abordare. Pentru rezolvarea acestor cazuri, credem că poate fi folosită cu șanse de succes tehnica „lamboului în vizieră”, prin cistotomie înaltă-extraperitoneală.

*Sosit la redacție: 6 martie 1978.*

### Bibliografie

1. *Carl P., Praetorius M.*: Geburtsh. u. Frauenheilk. (1974), 34, 9, 699; 2. *Chiricuță I., Goldstein M. B.*: Obstet. și Ginec. (1956), 4, 2, 163; 3. *Eisen M., Jurkovic K., Altwein J. E., Schreiter F., Hohenfellner R.*: Geburtsh. u. Frauenheilk. (1974), 34, 9, 706; 4. *Lőrincz E. A., Borbáth A., Boga C., Berger B.*: Tratatamentul chirurgical al fistulelor vezico-vaginale pe cale vaginală. Consfătuirea „Chirurgia ginecologică pe cale vaginală”, Arad, 16 apr. 1976. Vol. rez. p. 80.

### PROCEEDING AND RESULTS IN THE SURGERY OF VESICOVAGINAL FISTULAS AFTER TOTAL HYSTERECTOMY

The vesicovaginal fistulas occurring in cicatricial tissue after total hysterectomy are not suited to vaginal operation. For these cases and recurrent fistulas after attempts through intravaginal closure, the authors made use of *Schmiedt's* transvesical technique in four cases, obtaining healing per primam. The fistulas were the sequel of total hysterectomies performed in cases of uterine fibromyoma. In two of the four cases, the transvesical operation was preceded by an attempt of vaginal intervention.

Disciplina de biochimie (cond.: prof. dr. A. Kovács, doctor în chimie)  
și Disciplina de histologie (cond.: conf. dr. Gh. Roșca, doctor în medicină)  
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### STUDIUL ACTIVITĂȚII L—GLUTAMINĂ : D—FRUCTOZĂ-6-FOSFAT AMINOTRANSFERAZEI HEPATICE ȘI AL ÎNCORPORĂRII ÎN SEROMUCOID A <sup>75</sup>Se-SELENOMETIONINEI ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ A FICATULUI ȘI ÎN INFLAMAȚIA EXPERIMENTALĂ

L. Bukaresti, Maria Făgărășan, Gabriela Sikó, Ileana Nagy,  
A. Kovács, Susana Almási

În urma leziunilor tisulare, ca un răspuns la aceste afecțiuni, crește concentrația glicoproteinelor serice acidosolubile. Originea glicoproteinemiei crescute este însă o problemă mult discutată. După mulți autori rolul principal în creșterea glicoproteinemiei în diferite leziuni tisulare îl are ficatul (8, 13, 14, 17, 21), alții subliniază rolul țesuturilor lezate respectiv cel al SRH (9, 10, 12, 16, 19, 20).

În cursul cercetărilor noastre anterioare (3—5) am obținut date care accentuează rolul ficatului în biosinteza glicoproteinelor serice în procese cu caracter inflamator.

În continuarea acestor cercetări ne-am propus studiul activității unei enzime cheie în biosinteza hexozaminelor precum și cel al încorporării în seromuroid a unui aminoacid marcat în intoxicația acută a ficatului și într-un proces inflamator experimental.

### Material și metodă

Experiențele au fost efectuate în două serii (I, II).

I. Experiențele s-au efectuat pe cobai masculi cu o greutate de 500—700 g împărțiți în următoarele loturi:

*Lotul nr. 1* (8 animale) a servit drept martor.

*Lotul nr. 2* (7 animale) a fost tratat i.p. cu 0,18 ml 100 g corp cu un amestec de  $\text{CCl}_4$  și ulei de parafină 1 : 2, cu 20 de ore înainte de sacrificare. *Lotul nr. 3* (8 animale) a primit i.m. 0,025 ml 100 g corp ulei de terebentină cu 48 de ore înaintea sacrificării. *Lotul nr. 4* (7 animale) a fost tratat ca și lotul nr. 3, animalele primind în plus  $\text{CCl}_4$  în condițiile descrise la lotul nr. 2.

Activitatea L-glutamină: D-fructoză-6-fosfat aminotransferazei (glucozamină sintetază, EC.2.6.1.16) s-a determinat după metoda descrisă de Zwierz și colab. (26). Glucozamina-6-fosfat obținută a fost determinată prin metoda lui Morgan și Elson, modificată (11).

Conținutul în proteine al supernatantului a fost dozat cu metoda biuretului (Weichselbaum).

II. Experiențele au fost efectuate pe cobai masculi cu o greutate de 700—900 g, împărțiți în 4 loturi, formate fiecare din câte 5 animale. Loturile (nr. 1—4) au fost tratate exact ca și loturile corespunzătoare din seria I, în plus animalele au primit i.p. cu 2 ore înainte de sacrificare 2,5  $\mu\text{Ci}$  100 g corp  $^{75}\text{Se}$ -selenometionină.

Separarea și dozarea (reacția biuret) seromuroidului s-au efectuat pe baza metodei lui Winzler (25) descrisă de Arató (1).

S-a determinat și polarograma filtratului percloric (din care s-a efectuat și dozarea seromuroidului 3).

Dozarea radioactivității precipitatului de seromuroid s-a făcut într-un cristal de scintilație „Gamma” (la 1050 V) racordat la un numărător de particule.

Prelucrarea statistică s-a făcut după metoda „t” Student.

Pentru examinarea histopatologică a ficatului, piesele fixate în formol neutru diluat (1:10), au fost incluse în parafină și colorate cu hematoxilină-eozină. Fără includere au fost secționare la microtom de congelare și colorate cu Sudan III—IV, respectiv cu Sudan III—IV și hematoxilină.

### Rezultate și discuții

I. Din datele tabelului nr. 1 reiese că la 20 de ore după administrarea i.p. a  $\text{CCl}_4$  activitatea glucozamina-sintetazei descrește marcat și statistic semnificativ. În schimb la 48 de ore după administrarea i.m. a uleiului de terebentină activitatea enzimatică, calculată pe 1 mg de proteine din supernatant, prezintă o tendință de creștere, iar cea calculată pe 1 g țesut umed, o creștere statistic semnificativă. În cazul animalelor tra-

tate cu ambele substanțe toxice se obțin valori intermediare care nu diferă mult de valorile normale (diferența față de normal este statistic nesemnificativă).

Tabelul nr. 1

Nr. lotului	Tratare	$\mu\text{M.10}^{-2}$ GlcN-6-P	$\mu\text{M GlcN-6-P}$
		1 mg prot.	1 g țesut umed
		1 h	1 h
1.	Martor (n = 8)	1,24 $\pm 0,16$	0,96 $\pm 0,07$
2.	CCl <sub>4</sub> i.p. 20 h (n = 7) P	0,16 $\pm 0,05$ <0,001	0,26 $\pm 0,05$ <0,001
3.	Ulei de terebent. i.m. 48 h (n = 8) P	1,50 $\pm 0,12$ >0,2	1,33 $\pm 0,08$ <0,01
4.	Ulei de terebent. i.m. 48 h + CCl <sub>4</sub> i.p. 20 h (n = 7) P	-0,82 $\pm 0,15$ >0,05	0,73 $\pm 0,11$ >0,05

Tabloul histopatologic al ficatului în cazul intoxicației cu CCl<sub>4</sub> este tipic: hiperemie, necroză centrală și distrofie lipidică la periferie. În inflamația provocată prin administrarea uleiului de terebentină leziunile sînt mai ușoare și de alt caracter. Apar infiltrații mononucleare periportale, dar în general numai în formă discretă. Distrofia lipidică nu apare. Sub acțiunea ambelor substanțe (CCl<sub>4</sub> + ulei de tereb.) modificările patologice se suprapun. Se constată necroză hepatocelulară și distrofie grasă cu apariția concomitentă a infiltrațiilor mononucleare discrete.

Variația activității enzimatice s-ar putea explica în primul rînd prin modificarea intensității sintezei enzimei. Sînt cunoscute tulburările grave ce intervin în metabolismul general al hepatocitelor în cursul intoxicației cu CCl<sub>4</sub> între care și inhibarea biosintezei proteinelor. Pe de altă parte au fost obținute date după care în urma unei leziuni tisulare ar avea loc inducția sintezei de enzimă. Creșterea activității enzimei din ficat a fost observată în urma diferitelor leziuni tisulare: injecție de carageenină (22), implantare intraperitoneală de celule tumorale (18) sau prin laparotomie (6) cînd creșterea activității enzimatice a putut fi blocată de actinomicina D și cicloheximidă (2, 6). UDP-N-acetil-glucozamina inhibă în mod specific glucozamina-sintetaza (15). Există și mulți efectori secundari care modifică legătura între enzimă și inhibitor. Astfel, G—6—P și AMP întărește, UTP slăbește această legătură (23, 24).

Pe lângă modificarea biosintezei de novo a enzimei se poate presupune și o modificare a activității enzimaticice în urma schimbării concentrației acestor efectori, în condițiile patologice.

Luînd în considerare că din produsul reacției enzimaticice studiate — glucozamină-6-fosfat — se sintetizează și celelalte hexozamine precum și acidul sialic, modificările în activitatea acestei enzime afectează profund întreaga parte glucidică a glicoproteinelor.

Trebuie semnalat totodată faptul că în cursul intoxicației cu  $\text{CCl}_4$  descrește mult și concentrația substratului enzimei, glutamina hepatică (7).

II. După cum reiese din tabelul nr. 2 la 20 de ore după administrarea i.p. a  $\text{CCl}_4$  concentrația seromucoidului scade semnificativ față de martori. În schimb la 48 de ore după administrarea i.m. a uleiului de terebentină ea prezintă o creștere semnificativă. Această creștere însă nu are loc dacă animalele tratate primesc și  $\text{CCl}_4$  cu 20 de ore înainte de sacrificare. Rezultatele obținute prin determinarea pe cale chimică a seromucoidului sînt confirmate prin comportarea similară a polarogramei (dependentă de concentrația seromucoidului).

Tabelul nr. 2

Nr. lotului	Tratare	Polarograma in/mm	Seromucoid in mg/100 ml ser	Radioactivitatea seromucoidului din 0,5 ml ser in imp min.	Activitatea specifică in imp min/mg seromucoid
1.	Martor (n = 5)	29,8 ± 3,7	140 ± 7,3	2463 ± 736	3595 ± 1045
2.	$\text{CCl}_4$ i.p. 20 h (n = 5) P	19 ± 0,71 < 0,05	88,2 ± 6,7 < 0,001	352 ± 153 < 0,05	831 ± 262 < 0,05
3.	Ulei de terebent. i.m. 48 h (n = 5) P	46,8 ± 4,12 < 0,05	221,4 ± 18,1 < 0,01	8820 ± 1416 < 0,01	8264 ± 1476 < 0,001
4.	Ulei de terebent. i.m. 48 h + $\text{CCl}_4$ i.p. 20 h (n = 5) P	29 ± 2,92 > 0,8	159,8 ± 8,9 > 0,1	1588 ± 174 > 0,2	1997 ± 210 > 0,1

Incorporarea selenometioninei marcate în seromucoid prezintă de asemenea o descreștere semnificativă în intoxicația acută a ficatului și o creștere semnificativă în inflamația experimentală. Activitatea specifică obținută la animalele tratate cu ambele substanțe toxice, nu diferă statistic semnificativ față de valoarea normală.

Variațiile activității specifice de la un lot la altul ne pot sugera că pe lângă scăderea, respectiv creșterea intensității biosintezei proteinelor din seromuroid au loc și schimbări în compoziția acestuia. Seromuroidul nefiind o fracțiune glicoproteică omogenă, asemenea schimbări par verosimile în condiții patologice.

Examenul histopatologic al ficatului arată în general aceleași leziuni ca și în loturile corespunzătoare din seria I, gravitatea leziunilor fiind chiar mai accentuată. În cazul loturilor care au primit uleiul de terebentină s-a putut constata o activitate marcată a celulelor Kupffer.

Rezultatele celor două serii de experiențe ne arată că în creșterea concentrației seromuroidului, în cursul procesului inflamator studiat, rolul major îl are ficatul, procesele biochimice de la nivelul acestui organ avind un rol principal în biosinteza atât a părții glucidice cât și a părții proteice a glicoproteinelor serice acidosolubile.

*Sosit la redacție: 21 decembrie 1977.*

### Bibliografie

1. Arató—Sugár É.: Clin. Chim. Acta (1962), 7, 133; 2. Bley R. L., Okubo H., Chandler A. M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1973), 144, 134; 3. Bukaresti L.: Cercetări privind rolul ficatului în biosinteza glicoproteinelor serice acidosolubile. Teză de doctorat. Institutul de biochimie. Chimioterapie. București, 1972; 4. Bukaresti L., Hádnagy Cs., Brassai Z., N. Csiki I., Fágărășan M., Sikó G.: Rev. Roum. Med. Int. (1969), 6, 241; 5. Bukaresti L., Hirschfeld I., Krepsz I., Sikó G., Kemény G.: Simpozion: „Utilizarea radioizotopilor în gastroenterologie”, Cluj-Napoca, 1971, p. 127; 6. Chandler A. M., Okubo H., Bley R. L.: Fed. Proc. (1970), 29, 865; 7. Dumitru R.: Unele modificări metabolice în hepatita toxică experimentală. Teză de doctorat. I.M.F. Iași 1977; 8. Engler R., Jayle M. F.: Ann. anat. pathol. (1976), 21, 45; 9. Fehér J., Jakab L., Takács L.: Kisérl. Orvostud. (1970), 22, 190; 10. Fishkin A. F., Berenson G. S.: Arch. Biochem. Biophys. (1961), 95, 130; 11. Ghosh H., Blumenthal J., Davidson E., Roseman S.: J. Biol. Chem. (1960), 235, 1265; 12. Houck J. C., Jacob R. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1964), 116, 1041; 13. Jamieson J. C., Morrison K. E., Molasky D., Turchen B.: Can. J. Biochem. (1975), 53, 401; 14. Karády J., Piukovich J., Gecse A.: Kisérl. Orvostud. (1970), 22, 599; 15. Kornfeld S., Kornfeld R., Neufeld E. F., O'Brien P. J.: Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. (1964), 52, 371; 16. Mehta N. C.: Medical Hypotheses (1977), 3, 63; 17. Neuhaus O. W., Balegno H. F., Chandler A. M.: Am. J. Physiol. (1966), 211, 151; 18. Nishii Y.: Shikoku Igaku Zasshi (1968), 24, 266; 19. Nițu V. P.: Cercetări asupra glicoproteinelor serice și din structura țesuturilor în unele afecțiuni hepatice și inflamatorii umane și experimentale. Teză de doctorat. I.M.F. București 1977; 20. Petrescu M., Ciobanu F., Popescu E.: St. cerc. med. int. (1967), 8, 307; 21. Sarcione E. J., Bohne M., Krauss S.: Fed. Proc. (1965), 24, 230; 22. Schönhöfer P., Anspach K. F.: Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1967), 166, 382; 23. Winterburn P. J., Phelps C. F.: Biochem. J. (1971), 121, 711; 24. Winterburn P. J., Phelps C. F.: Biochem. J. (1971), 121, 721; 25. Winzler R. J.: Methods of biochemical analysis Vol. II. sub redacția Glick D. Interscience. New York, 1955, 279; 26. Zwierz K., Bialobrzaska J., Popowicz J.: Acta biol. Acad. Sci. hung. (1969), 20, 75.



**STUDY ON THE L-GLUTAMINE:  
D-FRUCTOSE-6-PHOSPHATE AMINOTRANSFERASE  
ACTIVITY IN THE LIVER AND ON THE <sup>75</sup>Se-SELENOMETHIONINE  
INCORPORATION INTO SEROMUCOID IN ACUTE LIVER  
INTOXICATION AND IN EXPERIMENTAL INFLAMMATION**

In male guinea pigs treated with CCl<sub>4</sub> (i.p. 0.18 ml/100 g body weight CCl<sub>4</sub>:paraffin-oil 1:2), 20 hours before killing, there was a significant fall in L-glutamine:D-fructose-6-phosphate aminotransferase (EC 2.6.1.16) activity in the liver, in seromucoid concentration, in the polarogram of serum filtrate and in the <sup>75</sup>Se-selenomethionine incorporation into seromucoid. In the animals treated with turpentine oil (i.m. 0.025 ml/100 g body weight), 48 hours before killing, all the parameters in study significantly increased. By giving CCl<sub>4</sub> to the guinea pigs previously treated with turpentine oil, the values near the normal. The findings render new proofs regarding the main role of the liver in the biosynthesis of acid-soluble serum glycoproteins.

Disciplina de fiziologie (cond.: prof. dr. Gh. Arsenescu, doctor-docent)  
a I.M.F. din Tirgu-Mures

**STUDIUL BARIEREI HEMATOENCEFALICE ÎN EPILEPSIA  
EXPERIMENTALĂ REFLEXĂ AUDIOGENĂ**

Gh. Badiu

Studiul barierei hematoencefalice continuă să rămână o problemă actuală a biologiei și neurobiologiei contemporane, bariera hematoencefalică reprezentând de altfel un aspect particular al problemei generale a barierei hematotissulare care reglează schimburile dintre sânge și țesut.

Potrivit acestei concepții, bariera hematoencefalică, apare ca „un mecanism fiziologic, biologic activ care reglează trecerea din sânge în L.C.R. și sistemul nervos central a diferitelor substanțe și care asigură homeostazia mediului său nutritiv“ (1), condiție extrem de importantă pentru funcția normală a neuronului. Deși substratul anatomic și localizarea barierei hematoencefalice constituie încă subiecte de investigație și discuție, consecințele practice ale acțiunii ei sînt bine cunoscute, bariera funcționînd ca un mecanism eficient care pe de o parte, menține mediul relativ constant pentru celulele nervoase (funcția de reglare) și pe de altă parte, protejează sistemul nervos central de acțiunea diferiților agenți sau condiții nocive (funcția de apărare).

Bariera hematoencefalică poate fi modificată sau alterată (2), (3), (7), (9), în cursul diferitelor procese patologice (traumatisme, infecții, necroze, tumori, tromboze cerebrale etc.), care produc „breșe“ structurale sau numai funcționale la nivelul acesteia.

Faptul că datele referitoare la studiul barierei hematoencefalice în epilepsie sînt în general sărace (4), (6), iar în cazul epilepsiei experimentale reflexe audiogene chiar absente, ca și valoarea acestui model experimental ce permite unele considerații asupra patologiei convulsivante umane, ne-a determinat să abordăm studiul prezent.

## Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe șoareci albi proveniți de la Institutul de fiziologie din Praga și aparținând unei sușe cu mare reactivitate convulsivantă pentru epilepsia audiogenă. Animalele au fost grupate în două loturi: lotul de control reprezentat de șoareci adulți cărora li s-a injectat intraperitoneal  $P^{32}$  și care au fost apoi sacrificați la intervale de timp variabile (15, 30, 45 și 60 minute de la administrarea izotopului). Lotul de studiu reprezentat de șoareci cărora li s-au provocat printr-o stimulare sonoră cu o durată de 90 secunde, una sau mai multe crize de epilepsie reflexă audiogenă, la intervale de 15, 30, 45 și 60 de minute de la administrarea intraperitoneală a 2  $\mu$ C de  $P^{32}$  (sub formă de radiofosfat  $Na_2H^{32}PO_4$ ).

Atît animalele martor, cît și cele cu crize epileptogene au fost apoi sacrificate prin decapitare, recoltîndu-se creierul. Acesta a fost cîntărit și introdus în eprubete conținînd NaOH 1 N (1 ml soluție pentru fiecare 100 mg țesut cerebral) și lăsate timp de 24 de ore la termostat (70° C) pentru omogenizarea conținutului (8). Apoi s-a pipetat în ținte speciale cîte 1 ml din omogenat, care a fost evaporat, iar radioactivitatea a fost măsurată cu ajutorul unui numărător de particule beta tip RFT (VA—V—100). În paralel s-a măsurat radioactivitatea unei soluții radioactive echivalentă cu cea injectată, ca și din sîngele periferic (pentru a putea stabili coeficientul de permeabilitate al barierei hematoencefalice).

## Rezultate și discuții

Rezultatele sînt arătate în tabelul nr. 1 și sînt exprimate în număr de impulsuri minut mg țesut cerebral, fiind prelucrate statistic. Media impulsurilor din substanța radioactivă a fost de  $91.705 \pm 430$  ( $n = 30$  determinări), iar cea din sîngele periferic  $27.070 \pm 195$  impulsuri minut ml (nefiind diferențe semnificative în funcție de numărul crizelor convulsive).

Epilepsia reflexă audiogenă ca formă particulară de epilepsie reflexă cu transmisie genetică se caracterizează prin apariția, ca urmare a unei stimulări sonore, a unor manifestări paroxistice motorii ce culminează cu crize tonico-clonice generalizate (8). Trebuie menționat faptul că efectul barierei hematoencefalice nu se manifestă printr-o impermeabilitate completă la importantele molecule sau ioni biologici, ci printr-o viteză de intrare în sistemul nervos central, mult diminuată comparativ cu alte țesuturi (1), (4), bariera fiind un sistem anatomofiziologic ce limitează schimbul liber de substanțe între sînge și țesutul cerebral.

Din rezultatele noastre reiese clar că și în cazul acestui tip de epilepsie, crizele convulsive produc o modificare a permeabilității barierei hematoencefalice. În același timp se poate menționa că această modificare a permeabilității pare să se intensifice odată cu creșterea numărului crizelor convulsive.

Această creștere a fosfocaptării de către țesutul cerebral, consecutivă crizelor convulsive poate fi atribuită modificării permeabilității barierei hematoencefalice, consecința unei intensificări a activității neuronale impuse de crize, ce solicită o creștere a aprovizionării nutriționale a creierului (5).

Tabelul nr. 1

Lotul de animale	Nr. de impulsuri pe minut/mg țesut cerebral  (val. medie ± ESM)	Semnificația	Coef. de permeabilitate (creier, sine)
Lotul de control la 15' de la administrarea izotopului (n = 30)	385 ± 15	—	0,0183
Șoareci cu o criză convulsivă (n = 15)	400 ± 23	nesemnific. (p > 0,05)	0,0190
Lotul de control la 30' de la administrarea izotopului (n = 30)	500 ± 27	—	0,0237
Șoareci cu 2 crize convulsive (n = 15)	753 ± 30	semnific. p < 0,01	0,0357
Lotul de control la 45' de la administrarea izotopului (n = 30)	630 ± 18	—	0,0299
Șoareci cu 3 crize convulsive (n = 15)	925 ± 40	semnific. p < 0,001	0,0439
Lotul de control la 60' de la administrarea izotopului (n = 30)	827 ± 22	—	0,0393
Șoareci cu 4 crize convulsive (n = 15)	1570 ± 65	semnific. p < 0,001	0,0745

În acest caz modificarea permeabilității barierei hematoencefalice reprezintă o adaptare la nivelul crescut al metabolismului cerebral (9), știind că aceasta reglează schimbul de substanțe între plasma sanguină, L.C.R. și sistemul nervos central.

*Sosit la redacție: 23 ianuarie 1978.*

### Bibliografie

1. Badiu Gh.: Stud. Cerc. Neurol. (1966), 11, 51; 2. Bakay L.: Dynamic aspects of the blood-brain barrier. In: Metabolism of the nervous system. Ed. by Richter D., Pergamon Press, London, 1957, 136; 3. Dobbing J.: Physiol. Rev. (1961), 41, 131; 4. Gruner J. E.: Excerpta Medica. Sect. VIII, 1955, 8, 835; 5. Quadbeck G.: Acta Neurol. Scand. (1962), 33, suppl. 1, 5; 6. Smirnov A. A., Cetvernikov D. A.: Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R. (1953), 90, 843; 7. Voiculescu V.: Produse farmaceutice (1976), ianuarie, p. 3; 8. Volanschi D., Sterescu N., Voiculeț N., Lecca Mioara: Stud. Cerc. Neurol. (1961), 6, 291; 9. Waelsh H.: Biochemistry of the developing nervous system. Academic Press, New York. 1955, 187.

## STUDY ON HAEMATOENCEPHALIC BARRIER IN EXPERIMENTAL AUTOGENIC REFLEX EPILEPSY

The study on the haematoencephalic barrier in experimental audiogenic reflex epilepsy revealed the existence of some modifications of permeability, being simultaneous with the increase of the frequency of crises, and interpreted as an outcome of intensified neuronal activity during convulsions, when the brain needs an increased food supply.

Clinica de neurologie (cond.: prof. dr. L. Popoviciu doctor-docent) din Tirgu-Mures

### MUTISM AKINETIC FARA AKINEZIE Studiu multidimensional al unui caz clinic

B. Aşgian, O. Corfariu

Mutismul akinetic (M. A.) constituie un sindrom clinic în care manifestările cardinale sînt mutismul și akinezia. În cele ce urmează descriem cazul bolnavei P. A., 13 ani, care a prezentat un mutism akinetic fără akinezie. Debutul bolii a fost brusc, la 6 martie 1976, cu febră, stare generală alterată și mici tulburări psihice. După cîteva zile s-a instalat o hemipareză dreaptă. La internare s-a constatat un deficit motor al membrilor din partea dreaptă, semnul lui Babinski bilateral, voce nazonată și tulburări în sfera intelectuală. În zilele următoare s-a instalat o stare de apatie, o permanentă poziție deschisă a gurii din care se scurgea saliva și un mutism total. Obiectiv bolnava prezenta: pareza convergenței la O.S. cu pupile midriatice, pareza bilaterală de VI, pareză facială bilaterală de tip periferic, fasciculații ale limbii și tetrapareză predominant dreaptă, care a basculat ulterior în hemipareză stîngă. Reflexele velopalatine și faringiene erau hiperreactive. Semnul lui Toulouse foarte exprimat, semnul lui Marinescu—Radovici prezent bilateral. Copilul înțelegea tot ceea ce i se spunea, citea și scria la dictare, dar nu putea pronunța nici un cuvînt; emitea strigăte nearticulate cînd avea dureri, iar tusea era sonoră. Umbla prin salon, își făcea singură toaleta și se plimba zilnic timp de 20—30 minute. Somnul era puțin și neliniștit. În săptămînile următoare s-a instalat treptat un sindrom extrapiramidal cu atitudine rigidă a corpului, facies figé și gura mereu deschisă prin care se scurgea saliva. Nu mîncă. În timpul mersului sau la solicitările verbale apăreau crize de retrocolis, după care izburcea în plîns. Scrisul a devenit bradi și micrografic.

Examinările paraclinice: gamaglobulinemie de 24<sup>0</sup>%; LCR normal;

Lucrare comunicată la U.S.S.M. filiala Tg.-Mureș. Neurologie, la 30 martie 1977 și la Congresul internațional de electroencefalografie și neurofiziologie clinică, Amsterdam, 4—9 septembrie 1977.

atrofie cerebrală difuză la PEG; mobilitatea normală a corzilor vocale; examenul EMG al mușchilor velopalatini și vocali normal. Examenul psihotehnic și psihiatric a infirmat existența unei stări psihotice sau pitiatice. Examenul EEG standard: traseu hipovoltat cu disritmie lentă difuză.

După 3 luni de corticoterapie și 9 luni de cure antiparkinsoniene, anabolizante, psihoanaleptice, eupeptice și vitaminice, starea bolnavei s-a ameliorat, hemipareza stângă și manifestările extrapiramidale s-au atenuat mult, nu mai prezintă crize de retrocolis, umblă cu ușurință, mănincă spontan, nu mai are sialoree și nu mai ține gura deschisă, faciesul a devenit mai expresiv iar somnul de noapte este liniștit și suficient. După o perioadă de peste 6 luni de mutism total, copilul a început să răspundă la întrebări. Ne-a relatat că își amintește tot ceea ce s-a petrecut.

Prin urmare bolnava observată de noi prezenta o afecțiune cerebrală verosimil encefalică sau tumorală, cu localizare în regiunea diencefalo-mezencefalică și în calota mezencefalo-pontină, cu interesarea structurilor piramidale, extrapiramidale și reticulate. Tulburările de vorbire nu au avut în nici o perioadă a bolii caractere de afazie motorie sau de anartrie. Ele s-au instalat în decurs de 10—12 ore, bolnava căzând într-un mutism complet, care s-a menținut peste 6 luni de zile. Mutismul s-a însoțit de o lipsă de participare la alimentație, pe care o considerăm o formă larvată de akinezie. Contextul simptomatic existent ne-a evocat tabloul clinic al mutismului akinetic al lui Cairns (3), cazul nostru deosebindu-se însă prin faptul că reprezenta o formă de mutism akinetic fără akinezie.

Mutismul akinetic fiind determinat de leziuni ale sistemului reticulat activator ascendent și intrucit structurile reticulate ale aceleiași zone

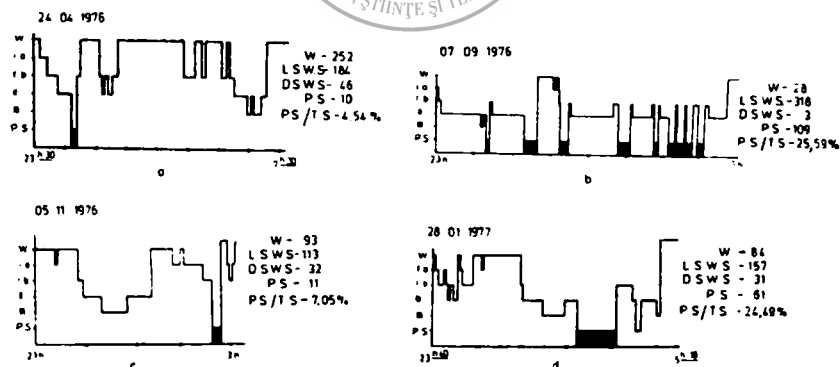


Fig. nr. 1: Histogramele celor 4 înregistrări poligrafice de somn. W. wake (veghe). LSWS: light slow wave sleep (somnia lent superficial). DSWS: deep slow wave sleep (somnia lent profund). PS: paradoxical sleep (somnia paradoxal). PS TS: raport between paradoxical sleep and total sleep (raportul între somnul paradoxal și somnul total).

sînt implicate în desfășurarea ritmului nictemeral, am considerat obligatorie efectuarea examenului poligrafic seriat al somnului nocturn. Acesta a pus în evidență modificări care au variat în raport cu starea clinică a bolnavei. Prima înregistrare s-a efectuat la începutul bolii, în perioada cînd mutismul era total. Histograma acestei înregistrări arată existența unui somn superficial și dezorganizat, cu numeroase perioade de veghe (fig. nr. 1 a). Există o asimetrie de fond stîngă și descărcări frecvente de grafoelemente patologice adesea cu asimetrie stîngă, mai rar dreaptă. În perioadele de somn lent cu fusuri au apărut numeroase complexe K cu asimetrie stîngă. Somnul paradoxal era redus la 4,54%. În afara fazelor de somn paradoxal au apărut activități tonice și fazele la nivelul mușculaturii cefei (fig. nr. 2). Ameliorarea stării clinice s-a oglindit și în traseul poligrafic de somn din 7 IX 1976, unde traseul apare incomparabil mai bine organizat, în 5 cicluri, cu puține și scurte perioade de veghe (fig. nr. 1 b) și somn paradoxal abundent, 25,59%. Al-

P A 13 YEARS 20. 04. 1976

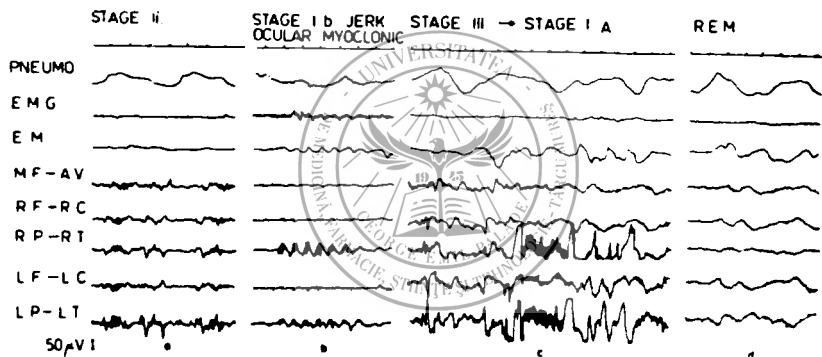


Fig. nr. 2: Stadiul II de somn: asimetrie stîngă. b. survenirea unei salve mioclonice oculare. c. survenirea unei crize tonice superficializează somnul, trecindu-l din stadiul III în stadiul I.a. d. în somnul paradoxal lipsesc atît crizele tonice cit și descărcările de grafoelemente patologice.

terarea ulterioară a stării clinice a alterat și înregistrarea poligrafică din 5 XI 1976, în care se observă din nou lipsa ciclurilor fiziologice ale somnului, descărcări de grafoelemente patologice și de bufeuri motorii precum și scăderea impresionantă a procentajului de somn paradoxal la 7,5% (fig. nr. 1 c). Înregistrarea poligrafică din 28 I 1977 corespunde unei noi ameliorări a stării clinice; somnul lent profund totalizează 111', iar procentajul de somn paradoxal ajunge la 24,49% (fig. nr. 1 d). Rareori apar complexe K și descărcări de grafoelemente patologice basculant asimetrice în fazele superficiale ale somnului (fig. nr. 3).

P A. 14 YEARS

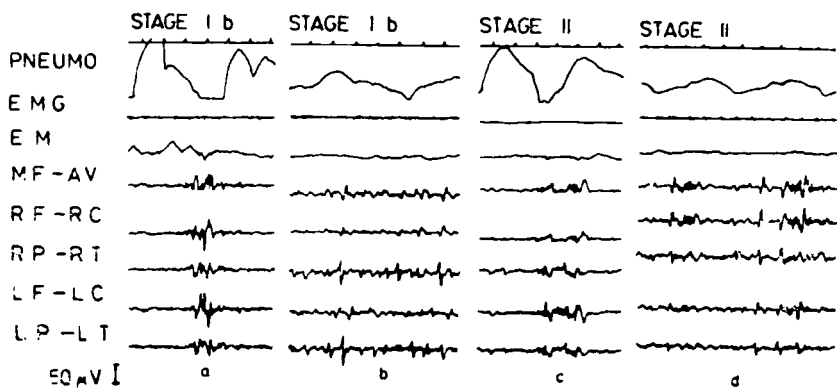


Fig. nr. 3: a. descărcare bilaterală-sincronă-simetrică de unde lente ascuțite și complexe polivirf-undă degradate. b. unde lente ascuțite cu asimetrie basculantă. c. complexe K cu asimetrie stângă. d. complexe K cu asimetrie dreaptă.

Numeroase observații clinice publicate de Cairns (3), Façon și colab., (4), Hornet și colab. (5), Ingoar (6), Lhermitte și Gautier (9), Orthmayr (11) ș. a. au precizat că M. A. este determinat de lezarea structurilor reticulate diencefalo-mezencefalice activatoare. S-a dovedit apoi că și alte localizări lezionale pot determina aspecte clinice de M. A. Astfel Sager (17, 18) a observat cazuri de M. A. prin leziuni talamice; Nordgren și colab. (10) au descris așa-numitul „locked-in syndrome” în leziunile pontine; Segarra (19) relatează cazuri de M. A. prin leziuni cingulare. Alte observații clinice (Aşgian — 1 —, Popoviciu — 14, 15 —) au mai arătat că starea de M. A. poate constitui un episod tranzitoriu în tabloul evolutiv al unui bolnav. În afară de acestea, Cairns (3) și Skultety (20) au arătat că în unele cazuri de M. A. bolnavii nu erau nici complet akinetici, nici complet muți. Kemper și Romanul (7), Kissel și colab. (8), Reiter (16) consideră că în raport cu localizarea leziunii, M. A. poate varia de la veritabila akinizie cu mutism, pînă la simpla apatie generalizată, reactivă la excitații. În același sens, Popoviciu și colab. (15) descriu un caz care a prezentat inițial o cecitate corticală și akinizie fără mutism, apoi stare completă de mutism akinetic și comă terminală. Termenul de M. A. include deci o gamă largă de aspecte clinice, dar nu am găsit în literatură cercetată descrierea unui caz de mutism akinetic fără akinizie.

Ni se par interesante și rezultatele examinărilor poligrafice. După Bricolo și colab. (2) în M. A. manifestările electrice și comportamentale de veghe și de somn se mențin. Popoviciu și colab. (13, 14) relatează menținerea stadială a somnului cu creșterea procentajului de somn paradoxal pînă la 31,2%. În cazul nostru, urmărirea poligrafică seriată a somnului a pus în evidență variații ale organizării somnului, care au evoluat paralel cu starea clinică a bolnavei, în perioadele de agravare

lipsind complet ciclurile de somn și procentajul de somn paradoxal scăzând pînă la 4,54%, pentru ca în perioadele de ameliorare să se ajungă la o bună organizare a somnului, cu creșterea somnului paradoxal la 25,59%. După părerea noastră, creșterea procentajului de somn paradoxal ar putea constitui un criteriu de prognostic favorabil în evoluția cazurilor de mutism akinetic.

Perturbările descrise ale organizării somnului vădesc modificările morfologice și mai ales funcționale ale structurilor din regiunea diencefalo-mezencefalică și a trunchiului cerebral, care corespund și cu simptomatologia clinică a bolnavei. Între timp bolnava a decedat. La examenul necropsic al creierului s-a constatat existența unei tumori localizate în regiunea nucleilor subcorticali din partea stîngă.

*Sosit la redacție: 26 ianuarie 1978.*

### Bibliografie

1. Așgian B.: Coma apoplectică. Editura Dacia, Cluj-Napoca (1974);
2. Bricolo A., Gentilomo A., Rosadini G., Rossi G. F.: Acta neurol. Scand. (1968), 44, 512; 3. Cairns H.: Brain (1952), 75, 109; 4. Façon E., Horneț Th., Drăghici L.: Rev. Neurol. (1967), 116, 6, 672; 5. Horneț Th., Ionesco I., Letiția Drăghici: Rev. Neurol. (1967), 116, 6, 673; 6. Ingvar D. H.: Acta neurol. Scand. (1973), 49, 233; 7. Kemper T. L., Romanul F. C.: Neurology (1967), 17, 74; 8. Kissel P., Schmitt J., Barrucand D., Floquet J.: Ann. Méd. Nancy (1969), 8, 273; 9. Lhermitte F., Gautier J. C.: Ann. Biol. Clin. (1966), 24, 1—2, 91; 10. Nordgren R. E., Markesbery W. R., Fukuda K., Reeves A. G.: Neurology (1971), 21, 1140; 11. Orthmayr A.: Conventus Neuro-psychiatrici et EEG Hungarici. Budapeșt (1966), 289—292; 12. Passouant P.: Rev. Pathol. Comp. Med. Experim. (1972), 9, 245; 13. Popoviciu L., Pascu I., Așgian B., Șipoș C.: Rev. Roum. Neurol. (1970), 7, 3, 153; 14. Popoviciu L., Pascu I., Șipoș C., Lazar L., Așgian B., Magdalena Moldovan: Neurologie (1972), 17, 333; 15. Popoviciu L., Pascu I., Șipoș C., Corfariu O., Lazar L., Așgian B., Becuș T.: Waking and Sleeping (1976), 1, 89; 16. Reiter J. B., Collard M., Heldt N., Rohmer F.: J. Med. Strasbourg (1972), 3, 317; 17. Sager O., Mareș A., Florea-Ciocoiu V., Neșțianu V.: Stud. cercet. Neurol. (1963), 8, 1, 33; 18. Sager O., Mareș A., Florea-Ciocoiu V., Neșțianu V.: Rev. Roum. Neurol. (1964), 1, 1, 3; 19. Segarra J. M.: Arch. Neurol. (1970), 22, 5, 408; 20. Skultety F. M.: Arch. Neurol. (1968), 19, 1.

### AKINETIC MUTISM WITHOUT AKINESIA

The authors describe the case of a 13-year-old girl suffering from encephalitis and having slight pyramidal motor deficiency signs of the cranial nerves, as well as total mutism, which lasted over 6 months, being a form of akinetic mutism without akinesia. The mutism had no psychotic, pithiatic, paralytic or sensorial determinism, but it was the consequence of the lesion of diencephalo-mesencephalo-pontine reticulate structures, which concomitantly determined great disturbances in the nyctohemeral rhythm in the course of sleep stages. Through serial polygraphic recordings, the authors relate that in the periods of deterioration of the disease, a marked disorganization was brought about in the sleep phases, the paradoxical sleep decreasing by 4.54 per cent; in the phases of amelioration, the organisation of sleep in cycles re-appeared, and the paradoxical sleep increased up to 25.59 per cent.



## UNELE PARTICULARITĂŢI ALE ASISTENŢEI PSIHIATRICE MODERNE

Gh. Grecu, I. Muntean, Cs. Csiky

Maladiile psihice caracterizate prin alterarea capacităţilor de adaptabilitate psihomotorie, au constituit în decursul dezvoltării istorico-sociale o sursă de suferinţă pentru bolnavul psihic, pentru aparţinătorii săi şi chiar pentru grupul social din care face parte. Privit în perspectivă istorică conceptul de sănătate psihică ca deziderat şi reversul celui de suferinţă sau boală psihică — reflectă progresul gândirii şi civilizaţiei umane, în prezent în opoziţie cu decadenţa epocilor dominate de obscurantism şi impilare. Însă, nu orice epocă de glorie şi progres a adus şi îmbunătăţiri ale raporturilor dintre societate şi bolnavul psihic. Astfel în „Sparta înfloritoare“ bolnavii psihici erau aruncaţi de pe stînci în prăpăstii, iar Roma în zilele ei de glorie îi imobiliza cu ajutorul lanţurilor în catacombe. Fenomene asemănătoare, dar de altă nuanţă (arderea pe rug, tortură, gazare etc.) s-au întîlnit şi în etapele întinse ale Inchiziţiei Evului mediu şi mai recent în perioada fascismului german. Această perspectivă reliefează atât eforturile şi rezultatele terapeutice cît şi schimbările calitative intervenite în relaţiile dintre societate şi bolnavul psihic. Relaţii care definesc de fapt interesul societăţii faţă de problema promovării sănătăţii mintale şi atitudinea faţă de bolnavul psihic.

Se ştie că încă din cele mai vechi timpuri au existat tendinţe de a crea modelul medical al îmbolnăvirii psihice şi de a delimita dimensiunile psihologice ale inadapării sociale a bolnavilor psihici, dar aceste preocupări au devenit o realitate abia în etapa modernă a psihiatriei. Etapa modernă a psihiatriei (după Rosen 1966) este divizată în două perioade. Prima perioadă care ţine pînă în jurul anului 1900, a fost dominată de conceptul de organicitate a maladiilor psihice. A doua perioadă, de la 1900 încoaşe şi în care în mod treptat a început să se recunoască şi să se acorde o atenţie deosebită explicaţiilor psihologice şi psihopatologice ale inadapării şi dezadaptării comportamentale a bolnavilor psihici.

Conturarea modelului medical de boală psihică a adus psihiatriei pe lîngă avantajul unei atitudini calificate faţă de bolnav şi o dezvoltare rapidă a spitalelor de psihiatrie care a făcut în unele ţări să se ajungă chiar la un număr de 5—6 paturi la 1000 de locuitori! Concomitent cu delimitarea bolilor psihice şi dezvoltarea spitalelor de psihiatrie a pătruns tot mai mult în conştiinţa socială atât conceptul de boală psihică cît şi cel de sănătate mintală, conturîndu-se tot mai evident viziunea tridimensională asupra bolilor psihice (bio-psiho-socială) şi în consecinţă necesitatea creării unor echipe multidisciplinare de cercetare şi tratament în scopul recuperării bolnavilor psihici. Această viziune tridimensională a ridicat conceptul de boală psihică pe trepte calitativ superioare.

Pornind de la vechiul concept, care motivează tendinţa de spitalizare excesivă şi de lungă durată a bolnavilor psihici, în primul rînd pentru binele şi protecţia bolnavului, iar în al doilea rînd pentru binele societăţii, azi considerăm că aceste criterii jalonează doar caracterul de

urgență al unor internări atunci cînd bolnavii pot deveni periculoși pentru ei înșiși sau pentru cei din jur. Desigur că spitalizarea îndelungată în spitalele tradiționale (pe care într-o oarecare măsură am trăit-o și noi psihiatrii contemporani) are și unele efecte nedorite asupra rolului social al bolnavilor psihici prin: ruperea lor de mediu, tocirea inițiativei și spontaneității, imboșgățirea tabloului psihopatologic cu simptome noi, imprumutate de la alți bolnavi etc. În condițiile spitalelor moderne de psihiatrie, prin interzicerea rațională, introducerea psihotropelor, reducerea duratei medii de spitalizare și a supraaglomerărilor s-a redus foarte mult intensitatea acestor fenomene negative.

De fapt, începînd cu anul 1952, prin introducerea neurolepticelor, ortotimizantelor și a tranchilizantelor în terapia psihiatrică, s-a realizat începutul unei etape revoluționare dominată de speranțe și optimism. Aceste preparate au schimbat aspectul și atmosfera interioară a spitalelor de psihiatrie, prin reducerea stărilor de agitație, a comportamentului impulsiv-agresiv (fenomene care au diminuat în mod spectacular necesitățile de a recurge la metode „clasice” de imobilizare și izolare), reducînd în același timp nu numai perioada de spitalizare ci și numărul de internări. Tocmai datorită acestor aspecte se vorbește din ce în ce mai mult de „liberalizarea” și necesitatea constituirii unor spitale sau instituții de psihiatrie cu „ușile deschise”. Deci, iată o schimbare importantă în optica de tratare a bolnavilor psihici, care în condițiile actuale (după un raport O.M.S.) asigură un procentaj de 82% externări într-o stare de remisie compatibilă cu rămînerea lor în mediul socio-familial.

În general, asistența psihiatrică modernă se caracterizează printr-o liberalizare și umanizare a spitalelor de psihiatrie și o accentuată dezvoltare a asistenței psihiatrice semiambulatorii (spitale de zi sau de noapte) și ambulatorii (Laborator de sănătate mintală la noi, Centru de igienă mintală în S.U.A. etc.). Dezvoltarea acestei asistențe este impusă și de creșterea frecvenței maladiilor psihice în balanța morbidității populației, fiindcă în timp ce a scăzut morbiditatea și mortalitatea prin boli acute, a crescut durata medie de viață dar și ponderea bolilor cronice și degenerative. E și firesc ca în condițiile exorbitantului progres social în care urbanizarea, industrializarea, automatizarea, apropierea și ștergerea treptată a limitelor dintre munca fizică și intelectuală ș.a., nu numai că ușurează viața și largesc orizontul omului modern, dar în același timp ele sînt însoțite și de creșterea exigențelor de adaptare, la care uneori se pot asocia și unii factori negativi (poluarea, suprasolicitatea, sedentarismul, supraalimentația etc.), contribuind astfel la creșterea frecvenței imbolnăvirilor psihice. Putem remarca și faptul că însăși medicina prin progresele sale, salvînd o serie de copii cu afecțiuni congenitale, meningoencefalite, imaturitate și altele, aduce în grija societății indivizi cu un S.N.C. mai vulnerabil, posibilități de adaptare reduse și cu un risc mai mare de imbolnăvire.

Alături de acest sistem de asistență psihiatrică a adultului, o importanță deosebită se acordă și asistenței diferențiate a copiilor și tinerilor cît și a populației vîrstnice cu tulburări psihice.

Desigur că prin acest sistem organizat de asistență psihiatrică cu caracter de continuitate, strict teritorializat, bazat pe instituții speciale de asistență spitalicească și extraspitalicească, se urmărește aplicarea celor mai eficiente măsuri de profilaxie și terapie, realizate prin echipe tera-

peutice multidisciplinare capabile să stabilească un diagnostic precis și să aplice în timp util un plan complex de chimio-, psiho-, ergo- și socio-terapie, cu scopul prevenirii și recuperării socio-profesionale a bolnavilor psihici.

Veriga sau nucleul principal al întregului sistem de asistență psihiatrică, tinde să fie ocupat de „Laboratorul de sănătate mintală”, care în afară de organizarea măsurilor de psihoigienă și psihoprofilaxie prin consultările și depistarea bolnavilor psihici în teritoriul deservit, e chemat să ia și cele mai adecvate măsuri terapeutice cu caracter ambulator, semiambulator sau spitalicesc (în funcție de caz), tot el urmărește, reprimște și dispensarizează acești bolnavi în continuare pentru a le asigura o cât mai bună reinserție socio-familială și profesională.

Importanța acestor unități de asistență psihiatrică rezultă din faptul că majoritatea bolnavilor psihici sînt asistați înafara spitalului și dat fiind caracterul evoluției îndelungate a bolilor psihice, bolnavii externai din spitale sînt preluați pentru îngrijire medicală de către unitățile ambulatorii sau semiambulatorii de specialitate. Unitățile ambulatorii și semiambulatorii sînt și un filtru de selectare a bolnavilor psihici care necesită spitalizare, preluind asistența cazurilor ușoare și reducînd aglomerarea din secții și spitale; ele au avantajul că bolnavul este menținut în propriul său mediu familial, social și profesional; în timp ce costul acestei asistențe este mai ieftin.

Acest tip de asistență economică, semiambulatorie și ambulatorie a fost creat în toate centrele universitare și unele municipii din țara noastră cu peste o sută de mii de locuitori. În condițiile actuale, tendințele majore de îngrijire a bolnavilor psihici se rezumă nu numai la un tratament adecvat ci în primul rînd la readaptarea lor pe cît este posibil în cadrul vieții sociale și productive și nu la inactivitate și îngrijirea lor în instituții sociale (cu excepția cazurilor irecuperabile). În aceste condiții, de reducere a duratei medii de spitalizare și a internărilor, accentul cade nu numai pe instituțiile de asistență psihiatrică ci și pe o serie de alte instituții medicale, sociale, de conducere locală și de stat etc. Tocmai de aceea omnipracticianul trebuie să fie atras și instruit în problemele actuale ale psihiatriei, ca el să reușească în cel mai scurt timp să rezolve în mod operativ și în timp util cazurile de psihiatrie, nu numai prin trimiterea lor la instituții specializate ci și prin urmărirea și asigurarea continuității tratamentului prescris la nivelul acestor instituții.

Bazîndu-ne pe aceste particularități ale asistenței psihiatrice, în județul Mureș a fost dezvoltată rețeaua de paturi la spitalele din Tirnăveni, Luduș-Gheja și Sighișoara. Dispunem în fiecare municipiu și oraș, de cabinete de psihiatrie în policlinici, iar la Tg.-Mureș și de un laborator de sănătate mintală pentru adulți și copii. În cincinalul 1976—1980 se prevede pentru județul nostru și în special pentru municipiul Tîrgu-Mureș pe lingă o creștere importantă a numărului de paturi, spitalizarea și tratarea în bune condiții a bolnavilor psihici adulți și copii și punerea în funcțiune a unui „Staționar de zi” pentru adulți. În acest mod, județul nostru va dispune de o rețea puternică de psihiatrie, cu un echilibru între asistența spitalicească și cea extraspitalicească, condiție esențială pentru o asistență psihiatrică modernă.

*Sosit la redacție: 19 mai 1976.*

*Bibliografia la autori.*

## CONTRIBUȚII LA ENUNȚAREA UNOR IMPERATIVE BIOMECHANICE LEGATE DE CONCEPEREA ȘI EXECUTAREA CROȘETELOR

L. Ieremia, Venera Mocanu-Bardac

În contextul unei terapii protetice biofuncționale moderne a edentației parțiale ce necesită o protezare mobilizabilă, toleranța biologică a cimpului protetic reprezentat prin suportul dentoparodontal și cel muco-osos în contact cu aparatul protetic, constituie o problemă deosebit de importantă și totodată complexă sub raport clinic, tehnic și tehnologic, existînd o interdependentă și intercondiționare între raționamentul de concepere și executare a protezei, în funcție de particularitățile terenului local, pe fondul stării generale a organismului și în condițiile de laborator existente.

Frecvența mare, cit și varietatea noxelor protetice, care se manifestă prin suferința țesuturilor dure dentare dar mai ales prin cea a țesuturilor de susținere a dinților și prin suferința substratului muco-osos (ca urmare a suprasolicitărilor exercitate asupra cimpului protetic de către construcțiile defectuos concepute și efectuate), ne-au determinat ca, în prezenta comunicare, să abordăm una dintre laturile acestei spinoase probleme, încercînd să înfățișăm, pe baza unor surse informative noi din literatura de specialitate și conform experienței noastre, anumite imperative de ordin biomecanic. Ele se referă la conceperea și executarea croșetelor, considerînd că o bună parte dintre erorile care se fac remarcate în protezarea mobilizabilă sînt legate de aceste elemente:

I. *Obligativitatea efectuării pregătirilor preprotetice nespecifice*, în mod individualizat.

II. *Executarea pregătirilor preprotetice specifice* în strînsă interdependentă cu planul protetic, prin:

1. *Măsuri de reechilibrare a dinților restanți* prin metodele cunoscute: decuspidare, coronoplastie, amputarea coroanelor unor dinți egresați și extruzați în vederea readucerii lor în planul de ocluzie, completată cu tratamentul conservativ și protetic adecvat, redresarea unor malpoziții dentare, confecționarea de microproteze în vederea refacerii morfofuncționale a dinților prezentînd leziuni coronare importante, refacerea punctelor de contract etc. (1, 2, 3, 4).

2. *Asigurarea prin intervenții preprotetice specifice a unor condiții favorabile ancorării protezelor prin croșete*, recurgîndu-se în acest scop la diferite microproteze (în special coroane de inveliș metalice, de preferință turnate) prin intermediul cărora să se obțină convexități favorabile funcției de retenție a croșetelor, lăcașuri pentru pînteni ocluzali și bare cingulo-coronare etc.

3. *Prevenirea suprasolicitării dinților suport de croșet*. În acest context, în cadrul pregătirilor preprotetice specifice se impune uneori solidarizarea unor dinți prin punți dentare, mărindu-se în felul acesta capacitatea lor de a se opune solicitărilor transmise prin intermediul croșetelor.

III. *Alegerea judicioasă a dinților suport pentru croșete*, pe baza observației clinice, a examinării radiografiilor și analizei modelelor de studiu (Mc Cracken, O. Applegate, D. Friedmann ș. a.), utilizând în acest scop criterii de evaluare morfologice, biologice și geometrice a valorii lor ca stilpi eficienți.

IV. *Menținerea stării fiziologice a dinților suport cît și a celorlalți dinți restanți, în condițiile protezării adjuncte*, prin operațiuni clinice și tehnice orientate spre excluderea acțiunilor nocive ale croșetelor asupra țesuturilor de susținere a dinților, cît și asupra țesuturilor dure ale acestora.

A — *Excluderea acțiunilor nocive asupra țesuturilor de susținere a dinților purtători de croșete* poate fi asigurată prin:

1. *Alegerea judicioasă a axului de inserție al protezei*, cu ajutorul paralelografului, evitîndu-se suprasolicitarea inutilă și periculoasă a unor dinți în cursul manoperelor de inserție și dezinscriere a protezelor. În raport cu acest ax, se va face:

2. *Confecționarea croșetelor în funcție de ecuatorul protetic și gradul de retenție oferit de diferența dinți stilpi*, acordînd importanța cuvenită și amplasării judicioase a punctului de retenție maximă atît în sens vertical cît și orizontal (J. Schittly). Orice eroare poate genera forțe nocive cu tendință de basculare a dintelui stilp și desființare, în timp, a punctului de contact cu vecinul.

3. *Stabilirea tipului de croșet pentru fiecare dinte suport*, în funcție de topografia, particularitățile morfologice și integritatea acestuia, de aspectul edentației, al creștelor reziduale, starea de sănătate a țesuturilor de susținere a dinților stilpi, tendințele probabile de deplasare a viitoare proteze, materialele și aparatul care stau la dispoziția practicianului.

4. *Asigurarea încercuirii prin croșet a 2/3 din perimetrul coroanei dintelui stilp*.

5. *Respectarea principiului reciprocității*.

6. *Asigurarea rolului de sprijin al croșetului*, în mod diferențiat în funcție de întinderea și topografia breșelor edentației, morfologia dinților stilpi, calitatea implantării lor, calitatea suportului muco-osos, felul ocuziei, aliajul folosit cît și tehnica utilizată în confecționarea croșetului.

7. *Dispersarea forțelor transmise prin intermediul croșetelor* pe un număr cu atît mai mare de dinți cu cît gradul de nocivitate al acestor forțe este apreciat ca fiind mai important.

8. *Refacerea punctelor de contact între dinții stilpi și arcada artificială* se poate asigura prin unele elemente constitutive ale croșetelor turnate (umăr, pinten ocuzal). Ea se mai poate obține prin intermediul unei bare cingulare sau coronare solidară sau nu. la șa grație unui conector secundar, fie, în sfîrșit, prin dintele artificial din vecinătate.

9. *Conceperea conectorilor secundari de așa manieră încît să nu favorizeze retenția alimentară*. În acest sens subliniem încă o dată importanța alegerii judicioase a axului de inserție al protezei, astfel încît zonele de retenție pe fețele proximale ale dinților stilpi să fie reduse la maximum. Alte măsuri orientate spre atingerea aceluiași scop: redresarea ortodontică a axului dinților înclinați; restaurări unitare: coroane turnate, inlay-uri, onlay-uri, concepute în axul de inserție ales și în func-

ție de elementele protetice cărora le vor servi ca ancoraj; crearea prin șlefuire a unor suprafețe de ghidaj („guiding planes“ a autorilor americani), care reduc riscul retenției alimentare, favorizând în același timp inserția protezei și stabilizarea ei orizontală. Menționăm însă, riscul pe care îl implică șlefuirea, chiar superficială, a fețelor proximale ale dinților purtători de croșet, ca și faptul că pe dinții din vecinătatea breșelor edentate terminal aceste suprafețe de ghidaj nu trebuie să fie înalte pentru a fi evitat efectul de torsiune suplimentară provocat de rotația șeii.

B — *Excluderea acțiunilor nocive ale croșetelor asupra smalțului se obține prin:*

1. *Utilizarea unor aliaje a căror duritate să fie inferioară celei a smalțului.* (Abraziunea dinților provocată de duritatea mai mare a aliajului metalic — ex: stelite, cca 370 unități vickers — în comparație cu cea a smalțului: 250—300 unități vickers, a fost contestată de *Phillips și Leonard*, 1956, dar acceptată de *Schittly*, 1974, în anumite condiții favorizante: proteze instabile, rigiditate insuficientă a scheletului metalic al protezei, ax de inserție favorizând uzura crescută a anurilor dinții).

Sînt indicate: croșete din aur platinat tip IV pe dinți cu zone retentive mai pronunțate; stelite cu proprietăți modificate, ca cele propuse de *G. Tisserand* — 1972 — în compoziția cărora conținutul de crom și molibden este diminuat în favoarea celui de cobalt și nichel (4).

2. *Folosirea metodei descrise de Mc Cracken, de combinare a brațelor de croșet turnate cu cele fasonate.*

3. *Lustruirea exigentă, de preferință electrolică, a elementelor metalice în contact cu smalțul, fără a afecta buna lor adaptabilitate pe suprafața dinților.*

4. *Asigurarea rigidității bazei (scheletului).*

5. *Evitarea galvanismului bucal.*

6. *Igienă bucală riguroasă.*

7. *Acoperirea cu microproteze a dinților purtători de croșet.*

V. *Utilizarea unor tehnici de laborator de mare precizie în vederea obținerii scheletului metalic al protezei adjuncte parțiale.*

VI. *Educarea pacienților privind igiena protezei, a cavității bucale și înțelegerea importanței controlului periodic.*

VII. *Asigurarea controlului integrării mecanice și biologice a piesei protetice în mai multe etape, avînd în vedere faptul că, nu rareori, după cîteva zile de la aplicarea protezei se produc discrete deplasări ale dinților sub influența unor ușoare forțe laterale exercitate asupra lor de către piesa protetică, croșete. Oricît de discrete ar fi aceste deplasări, ele pot conduce la apariția unor contacte ocluzale premature care nu existau în momentul inserției protezei și care trebuie depistate și suprimate (4).*

VIII. *Reprimarea în conștiința pacientului a convingerii privind necesitatea revenirii pentru control tardiv (de minimum două ori pe an) în vederea depistării la timp a unor eventuale modificări la nivelul cîmpului protetic ce necesită unele măsuri de recondiționare a protezelor.*

*Sosit la redacție: 20 martie 1978.*

## Bibliografie

1. *Dumitrescu S.*: Restaurarea protetică în edentația parțială. Editura medicală, București, 1973; 2. *Roucoules L.*: Techniques de construction des systemes inamovibles et composites. Librairie Maloine S. A., Paris, 1969; 3. *Roucoules L.*: Mécanique, biomécanique et protheses dentaires. Librairie Maloine S. A., Paris, 1972; 4. *Schittly J.*: Protheses partielles amovibles et tissus de soutien. Ed. Julien Prélat, Paris, 1974.

### CONTRIBUTIONS TO THE ENUNCIATION OF SOME URGENT BIOMECHANICAL ISSUES CONNECTED WITH DEVISING AND EXECUTING DENTAL CROCHETS

According to the authors' own experience and some new data in special literature, they present — in their own scheme — the main urgent biomechanical issues in connection with devising and executing dental crochets, considering that the bulk of errors occurring in removable prostheses are due to their non-observance.

---

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. doc. Gh. Puskás, profesor emerit,  
membru corespondent al Academiei de științe medicale), din Tîrgu-Mureș

### MODIFICĂRI ELECTROENCEFALOGRAFICE LA COPII CU DIABET ZAHARAT

C. Rusnac, Valeria Smillar, Zsuzsa Lengyel

Studiile referitoare la modificările bioelectrice cerebrale în diabetul zaharat au devenit numeroase odată cu introducerea electroencefalografiei ca metodă curentă de explorare clinică. Cu toate acestea, rezultatele obținute sînt contradictorii, atît în ce privește frecvența, caracterul și evoluția modificărilor întîlnite, cît și în ce privește felul și importanța factorilor responsabili de producerea lor, mai ales în diabetul zaharat la copil.

În cadrul preocupărilor multilaterale ale Clinicii de pediatrie din Tîrgu-Mureș cu privire la diabetul zaharat al copilului, în ultimii trei ani am avut posibilitatea să ne ocupăm de problema modificărilor electroencefalografice (EEG), rezultatele acestui studiu constituind subiectul lucrării de față.

#### Material și metodă

Au fost cercetați din punct de vedere electroencefalografic 66 copii diabetici (36 fete și 30 băieți), între 9 luni și 16 ani, cu vechimea bolii între 14 zile și 14 ani. La acești copii s-au efectuat în total, 85 înregistrări EEG.

Electroencefalogramele au fost efectuate la copiii internați imediat după accidentele de hiper- sau hipoglicemie; la cei aflați la domiciliu în perioada de echilibru metabolic, cu ocazia efectuării controlului periodic al bolii. La unii dintre bolnavi, electroencefalogramele au fost urmărite în dinamică, mai ales la cei care au prezentat anomalii la prima înregistrare.

### Rezultate

La 36 înregistrări EEG, din cele 85 efectuate, traseele au fost normale (42,4 %). La restul de 49 electroencefalograme (57,6 %) s-au găsit modificări, și anume: în 32 cazuri anomalii difuze; în 13 cazuri modificări paroxistice, mai ales la hiperpnee, uneori asemănătoare celor întâlnite în epilepsie, iar la restul de 4 înregistrări, alterații focalizate. Distribuția acestor modificări EEG, în funcție de o serie de parametri clinici sau și biologici aleși de noi, poate fi urmărită în tabelele ce urmează.

Tabelul nr. 1

Corelația dintre modificările EEG și vârsta bolnavilor

Vârsta	Sub 5 ani			Între 5—10 ani			Peste 10 ani		
Total EEG	3			19			27		
Felul EEG	D	P	F	D	P	F	D	P	F
EEG pe grup	3	0	0	13	4	2	16	9	2
EEG pe caz	1	0	0	0,68	0,20	0,10	0,59	0,33	0,07

D = modificări difuze P = activitate paroxistică F = anomalii focalizate

Tabelul nr. 2

Corelația dintre modificările EEG și vechimea diabetului

Vechimea	Sub 5 ani			Între 5—10 ani			Peste 10 ani		
Total EEG	34			13			2		
Felul EEG	D	P	F	D	P	F	D	P	F
EEG pe grup	26	6	2	5	6	2	2	0	0
EEG pe caz	0,76	0,17	0,05	0,38	0,46	0,15	1,0	0	0

Tabelul nr. 3

Relația între starea clinico-biologică a bolnavului diabetic și felul modificărilor EEG în momentul înregistrării

Starea diabetului	Bine echilibrat			Moderat echilibrat			Neechilibrat		
Total EEG	2			18			29		
Felul EEG	D	P	F	D	P	F	D	P	F
EEG pe grup	0	2	0	12	4	2	18	9	2
EEG pe caz	0	1	0	0,66	0,22	0,11	0,62	0,34	0,06



Tabelul nr. 4

Corelația dintre modificările EEG și felul diabetului, stabil respectiv labil

Felul diabetului	Diabet stabil				Diabet labil			
Total EEG	46				39			
Felul EEG	N	D	P	F	N	D	P	F
EEG pe grup	31	9	4	2	5	23	9	2
EEG pe caz	0.67	0.19	0.08	0.04	0.13	0.59	0.23	0.05

N = trasee normale

### Discuția rezultatelor

Frecvența anomaliilor EEG înregistrate de diferiți autori la copii cu diabet zaharat variază între 27<sup>0</sup>/<sub>0</sub> (Gilhaus, 4) și 76<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Heik, 7). Față de aceste rezultate, frecvența înregistrată de noi (57,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) reprezintă o incidență medie, foarte apropiată de cea găsită de Massmann (9), respectiv 55,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Cât privește corelația dintre modificările EEG observate de noi și vârsta bolnavilor cu diabet (tabelul nr. 1) rezultă că în timp ce alterațiile difuze se întâlnesc la toți copiii, iar proporția lor scade cu vârsta, cele paroxistice sau focalizate apar numai după vârsta de 5 ani, iar frecvența lor este diferită: crește cu vârsta în cazul activității paroxistice și scade în ce privește leziunile în focar. În materialul lui Jakobson (8) atît modificările difuze cît și cele paroxistice ori în focar cresc în frecvență odată cu înaintarea în vîrstă a diabeticilor, în timp ce la alți autori (Grosu Maria, 5, 6), majoritatea traseelor cu alterații grave au fost întîlnite la copiii de vîrstă mică (sub 6 ani), iar cele cu alterații ușoare la bolnavii de peste 10 ani.

Legat de vechimea diabetului, așa cum se vede în tabelul nr. 2, modificările difuze apar în toate perioadele de durată a bolii stabilite de noi; dar, dacă ne referim și la numărul de înregistrări EEG, atunci frecvența lor cea mai mare se întîlnește la bolnavii cu debut al diabetului sub 5 ani. Invers, atît modificările paroxistice cît și cele localizate sînt cel mai frecvent între 5 și 10 ani de vechime a bolii. Unii autori (3, 8, 14) nu găsesc nici o corelație între frecvența și caracterul modificărilor EEG și durata diabetului; în schimb, alții (5, 6) constată alterații grave mai aproape de debutul diabetului și, invers, alterații ușoare la bolnavii mai în vîrstă în ce privește instalarea diabetului.

Relația între felul modificărilor EEG și starea biologică a bolnavilor diabetici (cu metabolism echilibrat, moderat echilibrat și neechilibrat) în momentul înregistrării (tabelul nr. 3) arată că nu există o diferență semnificativă între diabeticii neechilibrați și cei așa-zis moderat echilibrați din punct de vedere metabolic, indicii de frecvență ai anomaliilor EEG fiind foarte apropiați. Deși numărul de înregistrări EEG la diabeticii bine echilibrați a fost, din păcate, mic, se pare totuși că la aceștia anomaliile EEG sînt foarte rare. Acest lucru, ușor de înțeles, este consemnat de toți autorii (2, 3, 8, 12).

Cit privește relația între modificările EEG și felul diabetului (stabil ori labil), frecvența anomaliilor EEG este de două ori mai mare la copiii cu diabet instabil, așa cum reiese din tabelul nr. 4. Pe de altă parte, ceea ce predomină la această categorie de bolnavi sînt anomaliile difuze și cele paroxistice (de cca trei ori mai frecvente), în timp ce incidența leziunilor focalizate este sensibil egală. *Ersold* (3), *Gilhaus* (4), *Jakobson* (8) ș. a. fac aceeași constatare, legînd frecvența mai crescută a anomaliilor EEG la diabeticii labili, de frecvența decompensărilor metabolice — mai ales hipoglicemice — chiar nemanifestate clinic, așa-numite hipoglicemii tranzitorii. Se cunoaște, dealtfel, sensibilitatea mare a celulei nervoase față de hipoglicemie, glucoza reprezentînd aproape singurul ei substrat energetic. Astfel suferința celulei nervoase în cursul hipoglicemiei a fost pusă în evidență încă în 1942 de *Benetato* și colab. (cit. 12), care a arătat în cadrul șocurilor insulinice, scăderea consumului de oxigen a substanței cerebrale cu 18—40 % față de normal; această scădere este mai pronunțată la nivelul scoarței cerebrale decît la nivelul centrilor subcorticali. Astăzi, toți autorii sînt de acord că la copiii diabetici modificările EEG sînt produse de dereglările metabolice, mai ales hipoglicemice, în timp ce la adulți intervin în special tulburările circulatorii cerebrale datorite arteriopatiei diabetice. Pentru dependența anomaliilor EEG de decompensările metabolice pledează, la copilul diabetic, atît apariția precoce cit și reversibilitatea lor, în majoritatea cazurilor aceste modificări fiind tranzitorii; în unele cazuri, așa cum subliniază o serie de autori (2, 3, 5, 13, 15) ele pot duce la instalarea unor leziuni sechelare secundare, inclusiv la epilepsie. În materialul nostru nu am întîlnit astfel de cazuri, ceea ce demonstrează că dispensarizarea și urmărirea copiilor diabetici de către clinica de pediatrie sînt bune, eficiente.

### Concluzii

Au fost studiați electroencefalografic 66 copii diabetici, la care s-au efectuat 85 înregistrări EEG. Proporția traseelor modificate a fost de 57.6 %, predominînd alterațiile difuze (65 %); anomaliile paroxistice au reprezentat 26 %, iar leziunile focalizate 9 % din totalul modificărilor EEG. Corelînd aceste modificări cu vîrsta bolnavilor și vechimea diabetului a reieșit că, în timp ce frecvența anomaliilor difuze scade cu vîrsta copiilor și durata bolii, incidența modificărilor paroxistice crește. Frecvența leziunilor în focar crește atît cu vîrsta copiilor cît și cu vechimea diabetului. Se constată de asemenea, că anomaliile EEG apar mai ales la bolnavii cu diabet labil și neechilibrați din punct de vedere metabolic. Studiul dinamic al modificărilor EEG întîlnite a permis să se confirme faptul că ele sînt în marea majoritate a cazurilor tranzitorii, reversibile și dependente, în primul rînd, de accidentele hipoglicemice.

Sosit la redacție: 24 octombrie 1977.

## Bibliografie

1. Alexandru E., Lungănoiu N.: *Pediatrica* (1966), 5, 395;
2. Caniver J., Buge A., Thorest Y.: *Presse méd.* (1967), 75, 847;
3. Eysold R.: *Mschr. Kinderhk.* (1966), 114, 94;
4. Gilhaus K. H., Daweke H., Lulsdorf G. H., Sachsse R., Sachsse B.: *Deutsch. Med. Wochsch.* (1973), 31, 1449;
5. Grosu Maria, Argintaru A., Vasu I.: *Pediatrica* (1966), 5, 409;
6. Grosu Maria: *Teză de doctorat* (1967), I.M.F. Cluj;
7. Heik M., Schädlich M., Warnke H.: *Z. ges. inn. Med.* (1962), 17, 616;
8. Jakobson T., Huhmar E., Rimon R.: *Acta Med. Scand.* (1966), 180, 4. 441;
9. Massmann H.: *Klin. Wschr.* (1965), 33, 74;
10. Poenaru S., Lérique-Koechlin A.: *Rev. Roum. Endocrin.* (1964), 1, 39;
11. Popescu V., Diaconu Th.: *Viața med.* (1970), 14, 653;
12. Prișcu R., Popescu V.: *Electroencefalografia pediatrică*, Ed. med. București (1973), 490;
13. Rogan S., Moskovisch E. G.: *Klin. Med.* (1965), 1, 60;
14. Schlack H., Palm D., Jochmus I.: *Kindes. Mschr. Kinderheilk.* (1969), 117, 251;
15. Warnke H.: *Z. ges. inn. Med.* (1962), 17, 616.

Disciplina de fiziologie (cond.: prof. Gh. Arsenescu, doctor-docent)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### **ELECTROCARDIOGRAMA ORTOGONALA ȘI VECTORCARDIOGRAMA ÎN STENOZA MITRALA**

M. Sabău, Gh. Forika, G. Szöts

Aspectele ECG. ortogonale și VCG. în stenoza mitrală (SM) constituie preocuparea a numeroși autori care încearcă să lege aceste aspecte de posibilitatea aprecierii gradului stenozei, a hipertensiunii arteriale pulmonare sau a hipertrofiei ventriculare drepte (1 a, 3, 4, 5, 6, 10). În lucrarea de față ne-am propus studiul unor parametri ai ECG. ortogonale și VCG. în legătură cu posibilitățile de apreciere a severității SM. prin corelarea lor cu aspectele hemodinamice sau clinice.

#### *Material și metodă*

Am înregistrat ECG. ortogonală în sistemul Frank la 43 de bolnavi între 23—53 ani (vîrsta medie de 36 ani), cu diagnosticul clinic de SM (15 B și 28 F), aparținînd stadiilor II și III din clasificarea funcțională

clinică (26 în stadiul II și 17 în stadiul III). Am utilizat procedeul de normalizare în timp a traseelor, împărțind complexe QRS și intervalele ST-T în cîte 8 părți egale. Pentru fiecare moment astfel obținut ca și pentru cel al vectorului maximal spațial QRS ( $MxQRS_{xyz}$ ) am calculat magnitudinea ( $Mg$ ), azimutul ( $H^{\circ}$ ) și elevația ( $V^{\circ}$ ) (15). În plus am măsurat valorile  $R_x$ ,  $R_z$ ,  $R/S_x$  și  $Q/R_z$ . Nu am introdus în calcul și undele P, deoarece cazurile cu fibrilație atrială, numeroase în SM, trebuie excluse. Semnificația diferențelor între valorile obținute a fost apreciată prin testul t Student. La 25 din cei 43 de bolnavi s-a efectuat și cateterismul inimii drepte.

### Rezultate

Aspectele ECG. ortogonale și VCG. obținute de noi sînt asemănătoare (fig. nr. 1) cu cele descrise și de alți autori (5, 6, 7, 9, 12, 13). Privitor la buclele vectoriale, am constatat mari variații individuale, fapt recunoscut de toți autorii (1, 9, 10, 12, 13). Sensul rotației acestora a fost predominant orar (51%) sau de aspect în 8 (37%) în planul frontal, anti-orar în sagital sting (84%) și în orizontal (70%). De menționat sînt mo-

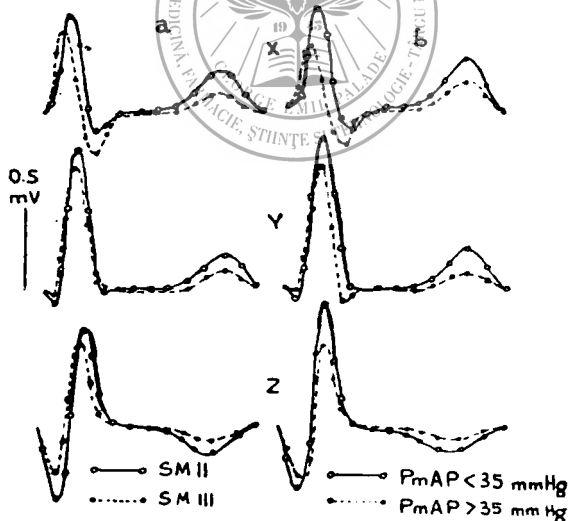


Fig. nr. 1: Aspectul mediilor derivațiilor ortogonale (X, Y, Z) în funcție de stadiul clinic al SM (a) sau de presiunea medie din artera pulmonară (b)

dificările mediei buclelor vectoriale în planul orizontal în funcție de stadiul clinic al SM sau de nivelul presiunii medii din artera pulmonară (PmAP) în ciuda acestor variații individuale (fig. nr. 2).

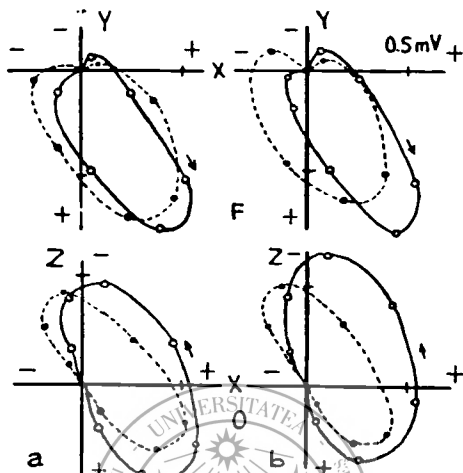


Fig. nr. 2: Aspectul mediilor buclelor vectoriale QRS în planul frontal (F) și orizontal (O) în funcție de stadiul clinic al SM (a) sau de presiunea medie din artera pulmonară (b)

O serie de măsurători, ușor de obținut manual, care prin analiza la calculator și-au dovedit valabilitatea diagnostică în SM (14), arată modificări importante în funcție de stadiul clinic (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Valorile medii ale principalelor măsurători scalare în funcție de stadiul clinic al stenozei mitrale

	n	Rx	R Sx	Q Rz	Rz
SM II	26	0.81	3.13	1.09	0.68
SM III	17	0.56	1.86	2.09	0.54
p		<0.01	<0.01	<0.05	>0.10

În ceea ce privește caracteristicile spațiale, am constatat o ușoară scădere a Mg și  $V^\circ$  în timp ce  $H^\circ$  nu prezintă modificări importante (fig. nr. 3 a).

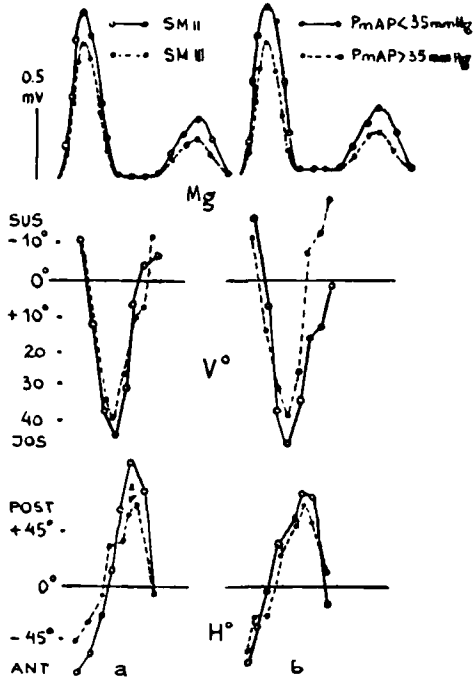


Fig. nr. 3: Aspectul mediilor magnitudinii spațiale (Mg), elevației (V°) și azimutului (H°) în funcție de stadiul clinic al SM (a) sau de presiunea medie din artera pulmonară (b). Pentru V° și H° s-au utilizat numai valorile QRS.

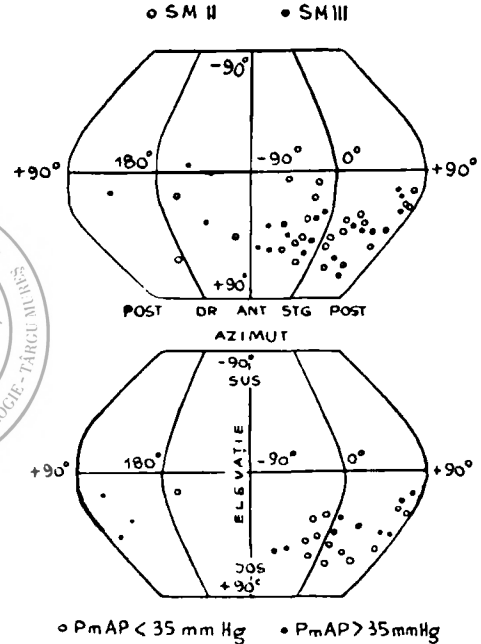


Fig. nr. 4: Reprezentarea caracteristicilor spațiale (V° și H°) ale vectorului maximal spațial QRS în funcție de stadiul clinic al SM (a) sau de presiunea medie din artera pulmonară (b).

Vectorul MxQRSxyz are o amplitudine mai redusă, poziția sa spațială fiind arătată în fig. nr. 4 a și tabelul nr. 3.

La bolnavii cateterizați, în funcție de PmAP, se constată că există unele diferențe ECG. a căror tendință este asemănătoare cu cea observată în funcție de stadiul clinic (fig. nr. 1 b, 2 b), (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Valorile medii ale principalelor măsurători scalare și ale unor date hemodinamice: rezistența pulmonară totală (RPT), suprafața mitrală (qm) în funcție de presiunea medie sau din artera pulmonară (PmAP)

	n	Rx	R'Sx	Q Rz	Rz	PmAP mmHg	RPT dyne	qm cm <sup>2</sup>
PmAP < 35 mmHg	14	0.9	1.89	1.15	0.68	24.8	383	2.0
PmAP > 35 mmHg	11	0.58	1.21	1.44	0.58	50.7	979	1.05
p	< 0.05	> 0.05	> 0.40	> 0.40	< 0.001	< 0.01	< 0.001	< 0.001

Privind caracteristicile spațiale, se poate observa scăderea Mg și V° la grupul cu PmAP peste 35 mmHg, în timp ce H° nu arată diferențe importante (fig. nr. 3 b). Amplitudinea MxQRSxyz scade odată cu creșterea PmAP, dar caracteristicile sale spațiale nu sînt semnificativ modificate (fig. nr. 4 b, tabelul nr. 3).

Considerînd limitele normale obținute prin computerizare de Walston (14) la măsurătorile scalare și MxQRSxyz, am încercat la pacienții cateterizați o clasificare în funcție de prezența simultană a cel puțin 3 valori anormale. Deși am putut evidenția între cele 2 grupuri, diferențe privind caracteristicile hemodinamice, acestea nu s-au dovedit semnificative statistic (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 3

rezistența pulmonară totală (RPT), suprafața mitrală (qm) în funcție de presiunea medie sau din artera pulmonară (PmAP)

	Mg	H°	V°
a. SM II	1.48	+14°	+40°
SM III	1.21	- 4°	+36°
p	< 0.05	> 0.05	> 0.20
b. PmAP < 35 mmHg	1.56	+ 5°	+43°
PmAP > 35 mmHg	1.14	+31°	+35°
p	< 0.05	> 0.05	> 0.10

Tabelul nr. 4

Valorile medii ale măsurătorilor scalare și ale MxQRSxyz la cazurile cateterizate în funcție de prezența simultană a cel puțin 3 din aceste valori anormale (a) comparativ cu restul grupului (b)

	n	Rx	R Sx	Q Rz	Rz	Mx QRS xyz	PmAP mmHg	RPT dyne	qm cm <sup>2</sup>
a.	9	0.49	1.47	1.78	0.34	0.94	39.8	818	1.27
b.	16	0.91	1.66	0.90	0.80	1.61	34.2	548	1.75
p		<0.01	>0.60	>0.05	<0.02	<0.001	>0.50	<0.20	>0.20

Corelind câteva măsurători scalare sau spațiale cu datele hemodinamice, am putut constata că fără a exista o corelație prea strânsă, coeficienții de corelație liniară sînt asemănători pentru Rx și MxQRSxyz (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Coeficienții de corelație liniară (r) între unele măsurători scalare sau spațiale și datele hemodinamice la bolnavii cateterizați

	Rx	R Sx	MxQRSxyz	
r	-0.54	-0.29	-0.43	PmAP
	-0.44	-0.27	-0.41	RPT
	0.51	0.22	0.59	qm

Discuții

Marea majoritate a autorilor sînt de acord că ECG. convențională nu poate oferi date suficiente despre starea ventriculului drept în SM, mai ales în cazurile incipiente (6, 7, 8, 9, 10). ECG. ortogonală și VCG. s-au dovedit capabile să ofere unele date cantitative care pot fi corelate într-o oarecare măsură cu severitatea SM apreciată clinic și hemodinamic, cu toate că acestea sînt încă insuficiente. În general, este acceptat faptul că ECG. ortogonală și VCG. sînt mai folositoare decît ECG. convențională în cazurile de SM la care PmAP este peste 40 mmHg (7) sau peste 60 mmHg (8). *Mershon* (9) găsește că ECG. ortogonală și VCG. se corelează bine cu severitatea hemodinamică a SM apreciată prin PmAP și RPT, în timp ce *Haberern* (5) nu constată acest lucru. Analiza la calculator a ECG. ortogonale a îmbunătățit posibilitățile de diagnostic prin găsirea parametrilor cu cea mai mare specificitate și sensibilitate ce pot fi utilizați simultan în cadrul analizei multivariate (2, 11, 14). O astfel de analiză efectuată de *Walston* (14) la 191 pacienți cu SM, a demonstrat superioritatea analizei multivariate în diferențierea SM față de normali. Utilizînd simultan 9 variabile cu 6% cazuri fals pozitive, obține un diagnostic corect al SM în 74% din cazuri, precizia crescînd la 91% în cazurile cu PmAP peste 40 mmHg.



Noi am putut constata că atît în funcție de stadiul clinic cît și de nivelul PmAP, există unele diferențe ale ECG. ortogonale și VCG., care sînt de același sens, fiind caracterizate prin reducerea componentelor spre stînga (Rx) și anterior (Qz) în favoarea celor spre dreapta (Sx). Scăderea amplitudinii Rx, Qz, Rz ca și a MxQRSxyz și creșterea amplitudinii Sx se accentuează odată cu agravarea clinică și hemodinamică a SM (tabelul nr. 2). Valorile parametrilor spațiali, cu excepția magnitudinii vectorului MxQRSxyz care scade odată cu evoluția bolii, nu ne-au oferit date concludente.

Selectînd cele 25 cazuri cateterizate în funcție de prezența concomitență a cel puțin 3 valori ECG. anormale, nu am putut observa însă diferențe semnificative privind datele hemodinamice comparativ cu restul grupului (tabelul nr. 4) și nici o corelație prea strînsă a acestor date cu măsurătorile scalare sau spațiale (tabelul nr. 5), ceea ce face să avem rezerve cu privire la posibilitățile de apreciere cantitativă precisă a stării hemodinamice a pacienților cu SM numai după aspectul ECG. ortogonale sau VCG. Rezultatele noastre confirmă însă faptul că ECG. ortogonală și VCG. pot fi mai utile decît ECG. convențională în aprecierea stării hemodinamice a SM, ele trebuind să devină metode de rutină în evaluarea pacienților cu tulburări cardiovasculare. Considerăm că diagnosticul electrocardiologic trebuie să fie completat cu ajutorul mai multor metode de investigație neinvazivă în vederea stabilirii unor criterii diagnostice bazate pe cît mai numeroase date corelate cu informațiile clinice.

Sosit la redacție: 4 aprilie 1978.

#### Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Arsenescu Ileana, Ilca M., Ștefăniță P., Szöts G., Bachner E., Voloc N.: Neue Ergeb. Elektrokardiologie (1974), II, S. 75; 1 a. Arsenescu Gh., Sabău M., Ștefăniță P., Szöts G., Nicolaescu I., Bachner E., Voloc N., Șerb A.: II International Symposium on Electrocardiology, Erevan. 21—25 sept. 1973. Abstr. of papers, p. 238; 2. Arsenescu Gh., Sabău M., Badiu Gh., Dămșa T., Voloc N., Voiculescu A., Arsenescu I.: Adv. Cardiol. (Karger-Basel) (1977), 19, 173; 3. Chou T., Masangkay M., Young R., Conway G., Helm R.: Circulation (1973), 48, 1262; 4. Cueto I., Toshima H., Armijo G., Tuna N., Lillehei C.: Circulation (1966), 33, 588; 5. Haberern N., Clarke W., Merceddy M., Shah P.: J. Electrocardiology (1974), 7, 331; 6. Hamer J.: Brit. Heart J. (1970), 32, 149; 7. Lal S., Fletcher E., Binnion P.: Brit. Heart J. (1969), 31, 15; 8. Lee Y., Scherlis, Singleton R.: Am. Heart R. (1965), 60, 559; 9. Mershon J., Medina J., Evans R., Edgett J., Kioschos J., Kroetz J., Nelson W.: Chest (1973), 64, 173; 10. Muraki H., Nakagawa K., Hashimoto Y., Itatsu H., Miyata K., Nakane M., Sakai M.: Jap. Circulation J. (1972), 36, 529; 11. Pipberger H., Dunn R., Berson A.: Ann. Rev. Biophys. Bioeng. (1975), 4, 15; 12. Rocha-Goncalves R., van Zeller P., dos Santos J. C., Silva M., Gomez M.: Adv. Cardiol. (Karger-Basel) (1976), 16, 343; 13. Taymor R., Hoffman I., Henry E.: Circulation (1964), 30, 865; 14. Walston A., Harley A. Pipberger H.: Circulation (1974) 50, 472; 15. Wartak J.: Simplified VCG. J., B. Lippincott, Philadelphia (1970).

## ENDOHEPARINIZARE LA VÎRSTNICI PRIN AGENȚI FIZICALI \*

Z. Rákosfalvy, L. Birek, Éva Kótay-Lakatos

Mastocitele tegumentare se degranulează sub acțiunea unor excitanți termomecanici, eliberând heparină (alături de histamină, serotonină și bradikinină), fapt provocat experimental de noi la șobolani albi, prin periajul umed al tegumentului abdominal. Degranularea mastocitelor tegumentare și a țesutului conjunctiv subiacent, începe la 5 minute după periaj și atinge maximul în 15—30 minute, când granulele de heparină ajung în sinusurile venoase (13).

La om am efectuat diferite proceduri de hidroterapie (baia cu peria, fricțiuni și spălări, duș scoțian, masaj general și altele) în 100 de cazuri, obținând creșterea heparinemiei în medie la 75% din cazuri, efectul cel mai puternic avându-l baia cu peria. Cantitatea de heparină, măsurabilă, suficient de exact este egală cu cea obținută prin injectarea unui ml 5000 U de heparină medicament (4).

La aceste 100 de cazuri, cu limitele de vîrstă între 15—65 ani nu am constatat vreo diferență privind heparinemia obținută între grupele de vîrstă pînă la 35 și 35—65 ani (4).

În lucrarea de față ne-a interesat cum reacționează mastocitul omului în vîrstă atît ca o problemă de fiziologie a vîrstei înaintate, cît și în scop profilactico-curativ privind posibilitatea „endoheparinizării” vîrstnicului (termen dat de L. Birek, 4).

Lotul cercetat

Avem un lot de 20 bolnavi internați în clinică pentru boli degenerative și stări după imobilizări postaccidentale locomotorii în majoritatea cazurilor. Apoi ateroscleroză generală, reumatisme inflamatorii cronice și nevroze astenice. Vîrsta între 65—79, media 69,7 ani. După sex: 9 femei, 11 bărbați.

### Material și metodă

După recoltarea singelui à jeun, la 10 minute am efectuat periajul umed (cu perie semiaspră înmuiată în apă de 18—20° C), pe toată suprafața tegumentară, exceptînd fața și gîtul. Peria a fost puternic apăsată pe tegument, respectîndu-se direcția caudo-cranială. Durata procedurii 5—9 minute. În toate cazurile s-a obținut hiperemia vizibilă și încălzirea tegumentului. De asemenea toți bolnavii au prezentat după procedură o senzație de ușoară încălzire și relaxare generală, mergînd pînă la adormire.

\* Comunicare prezentată la Congresul VIII european de gerontologie clinică Neptun, 7—10 septembrie 1977.

La 30—45 minute, s-a recoltat sînge venos în care heparinemia a fost determinată prin metodele: a) titrarea cu sulfat de protamină după Allen, Marbet și Winterstein (1); b) testul toleranței la protamină după Bellet și Steichele (2, 3); c) testul toleranței la heparină — metoda Gerandas (12).

### Rezultate și discuții

Tabelul nr. 1

Metoda	Tit. protamină	Toler. protam. în sec.	Tol. heparină %
Heparina crește	nr. caz 16	16	15
Heparina scade	„ 1	1	0
Nemodificat	„ 3	4	5
Media creșterii	+ 0,0013	—17,25"	+10,6 %
Probabilitate	2 P 0,001	0,02—0,01	0,001

Deci la 16 din 20 vîrstnici heparinemia a crescut după periaj umed. Scăderea a fost evidențiată la un singur caz printr-o singură probă. Nemodificări s-au înregistrat între 3—5 cazuri din cele 3 probe.

Am comparat apoi rezultatele obținute prin periaj umed la vîrstnici cu cele ale adulților și adulților tineri, care au fost tratați prin baia cu peria, procedură practic identică cu periajul umed.

Tabelul nr. 2

Rezultate la 23 cazuri adulți

Metoda	Tit. protamină	Toler. protam. în sec.	Tol. heparină %
Heparina crește	nr. caz 17	12	16
Heparina scade	„ 3	9	7
Heparina nemodif.	„ 3	2	0
Media creșterii	„ 0,02	—11 sec.	9,3

Rezultă următoarele: procentajul cazurilor în care heparina a crescut este mai mare la vîrstnici. Reacția paradoxală s-a găsit la vîrstnici numai la un singur caz, printr-o singură metodă de dozare, pe cînd la vîrstele mai tinere, aceasta a fost prezentă între 13—39%. Mediile de creștere a heparinemiei la vîrstnici prin titrarea cu sulfat de protamină este cu o treime mai mică decît la adulți, dar metoda prin toleranță la protamină și la heparină arată o situație inversă.

Se pune întrebarea: oare mastocitele nu „îmbătrînesc“, sau oamenii care ajung la vîrstă înaintată au mastocite mai „tinere“, mai active, mai antrenate? Răspunsul e dificil, dar din punct de vedere practic studiul nostru demonstrează că prin periaj umed, procedură care se poate efec-

tua manu propria și la domiciliu se poate obține și la vîrstnici o „endoheparinizare“.

Combaterea hipoheparinemiei din ateroscleroza generalizată prin creșterea heparinei proprii, este o metodă fiziologică de prevenire și combatere a aterosclerozei, fie dacă admitem teoria dislipidemică, fie aceea a „dezordinii trombofilice“, în geneza aterosclerozei. De altfel, rezultatele cercetărilor noastre din ultimul deceniu au arătat că paralel cu creșterea heparinei endogene prin aplicarea acestor excitanți fizicali se obține, pe linia dislipidemieii, o normalizare a colesterolemiei (6) și a trigliceridemieii (4) în experiment cronic — o reducere a hiperbetalipoproteinemiei, în experiment acut (8), iar pe linia tulburărilor coagulabilității, o scădere a coagulabilității globale (9) și a coagulabilității intravasculare latente (10), precum și o reducere a posibilităților formării unui trombus plachetar scăzînd atît agregabilitatea, cît și adezivitatea trombocitelor (11), acțiuni antiaterogene nete.

Rezultă prin urmare că procedurile fizicale endoheparinizante cauzează efecte direct opuse stărilor patologice umorale existente în ateroscleroză, una din problemele centrale ale gerontologiei.

Recomandăm pentru vîrstele înaintate mai ales periajul umed răcoros, fricțiunile la domiciliu, iar în instituții și baia cu peria, proceduri care nu ridică tensiunea arterială. Propunem totodată pentru experiențe pe animale, o metodă simplă de excitare a mastocitelor tegumentare.

Sosit la redacție: 2 februarie 1978.



### Bibliografie

1. Allen I. G.: *Lab. and Clin. med.* (1949), V, 34, 473; 2. Bellet F. K.: *Thrombose und Embolie*. Benno-Schwabe, Basel, 1955; 3. Bellet F. K.: *Steichele Zschr. exp. Med.* 1957, 127, 148; 4. Birek L., Rákosfalvy Z., Kótay-Lakatos Éva: *Laval Medical (Quebec)* (1969), 40, 432; 5. Birek L.: *Influențarea heparinemiei endogene prin proceduri fizioterapeutice*. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1964; 6. Birek L., Rákosfalvy Z., Kótay-Lakatos Éva, Módy E.: *Rev. med.* 1971, XVII, 3—4, 356; 7. Birek L.: *Trigliceridele în ateroscleroză*. Comunicare U.S.S.M. Tg.-Mureș, secția Balneologie, octombrie 1973; 8. Birek L., Módy E., Kótay-Lakatos Éva, Rákosfalvy Z.: *Revista medicală* (1966), XII, 357; 9. Birek L., Kótay-Lakatos Éva, Rákosfalvy Z.: *Europa Medico-Physica* (1972), 8, 1—2, 33; 10. Birek L., Rákosfalvy Z., Kótay-Lakatos Éva: *Influențarea coagulării intravasculare latente prin mijloace fizioterapeutice*. Vol. Sesiunea științifică a Centrului de cercetări medicale din Tirgu-Mureș, februarie 1975; 11. Birek L., Kótay-Lakatos Éva, Vertán Magda, Rákosfalvy Z.: *Revista medicală* (1972), XVIII, 4, 393; 12. Gerendas M.: *Thromb. Diath. Haem.* (1959), 4, 56; 13. Rákosfalvy Z., Antalffy A., Birek L.: *Arch. Phys. Ther.* (1969), 2, 121—126.

## CONTRIBUȚII LA NECESITATEA ABORDĂRII ARIILOR GANGLIONARE ÎN CHIRURGIA NEOPLASMULUI LARINGIAN

C. Drașoveanu, V. Mulfay, I. Togănel, Gh. Gündisch

În lucrarea de față dorim să prezentăm rezultatele tratamentului operator (laringectomii totale și orizontale) la o serie de bolnavi cu cancer laringian fără adenopatie palpabilă, tratați între anii 1972—1975, atît în ideea abordării sau nu a ariilor ganglionare cît și prin prisma modificărilor histologice ce apar în teritoriul de drenaj limfatic în cazurile de cancer laringian.

### Material clinic

Lotul bolnavilor la care s-a practicat laringectomia totală (tabelul nr. 1) cuprinde un număr de 38 de bolnavi. În 10 cazuri nu a fost practicat evidarea ganglionară de principiu. Examinarea histologică a ganglionilor evidati în celelalte 28 cazuri a pus în evidență absolut în toate cazurile modificări histologice după cum urmează:

Tabelul nr. 1

Laringectomii totale 38 cazuri

Recidive	Fără evidare ganglionară 10 cazuri	Cu evidare ganglionară	
		fără invazie histologică ganglionară 23 cazuri	cu invazie histologică ganglionară 5 cazuri
Locale		13 %	
Ganglionare	20 %		20 %

— în 85,8 % (23 cazuri) se remarcă: histiocitoză sinuzală, hiperplazie limfoganglionară reactivă, limfosinuzită catarală, hiperplazie limfocitară paracorticală (reacție imunitară de tip celular) etc.;

— în 14,2 % (5 cazuri) se remarcă metastaza limfoganglionară de carcinom.

Evaluind rezultatele postoperatorii la lotul bolnavilor cu laringectomie totală potrivit perioadei relativ scurte la care se referă studiul nostru se pot constata în mod concret următoarele:

— metastazarea ganglionară în primul an nu a interesat nici unul din cazurile la care examenul histopatologic al ganglionilor a fost negativ, ea a apărut la lotul cu invazia histologică ganglionară pozitivă sau acolo unde nu s-a efectuat evidarea ganglionară.

— proporția cea mai mică de recidive în primul an, 13 % (3 cazuri), apare la lotul celor la care s-a asociat și evidarea ganglionară de principiu, recidiva în toate cazurile a fost locală și nu ganglionară.

— recidiva de ordin ganglionar, și numai ganglionar, care succede

în primul an actului operator este în proporție de 20 % (2 cazuri) la lotul bolnavilor la care nu s-a practicat evidare ganglionară de principiu.

— recidiva de ordin ganglionar, și numai ganglionar, apare abia în al doilea an care succede actului operator, la bolnavii cu invazie ganglionară histologic pozitivă, dar cu evidarea de principiu efectuată.

Laringectomia parțială orizontală supraglotică (tabelul nr. 2) a fost practică în 22 de cazuri, efectuându-se de fiecare dată evidarea ganglionară de principiu. Modificările histopatologice relevă în proporție de 84,2 % histiocitoza sinuzală limfosinuzală catarală, hiperplazia reactivă etc., iar în proporție de 15,3 % (3 cazuri) metastaza limfoganglionară de carcinom.

Tabelul nr. 2

Laringectomii parțiale (orizontale) 22 cazuri

Toate cu evidare ganglionară de principiu

Fără invazie histologică      Cu invazie histologică

84,2 %

15,8 %

Recidivele (15,8 % — 3 cazuri) remarcate atât în primul an cât și mai târziu la lotul bolnavilor cu laringectomie orizontală nu au fost niciodată ganglionare ele au fost de ordin local sugerînd de fapt depășirea indicației operatorii.

Proporția ganglionilor cu invazie histologică pozitivă luată global atât la cei cu laringectomii totale cât și parțiale a fost de 16 %.

#### Discuții

Potrivit concepției lui Zechner la nivelul limfonodulilor se desfășoară procese imunobiologice ca expresie a concentrării posibilităților de apărare a organismului în fața invaziei cancerose. Invazia histologică a neoplaziei reprezentînd un moment de rupere a barierei de apărare și de aici înainte, șansele de vindecare diminuîndu-se.

Stabilirea cu exactitate a modificărilor din ariile ganglionare expuse invaziei tumorale în neoplasmul de laringe, deși prezente, nu se poate face pînă la ora actuală decît prin examenul histologic postoperator.

Cercetările de limfografie cervicală efectuate la noi în țară de către Marin arată că metastazări ganglionare cu un diametru sub 3 mm nu pot fi evidențiate limfografic.

Din cele 50 de cazuri de neoplasm laringian (atît din lotul laringectomizaților total cât și al celor laringectomizați parțial) invazia histologică a neoplaziei a fost evidențiată în 16 % (8 cazuri) a cazurilor. Putem afirma că această cifră are valoare semnificativă întrucît Ilberg și Arnold în 1972, cînd au expus avantajele evidării ganglionare de principiu au găsit invazia histologică pozitivă a ganglionilor în proporție de 15,5 % pe un număr de 123 cazuri de cancer laringian.

La noi în țară Suceava în 1976, găsește o cifră mai mare de invazie histologică pozitivă a ganglionilor în neoplasmul de laringe, anume 22 % (12 cazuri din 54).

În sprijinul justificării aplicării unei evidări ganglionare de necesitate vin o serie de rezultate. Astfel *Pietrantonî* arată că vindecările (supraviețuiri peste 5 ani) sînt doar de 36,7% în evidarea de necesitate făcută atunci cînd ganglionii sînt palpabili pe cînd în cea de principiu se poate ajunge la o proporție de 67,7% supraviețuiri.

Faptul că recidivele sînt locale și nu ganglionare la lotul bolnavilor fără invazie tumorală ganglionară sugerează de fapt problema inoperabilității unor cazuri din lotul laringectomizaților total sau a necesității unei laringectomii totale la lotul celor laringectomizați prin parțiala supraglotică.

Experiența clinică a numeroși autori arată că prognosticul mult mai rezervat al cazurilor de cancer laringian cu invazie ganglionară fie ea doar la treapta microscopică histologică ne determină să considerăm global neoplasmul de laringe cu teritoriul său limfatic, iar pe plan terapeutic chirurgical abordarea de principiu a teritoriului limfatic în absența oricăror forme de manifestare clinică este bine justificată.

### Concluzii

1. În limfonodulii aflați în zonele de drenaj ale neoplasmului de laringe se constată modificări histologice cu semnificația unor reacții de apărare a organismului.

2. Recidivele ganglionare în evoluția postoperatorie au fost găsite la lotul bolnavilor fără evidare ganglionară de principiu, sau la lotul cu invazia ganglionară histologic pozitivă.

3. Rezultatele cele mai favorabile în tratamentul chirurgical al cancerului de laringe s-au obținut la lotul bolnavilor la care practicîndu-se evidarea ganglionară de principiu, ganglionii se prezentau neinvadați tumoral din punct de vedere histologic.

*Sosit la redacție: 7 mai 1977*

### Bibliografie

1. *Ilberg C., Arnold W.*: Z. Laryng. Rhinol. (1972), 51, 258; 2. *Marin I.*: Contribuții la studiul limfografiei cervicale în cancerologia O.R.L. Teză de doctorat. I.M.F. București; 3. *Pietrantonî L., Agazzi C., Fior R.*: Rap. II., 7-e Congr. Int. Oto-Rhino-Laryng., Paris, 1961, Progr. Oto-Rhino-Laryng. vol. 9, 275 (Karger, Basel New York 1961); 4. *Suceava I.*: Invazia ganglionară în cancerule sferice O.R.L. aspecte anatomopatologice și terapeutice. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1976; 5. *Zeichner G.*: Acta Otolaryngol. (1975), 79, 166.

### CONTRIBUTIONS TO THE NECESSITY OF STUDYING THE GANGLION AREAS IN THE SURGERY OF LARYNGEAL NEOPLASM

The matter of principle in approaching the ganglion areas in the surgery of laryngeal neoplasm has been studied both in the patients having undergone total laryngectomy (38 cases) and in those with supraglottic horizontal partial laryngectomy. The most favourable results obtained in the surgical treatment of the cancer of the larynx were noted in the group of patients in whom ganglion extirpation of principle being performed, the ganglions were not invaded by the tumour from histological point of view.

## CERCETARI CARIOLOGICE LA DOUĂ FAMILII CU MALFORMAȚII ALE CAVITĂȚII BUCALE \*

Stela Roșca, Gh. Roșca

Malformațiile cavității bucale, indiferent de forma lor anatomo-clinică și etiopatogenetică interesează medicina practică pediatrică din mai multe puncte de vedere, din care două sînt deosebit de importante:

a) Malformațiile cavității bucale cauzează mari dificultăți în alimentația copiilor afectați;

b) Malformațiile cavității bucale sînt frecvent asociate și cu alte malformații somatice (cardiace) mai mult sau mai puțin individualizate.

Pentru a da un sfat „genetic” cît mai adecvat cu privire la etiopatogenia acestor malformații, la posibilitatea transmiterii afecțiunii generațiilor următoare, medicul pediatru trebuie să stabilească originea „genetică” sau „negenetică” a acestor afecțiuni. Pentru o astfel de decizie este absolut necesară efectuarea examenelor cariologice.

În datele din literatura de specialitate se discută încă rolul eredității în malformațiile cavității bucale, al factorilor genetici sau cromozomiali. În despicăturile labio-maxilo-palatine *Jakson* și *Jhon, Groop* și colab., *Murphy* și *Reisman* găsesc prin investigații cariologice diferite forme de aneuploidii (cu 1—2 cromozomi supranumerari). *Subrt, Cervenka* și *Kreckek, Surina* și *Tajmirova* în cercetările lor nu au reușit să evidențieze la acești pacienți nici un fel de anomalii cromozomiale. Avînd în vedere aceste date contradictorii, orice fel de cercetări în acest domeniu sînt deosebit de binevenite.

N-am propus să urmărim cariologic nu numai bolnavii afectați de malformații ale cavității bucale ci și membrii familiilor din care provin (părinți, frați, surori) extinzînd astfel posibilitățile de interpretare și prognostic.

### Material și metodă

Analizele cariologice le-am efectuat la 2 familii în care un copil și unul dintre părinți prezentau malformații ale cavității bucale de tipul despicăturilor labio-maxilo-palatine. Acolo unde a fost posibil analizele cariologice le-am efectuat la toți membrii familiei respective.

Examenul cariologic s-a făcut prin cultura limfocitelor din sângele periferic după metoda Moorhead și colab., utilizînd ca mediu de cultură sol. 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> TC 199 Difco și 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> colcemid (Ciba).

Pentru fiecare pacient în parte am efectuat examinarea a 32—72 plăci metafazice fie la microscopul cu imersie, fie pe microfotografii. Pentru interpretarea rezultatelor am întocmit un tabel cu datele numerice și statistice obținute.

---

\* Lucrare comunicată la „Primul simpozion de morfologie și patologie ale cavității bucale” 18 XII 1976, Tirgu-Mureș.



## Rezultate și discuții

**FAMILIA I-a.** Analizele cariologice s-au efectuat la mama R. E. și la fiica ei, ambele cu malformație a cavității bucale.

**Mama (R. E.)** este internată la Clinica ginecologică din Cluj-Napoca (noiembrie 1970) unde naște o fetiță (R. E.) cu „buză de iepure“. Din antecedentele personale și eredocolaterale se constată la mamă o cicatrice verticală la nivelul buzei superioare, consecință a unei operații făcute în copilărie ca urmare a unui „defect al gurii“ (probabil buză de iepure). Vîrsta mamei este de 28 de ani.

Cercetările cariologice efectuate pe un număr de 40 de metafaze au dus la următoarele rezultate:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	49	Total
Nr. celule exam.	1	—	36	1	1	1	40
Procentaj	2,5%	—	90%	2,5%	2,5%	2,5%	100%

Datele statistice pun în evidență în 90% din celulele examinate de noi cariograme normale din punct de vedere numeric 46 (XX) și 10% din celule cu aberații numerice de tipuri foarte diferite, cu cromozomi lipsă sau în plus. Nu-i putem lua în considerare deoarece metafazele respective prezentau defecte de calitate (cromozomi aglutinați, conglomerati).

În 16 cariograme am găsit o asimetrie a cromozomilor mari din grupa A, perechea a 3-a și din grupa B perechea 1-a. Sînt prezente concomitent, dar nu în fiecare cariogramă, ambele grupe de asimetrii, deși această asocieră predomină evident.

În 8 metafaze găsim la grupele cointerestate și aberații de structură sub forma leziunilor acromatice.

**Fiica (R. E.)** prezintă următoarele aspecte ale cariogramei, redate în tabelul alăturat:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	50	Total
Nr. celule exam.	1	—	43	26	1	1	72
Procentaj	1,4%	—	59,8%	36%	1,4%	1,4%	100%

Din totalul cifrelor procentuale se impun atenției liniile cu 46 de cromozomi (59,8%) și cu 47 de cromozomi (36%), iar celelalte le putem socoti consecința condițiilor tehnice. Aspectul se complică în momentul tipizărilor făcute, deoarece se scot în evidență de fapt 3 linii celulare: cu 46 (XX), cu 47 (XX G+) și 47 (XX F+). În 25% predomină linia cu trisomie G iar în 11% linia cu trisomie F.

Privind aberațiile de structură ale cromozomilor, constatăm într-un număr mare de celule (38) asimetrii cromozomiale în grupa A, perechea a 2-a și a 3-a, precum și în grupa B perechea 1-a.

Care este sursa acestor asimetrii duble și triple, ce legături există între ele? Aceste aspecte dorim să le lămurim în viitor. Bazați pe unele date bibliografice și pe experiența noastră acumulată de-a lungul anilor, ne-am dat seama că în realitate între cele 3 asimetrii există o strinsă legătură. Leziunea inițială are loc la nivelul unui cromozom din grupa A, perechea a 3-a sub forma unei deleții. Fragmentul deletat, dacă nu se pierde, se translocă fie pe cromozomii grupei A (2), fie pe ai grupei B (1), cauzând asimetria.

**FAMILIA a II-a.** Această familie este alcătuită din tată (S. T.), mama (S. M.) și fiica lor (S. E.). Analizele cariologice s-au efectuat la toți membrii familiei, deși malformația gurii este prezentă numai la tată și fiică.

a) **Tata** (S. T.) în vîrstă de 34 de ani, prezintă în antecedente personale o operație la vîrsta copilăriei pentru un „defect al gurii“. Examenul clinic consemnează cicatricele postoperatorii pentru o „despicătură bilaterală anterioară totală“ asociată cu „despicătură totală posterioară“.

Examenul cariologic au evidențiat următorul aspect:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	1	2	39	2	1	45
Procentaj	2,2%	4,5%	86,6%	4,5%	2,2%	100%

Rezultatele analizelor cariologice confirmă un cariotip normal din punct de vedere numeric 46 (XY), care se impune (86,6%). În 22 de metafaze examinate am găsit asimetrii ale cromozomilor din grupa A, perechea a 2-a, ca o consecință a unor deleții la acest nivel. În 6 celule sînt prezente leziuni acromatice care afectează totdeauna tot cromozomi din grupa A, perechea a 2-a.

Aceste aspecte ale aberațiilor cromozomiale de structură demonstrează fragilitatea cromozomilor din grupa A lezați inițial sub forma „leziunilor acromatice“ a căror consecință este apoi „deleția“.

b) **Mama** (S. M.) în vîrstă de 34 de ani, recunoaște în antecedente moartea primului copil, cu o afecțiune pulmonară și „gură de lup“, al doilea copil se naște mort, iar cel de al treilea este internat în prezent.

Examinările cariologice evidențiază un cariotip normal 46 (XX) fără leziuni cromozomiale de structură.

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	—	2	29	1	—	32
Procentaj	—	6,2%	90,7%	3,1%	—	100%

c) **Fiica** (S. F.) în vîrstă de 12 luni este operată la Clinica chirurgicală maxilo-facială din Cluj-Napoca (1970) pentru „despicătură bilaterală anterioară totală asociată cu despicătura posterioară totală“.

Examenul cariologic evidențiază un cariotip normal numeric 46 (XX), dar în 18 metafaze am găsit aberații cromozomiale de structură: deleții în grupa A și translocarea fragmentelor deletate pe cromozomii grupei B. În 8 metafaze am găsit leziuni acromatice tot la nivelul cromozomilor grupei A, perechea a 2-a și în 2 metafaze la cromozomii grupei D. Din cauza leziunilor de structură, apare evidentă asimetria cromozomilor grupelor A (perechea a 2-a) și a cromozomilor grupei B (perechea 1-a). Și în acest caz se poate face o strinsă legătură între diferitele tipuri de anomalii cromozomiale.

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	2	2	40	1	1	46
Procentaj	4,3%	4,3%	87%	2,2%	2,2%	100%

### Concluzii

Din analizele cariologice făcute în cadrul celor două familii rezultă că la persoanele cu malformații ale cavității bucale sub forma „despicăturilor labio-maxilo-palatine“ apar cu precădere aberații cromozomiale de structură care afectează mai ales cromozomii mari (din grupele A și B). Leziunea inițială pare să fie *leziunea acromatică* care este urmată apoi de deleția unor fragmente, cu sau fără translocarea lor pe alți cromozomi.

Consecința acestor leziuni este asimetria cromozomilor din grupele cointeresate în anomaliile de structură.

Sosit la redacție: 14 noiembrie 1977.

### Bibliografie

1. Becher P. E.: Humangenetik Ed. Thieme G, Stuttgart, 1968;
2. Gorlin R. J., Redman R. S.: Amer. J. of Surgery (1964), 108;
3. Groop A., Jussen A., Odunjo F.: The Lancet (1964), 1167;
4. Groop A., Junssen A., Ofteringer K.: Nature (1964), 4934, 829;
5. Jakson F., John: The Lancet (1966), 1;
6. Murphy W. J., Reisman E.: The Lancet (1966), 2;
7. Moorhead P. S., Nowel P. C., Mellman P. C.: Exp. Cell. Res. (1960), 20, 3;
8. Popescu E. V., Stieber C., Gall Cornelia, Ghițescu Iulia: Stud. Cercet. Embriol. Citol. Seria Embriologie (1964), 2;
9. Raicu P., Nachtigal M.: Citogenetică. Ed. Acad. R.S.R. București, 1969;
10. Soukup S., Warkany J.: The Lancet (1966), 1;
11. Subrt J., Cervenka J., Krecek M.: Cleft Palat J. (1966), 3;
12. Surina J., Tajmirova O.: Acta Chir. Plasticae (1968), 3, 10;
13. Tajmirova O., Surina J.: Bratislav Léč. Listy (1968) 50 6 dec.;
14. Alessandrescu D.: Biologia reproducției umane. Ed. medicală, București, 1976;
15. Maximilian C., Duca Marinescu D.: Sfaturi genetice. Ed. Scrisul românesc, București, 1977;
16. Teodorescu M., Georgescu L., Tudose N.: Patologia placentei. Ed. Facla. Timișoara, 1977.

## TERHESEK ÉS GYERMEKÁGYASOK SIDEROPENIÁS DYSPHAGIÁJA

Márkus T., Hadnagy Cs.

A *Plummer-Vinson* (10) syndroma elnevezés főleg Európában honosodott meg, de első leírói tulajdonképpen *Kelly* (4) és *Paterson* (7) voltak. *Moutier* (6) monográfia-szerű tanulmányában sikrasszáll amellett, hogy utóbbi szerzőket itt is rehabilitálni kell. *Waldenström* (11) „sideropenic dysphagia“-nak nevezi és mi is ezt az elnevezést használjuk. *Wintrobe* (12) szerint a hypochrom anaemiának egy olyan formája, melyben a nyelési nehézség egy lényeges tünet. Dolgozatában 25 idiopathiás hypochrom anaemia esetét részletezi. köztük csak egy betegnél volt a dysphagia lényeges tünet. *Witts* (13) 50 betege közül viszont 6-nál.

A dysphagiának igen sok oka lehet. A dysphagia sideropenica-t szöveti vashiány okozza és vaskezelésre tökéletesen meg is gyógyul, kivéve az elhanyagolt régi eseteket, melyekben a gyógyulás csak részleges, mint azt *Waldenström* is megjegyzi. Közismert, hogy a szöveti vashiány elsősorban a nők betegsége és a sideropeniás dysphagia is gyakori közöttük. Előző dolgozatunkban (1) 27 betegről számoltunk be, ezek 89<sup>o</sup>-a nő volt. *Moutier* (6) idézi *Sydenham* 1682-ben írt értekezését, melyben már közel 300 évvel ezelőtt leírta, hogy a garatban és nyelőcsőben jelentkező spasmusok elsősorban azoknál az asszonyoknál figyelhetők meg, akik szülések során sok vért veszítettek és akik nem esznek elég húst. Az irodalmi adatok szerint a menopausát megelőző vérvesztések váltják ki a leggyakrabban. *Howell* (2) betegének panaszai terhességével voltak kapcsolatosak és a mi anyagunkban is a terhességek és a nem megfelelő táplálkozás a fő ok.

A dysphagia sideropenica tünetei kezdetben subjektívek: égető-bizsergő érzés a szájban, torokban; a nyelés kezd nehézkessé válni, mintha elakadna a falat a nyelőcsőben; a betegnek nincsen elég nyála, evés közben innia kell. Az étkezés időtartama elnyúlik, lassan eszik, sokáig forgatja a falatot a szájában; főleg a szilárd ételeket — mint pl. a húst — kell sokáig rágnia s a megkevesbedett nyáleválasztás miatt gyakran kell egy-egy korty vizet innia. Ezért kezd idegenkedni a szilárd ételektől és mind kevesebb húst eszik. Kezd soványodni (5) és ha nem adunk gyógyszeresen vasat, a kezdeti subjektív tünetekhez objektív tünetek is társulnak (röntgenen spasmus látható, a fül-orr-gégészeti vizsgálat atrophias nyálkahártyát talál) és ha még mindig késik a megfelelő kezelés, a táplálkozással kapcsolatos mikrotraumák kis vérző sebeket hoznak létre, idült gyulladás, oesophagitis alakul ki erosiókkal (5, 9) és gyakori a malignus elfajulás (6, 7, 11).

*Saját betegének adatai:* 1700 grvida és gyermekágyas vasanyag-cseréjét tanulmányozva. 3 és fél év alatt összesen 18 sideropenia okozta dysphagiás beteget figyeltünk meg (ezek közül 10 terhes és 8 gyermek-

ágyas). Utóbbiakat haematológiailag a gyermekágy első 5 napján vizsgáltuk; mind a 8-an terhességük során váltak dysphagiássá (az egyik már a VII. hónapban). A gravidák közül egy már az első terhessége II. hónapjában dysphagiás lett, egyik az V. hónap során, a többi később. Nyolcan (44%) primiparák voltak. Háromnál több gyermeke csak egyik volt (4 szülés), a többinek 1—3. Az egyik 3 élő gyermeket szült anyának ezenkívül még 4 spontán abortusa is volt.

A haematológiai vizsgálatokat illetőleg, a haemoglobint Asid-Cyanhämoglobin-Reagenz „s”-et használva spectrophotometriásan, a haematokrit értéket TH—11 Janetzki haematokrit centrifugával, a serum vasat Heilmeyer-Plötner szerint határoztuk meg. A serum felsavat L-casei-vel, *Spray* (8) szerinti módszerrel határoztuk meg.

11 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-alatti haemoglobin szintet, illetve 32% alatti haematokrit értéket 10 esetben (= 55%) találtunk. Egy beteg kivételével a serum vas szint 64 gamma<sup>0</sup>/<sub>0</sub> alatti volt minden esetben, de a morfológiai haematológiai vizsgálatok ebben az egy esetben is vashiányra utaltak. A serum öszvas-megkötőképessége (TIBC) 360 gamma<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, illetve e feletti volt. Két betegnél az anaemia jellege az erythroblastok maturációját illetően dimorph volt (mind vashiány, mind folsavhiány). Ezek között az egyikben a megaloblastos vérképzés állt előtérben, az erythroblastok 20%<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-a sideroblast és a reticulumsejteknél is sok volt a vas-rög, de a serum vas-szint 44 gamma<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ra csökkent. A vizsgált dysphagiás terhesek serum-folát szintje 3,7 mg ml alá nem süllyedt.

A sideropeniás dysphagia nem egy önálló syndroma, hanem rész-tünete a szöveti vashiánynak, melynek a többi jelei is megvannak. A dysphagia rendszerint nem fő tünet, a betegnek nem ez a főpanasza, csak a kikérdezés során tűnik ki. Betegeink közül viszont 4-nél fő tünet volt. *Jasinski* és *Roth* (3) szerint feldolgozva a szöveti vashiány objektív és subjektív tüneteit, dysphagiás terhesek között a következőket állapítottuk meg:

az esetek %<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-ában

A körmökön hosszanti, vagy harántredők láthatók	55
Platonichia . . . . .	17
A körmök törnek . . . . .	66
A bőr száraz . . . . .	72
A szájzúgban rhágádképződés . . . . .	50
Nyelv papilla atrophia . . . . .	22
A haj száraz, török, hull . . . . .	28
Korai ószülés . . . . .	11
Subfebrilitás . . . . .	11
Banális fertőzésekkel szembeni csökkent ellenállás	44
Csökkent testi és/vagy szellemi teljesítőképesség	83
Fokozott aluszékonyság, alvásszükséglet . . . . .	61
Fejfájás . . . . .	50
Viszketés . . . . .	39

Végtagok zsibbadása . . . . .	61
Paraesthesiák . . . . .	55
Idegesség, fokozott ingerlékenység . . . . .	61
Depressio, melancholia, apathia . . . . .	33
Jelen terhesség előtt már fennálló frigiditás . . . . .	28

*A sideropeniás dysphagia létrejöttének okai*

az esetek %/ó-ában

Fokozott vérvesztés menstruációk révén . . . . .	44
Előző szülések és/vagy abortuszok során bekövetkezett nagyobb vérvesztés . . . . .	39
Más úton létrejött nagyobb vérvesztés (pl. orrvérzés) . . . . .	11
Helytelen táplálkozás (kevés húsfogyasztás) . . . . .	55

A fenti vashiányhoz vezető okok több esetben halmozódtak. Megjegyezni óhajtjuk, hogy 18 dysphagiás terhesünk egyike sem részesült terhessége alatt megfelelő vaskezelésben, ellenben 5-en kaptak a pontosan ki nem vizsgált vérzékenységük kezelésére B<sub>12</sub> vitamint, ami az erythropoiesis serkentése által a szöveti vashiányt még fokozta.

3 sovány dysphagiás esetében pár hónappal a szülés után elvégeztük a xylose-próbát és mindhármuk esetében ez malabsorbtióra utalt: 5 óra alatt a perorálisan beadott xylosénak mindössze 10—12—15 %/ó-a ürült a vizelettel (normálisan legalább 20 %/ó). Egy esetben a Storz-szondával végzett bélbiopsia eredménye bélnyálkahártya atrophia volt. Hogy ezek a malabsorbtiók tényezők szerepet játszottak-e a szöveti vashiány kialakulásában, vagy pedig másodlagos következményei a már fennálló vashiálynak, azt nem tudjuk.

*Kezelés.* Amennyiben elegendő mennyiség áll rendelkezésünkre, elsősorban parenterálisan adjuk a vasat (i. v. Ferrlecit 10—20 amp. összesen), mert megfigyeléseink szerint gyorsabban hat. Majd per os készítményekkel folytatjuk a kezelést, míg a serum vas szint nem normalizálódik és a szöveti vashiány összes tünetei el nem tűnnek.

*Waldenström* is (11) a leggyakoribb és legkönnyebben gyógyítható dysphagia-féleségnek tekinti a vashiányost. Ha a panaszok nem régi keletűek, gyorsan meg is gyógyul. Minél elhanyagoltabb, annál későbbre várható az eredmény.

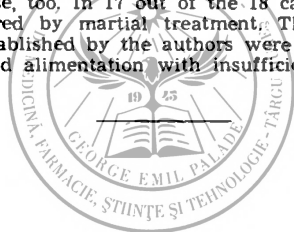
A 18 betegünk közül 15-nek gyorsan meggyógyult a dysphagiája (10 amp. Ferrlecit), egyik 25 ampullát igényelt, egyet pillanatnyilag is kezelünk, egy pedig ezzel a kezeléssel szemben refracter maradt. Dysphagiáját terhessége során állapították meg, létrejöttében a vashiány is szerepet játszhatott (mivel nyelési panaszai bizonyos mértékben enyhültek a vaskezelés után), de elsősorban a scleroderma, Sjörgeren syndroma és polyarthritis chronica evolutiva volt a kórok. Ez utóbbi betegünk tehát nem is sorolható teljes mértékben a sideropeniás dysphagiák csoportjába.

## Irodalom

1. *Hadnagy Cs., Márkus T.*: Dysphagia sideropenica. (Közlés alatt);
2. *Howell J. T., Monto R. W.*: New Engl. J. Med. (1953), 249, 1009; 3. *Jasinski B., Roth I.*: Larvierte Eisenmangelkrankheit. B. Schwabe, Basel, 1954; 4. *Kelly A. B.*: J. Laryng. Otol. (1919), 34, 285; 5. *McGee L. C., Goodwin T. M.*: Ann. Int. Med. (1938), 11, 1498; 6. *Moutier F.*: Arch. Mal. Ap. Dis. (1951), 40 Suppl., 53; 7. *Paterson D. R.*: J. Laryng. Otol. (1919), 34, 289; 8. *Spray G. H.*: J. Clin. Path. (1964), 17, 660; 9. *Suzman M. M.*: Arch. Int. Med. (1933), 51, 1; 10. *Vinson P. P.*: Minnesota Med. (1922), 5, 107; 11. *Waldenström J., Kjellberg S. R.*: Acta Radiol. (1939), 20, 618; 12. *Wintrobe M. M., Beebe R.*: Medicine (1933), 12, 187; 13. *Witts L. J.*: Guy's Hosp. Rep. (1931), 81, 193.

### SIDEROPENIC DYSPHAGIA IN GRAVIDAE AND PUERPERAE

The authors present 18 cases of pregnant women and those in childbed with sideropenic dysphagia as for the importance, frequency and presumed causes of this disease. In 55% of the cases haemoglobin concentration was under 11 g%; haematocrite showed less than 32%. In all cases but one — in which the basic disease was scleroderma, P.C.E. — sideraemia was under 64 gamma%, but the findings of haematological and morphological examinations pleaded for iron deficiency in this single case, too. In 17 out of the 18 cases dysphagia resulted from sideropenia which is cured by martial treatment. The most frequent causes of sideropenic dysphagia established by the authors were as follows: pathologic blood loss by various routes and alimentation with insufficient iron content (insufficient meat intake).



f. III. 646.

# REVISTA MEDICALĂ



**2**

---

**1978**





**Redactor responsabil:** prof. dr. László Ioan

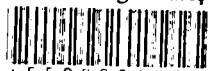
**Redactori adjuncți:** prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian,  
prof. dr. Goina Teodor,  
prof. dr. doc. Puskás Gheorghe

**Secretari de redacție:** prof. dr. Olosz Egon  
prof. dr. Cristoloveanu Radu

#### COLEGIUL DE REDACȚIE:

prof. dr. doc. Ander Zoltán, prof. dr. doc. Barbu Zeno, dr. Becuș Mirela,  
prof. dr. Cojocaru Aurel, prof. dr. doc. Dóczy Paul, prof. dr. Dudea Cor-  
neliu, dr. Munteanu Ioan, conf. dr. Popovici Adriana, prof. dr. Rácz Gabriel

U.M.F. Târgu-Mureș



\* 5 5 0 0 0 8 6 0 0 \*

Biblioteca Centrală

# REVISTA MEDICALĂ

PUBLICAȚIE

A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN TG.-MUREȘ  
ȘI A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE,  
FILIALA MUREȘ

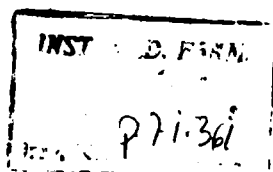
Redacția: Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

ANUL XXIV (1978)

Nr. 2

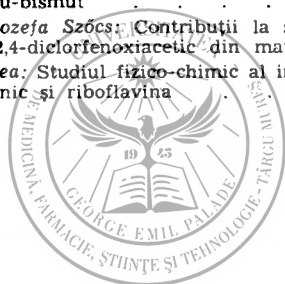
IULIE—DECEMBRIE

## SUMAR



- T. Maros, L. Lázár*: Un punct de vedere privind interpretarea și semnificația reacției dendritice în condiții de limită normal-patologic . . . . . 99
- Gh. Puskás, Bianca Indig, Olga B. Metz, Ecaterina Ajtai Puskás, A. Kovács, L. Nagy, Ecaterina Lukács*: Utilizarea testului de hemoliză a eritrocitelor cu apă oxigenată în diagnosticul diferențial al icterului colestatic la nou-născut și sugar tânăr . . . . . 102
- I. Spielmann*: Csapó József gyermekgyógyászati műve „Kisgyermekek isputálya” (1771). (Opera de pediatrie a lui Csapó József: „Kisgyermekek isputálya” 1771) . . . . . 106
- F. Fodor, Maria Kelemen*: Simptome oculare secundare cauzate de rinoetmoidite la copii . . . . . 109
- I. Szabó, P. Szabó, C. Ciugudean, Agnes Szabó*: Az izületi folyadék és a vérplazma fehérjének összehasonlító vizsgálata. (Studiul comparativ al proteinelor din plasma sanguină și lichidul sinovial) . . . . . 112
- J. Száva, Valeria Muntean, P. Soós*: Tökéletesített és gyakorlatunkban bevált osteoplasztikus eljárás a szokványos válficam kezelésére. (Procedeu osteoplastic perfecționat și verificat pentru tratamentul luxației recidivante de umăr) . . . . . 115
- C. Pană, Z. Naftali, F. Nagy, C. Crăciun, M. Eșianu, A. Boțianu*: Indicațiile și rezultatele tratamentului chirurgical în colecistitele cronice nelitiazice . . . . . 117
- Z. Naftali, C. Pană, V. Nistor, C. Crăciun, F. Nagy, A. Boțianu, M. Eșianu*: Unele complicații ale leziunilor traumatiche ale ficatului . . . . . 119
- D. Nicolescu*: Ce este nou în chirurgia adenomului de prostata . . . . . 123
- I. Nemes, M. Kerekes, T. Feszt, T. Horváth*: Vizsgálatok a Castanil hipolipémiás, antikoaguláns és fibrinolitikus hatásáról, kísérletes alimentáris hiperlipémia esetén (Acțiunea hipolipemiantă, hipocoagulantă și fibrinolitică a preparatului Castanil, în hiperlipemia alimentară) . . . . . 126
- Gh. Roșca, Stela Roșca*: Modificări cromozomiale puse în evidență la producții de concepție expulzați înainte de termen . . . . . 130
- Șt. Monoki, P. Kovalszki, Diana Pop Petre, M. Kerekes, T. Feszt, M. Macavei*: Rezultatele unui studiu pilot pentru depistarea factorilor de risc ai aterosclerozei în cadrul unui colectiv de muncă omogen . . . . . 134
- S. Cotoi, C. Georgescu, I. Kifor, Paraschiva Lázár*: Aprecieria stabilității ritmului sinuzal după defibrilație . . . . . 138
- M. Kerekes, T. Feszt*: Determinarea lipidelor totale din singe capilar, pentru depistarea în masă a hiperlipemiilor . . . . . 141

S. P. Olariu, E. Tereanu, G. Vasilescu, I. Mocanu: Efectele vasculare locale genitale, obținute prin balneofizioterapie . . . . .	144
I. Kun, Gh. Feszt, A. Bérczi, J. Ballók: Studiul comparativ al acțiunii unor medicamente beta-adrenergice asupra motilității uterine. Nota I. Izoprenalina, bametanul, orciprelina . . . . .	148
Maria Ardeleanu, T. Feszt, M. Kerekes, C. Buksa: Cercetări experimentale asupra acțiunii antilipemice a drogului Folium Plantaginis . . . . .	152
Enikő Takács Kacsó, Z. Brassai, I. Hickel: Panarteritis nodosához társuló Raynaud syndroma és subcutan calcinosis együttes előfordulása. (Panarterită nodoasă cu sindromul Raynaud și calcinoză subcutanată) . . . . .	156
Elisabeta Rácz-Kotilla, L. Fülöp: Contribuții la studiul eficacității preparatului fitinat de aluminiu asupra ulcerului gastric experimental . . . . .	158
Eva Szánthó, Zamfira Csath-Stinzel, Iolanda Geréd, Eleonora Kinczel: Studiul cromatografic al stabilității unor antibiotice în soluții oftalmice viscoase . . . . .	162
Maria Monea, Elisabeta Rácz-Kotilla: Acțiunea hipotensivă a unor specii de Centaurea (Fam. Asteraceae) . . . . .	166
L. Albert, B. Tőkés, I. Czégeni, L. Domokos: Contribuții la studiul derivațiilor sindronici. I. Cercetări privind sinteza, polarografia și acțiunea antimicrobiană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidonă . . . . .	171
A. Gyéresi, Elena Man: Cercetări privind diferențierea cromatografică și dozarea spectrofotometrică a unor derivați halogenați ai 8-oxichinolinei . . . . .	176
M. Olariu, I. Nicolaescu, I. Opreșor, M. Rocsin: Metodă de studiu pentru rezistența osmotică a membranei eritrocitare . . . . .	179
I. Máthé, G. Rácz, L. Fülöp, L. Nüszl: Date fizico-chimice referitoare la un complex mucilagiu-bismut . . . . .	183
Maria Kincses-Ajtay, Jozefa Szócs: Contribuții la separarea și identificarea erbicidului acid 2,4-diclorfenoxiacetic din material biologic . . . . .	186
Gyöngyi Dudutz, I. Ristea: Studiul fizico-chimic al interacțiunii acidului boric cu acidul pantotenic și riboflavina . . . . .	188



## UN PUNCT DE VEDERE PRIVIND INTERPRETAREA ȘI SEMNIFICAȚIA REACȚIEI DENDRITICE ÎN CONDIȚII DE LIMITĂ NORMAL-PATOLOGIC \*

T. Maros, L. Lázár

Frontiera dintre normal și patologic este greu de delimitat, uneori chiar de morfopatologii cei mai avertizați. Pornind de la ideea că modalitățile reacționale ale neuronului sînt condiționate predominant de funcțiile membranei celulare, la alcătuirea căreia participă și dendritele, atenția noastră s-a concentrat asupra comportamentului acestor structuri, care intră în planul de organizare a sinapselor.

În fond, dendritele reprezintă părți componente ale membranei plasmatică excitabile, cu rol de a mări suprafața sinaptică de recepție, prezentînd o ultrastructură foarte apropiată de cea a zonei marginale a pericarionului (*Williams și Warwick, 1975*). Din multitudinea datelor referitoare la structura lor, reținem că dendritele — care constituie exponentul la distanță al corpului celular — totalizează o suprafață quasi egală, sau chiar mai mare decît a pericarionului. Numărul lor crește logaritmîc în raport cu distanța parcursă de la baza de implantare a dendritei primare (*Sholl, 1956*), iar proporția spinilor răspîndiți pe traiectul dendritelor constituie un indicator numeric al legăturilor lor sinaptice (*Gelfan și Rapisarda, 1964*). Ele participă organic la realizarea întinsei suprafețe de contact din circuitele excitatoare și inhibitoare ale lanțurilor interneuronale. În cele ce urmează redăm succint experiența noastră acumulată în trei decenii, fără să insistăm asupra ipotezelor susținute și azi în cîmpul larg al discuțiilor.

Este binecunoscut că, în perioada de edificare a tubului neural, procesele morfogenetice care determină organizarea structural-funcțională a sistemului nervos sînt dominate de diferențierea treptată a neuronilor. Potrivit concepției noastre, în viața embriofetală expansiunile neuronale evoluează în strînsă corelație cu polarizarea funcțională a neuronului. Fiind o celulă fără prelungiri, neuroblastul emite pentru început, în zona opusă locului de intrare a curenților excitativ, expansiunea sa neuritică care-l ridică la treapta de celulă nervoasă unipolară. În această fază de dezvoltare — obligatorie pentru toate celelele nervoase — suprafața de recepție sinaptică este reprezentată de membrana celulară propriu-zisă. În următoarea treaptă evolutivă, la polul opus neuritului apare prelungirea dendritică unică, care crește spre sursa de excitație, preluînd de acum încolo funcția de suprafață sinaptică. Acest proces a fost confirmat și de noi pe celelele senzitive unipolare din ganglionii spinali la om, care în cursul săptămîinii a 5-a a vieții embrionare se transformă în neuroni bipolari.

---

\* Raport susținut la Primul simpozion de anatomie, cu tema: Inervația periferică și organovegetativă, Sovata-Băi, 28—29 aprilie 1978.

Neuronii de acest tip din punct de vedere funcțional sînt polarizați, păstrîndu-și definitiv configurația în ganglionii nervului vestibulo-cochlear. Altminteri, tipul bipolar constituie o etapă de evoluție obligatorie aproape pentru toate celulele nervoase. Cele puține la număr, rămase în stadiul de neuron bipolar, suferă unele modificări în urma procesului de diferențiere la nivelul dendritei unice. În treapta a treia a procesului de dezvoltare, în raport cu creșterea suprafeței de recepție, se evidențiază din ce în ce mai pregnant expansiunile dendritice, celula nervoasă căpătînd înfățișarea de neuron multipolar. Dar, și în formarea acestui tip neuronal se conturează un dinamism deosebit de pregnant. Astfel, celulele din coarnele anterioare ale măduvei spinării emit prelungirea lor neuritică spre sfîrșitul săptămîinii a 3-a a vieții embrionare, aproape concomitent cu apariția dendritei centrale, pentru ca aceasta din urmă să se retragă în scurt timp, creșterea dendritelor definitive realizîndu-se abia după luna a doua. Propășirea stimulopetală a dendritelor poate fi urmată de deplasarea „neurobiotoxică“ analogă corpului celular către sursa stimuloare. Astfel, prelungirile neuronale capătă un caracter polarizat și sinaptic, în acest proces de formare a unor legături noi funcției de membrană revenindu-i un rol hotărîtor. Din acest punct de vedere semnificative sînt fenomenele de membrană, premergătoare etapei de edificare a sinapselor, constînd din apariția tranzitorie a „pseudopodelor“ capabile de mișcări amiboidale, care cedează apoi locul expansiunilor dendritice.

În continuare, mersul procesului de diferențiere se stabilește fie prin înmulțirea dendritelor (hiperplazie dendritică), fie prin arborizarea capetelor acestora, respectiv prin îngroșarea tulpinii lor (hipertrofie dendritică). Acest fenomen, interpretabil ca un semn de hiperdiferențiere, raportat la un singur neuron poate fi considerat și ca expresia senescenței neuronale.

Ca o manifestare fiziologică a tendinței de lărgire a suprafeței de recepție a membranei celulei nervoase (fără producerea de expansiuni dendritice), socotim fenomenul de „fenestrație“, căruia unii autori îi atribuie eronat o semnificație patologică. Forma combinată a hiperplaziei dendritice cu procesul de fenestrație își găsește exprimare în fenomenul de „parafitogeneză“, care — după părerea noastră — traduce mai degrabă o modalitate reactivă, decît patologică, a neuronului.

Rezultă — așadar — că diferitele „tipuri“ de neuroni reflectă în primul rînd etape evolutive de diferențiere, în contextul cărora rolul preponderent, dar nu exclusiv, revine constituirii sistemelor de joncțiune interneuronală. În sensul celor de mai sus, hiperplazia dendritică poate fi privită fie ca o reacție față de sporirea numerică a sinapselor, fie ca rezultatul unei insuficiente stabiliri de relații sinaptice, avînd în acest caz semnificația unei reacții de compensare.

Mărirea suprafeței de membrană excitabilă a pericarionului poate fi corelată cu procesul de fenestrație sau cu cel de formare a parafitelor din corpul celular, dar tot atît de plauzibilă apare și posibilitatea inversă, adică influența scăderii numerice a sinapselor axo-dendritice asupra creșterii ariei de recepție pericarionale. În prima alternativă fenestrația și parafitele reflectă un proces de diferențiere, în a doua eventualitate este vorba de un fenomen de dediferențiere.

Proliferarea terminațiilor nervoase senzitive, uneori foarte evidentă, poate fi corelată de asemenea cu hiperplazia dendritelor și a arborizațiilor desprinse din ele. Astfel, pe un vast material, am demonstrat că geometria relativ simplă a terminațiilor nervoase, răspindite în organele genitale externe, se complică pe măsură ce omul înaintază în vîrstă (Lázár și Maros, 1958, 1975). La bătrîni capătă o înfățișare glomeruliformă, arborescentă, bogat ramificată, creînd impresia unei înalte perfecțiuni structurale. În realitate însă, complexitatea aspectului morfologic conduce mai curînd la ideea suținerii unei stări de limită între normal și patologic, așa cum afirmă și Brüning (1958) în amplul său studiu consacrat ortologiei plexului celiac.

Un alt exemplu elocvent al hiperplaziei fiziologice a expansiunilor neuronale îl oferă ontogenia celulelor senzitive din ganglionul spinal. Prelungirea unică divizată, inițial scurtă și precară în ramificații a acestor celule, după depășirea etapei embrionare începe să crească în lungime, realizînd în jurul pericarionului un veritabil glomerul. Expansiunile fine, terminate în bulă, ale pericarionilor din ganglionii senzitivi („ortofite“) noi le etichetăm tot ca expresia unui proces reactiv de mărire a suprafeței interneuronale de contact. Deosebirea acestora de unele proliferații patologice, evidențiabile în ganglionii nervilor cranieni (Jabonero, 1953, 1957) pune la încercare și pe neurohistologul cel mai avertizat.

Sporirea excrescențelor spinoase (Spinula dendritum) poate fi socotită, de asemenea, ca un semn al gradului de diferențiere a neuronului. Aceste formațiuni de contact, plasate în punctele de recepție aferente ale membranei neuronale, reprezentînd substratul morfologic al conexiunilor temporare (Szentágothai, 1975), apar la om în luna a 8-a a vieții intrauterine. După naștere „spinulogeneza“ se accelerează, continuîndu-se pînă în etapa de diferențiere maximă, adică de maturizare funcțională a neuronului (Sarkisov, 1964). În ganglionii vegetativi, care la un moment dat conțin neuroni în diferite etape evolutive, excrescențele spinoase reflectă această situație.

Prin urmare, numărul dendritelor, al spinilor dendritici și al unor umflături aparent anormale ale membranei celulare pot constitui criterii de apreciere a maturizării texturii neuronale, dar numai în cazul grupelor de neuroni ce se diferențiază simultan. În ganglionii vegetativi, care conțin receptori polivalenți și funcționează la un regim aferențial particular (Kolosov și Milochin, 1963), se evidențiază concomitent neuroni în variate stadii de diferențiere, fapt ce l-a determinat pe Botár (1956) să-i eticheteze ca celule juvenile normale și alterate.

Paralel cu înaintarea în vîrstă, cîștigă teren elementele diferențiate și hiperdiferențiate. Potrivit observațiilor noastre, acest fenomen pare să fie corelat cu procesul de senilitate biologică a neuronului. Dar, și în acest caz se naște întrebarea, dacă există sau nu după o anumită vîrstă o veritabilă hiperplazie sau hipertrofie dendritică sau spinulară? Fără îndoială că fenomenul apare și la vîrstnici, dar în acest caz natura sa primară sau secundară rămîne o cheștiune discutabilă.

Gradul de îmbătrînire neuronală poate fi apreciat numai pe bază de determinări cantitative, ținînd cont de aspectul morfologic și numeric al pericarionilor existenți într-un anumit ganglion vegetativ. Dar, nici una din formele posibile — considerate ele singure — nu oglindesc îmbătrî-

nirea individului, ci numai a celulei ca entitate în sine, exprimând în ultimă instanță gradul ei de diferențiere. De reținut este faptul, că unele tipuri de hiperdiferențiere neuronală se regăsesc în număr redus și la nou-născuți. Ca o manifestare certă a senescentei neuronale se poate socoti scăderea numărului absolut de celule și preponderanța netă a formelor hiperdiferențiate. De fapt, este vorba de o stare fiziologică corelată cu vârsta, ce se poate interpreta ca fenomen patologic numai dacă se asociază cu leziuni de altă natură.

Din cele de mai sus rezultă că, dacă mai persistă și azi incertitudini în precizarea valorii funcționale a neuronilor lezați, cunoașterea formelor de reacție dendritică survenite în urma perturbărilor de limită normal-patologic, reclamă cu atât mai mult un interes deosebit. Ele au valoare indicativă pentru delimitarea modificărilor reversibile și/sau de uzură vitală, față de alterările care duc cu timpul la dezintegrarea celulei nervoase.

*Sosit la redacție: 23 noiembrie 1978.*

#### *Bibliografie*

1. *Botár J.*: Acta Anat. (1956), 26, 157; 2. *Brüning E. J.*: Zbl. allg. Path. pathol. Anat. (1958), 98, 247; 3. *Brüning E. J.*: Acta neuro-veg. (1958), 17, 40; 4. *Gelfan S., Rapisarda A. F.*: J. comp. Neurol. (1964), 125, 275; 5. *Jabonero V.*: Arch. Esp. Morfol. (1953), 10, 109; 6. *Jabonero V.*: Acta neuroveg. (1957), 15, 404; 7. *Kolosov N. G.*: Intern. Conf. on Neuromorphology, Budapest, 5—7 July 1963 (Abstracts, pp. 5—6); 8. *Lázár L., Maros T.*: Rev. med. (1958), 4, 203; 9. *Milochin A. A.*: Intern. Conf. on Neuromorphology, Budapest, 5—7 July 1963 (Abstracts, p. 8); 10. *Sarkisov S. A.*: Ocerki po strukture i funcții mozga. Medicina, Moskva, 1964; 11. *Shol' D. A.*: The organization of the cerebral cortex. Methuen, London, 1956; 12. *Szentágothai J.*: Functional anatomy. Medicina. Budapest, 1975 (vol. I, p. 173); 13. *Williams P. L., Warwick R.*: Functional neuroanatomy of man. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, 1975.

Clinica de pediatrie (cond.: prof. dr. Gh. Puskás, doctor-docent,  
membru corespondent al Academiei de științe medicale) din Tirgu-Mureș

### **UTILITATEA TESTULUI DE HEMOLIZĂ A ERITROCITELOR CU APĂ OXIGENATĂ ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ICTERULUI COLESTATIC LA NOU-NĂSCUT ȘI SUGAR TÎNĂR**

Gh. Puskás, Bianca Indig, Olga B. Metz, Ecaterina Ajtay Puskás,  
A. Kovács, L. Nagy, Ecaterina Lukács

În sindromul de obstrucție biliară completă diferențierea atreziei căilor biliare extrahepatice de hepatită neonatală fără atrezie cunoaște dificultăți și în prezent, deoarece testele de laborator uzuale pot fi neconcludente. Or, diagnosticul precoce este esențial pentru evitarea lapa-

ratomiei explorative în cazuri de hepatită neonatală, ceea ce ar crește de 3 ori riscul spre evoluția cirozei hepatice (1, 4, 5, 6). În hepatita neonatală cu evoluție favorabilă, obstrucția biliară completă retrocedează treptat. Pentru urmărirea în dinamică a excreției biliare continuă să fie utilizat testul excreției de  $J^{131}$  roz bengal (ERB) având un indice de siguranță de 80 % (3,6).

În clinica noastră, începând din anul 1975, în locul testului ERB folosim testul de hemoliză a eritrocitelor cu apă oxigenată (THP) recomandat de B. H. Lubin și colab. (2). THP conform și experienței noastre are același indice de siguranță ca testul ERB dar avantajele sînt importante: inocuitatea, maniabilitatea superioară la nou-născut și sugar tînăr. Totuși acest test nu este răsîndit ca metodă curentă de diagnostic.

Utilitatea clinică a THP se bazează pe următoarele premise: vitamina E după absorbția intestinală este transportată la țesuturi, pe membrana eritrocitară; prin efectul ei antioxidativ previne hemoliza eritrocitelor incubate în apă oxigenată. În deficiență de vitamină E, gradul hemolizei eritrocitelor incubate în apă oxigenată va fi în funcție de titrul vitaminei E pe membrana hematiei. Absorbția intestinală a vitaminei E liposolubilă este dependentă de prezența și cantitatea sărurilor biliare din intestin. Gradul absorbției intestinale a vitaminei E, respectiv, prezența sărurilor biliare în intestin pot fi urmărite prin gradul de hemoliză a hematiilor incubate în apă oxigenată. THP este pozitiv și indică obstrucție biliară completă dacă hemoliza depășește 80 %.

#### Material și metodă

Tehnica metodei THP: se recoltează 1 ml sînge venos de la martor și bolnav cu 0,1 mg heparină în tub de centrifugă gradată; eritrocitele se spală de 3 ori cu 5 volume de ser fiziologic, păstrat în frigider la  $+4^{\circ}\text{C}$ : din ambele materiale se prepară o suspensie de eritrocite 4 % cu tampon fosfat 20m M cu pH 7,4 pregătit cu ser fiziologic; la 0,25 ml suspensie de eritrocite se adaugă 0,25 ml soluție  $\text{H}_2\text{O}_2$  2 % pregătită cu tampon fosfat; probele se efectuează în cîte 3 exemplare și se incubează timp de 3 ore în termostat la  $37^{\circ}\text{C}$ ; se incubează cîte o probă și fără  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; la sfîrșitul incubației se adaugă 4,5 ml tampon la toate probele cu excepția uneia cu sîngele bolnavului incubat fără  $\text{H}_2\text{O}_2$ , la care se adaugă 4, 5 ml apă distilată pentru a efectua o liză de 100 %; tuburile se invertează de mai multe ori și se centrifughează timp de 10 minute cu o turație de 2500. Gradul de hemoliză a supernatantelor se determină cu spectrofotometrul cu 540 mm de absorbție. Procentul de hemoliză a probelor se calculează cu ajutorul probei cu hemoliză completă.

Interpretarea rezultatelor: testul se consideră negativ la sugarii născuți la termen pînă la vîrsta de 6 luni dacă hemoliza a fost sub 20 %. Testul se consideră sigur pozitiv dacă hemoliza este mai mare decît 80 %.

Am efectuat THP la 49 nou-născuți, respectiv sugari în vîrstă de 1—5 luni, dintre care 26 sănătosii servind drept martori și 23 cu icter colestatic de etiologie de grade diferite.

La cei 26 martori valorile THP au variat între 0—17,4 %.

La cei 23 sugari cu icter colestatic valorile THP în funcție de natura colestazei au fost următoarele (tabelul nr. 1).



Tabelul nr. 1

Dg. clinic	Nr. cazuri	Dg. chirurgical și anatomo-patologic	Dg. histopatologic	THP	Vindecare sau ameliorare
Atrezie biliară e.h. +	7	7	Ciroză hepatică	80—95 %	0
Atrezie biliară i.h. ++	1	1	Atrezia CB i.h.	90 %	0
Hepatită neonatală totală	7			Între 68—76.55 %	5
din care	5		Ciroză hepatică	Între 7.5—85 %	0
Ciroză hepatică				creștere în dinamică	
Întârziere în dezvoltare a CB i.h.	4			3.9—24 %	4
— prematuritate					
— hipotrofie neonatală					
Etiologie neclară	3			1.9—3 %	3

+ e.h. (extrahepatic) ++ i.h. (intrahepatic) THP (testul de hemoliză a eritrocitelor cu apă oxigenată — peroxid)

— în atrezie biliară extrahepatică la 7 sugari și în atrezie biliară intrahepatică (s. MacMahon-Tannhäuser) la 1 sugar — diagnostice confirmate chirurgical și histopatologic — iar în 5 cazuri anatomo-patologic valorile THP au fost pozitive (80—95 %) atât inițial cit și în dinamică repetate la intervale de 2 săptămâni. Efectuând testări paralele cu ERB și THP în cite un caz de atrezie biliară intrahepatică, respectiv extrahepatică am obținut rezultate similare: ERB < 5 % iar THP > 80 %;

— în 7 cazuri de hepatită neonatală cu sau fără ciroză hepatică la care s-au pus în evidență particule virale transmisibile, unele asociate cu antigenemie HB<sub>s</sub> (examinări efectuate de prof. dr. I. László, Catedra de microbiologie a I.M.F. Tîrgu-Mureș) sau infecție bacteriană (septicemie), iar într-un caz toxoplasmoză, valorile THP inițial normale s-au apropiat de 80 %, în cazurile cu evoluție favorabilă au scăzut în dinamică chiar înaintea apariției semnelor clinice sau biologice de ameliorare. Dimpotrivă, în evoluție spre ciroză valorile THP au crescut progresiv;

— în întârziere de dezvoltare a căilor intrahepatică la prematuri și în hipotrofie neonatală peste 10 săptămâni vîrstă — 4 cazuri, valorile au fost constant normale între 3,9—2,4 % cu scădere în dinamică;

— în 3 cazuri cu etiologie neclară dar cu evoluție favorabilă, valorile THP au fost între 3—1,9 %.

#### Discuții

Utilitatea clinică a THP constă în diagnosticul obstrucției biliare complete la nou-născut și sugar în vederea diferențierii icterului colestatic medical de cel chirurgical.

În cazurile noastre de icter colestatic, eficiența testului a fost dovedită chirurgical și anatomopatologic în atrezii biliare sau prin evoluția clinică în hepatite neonatale cu sindrom de colestază sugerind obstrucție biliară completă; în toate aceste cazuri valoarea THP a depășit 80 0/0. În alte cazuri de hepatită neonatală valorile THP inițial pozitive dar scăzând în dinamică au permis renunțarea la laparotomie explorativă.

Testul negativ de la început în hepatită neonatală și la prematuri sau în hipotrofie neonatală (întârziere a dezvoltării căilor biliare intrahepatice) (3) a precedat sau a fost concordant cu retrocedarea semnelor clinice și de laborator ale colestazei.

*Lubin* și colab. (2) consideră THP mai sensibil ca ERB; în 6 din 7 cazuri de hepatită neonatală au găsit THP inițial normal sau convergiune la normal în decurs de 2—3 săptămâni, în timp ce ERB a fost negativ numai în 2 din aceste cazuri; în 16 cazuri de atrezie biliară confirmate chirurgical s-au obținut rezultate similare cu cele două teste.

Menționăm că în alte condiții de deficiență de vitamina E ca: malabsorbția intestinală în mucoviscidoză, A beta-lipoproteinemie, doze excesive de fier, alimentația cu exces de acizi grași polinesaturați nu se folosește THP, icterul colestatic nefiind problemă capitală de diagnostic diferențial. La prematuri însă THP pozitiv nu este întotdeauna concludent pentru bola hepatobiliară, la această categorie de copii putând exista o deficiență de vitamina E prin absorbția intestinală scăzută, consecutiv anemie hemolitică la 6—10 săptămâni vîrstă, care poate fi corectată cu aport de vitamină E (7).

### Concluzii

Considerăm că în diagnosticul diferențial al icterului colestatic la nou-născut și sugar THP are utilitate importantă și poate înlocui ERB pe baza următoarelor considerații: THP este un test inofensiv avînd aceeași sensibilitate ca ERB; — poate fi repetat de mai multe ori, copilul nefiind expus la efectul izotopului; nu necesită măsuri antiepidemice ca ERB; — tehnica este simplă și nu necesită aparatură și chimicale deosebite, nici recoltări de scaune și urină; — pentru testare este suficient 1 ml sînge.

Recomandăm introducerea metodei THP în laboratoarele clinice și de spitale de pediatrie.

*Bibliografia la autori.*

*Sosit la redacție: 12 aprilie 1978.*

*Gh. Puskás, Bianca Indig, Olga B. Metz, Ecaterina Ajtai Puskás, A. Kovács, L. Nagy, Ecaterina Lukács*

### UTILITY OF THE TEST OF ERYTHROCYTE HAEMOLYSIS WITH OXYGENATED WATER IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CHOLESTATIC ICTERUS IN THE NEW-BORN AND YOUNG SUCKLING

For the differential diagnosis between the atresia of biliary ducts and partial cholestasis in the new-born and young suckling, the authors make use of oxygenated water (peroxide), THP. The test is based on the premise that in vitamin deficiency on the erythrocyte membrane haemolysis is produced. The degree of hae-

molysis depends on the intestinal absorption of vitamin E, which in turn is dependent upon the presence and amount of biliary salts in the intestine. The test shows complete biliary obstruction if the haemolysis is over 80%. In 26 controls tested, the values were between 0—17.4%.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet,  
Orvos- és Gyógyszerésztörténeti Tanszék  
(vezető. dr. Spielmann József érdemes egyetemi tanár, docens-doktor)

**CSAPÓ JÓZSEF GYERMEKGYÓGYÁSZATI MŰVE**  
**„KISGYERMEKEK ISPUTÁLYA“ (1771)**  
(rövidített szöveg)

*Spielmann J.*

A gyermekgyógyászat mint szaktudomány, a felvilágosodás korának sajátos terméke. John Locke, Christian Wolff és Jean Jacques Rousseau bölcséleti művei hangsúlyozták elsőként, hogy a természet törvényeire és az ész uralmára alapozott új társadalom elsőrendű fontosságot tulajdonít a gyermeknevelésnek és gondozásnak a legzsengebb kortól. A filozófusok eszméit az orvosi felvilágosodás úttörői karolták fel. Ők dolgozták ki a terhes és szoptatós anya, a csecsemő- és a gyermekkor sajátos feltételeinek megfelelő dietetikai szabályokat. Azok sürgős valórváltása annál szükségesebb lett volna, mert azt a kor olyan döbbenetes valóságai is sürgették, mint a hallatlanul magas anya- és gyermekhalandóság. Pierre Chanu megállapítása szerint, az 1620—1760-as évek között született, mintegy 400 millió csecsemőből csupán annak 50<sup>0</sup>/<sub>100</sub>-a érte meg a 20 éves életkort.

A fenti riasztó demográfiai megállapítások óhatatlanul befolyásolták azoknak a felvilágosult orvosoknak munkásságát is, akik az eddigi hagyománnyal szakítva, új alapon kísérelték meg a gyermekgyógyászat meg-alapozását: igyekeztek felderíteni a gyermeki szervezet élettani sajátosságait, és feltérképezni annak specifikus kórállapotait. Hasonló szellemben fogant Walter Harris, angol orvos: *De morbis acutis infantum* (London, 1689) című műve, de a legátfogóbb ezirányú munka s egyben a tudományos fogantatású gyermekgyógyászat első zsengeje, Nil Rosen de Rosenstein, svéd orvosnak, *De morbis infantum* (Upsula, 1764) korszakos írása.

Hasonló megfontolások indítják Csapó Józsefet (1734—1799), Debrecen város főorvosát, *Kisgyermekék isputálya* című művének megírására. Azt 1771-ben jelenteti meg Nagykárolyban, s így a mű kétségtelenül a hazai magyar orvosi irodalom szerves része.

A Strassburgban és Bazelen tanult Csapó József, francia kórházakban szakosította magát, különösen sebészeti ismeretekben. Jól ismerte kora szakirodalmát: művében mintegy 20 angol, francia, német, osztrák, svájci és más kortársi szerző munkáját idézi. De kétségtelen, hogy gyermekgyógyászati munkája mind fogantatásában, mind szemléletében ere-

deti, hiszen olyan átfogó művet, mely mint a *Csapóé*, mintegy száz, a csecsemő és az első gyermekkorra jellemző megbetegedés tünettanát és kezelését sorakoztatja fel, forrásai között nem találunk. (Összehasonlítás végett említjük meg, hogy *Pápai Páriz Ferenc Pax corporis*ának XVIII. századi kiadásában csupán 29 sajátos gyermekkori megbetegedésről olvashatunk.)

A szerző tisztában van vállalkozásának újszerűségével, s mint bevezetőjében írja: „A kisgyermek nyavalyáiról magyar nyelven írott könyvet soha nem láttam, sőt még más nyelveken is ilyenformán írottat se olvastam, melynek metodusa szerint a saját munkámat rendelhettem volna”. (*Csapó* minden bizonnyal nem ismerte *Rosen* művét.)

A *Kisgyermekes isputálya* című munkát felvilágosító és népbaráti törekvések hatják át. Ugyancsak műve bevezetőjében írja *Csapó*, hogy könyve megírására, melyben a gyermekek leggyakoribb betegségeit foglalja össze a születéstől a harmadik év végéig s kórállapotaik kezelésére is kitér, elsősorban „hazámhoz és felebarátaimhoz tartott igaz szeretetem” sugallta, s főleg „a falukban és pusztákon a szegény emberek, az ő nyomorú kisgyermeküknek könnyen feltalálható és elkészíthető hasznos házi orvosságokkal is segítségül lehessek” szempontja vezérelte. A fentiekből kiderül, hogy akárcsak XVI.—XVII. századi elődei, *Lencsés György* és *Pápai Páriz Ferenc*, *Csapó József* is főleg a falvak szegényeinek szánja művét, őket igyekszik felvértezni — a felvilágosodás szellemében — az ésszerű gyermekgyógyászat és gyermekápolás elemi ismereteivel.

Kora szemléletével egyezően, úgy véli, hogy a kisdetek szervezete több „testnedvet” tartalmaz mint a felnőtte, ezért a környezeti behatásokra is érzékenyebbek. E tényből kiindulva hangoztatja, mennyire fontos az ésszerű gyermekgondozás, hisz az ember csak akkor lehet egészséges, ha csecsemő korától a „természet törvényeinek” szellemében nevelkedik. „Mert, ugyanis mondhatom, hogy az emberi nemnek számos nyavalyái nagyobb részül a rossz neveletésben veszik eredetüket”. A helytelen gyermekápolás — vonja le a következtetést a felvilágosult *Csapó* — a magas gyermekhalandóság fő okának tekinthető.

A betegségek kórszármazásában mind az átöröklésnek, mind a környezeti tényezők behatásának fontos szerepet tulajdonít. Valószínűleg szakképzése eredményeként, különös figyelmet fordít a kisgyermekes fejlődési rendellenességeire és sebészetileg megoldható kórállapotaira. A művében leírt mintegy 100 megbetegedésből 25 hasonló kórképet tárgyal. Szól többek között a vízfejűségről, a nyúlajakról, az „elvált derekú gyermekről” (*spina bifida*), a vele született „combcsont ficamról”, a fimosisról, a végbél „előreeséséről”, a recto-vaginális sipolyokról, a szíami ikrekéről stb. Részletesen értekezik a köldök-, az ágyék-, és heresérv tünettanáról, kórszármazásáról és műtéti megoldásairól.

Beszámol ugyanakkor az újszülött sárgaságáról, az eklampsiás rohamokról (a nyavalyatorésről) és leírja az alélt csecsemő élesztésére kidolgozott empiriás módszerét.

A különböző fertőző betegségek tünettanáról, elkülönítő kórisméjéről szóló ismeretei teljesen kora színvonalán állnak. Részletesen ecseteli a himlő, a „veres himlő” (kanyaró), a „skarlát himlő”, a „kása himlő” (köles himlő) kórképeit, de ugyanilyen részletességgel ír a pestis és a vérhas tünettanáról is.

A kisgyermekkor sajátos megbetegedései között az orbáncot, a rüht, a bőlférgességek különböző formáit, a koszt (favus) és az ótvart (impetigo) is emlegeti. A felső légutak gyulladással megbetegedéseit részletesen leírja. Értekezik a nátháról, torokgyulladásról, a légcsőhurutról, hörghurutról, tüdőgyulladásról, ismeri a homloküreg-, a középfül-gyulladás tünetét és szövődményeit is. Fura, hogy felsorakoztatásából hiányzik a száraz és savós mellhártyagyulladás, valamint a tüdőgennyedések kórképe, jöllehet azokat már az ókori orvostudomány is mind a gyermekkor gyakori kórállapotait tartotta nyilván.

A „nehéz fogzásnak“ még ő is túlzott kórtani jelentőséget tulajdonít, de ugyanakkor a szájpenész, a stomatitis különböző formáit igen realista módon írja le.

Ákárcsak kora orvostudománya, még nem ismeri sem a dystrophia, sem a toxicosis fogalmát, de részletesen ír egyes gyomor-bél ártalmakról. Ezek közül különös fontosságot tulajdonít a kólikáknak, haszorulásoknak, hasmenésnek és a vérhasnak. Éles megfigyelőképességét tanúsítja, többek között az is, hogy jelzi a csecsemőkori gyomor-bél bántalmak és az anyatej minősége közti összefüggést, a mesterséges táplálék cellulóz gazdagságának jelentőségét. Általában a csecsemő helyes, illetve helytelen táplálásának elsőrendű fontosságot tulajdonít további fejlődésében.

A maga korában újdonságnak számító rahitist, az „angliai nyavalya“ kórképét is részletesen vázolja s megemlíti, hogy az ilyen beteg „feje sokkal nagyobb... melyek előre felfelé áll, oldalak pedig befelé hajló, lábok szára meggörbül“.

A fentiekben távolról sem merítettük ki a Csapó művében leírt kórképek lényegét. Terápiájában jelentős szerepet szánt a sebészeti megoldásoknak, az ésszerű népi gyógyszereknek, de ismeri és ajánlja a kinint is.

Művéhez rövid „Oktatás“-t mellékel a gyermekgondozás alapelveiről. Ezt a tömör összefoglalót is elsősorban a várostól távol élő, a bábák segítségét nélkülöző falusi asszonyok figyelmébe ajánlja. Javallja a gyermekek rendszeres fürdetését, pólyálását (jöllehet csupán a mellkas és a has szabadabb pólyázását engedélyezi s követeli a lábak leszorítását, mivel úgy mond, különben azok meggörbülnek). A dajkaság intézményével általában egyetért, de úgy véli, ha lehet éljen az anya a természetes szoptatás lehetőségével. Mert a csecsemő számára „jobb, ha anya tejét szopja, mert a tejjel az anya szeretetét is... mintegy béveszi“. A fokozatos elválasztást ajánlja, mesterséges táplálékként pedig vízzel és cukorral elegyített tejet, teát, húsleveset stb. Tanácsainak zöme helyes, empiriás megfigyelés, de művének gyermekgondozással foglalkozó része eredetiségében messze elmarad a gyermekbetegségek leírásától. Ne feledjük, *Mátyus* István már 1762-ben megjelentette Kolozsvárt átfogó, gyermekgondozási tanácsokban is bővelkedő, *Diaetetica*-ja első kötetét.

A *Kisgyermek*ek *isputálya* című műve révén Csapó József úttörő szerepet vállalt a hazai magyar nyelvű orvosi irodalomban. Munkája kétségtelenül az első, átfogó írás a kisgyermekkor sajátos megbetegedéseiről anyanyelvünkön. Csapó munkája világviszonylatban is a gyermekgyógyászat megalapozásának időszakával esik egybe s jelentősége ezért messze meghaladja a „provincia“ határait.

*A szerkesztőségbe érkezett: 1978. november 23-án.*

**CSAPÓ JÓZSEF'S WORK OF PAEDIATRICS: KISGYERMEKEK ISPUTÁLYA (1771)**

Csapó József's work "Kisgyermek isputálya" (Small Children's Hospital, Carei Mare, 1771) is the first work of paediatrics in Hungarian on the territory of Romania, and a pioneering publication even in Europe. The author describes about 100 diseases of infants and children of 1—3 years old according to a system of classification of his own. His work is imbued with enlightened and demophile ideas, being fully dedicated to the village population.

Clinica de oftalmologie (cond.: prof. F. Fodor, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mureş

**SIMPTOME OCLARE SECUNDARE CAUZATE  
DE RINOETMOIDITE LA COPII**

F. Fodor, Maria Kelemen

Fenomenele inflamatorii ale ochiului și anexelor sale, de origine rinosinuzală, au constituit obiectul a numeroase studii de oftalmologie și otorinolaringologie. Aspectul clinic, localizarea inflamației secundare, gravitatea ei pot fi variate, ceea ce explică interesul sporit manifestat de specialiști față de aceste inflamații. Unele dau simptome obiective minime, cu localizare la pleoape, iar altele interesează straturile interne ale ochiului sau chiar nervul optic și cauzează scăderea sau chiar pierderea vederii, cum s-a observat în cadrul unei epidemii de gripă. Participarea celulelor etmoidale în procesul inflamator declanșator are însemnătate mare (Cordier, Gosserez, 1976).

Propagarea inflamației de la celulele etmoidale anterioare și posterioare la diferitele segmente ale orbitei este favorizată de structura anatomică a peretelui intern al orbitei. Acest perete este străbătut de 3 suturi verticale și 2 orizontale care constituie o comunicare între cavitatea celulelor etmoidale și orbită. Pe de altă parte, în peretele intern se mai găsesc în număr mare orificii prin care se realizează legătura între sistemul venos al celor două cavități.

Calea de propagare a afecțiunii este fie directă prin suturi sau fracturi, fie indirectă pe cale osoasă și periostală.

Primele simptome, cum sînt edemul palpebral în leziunile anterioare și exoftalmia în cele posterioare, sînt depistate de către oftalmolog. Deoarece ele se manifestă îndeosebi la copii, pediatrii este adesea consultat. Otorinolaringologul le depistează rareori, deoarece etmoiditele în general rămîn ascunse.

Privind frecvența etiologiei rinoetmoidale în declanșarea inflamațiilor orbito-palpebrale Williamson (1965) dă un procentaj de 60 %, iar Azoulay (1972) 80 %.

Ele se observă îndeosebi la copii în timpul unei rinoetmoidite acute,

în primele 4—5 zile ale procesului inflamator primar. Au fost descrise cazuri de inflamații orbitare la copii după sinoetmoidite postvirale (Glăvan, 1970).

Vîrsta cea mai afectată este între 0—5 ani, în cazul originii etmoidale, mai târziu originea sinuzală și cea dentală are un rol primordial.

Agentul patogen cel mai frecvent pus în evidență este stafilococul, urmat de streptococ, corinebacteria pseudodiferică. Alți germeni piogeni (pneumococ, colibacil, micoze, candida albicans) se găsesc în număr relativ mic. *Azoulay* (1972) amintește frecvența mare a germenilor obișnuiți nepatogeni (stafilococul alb, micrococul aerobian).

Clasificarea inflamațiilor orbitare se face după localizarea procesului, astfel se amintește, după *Smith* și *Spencer*, edemul inflamator al pleoapelor, inflamația retrolubară cu variantele de flegmon și abces orbital. Globul ocular și nervul optic pot fi interesați prin trecerea directă a inflamației asupra lor sau prin intermediul vaselor sanguine.

În diagnosticul etiologic și cel diferențial al leziunii oftalmologul este nevoit să se bazeze pe toate datele obținute prin examene clinice și paraclinice.

Prin interogatoriul bine condus putem obține date privitoare la primele simptome: apariția bruscă și progresivă a edemului palpebral, durerea oculo-palpebrală, infecția nazo-sinuzală, cu sau fără febră, debutată cu câteva zile în urmă. Starea generală adesea este atinsă. În continuare apare un edem palpebral al pleoapelor cu reducerea fantei palpebrale, cu tendință de extindere asupra feței, a regiunii preauriculare.

Exoftalmia după etmoiditele posterioare apare brusc, este axială, cu diferență de 3—4 mm și cu limitarea mișcărilor globului ocular. La palpare apar dureri perioculare. Conjunctiva este edematoasă.

Efectuarea urgentă a radiografiei sinusurilor paranasale este indicată în fiecare caz, chiar și la copiii mici, la care ele sînt încă în curs de dezvoltare.

Examenul otorinolaringologic, care în primele zile poate fi negativ trebuie repetat și completat cu puncția sinusurilor paranasale. Este caracteristică schimbarea bruscă a simptomelor subiective și a celor obiective, atît spre bine cît și în spre rău.

În continuare prezentăm observațiile noastre efectuate la Clinica și Policlinica de oftalmologie din Tirgu-Mureș în perioada 1974—1977. În acest răstimp au fost examinați și tratați 27 de copii cu fenomene palpebro-orbitare întreținute de rinoetmoidite.

#### Repartizarea cazurilor după vîrstă:

0—5 ani	6—10 ani	11—15 ani	16
12 cazuri	8 cazuri	4 cazuri	3 cazuri

În antecedentele bolnavilor în 11 cazuri figurează o coriză ușoară în timpul unei perioade gripale, în 3 cazuri rinosinuzită tratată de mult timp de către ORL-ști, restul cazurilor fără antecedente otorinolaringologice.

Dintre cei 27 de bolnavi 23 au avut edeme palpebrale, iar 4 celulită orbitară cu exoftalmie.

Printre simptome subiective precoce amintim frecvența mare a oboselii oculare, astenopia acomodativă prezentă la toți copiii în vîrstă între 6—15 ani. Cefaleea a avut un caracter trecător și nu prea accentuat, localizată asupra regiunii frontale.

Obiectiv în cazurile de formă anterioară am observat un edem palpebral monolateral cu îngustarea evidentă a fantei palpebrale. Alături de edem s-a constatat, ca un simptom constant, lăcrimarea și în unele cazuri fotofobia. În 2 cazuri foliculoza conjunctivei preexistentă a devenit mult accentuată, cu apariția unor mici infiltrate corneene. Motilitatea oculară în 2 cazuri a prezentat o micșorare ușoară. Privind irisul, în cazul unui copil de 5 ani, am constatat o congestie ușoară.

Examenul otorinolaringologic a fost negativ numai în trei cazuri; în rest s-a pus în evidență o rinoetmoidită acută sau sinuzită maxilară.

Radiologic a fost pusă în evidență o voalare ușoară a celulelor etmoidale, iar într-un caz cu sinuzită maxilară s-a găsit o formațiune chistică în sinusul maxilar stîng. La acest copil edematierea pleoapelor a prezentat un caracter intermitent. Prin ecografia orbitară efectuată în 2 cazuri am constatat o ecogramă normală.

În cele 4 cazuri de celulită orbitară simptomele otorinolaringologice ale rinosinuzitelor erau manifeste.

Examenul bacteriologic din secreția rinosinuzală s-a efectuat numai în 8 cazuri, iar într-un caz din produsul sero-purulent intraorbital, obținut după deschiderea spațiului retrobulbar. Germenul patogen pus în evidență în 3 cazuri a fost stafilococul aureu, în 2 cazuri streptococul, iar în 3 cazuri rezultatul a fost negativ.

Tratamentul aplicat s-a îndreptat în două direcții: combaterea inflamației primare rinosinuzale și îndepărtarea chirurgicală a exsudatului inflamator din celulele etmoidale, sinusuri și orbită.

Tratamentul cu antibiotice a fost instituit imediat după punerea diagnosticului și a constat din administrarea penicilinei și a altor antibiotice cu spectru larg. Dacă examenul otorinolaringologic și cel radiologic a pus în evidență în celulele etmoidale și în sinusuri produs patologic, s-a trecut la evacuarea acestuia prin puncție sau curetaj. După efectuarea antibiogrammei am trecut la antibioterapie țintită. Conduita terapeutică a fost dirijată de către otorinolaringolog în acord cu oftalmologul, pe baza evoluției simptomelor din cele două regiuni, organe.

Prognoza a fost favorabilă în formele anterioare, care s-au vindecat complet în timp scurt, fără urmări subiective sau obiective.

Într-un caz de celulită orbitară a rămas o exoftalmie de 3 mm, cu tendință la fenomene congestive ale conjunctivei.

### Concluzii

În cele 27 de cazuri de rinosinuzită la copii am constatat fenomenele oculare subiective și obiective de intensitate variată. Printre simptomele subiective amintim oboseala oculară, astenopie acomodativă, simptome nesemnificate de alți autori (Vaighel 1959, Vancea 1966, Pinel 1967, Michael 1976).

Modificările obiective observate de noi au prezentat forme clinice variate, cu localizare palpebrală sau orbitară.

În vederea punerii diagnosticului etiologic în fiecare caz de edem



palpebral este indicată efectuarea unui examen otorinolaringologic, radiologic, ecografic și bacteriologic.

Tratamentul complex medicamentos și chirurgical dă rezultate bune atât din punct de vedere funcțional, cât și anatomic.

Prognoza celulitelor orbitare în posesia antibioticelor cu eficacitate mare a devenit mult mai bună.

În vederea depistării leziunii inițiale este indicată o colaborare între oftalmolog, otorinolaringolog, pediatru și, eventual, neurolog.

*Sosit la redacție: 11 noiembrie 1977.*

### *Bibliografie*

1. *Azoulay B.*: Cellulites et phlegmons de l'orbite secondaires aux ethmoidites de l'enfant. Thèse, Paris, 1972; 2. *Cordier J., Grosserez M.*: Manifestations ophtalmologiques dans les affections nasales. *Encycl. Méd. chir. Ophtalm.* (1967), 21470, b 10; 3. *Glăvan I. I., Munteșescu M., Ambrozie U. Georgescu Afrodita*: *Oftalmologia* (1970), XIV. 3. 271; 4. *Michail S., Ioanițescu C.*: *Oftalmologia* (1976), XX, 1, 19; 5. *Pinel R.*: Manifestations ophtalmologiques des affections du nez et sinus de la face. *Encycl. Méd. chir. Ophtalm.* (1976), 21471 C 11; 6. *Smith H., Spencer D.*: cit. 1; 7. *Vancea P.*: *Oftalmologia* (1966), X, 2, 173; 8. *Williamson M.*: cit. 2.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Élettani Laboratórium  
(vezető: dr. Szabó István egyetemi tanár, docens-doktor)

## **AZ ÍZULETI FOLYADÉK ÉS A VÉRPLAZMA FEHÉRJÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA**

*Szabó I., Szabó P., Ciugudean C., Szabó Ágnes*

Az ízületi nedv fehérjéit részben a synovialis membrán sejtjei termelik, részben a vérplazmából származnak a capillaris falon, az interstitiumon és a synovialis hártján át történő filtratio útján. Ebből a szempontból főleg az immunglobulinokat tanulmányozták s megállapították, hogy rheumatoid polyarthritisen szenvedő betegeknél a synovialis membránban jelentős mennyiségű IgG, IgA, IgM és IgE szintézise folyik (2, 5, 7).

Vizsgálataink során néhány plazmafehérje mennyiségét határoztuk meg rheumatoid polyarthritisen betegek ízületi folyadékában, valamint vérsavójában és a kapott adatokból a helyi protein szintézis mértékére következtettünk.

### *Anyag és módszer*

Hús beteg térdízületi punctatumában és vérsavójában radialis immunodiffúzióval a következő fehérjék koncentrációját határoztuk meg: albumin (Alb), IgG, IgA, IgM, alfa<sub>1</sub>-savas glikoprotein (aGP), alfa<sub>2</sub>-makroglobulin (aM), beta-lipoprotein (bLP), transferrin (TF), a complement C-

komponense. Az agar-lemezeket Cantacuzino (Bukarest) és Behring (Mannheim) gyártmányú monospecifikus immunsavókkal készítettük, kontrollként Behring-féle standard humán szérumot használtunk.

A vérből filtratio útján származó, valamint a synovialis hártában termelt fehérjék arányának megállapítására Deuschl és Johansson (4) képletét alkalmaztuk, mely az albumin filtratio mértékének a secretum és a vérsavó albumin koncentrációjának a hányadosát tekinti, feltételezve, hogy ez a fehérje csak a májban termelődik s így a secretumokba a vérből jut. Az egyes proteinek molekula méretéből és alakjából adódó különbségek kifejezése céljából az említett formulát egy faktoralal egészítettük ki, melyet előző vizsgálataink során az emberi végtag-lympha és serum fehérjéinek viszonyából állapítottunk meg (10, 11). A kiegészített képlet szerint a helyileg termelt fehérjék aránya a következő kifejezéssel egyenlő:

$$1 - 1 / \frac{\text{Pr Sy S}}{\text{Alb Sy S}} \cdot \frac{\text{Alb L S}}{\text{Pr L S}}$$

ahol Pr Sy/S és Alb Sy/S a vizsgált fehérje és az albumin synovialis és serum koncentrációjának a hányadosa; Alb L S és Pr L S az albumin, ill. a kérdéses protein lympha és serum szintjének az aránya.

Az eredmények statisztikai értékelésére a Student-féle „t”-tesztet alkalmaztuk.

### Eredmények és megbeszélés

Amint a táblázat adataiból kitűnik, a synovialis fehérjék koncentrációjának átlagai kisebbek mint a vérsavó megfelelő értékei. A Sy S hányados az IgG, az IgM és a TF esetében nagyobb mint az albumin Sy S értéke. Az IgA és az aGP Sy S hányadosa csaknem egyenlő az albuminével, míg a bLP, az aM és a C3 esetében a Sy S érték kisebb az Alb megfelelő értékénél.

1. táblázat

	Alb	IgG	IgA	IgM	
n	20	20	20	20	
Serum mg 100 ml	4272±876	1333±375	348±171	208±71	
Synovia mg 100 ml	2679±286	951±364	216±100	139±67	
Synovia: Serum	0,63±0,08	0,70±0,25	0,63±0,06	0,69±0,28	
Helyi szintézis	0	18,5±14,7	11,9±12,8	33,5±20,2	
t		3,4	3,0	3,8	
p		<0,01	<0,01	<0,01	
	aGP	aM	TF	C	bLP
r	10	20	20	9	12
Serum mg 100 ml	130±47	270±76	249±63	184±103	471±100
Synovia mg 100 ml	83±32	138±52	165±48	42±35	174±50
Synovia: Serum	0,64±0,07	0,51±0,16	0,66±0,085	0,25±0,1	0,37±0,06
Helyi szintézis	0,4±19,0	18,3±34,0	6,8±13		3,7±12
t		2,4	2,0		1,1
p		<0,05	<0,05		>0,2

A vizsgált fehérjék közül az immunglobulinok, az aM és a TF helyi termelése szignifikánsan nagyobb a nullának tekintett albumin-szintézisnél. *Sliwinski* és *Zvaifler* (9) radiokativ jóddal jelzett immunglobulinok alkalmazásával azt észlelte, hogy rheumatoid arthritisben a tédizületi nedv IgG tartalmának 12—26 %-a helyileg képződött, ami nagyon közel áll az általunk kapott 18,5 %-os átlag értékhez. Az IgA helyi szintézise kisebb mértékű, de statisztikailag szignifikáns. Az igen jelentős IgM termelés valószínűleg összefügg azzal, hogy a rheumatoid faktor nagy része ebbe az immunglobulin osztályba tartozik.

Az aM és a TF szintézisre a májon kívüli szövetek, sőt a perifériás lymphocyták is képesek, így feltételezhetjük, hogy az ízületi membrán is részt vesz a termelésükben.

Az aGP és a bLP adatai nem vallanak számottevő helyi szintézisre. E fehérjékről kimutatták, hogy csak a májban képződnek (*Putnam*, 8), tehát az ízületi folyadékba a vérplazmából jutnak. A permeabilitási viszonyok és a molekulásúly alapján megállapítjuk, hogy e két protein vér-synovia transportja passzív úton történik.

A C3 mennyisége az ízületi folyadékban kisebb, mint amennyi a számítások szerint az adott körülmények között a vérből filtrálódhat. *Hedberg* (6) feltételezi, hogy rheumatoid polyarthritisben a complement már a synovialis hártján való áthaladása közben felhasználódik, mások szerint a C3 csökkenés oka az immunkomplexekhez való kötődés (1, 3, 5).

A szerkesztőségbe érkezett: 1978. november 15-én.

#### Irodalom

1. *Barceló P., Santamaria A., Obach Benach J., Ripoll Gómez M., Serra Mercader J. M.*: In: Chronic forms of polyarthritis, ed. Hüber, Bern, 1976, 149; 2. *Boloşiu H. D., Duma V., Duşu A., Gligore V.*: Clujul med. (1973), 46, 70; 3. *Cracchiolo A., Barnett E. V.*: Bone Joint Surg. (1972), 54—A, 828; 4. *Deuschl H., Johansson S.G.O.*: Clin. exp. Immunol. (1974), 16, 401; 5. *Fehr K.*: In: Chronic forms of polyarthritis, ed. Hüber, Bern, 1976, 116; 6. *Hedberg H.*: Acta med. scand. (1976), Suppl. 479, 1; 7. *Médecis R., Reborix J. F., Lussier A.*: Path. Biol. (1976), 24, 641; 8. *Putnam F. W.* (Ed): The plasma proteins, I—II, Second edition, Academic Press, New York, 1975; 9. *Sliwinski A. J., Zvaifler N. J.*: J. Labor. Clin. Med. (1970), 76, 304; 10. *Szabó I., Bakos I., Krepsz I., Módy J., Szabó Á.*: XXVI. Internat. Congr. Physiol. Sci. New Delhi, 1974; Proceeding IUPS, 1974, 11; 11. *Szabó I., Dandel M., László I., Módy E., Szabó Á.*: XXVII. Internat. Congr. Physiol. Sci. Paris, 1977; Proceedings IUPS 1977, 13, 732.

I. Szabó, P. Szabó, C. Ciugudean, Agnes Szabó

#### COMPARATIVE STUDY OF THE BLOOD PLASMA AND SYNOVIAL FLUID PROTEINS

The proteins of the blood plasma and the synovial fluid were determined through radial immunodiffusion in 20 patients suffering from rheumatoid polyarthritis. The percentage of the proteins produced locally by the synovial membrane was calculated with the formula of Deuschl completed by the authors. The formula

compares the filtration of the other proteins with that of albumin, which is considered inert as for local production. The percentages of the locally produced proteins (mean values and standard errors) were: IgG  $18.5 \pm 14.7\%$ , IgA  $11.9 \pm 12.8\%$ , IgM  $33.5 \pm 20.2\%$ , alpha<sub>2</sub>-macroglobulin  $18.3 \pm 34\%$ , transferrin  $6.8 \pm 13\%$ , acid alpha<sub>1</sub>-glycoprotein  $0.4 \pm 19\%$ , beta-lipoprotein  $3.7 \pm 12\%$ .

Marosvásárhelyi Ortopédiai és Gyermeksebészeti Klinika  
(vezető: dr. Száva János egyetemi tanár, az orvostudományok doktora)

## TÖKÉLETESÍTETT ÉS GYAKORLATUNKBAN BEVÁLT OSTEOPLASZTIKUS ELJÁRÁS A SZOKVÁNYOS VÁLLFICAM KEZELÉSÉRE

Száva J., Muntean Valerica, Soós P.

A szokványos vállficam előfordulása számottevő, orvoslásának eredményeiben ma is fogyatékoságok mutatkoznak. Sebészi kezelésének elvi és technikai vonatkozásában sem alakult ki egységes álláspont. Ennek, s főként a változó arányban előforduló kiújulás oka, minden bizonnyal az ízületi instabilitásra hajlamosító és azt meghatározó tárgyi elváltozások különbözősége és egyidőbeni jelenléte.

Az utóbbiak közé tartozik: az ízületi tok alsó-mellső részletének kitasakosodása, a labrum gleñoidale fallazulása, a felkarfejecsk hátulsó felszínének fejlődési vagy kopásos eredetű behorpadása, a vápa mellső-alul-só peremének kopásos lelapulása, valamint az izomtartás (főként a befelé forgatók) meggyengülése.

A szakirodalomban ez ideig ismeretessé vált közel 40 műteti eljárás közül jónéhány, a kórszármaszágilag megalapozatlanok, amilyen az ízületi tok redőzése, az acromio-humerális függesztés stb., immár feledésbe merült. Az ésszerű körökot elhárító elvekből született megoldások, mint pl. a levált labrumot és tokot helyére rögzítő Bankart-féle műtét, a befelé forgató izomtartást fokozó Putti-Platt, illetve Magnuson-Stack technikája, valamint az Eden Hybbinette elvét megvalósító Lange-Speed vápaperem plasztika, világszerte elterjedt.

Széles körű alkalmazhatóságánál fogva, 1954 óta a mellső szokványos vállficam kezelésében a vápaperem felől csontos ütközőpontot kialakító Lange-Speed féle ellátás elvét juttatjuk érvényre. Ennek kiegészítéseként, régebben rendszeresen leszűkítettük az ízület kifelé forgathatóságának határát a Putti-Platt, illetve a Magnuson-Stack féle művelettel.

Későbbi gyakorlatunk során néhány technikai módosítást eszközöltünk a tökéletesítés érdekében. Az utóbbi 12 év kedvező tapasztalata teljes mértékben megfelelt várakozásunknak. Ez a tény bátorít fel a klinikánkon meghonosított műteti eljárás vázlatos ismertetésére, amelyet bátran ajánlhatunk a széles körű gyakorlat számára.

A módosítás lényege a következőkben összegezhető:

A Lange-Speed féle téglány alakú autogen csontlécet a Papp K. által ajánlott horogalakúvá kiképzett ojtvánnyal helyettesítjük. Az ojtványt a crista ileiből vettük ki. Ezt úgy ültetjük be a vápa-perem alsó-mellső

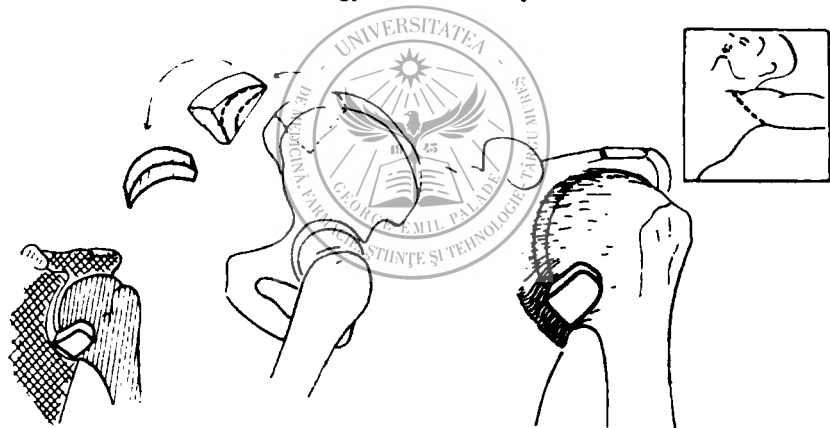
részletébe, hogy odaszegesse a fellazult labrumot, a redőbe emelt és ezáltal beszűkített ízületi tokkal együtt.

A humerus fejecs felszínéhez tökéletesen idomuló ojtványkampó, alulról előrefelé ráfekszik az ízületi tokra. Ezáltal nemcsak hogy magasabb lesz a lapos vápaperem, de a humerus fejecs hátsó hiányosságából származó instabilitás is ellensúlyozódik. A tokon kívüli ojtvány-támasz ugyanis megakadályozza a fejecs kiemelkedését és előrecsúszását, a kar abductio-kifelé rotatio helyzetében.

A feltárása, a mellső hónalj metszést használjuk, a környező bőr-részlet megfelelő lekészítésével kiegészítve.

Az ízületet a sulcus delto-pectoralison át, az izomrések mentén közelítjük meg. A végtag abductio helyzetében ellazult izomzat, az esetek zömében lehetőséget nyújt az m. coraco-brachialis épségének megőrzésére.

Az m. subscapularis rostjait az ízülettel szemben, hosszanti irányban behasítjuk, leválasztjuk az ízületi tokról s az izomrést cranial és caudal felé szétkampózzuk. Ezzel az ízületi tok a látótérbe kerül, s hozzáférhetővé válik a vápa pereme is. A kart ezután befelé fordítjuk. Az ízületi tok vápaperem felőli részét redőbe emeljük, rögzítjük a labrumot és vésővel a redőbe emelt tokon, valamint a labrum szélén áthatolva, kellő szélességű és mélységű rést vésünk a csontos perem mellső-alsó részébe (1—2. ábra). A bevert véső mellé egy másik vékonyat csúsztatunk a résbe s a



1. ábra

2. ábra

vésőnek szétterpesztése közben illesztjük szorosan helyére a crista ileiből készített kampó alakú ojtványt.

A hosszanti behasított subscapularis izmot ráemeljük az ojtványra, csomós öltésekkel egyesítjük az izomrést, majd réteges sebzárást végzünk.

Súlyos fejecs-defektus esetében, kezdetben, a biztonság kedvéért két alkalommal az m. subscapularist is beszűkítettük. Későbbi gyakorlatunk során ezt teljesen mellőztük.

Az operált végtagot 6—8 hétig tartjuk abdukción sinen, majd fokozatosan aktív gyakorlattal gondoskodunk a teljes mozgáskészség visszanyeréséről.

A 24, ellenőrzésen rendszeresen megjelent operált betegünknel 3—20 évig terjedő megfigyelési idő alatt, egyetlen recidivát sem észleltünk.

A végtag működőképessége teljesen tökéletesnek bizonyult, betegeink közül jónéhány számottevő sportteljesítményre képes.

*Irodalom a szerzőknél.*

*A szerkesztőségbe érkezett: 1977. november 8-án.*

*J. Száva, Valerica Muntean, P. Soós*

## OSTEOPLASTIC PROCEDURE IMPROVED AND CHECKED FOR THE TREATMENT OF HABITUAL HUMERAL DISLOCATION

The authors present their improved osteoplasty technique used in the practice of the clinic during the last 12 years. They used the anterior axillary access and a „hook“ graft made of iliac bone (recommended by Papp). This is fixed in the receptive bed formerly chiselled into the edge of the anterior and lower socket, and by transfixation it harpoons the articular capsule together with the detached labrum, at the same time embracing the humeral head from below upwards by means of the capsule. In 24 patients registered the result proved to be perfect and without any recidivism during a 3—10 years' observation.

Clinica chirurgicală nr. 2 (cond. conf. dr. C. Pană, doctor docent) din Tirgu-Mures

## INDICAȚIILE ȘI REZULTATELE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN COLECISTITELE CRONICE NELITIAZICE

*C. Pană, Z. Naftali, F. Nagy, C. Crăciun, M. Eșianu, A. Boțianu*

Indicațiile tratamentului chirurgical în colecistitele cronice nelitiazice constituie o problemă deschisă, viu discutată și astăzi. Fiecare chirurg caută să se situeze pe o anumită poziție — în interesul bolnavilor — între cele două extreme: neatingerea colecistului fără calculi (*Guthrie, Rodney Smith, Ludwig Rotcke* ș. a. — citați de 3) și colecistectomia de sistem în colecistopatiile litiazice (*Villard și Duclos, Hartmann și Petit Dutailis* — citați de 3).

Noi ne-am propus următoarele indicații ale tratamentului chirurgical în colecistopatiile cronice nelitiazice:

1. *categorice\** în forme cu:

- palparea colecistului sclerolipomatos,
- subicter ori icter la prezentare ori în antecedente,
- colecist exclus (radiologic),
- colecist mic cu contracție slabă la Boyden,
- imagine de veziculă cu fundul fixat de organe vecine,
- imagine de cistic lung și sinuoz „în trăgător de dop“,

\* indicații operatorii de la stabilirea diagnosticului.

- reflux de substanță de contrast în canalul Wirsung,
- veziculă biliară în bisac;

## 2. relative:

- colecistopatii cronice nelitiazice cu tablou clinic dureros și triada radiologică funcțională a lui Jutras,
- formele cu modificări morfologice minime, indoielnice ori nemanifeste (la examenul radiologic).

Colangiografia peroperatorie a fost practică de sistem, iar explorarea instrumentală a CBP numai când examenul radiologic a indicat participarea oddiană.

## Material și metodă

Au fost operați 129 bolnavi pentru colecistopatii cronice nelitiazice, în intervalul 1968—1978, ceea ce reprezintă 15,98% din totalul de 807 colecistectomii (restul de 678 — 84,02% au fost litiazice).

Forma anatomoclinică predominantă o constituie colecistopatiile cronice nelitiazice inflamatorii (103 — 79,80%), din care generalizate 66 (64,07%), hipertrofice — 41 — 62,12%, scleroatrofice — 25 — 37,88% și localizate 37 (35,93%), (24 vezicule excluse prin boala colului vezicular). Urmează formele mecanice + inflamatorii 17 (13,18%) (diverticuloză intramurală 12 — 70,58%, veziculă biloculară 5 — 29,42%) și cele de supraîncărcare 9 (6,97%), („veziculă fragă“ 7 — 77,77%, colecistită glandulară proliferantă 2 — 22,23%).

Leziunile asociate la acest lot de operați au fost: stenoză oddiană benignă de indicație chirurgicală 16 (12,40%), pancreatită cronică 6 (4,65%), hepatită cronică evolutivă ori ciroză 5 (3,87%), lipom al veziculei biliare 3 (2,32%), adenopatii pericoledociene 9 (6,97%).

Din cei 129 bolnavi numai 41 (31,70%) au fost operați în primele 6 luni de suferință; cei 6 bolnavi operați înainte de o lună au fost recrutați dintre cei cu colecist exclusiv clinic și radiologic, ori cu icter sau subicter, cazuri în care nu a putut fi exclusă preoperator litiaza biliară; restul bolnavilor au fost operați după 7 luni de la debut, iar cei mai mulți (30—23,26%) după 2—5 ani.

Operațiile practicate: colecistectomie — 99 (76,75%), colecistectomie + operație pe Oddi + drenaj Kehr — 13 (10,09%), colecistectomie + coledocoduodenostomie — 3 (2,33%), colecistectomie + extirparea nodulilor limfatici pericoledocieni — 9 (6,95%), colecistectomie + biopsie de ficat — 5 (3,88%).

Rezultă că preferăm colecistectomia, pe care o asociem cu chirurgia oddiană, când este cazul, pentru asigurarea permeabilității CBP. Am terminat operația constant cu drenaj subhepatic pentru a asigura o evoluție postoperatorie imediată cât mai simplă.

## Rezultate

Rezultatele imediate au fost foarte bune: a fost semnalată boala tromboembolică postoperatorie benignă în 2 cazuri (1,55%). Evaluarea mai exactă a rezultatelor târzii impune eliminarea din lot a celor 5 operați, la care colecistopatia cronică nelitiazică a fost asociată cu hepatită cronică evolutivă ori ciroză.

Rezultatele târzii (între 1 și 10 ani) la cei 124 operați sînt: foarte bune și bune la 101 (81,46%), mulțumitoare la 12 operați (9,67%). Re-

zultate nesatisfăcătoare am observat în 11 cazuri (8,87%) la grupul de operați cu asociații morbide.

Aceste rezultate sînt apropiate de cele publicate de cei mai mulți chirurghi din țară și străinătate. *Burlui* are rezultate foarte bune și bune în 81% din cazuri. *Cârstea* în 82,14%, *Arianoff* publică în 1966, 86,2% rezultate bune și excelente.

Suferința după colecistectomie este dată de leziunile reziduale, ori boli satelite cu potențial evolutiv propriu și nu de colecistectomia judicios indicată și corect executată.

Credem, că încredințarea acestor bolnavi în timp util chirurgului este în măsură să ducă la îmbunătățirea rezultatelor tratamentului chirurgical în colecistopatiile cronice nelitiazice.

*Sosit la redacție: 12 decembrie 1978.*

#### Bibliografie

1. *Arianoff A. A.*: Acta Chir. Belg. (1961), 53, 260; 2. *Burlui D., Condiescu M., Constantinescu C., Nissim F., Ciupagea I., Eliade M., Dumitru C.*: Chirurgia (1969), 4, 297; 3. *Cârstea M.*: Colecistoze nelitiazice. Ed. medicală, București, 1977; 4. *Juvara I., Rădulescu D., Priscu Al.*: Boala hepato-biliară postoperatorie. Ed. medicală, București, 1972; 5. *Nana A., Toader C., Neuman E., Nana M., Soltuz V.*: Chirurgia (1964), 2, 247.

*C. Pană, Z. Naftali, F. Nagy, C. Crăciun, M. Eșianu, A. Boțianu*

#### INDICATIONS AND RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT IN NON-LITHIASIC CHRONIC CHOLECYSTITIS CASES

The authors examine the immediate and late results in a group of 129 patients (15.98%) having undergone an operation for non-lithiasic chronic cholecystopathy between 1968—1978. The indications of surgical treatment and the operation were properly chosen. The immediate results were very good (only 2 cases with benign postoperative thromboembolic disease). The late results (1—10 years) were as follows: very good and good (81.46%), satisfactory (9.67%) and unsatisfactory (8.87%). These are within the good results in literature.

Clinica chirurgicală nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Pană, doctor docent) din Tîrgu-Mureș

#### UNELE COMPLICAȚII ALE LEZIUNILOR TRAUMATICE ALE FICATULUI

*Z. Naftali, C. Pană, V. Nistor, C. Crăciun, F. Nagy, A. Boțianu, M. Eșianu*

În ultimii 8 ani au fost tratați în clinica noastră de 29 bolnavi cu leziuni traumatice ale ficatului, datorate unor accidente de circulație și agresiuni (cite 9 cazuri), accidente de muncă agricolă (6 cazuri) și industrială (3 cazuri). Am observat și cite un caz de ruptură „spontană” și ruptură iatrogenă a ficatului.



Un număr de 13 cazuri s-a vindecat fără complicații, leziunea ficatului fiind cauzată de: agresiuni cu armă albă (6 cazuri), accidente de muncă agricolă ori industrială (cite 3 cazuri) și un accident rutier.

Plăgile ficatului (6 cazuri) au fost rezolvate prin hepatorafie și frenorafie (5 cazuri), prin hepatorafie simplă (1 caz). În cele 7 rupturi închise ale ficatului s-a practicat hepatorafia (6 cazuri), respectiv hepatectomia reglată a lobului stîng (1 caz).

Cele 16 forme grave de leziuni hepatice urmate de diferite complicații au fost cauzate de:

1. — accidente de circulație . . . . . 8 cazuri;
2. — lovituri de copită de cal . . . . . 3 cazuri;
3. — agresiune cu armă albă . . . . . 2 cazuri;
4. — agresiune cu armă de foc . . . . . 1 caz;
5. — ruptură iatrogenă (masaj cardiac) . . . . . 1 caz;
6. — ruptură spontană a unui hemangiom hepatic . 1 caz.

1. Din cele 8 cazuri de accidente de circulație, în 5 ruptura ficatului s-a produs în cadrul unor politraumatisme grave (cranio-encefalice, toraco-abdominale cu leziuni pluriviscerale, fracturi de bazin, de membre etc.), soldate toate cu decesul accidentaților. La 3 din acești accidentați s-a practicat hepatorafia, iar la 2 rezecția reglată, ori atipică a lobului drept al ficatului.

Cauzele deceselor au fost:

- șocul traumatic și hemoragic . . . . . 3 cazuri;
- stop cardiac pe masa de operație . . . . . 1 caz  
(cu ruptura atriului drept);
- comă, anurie, pneumonie, insuficiență circulatorie 1 caz  
(cu contuzie cerebrală).

Fără a fi cauza directă a morții, leziunea ficatului a constituit un factor important de gravitate.

Celelalte 3 cazuri de leziuni traumatice ale ficatului vindecate survenite în cursul unor accidente de circulație au prezentat și ele diferite complicații.

— *Bolnavul S. P. 61 de ani.* Contuzie toraco-abdominală cu ruptura ficatului, a splinei și a hemidiafragmului stîng. Hepatorafie, splenectomie, frenorafie. În cursul evoluției a survenit tromboza venei axilare stîngi.

— *Bolnavul G. A. 30 de ani.* Ruptura ficatului, a corpului pancreasului și a sigmei. Fractura femurului stîng. S-a practicat hepatorafia, pancreatorafia, coledocotomia cu drenaj Kehr, rezecția segmentară a sigmei. Bolnavul a prezentat o pancreatită traumatică, icter mecanic și microinfarcte pulmonare stîngi cu hemoptizie.

— *Bolnavul P. O. 31 de ani.* Traumatism toraco-abdominal închis cu ruptura lobului hepatic stîng, ruptura corpului pancreasului și a venei splenice. Hematom retroperitoneal. S-a efectuat hepatectomie stîngă atipică, splenopancreatectomie stîngă cu ligatura venei splenice. A survenit o pancreatită acută postoperatorie și pleurezie seroasă bilaterală rebelă.

2. Cele 3 cazuri de ruptură hepatică datorită loviturii de copită de cal au fost următoarele:

— *Bolnavul D. A. 38 de ani.* Rupturi adânci ale lobului hepatic drept cu leziunea ramurii drepte a venei porte. S-a făcut rezecția reglată a lobului drept al ficatului. Postoperatoriu, a survenit o pneumonie și pleurezie dreaptă purulentă. Vindecare.

— *Bolnavul M. A. 21 de ani.* Ruptură adîncă a lobului drept al ficatului tratat cu hepatorafie. După 16 zile se declară o hemoragie intraperitoneală datorită sechestrației unor țesuturi hepatice necrozate. Hemostază și drenaj. După 8 zile apare o nouă hemoragie datorită detașării unor noi sechestre, tratată în același fel. Se declară o fistulă biliară externă, iar mai târziu una biliobronșică. La 2 săptămîni, după o vomică abundentă, ambele fistule se închid. A fost vorba probabil de o colecție biliară subdiaphragmatică, a cărei comunicare cu ficatul s-a închis și care s-a evacuat complet prin vomică.

— *Bolnavul M. I. 42 de ani.* Ruptură adîncă a lobului hepatic drept. S-a practicat hepatorafia. După 2 luni se declară o hemobilie severă cu melenne repetate precedate de icter mecanic, de colici biliare și febră. Colangiografia intraoperatorie pune în evidență o geodă în fundul plăgii hepatice. Se debridează cavitatea plină cu magmă formată din bilă, sînge și țesut hepatic necrozat. Hemostază și ligaturarea canalelor biliare rupte, apoi cavitatea se resuturează și se drenează atît prin coledoc, cît și printr-un drenaj transhepatic. Vindecare.

3. Leziunile hepatice produse de arme albe au provocat complicații în 2 cazuri:

— *Bolnavul G. A. 36 de ani,* prezintă 4 plăgi penetrante toraco-abdominale și 2 abdominale. Se efectuează toracotomie, sutura plăgilor lobului pulmonar inferior stîng și frenorafie, apoi laparotomie cu sutura plăgilor ficatului. Postoperatoriu s-a declarat o pleurezie seroasă persistentă. Vindecare.

— *Bolnavul V. A. 50 de ani,* a suferit o plagă toraco-abdominală dreaptă cu leziunea adîncă a lobului stîng al ficatului. La internare bolnavul prezintă hemobilie, manifestată prin colici biliare urmate de hematemeze și melenne repetate. Această formă de hemobilie imediată, pe care nu am găsit-o descrisă în literatura de specialitate, poate să apară numai în cazul unor circumstanțe favorabile scurgerii singelui extravazat spre căile biliare, evacuarea singelui către cavitatea abdominală fiind împiedicată. În cazul nostru plaga ficatului era astupată de un cheag sanguin și tamponată de diafragmă. S-a practicat toracotomie stîngă, lărgirea breșei diafragmei, debridarea plăgii ficatului, hemostază, ligatura canalului biliar stîng și sutura plăgii. Hemobilia nu s-a mai repetat. Vindecare.

4. Leziunea ficatului produsă prin armă de foc am întîlnit-o la fetița *U. S. de 13 ani,* care prezenta o plagă toraco-pulmonară și una abdominală penetrantă. Se efectuează toracotomie cu sutura plăgii transfixiante a lobului pulmonar superior stîng, proiectilul fiind extras din corpul vertebrei D—7. La laparotomie se constată o plagă superficială a lobului stîng al ficatului conținînd resturi vestimentare. Se face extracția corpilor străini și sutura plăgii ficatului. Se declară ulterior un hematom intrapulmonar stîng, care se resoarbe. Vindecare.

5. — *Bolnava Ch. C. 39 de ani*, este internată cu diagnosticul de endocardită septică după avort septic, insuficiență mitrală și tromboflebită a membrului inferior stîng, prezintă o embolie pulmonară cu stop cardiac. În cursul manoperelor de masaj cardiac extern eficace s-au produs fracturi ale arcului costal stîng, care au lezat lobul stîng al ficatului provocînd o hemoragie masivă. S-a efectuat rezecția segmentului lezat, dar datorită fibrinolizei care s-a declarat, toate plăgile sîngerează abundent, șocul hemoragic se adîncește și bolnava decedează prin stop cardiac ireversibil.

6. *Bolnavul D. I. 82 de ani*, prezintă după un efort de tuse simptomele unei hemoragii intraperitoneale. La laparotomie se constată un hemangiom al ficatului (8 10 cm) fisurat. Hemostază cu suturi transfixiante. Decurs favorabil pînă în ziua a 6-a, cînd se declară melene și hematemeze repetate (Hemobilie, ulcer de stress?). Nu am putut elucidă cazul, deoarece bolnavul în stare foarte gravă a fost externat la cererea familiei.

### Concluzii

1. Ruptura ficatului în cadrul politraumatismelor conferă cazului o gravitate deosebită.

2. Rupturile hepatice adînci produse de traumatismele închise ale ficatului sînt susceptibile să provoace complicații redutabile: hemoragii, fistule biliare, sechestrație, hemobilie.

3. În cursul manoperelor de masaj cardiac trebuie să evităm ruptura traumatică a ficatului produsă de fractura rebordului costal.

4. În cazul rupturilor hepatice adînci sau multiple, pentru evitarea complicațiilor ulterioare este de preferat rezecția hepatică reglată sau atipică.

5. În numărul nostru redus de leziuni traumatice ale ficatului am înțîlnit un caz destul de rar de hemobilie tardivă rezolvată favorabil și o hemobilie posttraumatică precoce. Pe acesta din urmă nu l-am găsit descris în literatura de specialitate cercetată de noi.

*Sosit la redacție: 18 decembrie 1978.*

### Bibliografie

1. *Andreoiu C., Mantz O., Andreoiu C. C.*: Chirurgia (1974), 2, 131;
2. *Bolchiș P., Micu I., Vasilescu O.*: Timișoara medicală (1972), 1, 64; 3. *Burghel Th.*: Patologie chirurgicală. Vol. I. Ed. medicală, București, 1974;
4. *Cady I., Clot I. P., Roncayrol R.*: Ann. Chir. (1972), 5—6, 297; 5. *Caral C. P., Cass K. A., Whelan Jr. T. I.*: Ann. Surg. (1973), 4, 385; 6. *Fékete F., Quillet R., Giuli R.*: Ann. Chir. (1969), 23, 1207; 7. *Keresztessy Koszta Á.*: Traumatismele ficatului. Urmări imediate și tardive. Teză de doctorat. I.M.F. Tg.-Mureș, 1970; 8. *Naftali Z., Pop D. Popa I., Georgescu T., Creangă L.*: Chirurgia (1973), 9, 809; 9. *Polyrakis G.*: Hell. J. Chir. (1972), 5, 619; 10. *Sommelet I., Schmidt D.*: Ann. Med. de Nancy (1973), 12, 2211; 11. *Trede M.*: Bull. Soc. Int. Chir. (1971), 5—5, 506; 12. *Turril Fl., Donovan A. I.*: Amer. J. Surg. (1971), 2, 175.

## SOME COMPLICATIONS CONCERNING THE TRAUMATIC LESIONS OF THE LIVER

Out of the 29 traumatic liver lesions observed by the authors, 13 healed without any complications, and in 16 cases complications appeared; in 6 of these death followed. Other complications observed and recovered: sequestration of necrosed liver tissue, external biliary and bronchobiliary fistula, traumatic acute pancreatitis, axillary vein thrombosis, pulmonary microembolism, pneumonia and 2 cases of biliary haemorrhages. One of them declared immediately after the traumatism is a case which the authors have not found described in literature. It appeared after blood extravasation towards the biliary ducts; its evacuation towards the abdominal cavity is hindered by a clot and by the buffer effect of the diaphragm.

Clinica de urologie (cond.: conf. dr. D. Nicolescu, doctor in medicină)  
din Tirgu-Mures

## CE ESTE NOU IN CHIRURGIA ADENOMULUI DE PROSTATĂ

Scopul chirurgiei adenomului de prostată de la descrierea primei adenomectomii transvezicale în anul 1888 și pînă în prezent este acela de a obține printr-o operație adecvată, urmată de o îngrijire și o suferință redusă, vindecarea cât mai rapidă și definitivă a bolnavului (3).

Vindecarea operatorie este condiționată în principal de posibilitatea respectării a celor două principii fundamentale ale chirurgiei adenomului de prostată. Aceste principii sînt: 1. — hemostaza sigură și 2. — evitarea infecției urinare (3).

Hemoragia este răspunzătoare de un accident dramatic imediat, șocul hemoragic, cît și de alte complicații ulterioare grave, ca anemia, hipovolemia, hipoproteinemia etc., acestea împreună sau izolat determinînd vindecarea tardivă și dificilă, sau chiar exitusul bolnavului (1).

Infecția, element aparent mai puțin periculos intraoperatoriu, generează trei categorii de complicații severe: 1. — generale: septicemie; 2. — renale: pielonefrita; și 3. — locale: sindromul obstructiv postoperatoriu, reprezentat de scleroza de col, neinvoluția sau fibroza de lojă, strictura de uretră (subprostatică sau întinsă), litiaza vezicală ș.a.m.d., în prezent fiind binecunoscut faptul că la originea acestui sindrom se plasează în prim plan factorul infecțios și numai în mod secundar tehnica operatorie. *Novak* demonstrează aceasta într-un studiu clinic, arătînd că sindromul obstructiv postoperatoriu are aceeași incidență după orice tehnică folosită, frecvența sa fiind însă mult diminuată în cazul în care infecția urinară nu este prezentă în momentul operației sau după intervenție (5, 6).

Din marea categorie a tehnicilor adresate stăpînirii hemoragiei, astăzi s-au impus în mod categoric tehnicile de excludere temporară a lojei (cerclajul colului vezical), în care hemostaza se realizează prin așa-numitul mecanism de „autotamponare“ (8). Literatura de specialitate de după anii 1960 abundă în variante de tehnici de acest gen, ca dovadă că hemostaza, această cerință obligatorie a chirurgiei adenomului de prostată, nu a putut fi integral rezolvată prin metodele de pînă atunci (hemostază cu fire separate, electrocauter, sondă cu balonet, închiderea parțială a lojei, retrigonizare etc.). Publicațiile recente arată încă și astăzi un procentaj ridicat de tamponamente hemostatice de lojă, dar care prin aceste noi tehnici de hemostază optimală a putut fi redus sub impresiionanta cifră de  $1^0_0$ , față de procentajul — la fel de impresionant — de peste  $40^0_0$  cit era prezent în tehnicile clasice (4).

Evitarea infecției urinare, cel de al doilea deziderat fundamental al adenomectomiei, poate fi realizat în prezent în cea mai mare măsură prin înlocuirea drenajului urinar transuretral (sondă uretrală) cu drenajul suprapubian al vezicii. Astăzi tot mai mulți autori recunosc faptul că infecția urinară din adenomul de prostată operat este cauzată în covârșitoarea sa majoritate de factori iatrogeni, și anume de folosirea sondei uretrale (7). *Hübner* reușește experimental să provoace pielonefrite hematogene cu punctul de plecare uretral (uretrita traumatică de sondă) dar nu și cînd originea infecției este vezicală (cistita traumatică cu drenaj suprapubian) (2). Infecția urinară spontană a bolnavilor cu adenom de prostată este evaluată în literatură a fi relativ mică ( $20-25^0_0$ ), iar flora microbiană mai puțin patogenă decît în infecțiile exogene, în primul rînd cele apărute în mediul spitalicesc (7). Astfel, infecția nu lipsește în adenomectomiile urmate de drenajul transuretral la peste  $80-90^0_0$  din cazuri, dar poate fi evitată într-un procentaj similar dacă drenajul urinelor este suprapubian. Acest mare avantaj oferit de drenajul suprapubian postoperatoriu este însă mult limitat încă în literatură de imposibilitatea evitării complete a sondei uretrale. Astfel, în toate tehnicile cunoscute pînă la ora actuală în care se folosește drenajul suprapubian (*Bergmann*, *Novak*) bolnavii necesită a fi sondați preoperatoriu în caz de retenție acută de urină, intraoperatoriu, pentru o mai ușoară descoperire a vezicii, și uneori și postoperatoriu, cînd după îndepărtarea drenajului suprapubian micțiunea nu se reia de la sine. Așa se face că *Novak* este obligat să sondeze postoperatoriu tot al 4-lea bolnav (6).

Noi, în noua noastră atitudine, am reușit să înlăturăm complet folosirea sondei înainte de operație, practicînd în retenția de urină a cistostomie prin trocardizare, după cum suntem în măsură să o înlăturăm aproape integral și în faza postoperatorie printr-o modificare adusă drenajului suprapubian clasic (4).

Bazați pe aceste considerente obiective ale existenței a două principii fundamentale ale chirurgiei adenomului de prostată, noi clasificăm tehnicile de adenomectomie transvezicală în raport cu obiectivul pe care îl vizează: asigurarea hemostazei, sau evitarea infecției, în tehnici „hemostatice“ și tehnici „aseptice“ (3).

Critica majoră care poate fi adusă tuturor tehnicilor existente este însă faptul că ele sînt destinate rezolvării numai unuia din aceste două

deziderate și anume fie numai al dominării hemoragiei sau numai al infecției, dar nu concomitent ambelor. Astfel, toate tehnicile de excludere hemostatică a lojei folosesc un drenaj urinar transuretral, de unde numai o hemostază sigură, dar nu și uroculturi sterile, în schimb, tehnicile cu drenaj urinar suprapubian practică o hemostază de tip clasic, avînd ca rezultat doar limitarea infecției, fără înlăturarea concomitentă a riscului hemoragic (3) (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Tehnici	Dezavantaje	Avantaje
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sonda uretrală</li> <li>● Excluderea lojei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Risc infecțios</li> <li>● _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● _____</li> <li>● Hemostază bună</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fără sonda</li> <li>● Hemostaza clasică</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● _____</li> <li>● Risc hemoragic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Limitarea inf.</li> <li>● _____</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fără sonda</li> <li>● Excluderea lojei</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● _____</li> <li>● _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hemostază bună</li> <li>● Limitarea inf.</li> </ul>

Pornind de la aceste realități teoretice și practice, a lipsei pînă în prezent în literatură a unei tehnici de adenomectomie transvezicală care să satisfacă simultan ambele principii fundamentale ale chirurgiei adenomului de prostată, cele două mari categorii de tehnici existente oferind doar avantaje parțiale și purtînd în același timp amprenta dezavantajului celeilalte categorii (hemostază bună-infecție, sau infecție limitată — cu risc hemoragic), noi am conceput și realizat o nouă tehnică de adenomectomie transvezicală care a reușit să înmănuncheze avantajele singulare din tehnicile existente, eliminînd dezavantajele lor conjugate.

În lucrarea de față, scopul nostru a fost doar acela de a scoate în relief unele din cele mai actuale aspecte ale chirurgiei adenomului de prostată, de a arăta care este baza lor teoretică și de a contura contribuția noastră principală la această problemă, considerată de maximă importanță în urologie, urmînd ca alte lucrări să releve în mod practic tehnica noastră cit și rezultatele obținute cu ajutorul ei.

Sosit la redacție: 27 mai 1978.

#### Bibliografie

1. Erdmann T., Richter E., Günther M., Pietruschka U.: Z. Urol. Leipzig (1975), 68, 719;
2. Hübner G.: Z. Urol. Leipzig (1970), 63, 576;
3. Nicolescu D., Boja R.: Z. Urol. Leipzig (1977), 70, 181;
4. Nicolescu D. Ioanid Cl., Boja R.: Viața medicală (1976), XXIII, 12, 375;
5. Novak R.: J. Urol. Paris (1974), 3, 277;
6. Novak R., Mariez Z.: Urol. intern. (1966), 21, 68;
7. Proca E., Neagoe M., Persu S.: Chirurgia (1976), XXV, 5, 357;
8. Thiel K., Braun P.: Z. Urol. Leipzig, (1975), 68, 87.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Bonctani-élettani és kórtani laboratórium (vezető: dr. Nemes István, egyetemi előadó tanár, az orvostudományok doktora), marosvásárhelyi Orvosi Kutató Központ (vezető: dr. Barbu Zeno, egyetemi tanár, docens-doktor)

## VIZSGÁLATOK A CASTANIL HIPOLIPÉMIÁS, ANTIKOAGULÁNS ÉS FIBRINOLITIKUS HATÁSÁRÓL, KÍSÉRLETES ALIMENTÁRIS HIPERLIPÉMIA ESETÉN

Nemes I., Kerekes M., Feszt T., Horváth T.

A vadgesztenye (*Aesculus hippocastanum* L.) terméséből készült kivonatot tartalmazó gyógyszerek igen elterjedtek a vénás megbetegedések kezelésében, a vérkeringést javító és a hajszálerek ellenállását fokozó hatásuk révén. Gesztenyekivonatot tartalmazó ismertebb készítmények a *Venostasin*, *Ventonic*, *Veno-wander*, *Aescuvasin*, *Essaven*, *Nicoplectal*. Ezeket a készítményeket általában különböző érmegbetegedésekben, mint visszértágulat, visszérgyulladás, vagy vérrögösödés, illetve aranyér-megbetegedésekben használják. Egyes készítmények javallatai között felsorolják még az érlemeszesedés okozta érelváltozásokat is. A gyógyszerhatás létrejöttében, minden bizonnyal, leglényegesebb tényező a gesztenyekivonot béta-aescin tartalma (7, 8, 9, 14).

A vadgesztenyekivonatot tartalmazó *Castanil*-t a marosvásárhelyi 1-es számú Gyógyszertár állítja elő és forgalmazza. oldat vagy kenőcs formájában. A gyógyszert különböző visszér-megbetegedésekben alkalmazzák sikerrel. A készítmény alkalmazási területének kiszélesítése érdekében megvizsgáltuk, hogy a *Castanil* milyen hatással van a kísérletesen létrehozott hiperlipémiára és az ezt követő fokozott véralvadékonyságban szerepet játszó egyes tényezőkre, főleg azokra, melyek az érlemeszesedés körfolyamatában is központi helyet foglalnak el.

### *A kísérletek leírása és az eredmények*

Dolgozatunkban két kísérletsorozat eredményeiről kívánunk beszámolni.

Az első kísérlet-sorozatunkban 24 (2—2,5 kg-os) nyúl vizsgáltuk a *Castanil* oldat hatását hosszantartó alimentáris hiperlipémia esetén. A kísérletes hiperlipémia kialakítására 2 héten keresztül 10 nyúl táplálékához naponta 1 g koleszterint és 3 g vaját kevertünk, a harmadik héten viszont az állatokat csak rendes koszton tartottuk, a hiperlipémia spontán regressziójának követésére. 14 nyúl két héten át a fenti táplálék mellett naponta 3,75 ml/kg adagban *Castanil* oldatot is kapott. A *Castanil* peroralis adagolását folytattuk a kísérlet harmadik hetében is, mikor az állatot már csak normál koszton tartottuk.

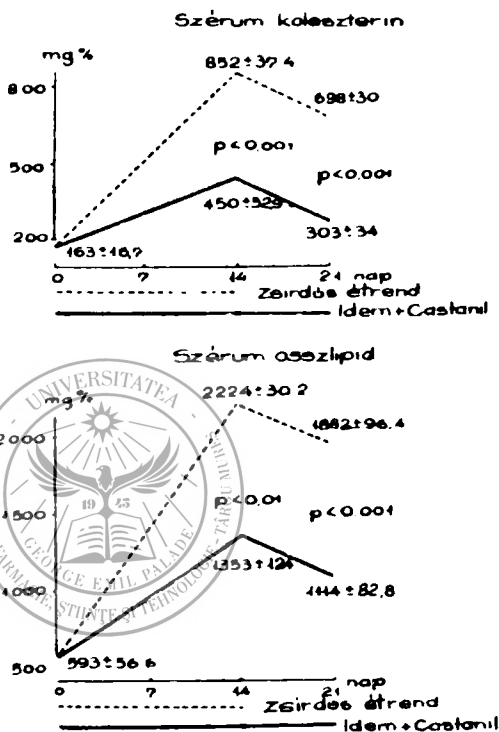
A kísérlet megkezdésekor, a 14. és a 21. napon szívpunkcióval nyert vérből Henry (6) módszere szerint meghatároztuk a koleszterinszintet. Kerekes és Ardeleanu (11) módszerével pedig a szérum összlipid tartalmát. Az eredményeket statisztikailag Student kettős „t” módszere szerint értékeltük.

Eredményeinket az 1. ábra szemlélteti. A zsírdús étrenden tartott állatoknál két hét alatt a szérumban a koleszterinszintje a kezdeti  $163 \pm 16,7$   $\text{mg}^0_0$ -ról  $852 \pm 37,4$   $\text{mg}^0_0$ -ra emelkedett és egy héttel a zsírdús étrend be-  
szüntetése után is igen magas szinten maradt ( $698 \pm 30$   $\text{mg}^0_0$ ). A szérumban az  
összlipid tartalma hasonlóképpen változott, a kezdeti  $593 \pm 56,6$   $\text{mg}^0_0$ -ról  
 $2224 \pm 30,2$   $\text{mg}^0_0$ -ra emelkedett, és a spontán regresszió időszakában is csak  
 $1882 \pm 96,4$   $\text{mg}^0_0$ -os szintre tért vissza. A Castanillal is kezelt állatoknál ezzel  
szemben a koleszterin- és összlipidszint emelkedése sokkal enyhébb, a spontán regresszió pedig  
jóval kifejezettebb; a kezelés második hetében a szérumban a koleszterin- és lipidszint  
 $450 \pm 32,9$ , ill.  $1353 \pm 124$   $\text{mg}^0_0$ , a kísérlet végén pedig  $303 \pm 33,8$   $\text{mg}^0_0$ , ill.  $1114 \pm 82,8$   $\text{mg}^0_0$   
volt.

Kísérleteink második sorozatában 11 (1,7–2,5 kg-os súlyú) nyulón az vizsgáltuk, hogy a Castanil milyen hatást gyakorol a vér savanyú mukopolizaharid (heparin) tartalmára és a vér fibrinolitikus tevékenységére, akut alimentáris hiperlipémia esetén. Ismert tény ugyanis, hogy ilyenkor a vér heparin tartalma és fibrinolitikus tevékenysége csökken (10, 12).

A nyulaknak két napon át a rendes napi kosztjuk előtt gyomorszájban 5 ml olvasztott vajból, 5 ml napraforgó-olajból és 0,5 g koleszterinből álló keveréket adagoltunk. A nyulaktól éhgyomorra szívpunkcióval vért vettünk az első napon és 48 óra múlva, ebből meghatároztuk a szérumban a koleszterin (13) és összlipidszintjét (11), valamint a savanyú mukopolizaharidok mennyiségét (3). A vér fibrinolitikus tevékenységét a plasmin aktivitás (4) és a plasmin aktivitást gátló anyagok mennyiségének meghatározásával vizsgáltuk (2).

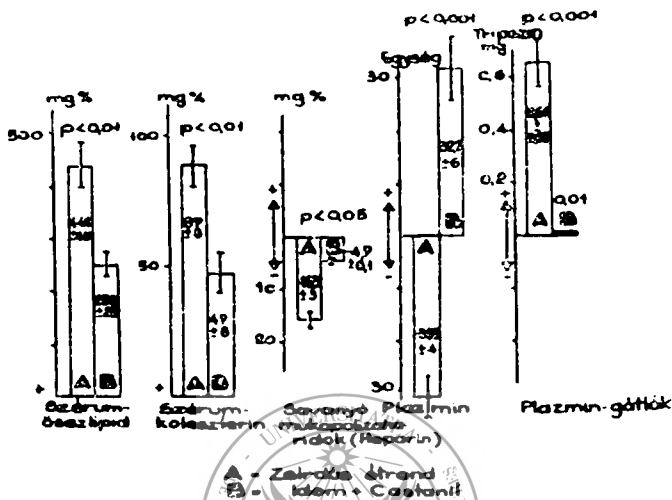
Két hét elteltével, mialatt az állatok természetes kosztton voltak, a vizsgált értékek eredeti szintjükre tértek vissza. Ekkor az előbbihez ha-



1. ábra: A szérumban a koleszterin- és összlipidszint-jének változása alimentáris hiperlipémiában, Castanillal kezelt nyulaknál.



sonló módon ismét zsírtelhelést végeztünk, de az állatok most már mindkét nap 0,20 ml/kg Castanil oldatot is kaptak perorálisan. A fentebb leírt meghatározásokat ekkor ismét elvégeztük. A kiindulási értékhez viszonyított különbségeket a 2. ábrán tüntettük fel.



2. ábra: Akut zsírtelhelés hatása a vér összlipid, koleszterin, savanyú mukopolizaharid és plasmingátló anyagainak szintjére, valamint a plasmin aktivitására, Castanillal kezelt nyulaknál. Az oszlopok a kiindulási érték és a zsírtelhelés utáni 48 órás érték közötti különbséget tüntetik fel, csak zsírtelhelés esetén (A), illetve zsírtelhelés és Castanil kezelés esetén (B).

Megállapítottuk, hogy heveny zsírtelhelés esetén a vérben növekedett az összlipid és a koleszterinszint, viszont a savanyú mukopolizaharidok mennyisége és a plasmin aktivitása csökkent, míg a plasmingátló anyagok mennyisége megszorodott.

Castanil egyidejű adagolása lényegesen csökkentette az észlelt elváltozásokat. Ha a zsírtelhelés hatására kialakuló összlipid és koleszterin növekedést 100<sup>0</sup>,-nak vesszük, Castanil adagolás esetén a növekedés csak 58<sup>0</sup>%, illetve csak 55<sup>0</sup>,-os volt. Hasonlóképpen, Castanil adagolás esetén a savanyú mukopolizaharidok mennyiségének csökkenése igen kismértékű volt, a plasmin aktivitás pedig éppenséggel növekedett, míg a plasmingátlók mennyiségének felszaporodása a szérumban nem következett be.

### Megbeszélés és következtetések

Kísérleti eredményeink arra mutatnak, hogy a perorálisan adott Castanil csökkenti a kísérletes hiperlipémiát. Adataink összhangban állnak Schmiert és Schwarz (15) megfigyeléseivel, akik szerint embereknél 5 napi intravénás Venostasin kezelés a vér koleszterin tartalmát csökkentette. Igaz ugyan, hogy Ailward és mtsai (1) ezt a megfigyelést nem tudták meg-

erősíteni. Kísérleti eredményeink arra mutatnak, hogy a perorálisan adott Castanil oldat kifejezett antilipémiás hatásánál fogva kedvező eredménnyel alkalmazható érelmeszesedéses alapon kifejlődött betegségekben, illetve hiperlipémiás állapotokban is. Alkalmazása ilyen esetekben annál inkább indokolt, mivel igen kedvezően befolyásolja az alimentáris hiperlipémia következtében kialakuló fokozott véralvadékonyságot és a vércsökkent fibrinolitikus tevékenységét. Ennek a hatásnak pedig különösen a postprandiális vérrög képződés megelőzésében van jelentősége. A gesztenyekivonatot tartalmazó Castanil hiperlipémiás hatása komplex mechanizmus révén jön létre, melyben minden bizonnyal a szaponinoknak van döntő szerepük (5, 15, 16, 17, 18, 19).

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a Castanil oldat ismert venotonikus hatása mellett kifejezett hipolipémiás és antikoaguláns hatással is rendelkezik, melyek alapján alkalmazása különösen ajánlható érelmeszesedéses megbetegedésekben is.

*A szerkesztőségbe érkezett: 1978. november 16-án.*

### Irodalom

1. Ailward D., Davies D. H., Hecker R.: Brit. Med. J. (1955), II, 1398;
2. Bergmeyer H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Akademie Verlag, Berlin, 1970, Bd. II., 1029;
3. Csaba Gy., Moldoványi I.: Kísérl. Orvostud. (1962), 14, 229;
4. Greuer W., Hess E., Wesemann I.: Arzneimittelforschung (1962), 12, 370;
5. Hammerl H., Pichler O.: Wiener Klin. Wschr. (1959), 71, 469;
6. Henry J.: Clinical Chemistry, Academic Press, New York, 1964;
7. Horváth T.: Revista Medicală (1968), 14, 75;
8. Horváth T.: Revista Medicală (1968), 14, 206;
9. Horváth T.: Studiul unor noi medicamente venotonice din droguri vegetale. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1970;
10. Józsa L., Sajtos L., Perneszy M., Bakóczy L., Pataky J., Lusztig G.: Kísérl. Orvostud. (1962), 14, 523;
11. Kerekes M., Ardeleanu M.: Revista Medicală (1977), 23, 1;
12. Moga A., Hărăguș S.: Atherosclerosis. Ed. Acad. R.S.R., București, 1963;
13. Rapaport F. R., Eichorn F.: Clin. Chim. Acta (1960), 5, 160;
14. Rácz G., Laza A., Coiciu E.: Gyógynövények. 2. kiad., Ceres, București, 1975;
15. Schmiert G., Schwarz K.: Klin. Wschr. (1953), 31, 1068;
16. Sokolova L. N.: Farmacol. i Toxicol. (1959), 22, 42;
17. Turova A. D.: Lekarstvennie rastenia SSSR i ih primennenie. Medghiz, Moscova, 1967;
18. Vogel G., Marek M. L.: Arzneimittelforschung (1962), 12, 815;
19. Yamamoto M., Kumagai A., Yamamura Y.: Arzneimittelforschung (1975), 25, 1240.

*I. Nemes, M. Kerekes, T. Feszt, T. Horváth*

### INVESTIGATIONS REGARDING THE HYPOLIPAEMIC, ANTICOAGULANT AND FIBRINOLYTIC ACTION OF CASTANIL IN EXPERIMENTAL ALIMENTARY HYPERLIPAEMIA

The hypolipaeamic action of Castanil, a preparation containing horse-chestnut extract, was tested in 35 rabbits. We observed that the peroral administration of Castanil moderated hyperlipaemia and hypercholesterolaemia, produced by the

chronic ingestion of lipids. In acute hyperlipaemia produced by large amounts of butter, sunflower-oil and cholesterol, Castaniil prevented the development of hyperlipaemia, as well as the decrease of serum acid mucopolysaccharides (heparine) and plasmin, while the increase of the plasmin inhibitor produced by the experimental acute hyperlipaemia was completely abolished.

Disciplina de histologie (cond.: conf. dr. Gh. Roşca, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tirgu-Mureş

## MODIFICĂRI CROMOZOMIALE PUSE ÎN EVIDENŢĂ LA PRODUCŢIA DE CONCEPŢIE EXPULZĂŢI ÎNAINTE DE TERMEN

Gh. Roşca, Stela Roşca

Studierea sarcinii patologice creează adesea dificultăţi la determinarea exactă a cauzei maladiei ovulare sau a întreruperii sarcinii.

La o sarcină patologică care se termină cu avort sau cu moartea fătului, este dificil să stabileşti o cauză precisă. De multe ori diagnosticul stării patologice enunţat sub forma: hemoragie cerebrală, prematuritate, malformaţie, anoxie ş. a., ascunde cauze suprapuse şi nu reale, ele reflectând doar circumstanţele decesului şi nu adevărata cauză.

Pe baza estimărilor statistice (9, 16, 17, 19, 20) se apreciază că: din ovulele fecundate 30% sînt eliminate ca avort „neevidenţiabil” (9), iar dintre embrioni 23,7%—50% (Bierman şi colab. 1965; Boué şi Boué 1970) sînt expulzaţi prin forma avorturilor „detectabile”, survenite cel mai frecvent (80%) în primele săptămîni de sarcină (17, 18).

Datele din literatura de specialitate, privind etiologia avorturilor şi a naşterilor premature sînt încă destul de neconcludente şi ca atare controversate de specialiştii. Fără a subestima grupa factorilor etiologici „negenetici” (mediul intern sau extern), studiile citogenetice „clasice” şi „moderne” (bandarea cromozomilor, examenul în fluorescenţă) făcute pînă acum, atestă incontestabil şi rolul factorilor genetici (anomalii genomice, cromozomiale, genice) în aceste eşecuri absolute ale reproducerii umane (1—3, 6—10, 14—17, 20, 23).

Deoarece 95% (Rusthon 1968) dintre produşii de concepţie citogenetic anormali sînt eliminaţi sub forma avorturilor spontane (17) se pare că acest „accident” constituie un mijloc de „selecţie naturală”, o debarasare naturală de un fruct nereuşit. Unii cercetători şi-au pus întrebarea, cît trebuie insistat cu terapia avortului spontan, în timp ce alţii consideră această precauţiune mult prea exagerată.

Rezultatele cercetărilor cariologice efectuate pînă în prezent confirmă într-un procent variat, ponderea aberaţiilor cromozomiale în producerea unor avorturi spontane: Carro 22—36%; Stenchever 8%; O.M.S. 19,4%; Schuler 32%; Szulman 64%; Thiede şi Metcalfe 88% (9, 15, 17, 20). Diferenţele de frecvenţă sînt determinate de diversitatea parametrilor luaţi sau neluaţi în considerare în interpretarea rezultatelor obţinute, selecţionarea avorturilor (spontane, provocate), vîrsta embrionilor, mate-

rialul și tehnica de prelucrare etc. Incertitudinea și controversele ce însoțesc aceste rezultate impun și în continuare prioritatea acestor cercetări, ele avind o deosebită importanță pentru patologia și practica medicală.

Ne-am propus să urmărim existența anomaliilor cromozomiale la producția de concepție avortați spontan sau născuți prematur, pentru ca ulterior să găsim date și mijloace orientative necesare unei profilaxii adecvate.

### Material și metodă

În lucrarea noastră în colaborare cu Clinica de obstetrică și ginecologie dis Cluj-Napoca (1969—1972) am studiat cariologic 3 feți născuți prematur, în lunile VI—VIII. Mamele copiilor au fost în evidența clinicii deoarece sarcina evoluase cu momente acute de iminență de avort, fapt pentru care au și beneficiat de diverse tratamente. Am mai studiat și 12 embrioni avortați spontan între lunile III—IV.

Examenul cariologic s-a efectuat pe celulele sanguine (limfocite) din singele periferic, cultivat după metoda descrisă de Moorhead și colab. Ca mediu de cultură am utilizat mediul Hanks sau Difco 199 TC, la care am adăugat sau nu, ser de vițel 5%. La embrionii avortați am utilizat fibroblaști obținuți prin cultivarea țesutului embrionar, după tehnica descrisă de Nachtigal și Sahnazarov (6, 7, 14, 17, 18, 20, 22), precum și țesut hematogen din măduva oaselor după tehnica descrisă de Tjio și Whang.

### Rezultate și discuții

Metafazele și cariogramele obținute de noi au reliefat în cele 3 cazuri cu prematuri următoarele aspecte:

**Cazul I.** Femeie de 30 de ani (L. T.) terțipară, naște un copil de sex feminin de 1500 g. Cursul sarcinii a evoluat cu repetate simptome de iminență de avort și disgravidie. Cu tot tratamentul administrat, nu a putut fi evitată nașterea înainte de termen (luna VI—VII).

Analizele metafazelor pe microfotografii evidențiază următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	—	2	50	—	—	52
Procentaj	—	3,8%	96,2%	—	—	100%

Datele de mai sus relevă la nou-născut un cariotip numeric normal 46 XX în 96,2% din celulele analizate. Din aceste celule însă numai 23 (46%) sînt normale și din punctul de vedere al structurii cromozomiale, în timp ce 27 (54%) prezintă metafaze cu fragmente cromatidice sau cromozomiale acentrice (46, XX, ace).

**Cazul II.** Femeie în vîrstă de 22 de ani, primipară, naște un copil prematur (luna VIII), de sex masculin (M. N.), cu o greutate de 2250 g. În familie nu sînt semnalate tare organo-psiice.

Examenul cariologic efectuat pe un număr de 34 plăci metafazice, a evidențiat următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	1	2	22	8	1	34
Procentaj	2,9%	5,8%	64,7%	23,7%	2,9%	100%

Datele de mai sus relevă prezența la copilul M.N. a unui mozaicism cromozomial cu 2 tipuri de celule: o linie celulară normală 46 XY și alta cu un cromozom supranumerar în grupa G deci 47, XY, +G. Examenul clinic descrie la nou-născut un fenotip caracteristic sindromului Down: capul mic (pm. c=31 cm) cu diametrul antero-posterior micșorat și occiput plat (brachicefalie), fontanelele foarte larg deschise, fața rotundă, plată, nereliefată, fanta palpebrală oblică în sus și în afară cu hipertelorism, baza nasului lătită, hipotonie musculară.

Nu am găsit cromozomi cu aberații structurale.

**Cazul III.** Sugarul B. C., de sex feminin, născut prematur (luna VIII) cu o greutate de 1950 g. Mama de 24 de ani, primipară, a prezentat în timpul sarcinii (luna IV) rubeolă și gripă. Noul-născut a fost internat de urgență în clinica de pediatrie II din Cluj-Napoca cu diagnosticul: bronhopneumonie, enterocolită acută, distrofie gradul II, și cheilopalatoschi-zis unilateral drept.

Examenul cariologic efectuat de noi consemnează un cariotip normal, alcătuit din 44 de autozomi și 2 gonozomi X, deci 46 XX fără aberații cromozomiale de structură.

Același aspect cu cariotip normal numeric și de structură l-am găsit și la ceilalți prematuri studiați de noi (cazurile IV—VIII).

Cercetările cariologice efectuate la embrionii avortați au evidențiat în două cazuri din cele 12 analizate, anomalii cromozomiale fie de număr, fie de structură.

**Cazul IX.** Femeie în vîrstă de 20 de ani, în luna a VI-a de sarcină, avortează spontan a treia oară, un făt în sacul său amniotic intact. În luna a III-a de sarcină apar hemoragii în mod intermitent, după care se părea că sarcina va evolua normal. Fără cauze aparente însă, avortul se declanșează brusc.

Analizele cariologice efectuate au arătat următoarele aspecte:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	3	—	25	1	—	29
Procentaj	10,3%	—	86,3%	3,4%	—	100%

Din datele de mai sus rezultă că embrionul avortat în marea majoritate a celulelor examinate (86,3%) prezintă un cariotip normal numeric, cu 46 de cromozomi (46, XX). În 10,3% din metafaze lipsesc însă 2 cromozomi din diferite grupe (A, C, D, G, F), iar în 3,4% ale celulelor lipsește un singur cromozom. În 7 metafaze normale numeric (40%) apar cromozomi cu aberații de structură, de tipul deleției în grupa D, cu sau fără translocarea fragmentului pierdut, pe unul din cromozomii acestei grupe (46, XY, del. D<sub>2</sub>; 46, XY, t (D<sub>2</sub>D<sub>2</sub>)).

**Cazul X.** Femeie de 33 de ani, care avortează spontan în luna a V-a de sarcină, după o evoluție cu dizgravidie precoce și cu repetate iminențe de avort (pierderi de sine, deschiderea colului). Fătul expulzat este de sex masculin și este avortat în sacul amniotic intact.

Analizele cariologice efectuate, au evidențiat următorul aspect:

Nr. cromozomial	44	45	46	47	48	Total
Nr. celule exam.	—	—	20	1	—	21
Procentaj	—	—	95,2%	4,8%	—	100%

Din datele de mai sus rezultă că produsul de concepție avortat, prezintă un cariotip normal (95,2%) cu 46 de cromozomi (46, XY). Din aceste celule însă, 35% conțin cromozomi cu aberații de structură, sub forma delețiilor terminale ale brațelor lungi ale unor cromozomi metacentrici mari din grupa A (del. A qter.) sau submetacentrici mari din grupa B (del. B qter.).

Dacă comparăm rezultatele obținute de noi, cu datele găsite în literatura de specialitate conspectată, rezultatele noastre confirmă în parte, concluziile altor autori. *Maximilian C.* și *B. Ionescu, D. Schuler, M. Geormăneanu* conchid pe baza datelor proprii sau culese din literatură, că în avorturi predomină trisomiile autozomale (D, E, G) și mai ales aberațiile de număr ale cromozomului X, în timp ce anomaliile cromozomiale de structură sînt mai puțin frecvente (6%) (4, 9, 17, 20). Noi am găsit trisomia G sub forma unui mozaicism 46, XY 47, XY,+G (cazul II) și monosomie simplă sau dublă, tot sub formă de mozaicism: 46, XX/44, XX, —A, —C (sau —C, —D; —D, —E; —E, —F) (cazul IX). Mai frecvent decît în alte statistici (9, 17, 20) am observat aberații cromozomiale (autozomale) de structură de tipul deleției, translocației și a fragmentelor acentrice. Am identificat în 2 cazuri de embrioni avortați spontan deleții: în grupa D (del. Dq) (cazul IX), dar tot sub formă de mozaicism (46, XX/46, XX del. Dqter.) și în grupa cromozomilor mari A sau B (cazul B). Delețiile interesau întotdeauna brațele lungi (Dq; Aq; Bq). Într-un singur caz (cazul I) am găsit fragmente acentrice (46, XX ace.) tip de aberație la embrionii avortați necitată încă în literatura de specialitate.

În concluzie examinările cariologice efectuate de noi la produșii de concepție expulzați înainte de termen, atestă la o parte din ei fie anomalii cromozomiale de număr (trisomie G), fie aberații cromozomiale de structură sub forma deleției, translocației și a fragmentelor acentrice.

*Sosit la redacție: 14 noiembrie 1977.*

### Bibliografie

1. *Alessandrescu D.*: Biologia reproducției umane, Ed. medicală, București, 1976; 2. *Becker P. E.*: Humangenetik. Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1968; 3. *Czeizel E., Gorács G., Radó T., Ruzicska P.*: Magyar Nőorv. Lapja (1971), 34, 69; 4. *Cohen I.*: La rev. du praticien (1970), XX, 26; 5. *Coja N. Vasiliu V., Pascu F., Teodoru N., Marin F.*: Stud. Cercet. Embriol. Citol. Seria Embriologie (1964), 2, 111; 6. *Fuchs F.*: Symposium on intrauterin diagnosis. oct. 1970, 18; 7. *Ferguson-Smith M. A.*: Sess. IV The cytogenetics of foetal maldevelopment. 1964 sept., 90; 8. *Fitzgerald P. H., Pickering A. P., Ferguson D. N., Hamer J. W.*: Asut. N. Z. J. Med. (1973), 3, 573; 9. *Geormăneanu M.*: Patologia prenatală. Ed. medicală, București, 1972; 10. *Gripenberg Ulla, Forbers G.*: J. of. Med. Genetics (1974), 11, 2, 171; 11. *Jacobsen P., Dupont A., Mikkelsen M.*: The Lancet (1963), 14, 584; 12. *Ikeuchi T., Fujimoto S., Makino S.*: Proc. Japan. Acad. (1968), 44, 711; 13. *Ikeuchi T., Schimba H.*: J. of the Facult. of Sci. Hokkaido. Univ. Sr. Zool. vol. 16, 3, 542; 14. *Lieberman E. J.*: Symp. on intrauterin

diagnosis. Oct. 1970, 29; 15. *Motulsky A. G., Frasser G. R., Felsenstein J.*: Symp. on intrauterin diagnosis. Oct. 1970, 22; 16. *Maximilian C., Duca D., Marinescu*: Sfaturi genetice, Ed. Scrisul Românesc. București, 1977; 17. *Maximilian C., Ionescu B.*: Citogenetică medicală umană. Ed. Academiei R.S.R., București, 1978; 18. *Makino S., Sasaki M., Mihuchi Y., Mitzutani M., Nagahato M., Nagagome Y., Yoshikawa K.*: Proc. Zool. Soc. (1963), 1, 1; 19. *Raicu P., Nachtigal I.*: Citogenetică, Ed. Acad. R.S.R., București, 1969; 20. *Schuler D.*: A human chromosoma aberációk. Akad. Kiadó, Budapest, 1977; 21. *Sumitt L. L.*: Southern Med. J. (1970), 63, 628; 22. \*\*\* Bull. Org. Mond. Santé. (1966), 34, 765; 23. *Teodorescu M., Georgescu L., Tudose N.*: Patologia placentei, Ed. Facla, Timișoara, 1977; 24. *Twisselmann Fr., Leguebe A., Gussenhoven E. D.*: Inst. Royal des Sci. Natur. de Belgique, Bull. (1963), XXXVIII, 1.

Clinica medicală nr. 2 (cond.: prof. dr. A. Horváth, doctor-docent)  
din Tîrgu-Mureș

## REZULTATELE UNUI STUDIU PILOT PENTRU DEPISTAREA FACTORILOR DE RISC AI ATEROSCEROZEI ÎN CADRUL UNUI COLECTIV DE MUNCĂ OMOGEN

Șt. *Monoki, P. Kovalszki, Diana Pop Petre, M. Kerekes, T. Feszt,*  
*M. Macavei*

Caracterul „pilot” al studiului este reprezentat de dezideratele sale: verificarea metodologiei concepute de noi, obținerea datelor orientative privind incidența factorilor cercetați și evaluarea consecințelor practice care decurg din studiu.

### Material și metodă

Lotul studiat este un colectiv de muncă omogen alcătuit din 341 muncitori din industria construcțiilor (reprezentînd 88,8 0/0 din totalul muncitorilor (384), prestînd în marea majoritate (83,5 0/0) o muncă predominant intelectuală, cu vîrsta medie de 36,8 ani, format din 166 bărbați (48,6 0/0) și 175 femei (51,4 0/0).

Studiul s-a efectuat la locul de muncă al colectivului, cu caracter de „screening” constînd din 3 părți:

— chestionar cu privire la datele personale, condițiile de muncă, antecedentele eredocolaterale aterosclerotice, fumatul, consumul de grăsimi animale, greutatea corporală și înălțimea;

— examenul obiectiv: înregistrarea tensiunii arteriale și a pulsului de două ori, înainte și după chestionare;

— examenul biochimic: recoltarea unei cantități de 0,02 ml sînge din pulpa degetului pentru determinarea lipemiei din sîngele capilar (metoda Kerekes—Feszt) (1).

Datele obținute au fost înregistrate pe o fișă tip elaborată de noi, care a asigurat prelucrarea statistică mai ușoară.

Examinările le-am efectuat în orele de dimineață (între 7 și 10) pentru evitarea hiperlipemiei postprandiale, timpul necesar pentru examinarea unei persoane oscilând între 5 și 10 minute.

### Rezultate

Materialul a fost analizat privind trei factori de risc obiectivi: hipertensiunea arterială, hiperlipemia și sindromul hiperkinetic, dintre care primii doi sînt unanim acceptați ca factori de risc majori ai aterogenezei (2), iar al treilea, sindromul hiperkinetic (reprezentat în studiu de tahicardia de bază) este considerat de noi de asemenea un factor de risc (direct sau indirect) al acesteia (3).

Prezența acestor factori este înregistrată la 78 cazuri (22,9%), după cum urmează (fig. nr. 1):

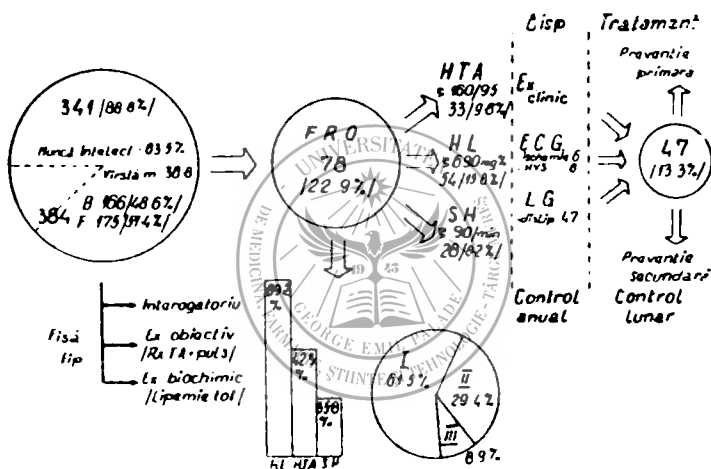


Fig. nr. 1

- hipertensiunea arterială, cu tensiune arterială de două ori de / peste 160.95 mmHg în 33 cazuri (9,6%);
- hiperlipemia (prin micrometoda Kerekes—Feszt) de / peste 700 mg<sup>0</sup> în 28 cazuri (15,8%);
- sindromul hiperkinetic, cu frecvența cardiacă de două ori de / peste 90 / min. în 28 cazuri (8,2%).

În cele 78 cazuri, care prezentau cei trei factori de risc ai aterosclerozei, factorul dominant a fost hiperlipemia (69,2%), urmată de hipertensiunea arterială (42,3%) și de sindromul hiperkinetic (35,8%). Am evidențiat doar un singur factor de risc în 48 (61,5%), doi factori în 23 (29,4%) și toți trei factorii de risc în 7 cazuri (8,9%).

În a doua etapă a studiului am dispensarizat cele 78 cazuri cu factori

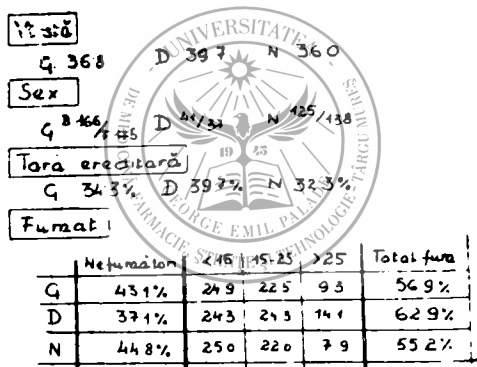


de risc, la nivelul Cabinetului de prevenire a aterosclerozei (Cabinet PA) al Clinicii medicale nr. 2, efectuînd un examen clinic complet, înregistrarea electrocardiograamei și determinarea lipidograamei (colesterol, trigliceride, electroforeza lipoproteinelor) à jeun.

Menționăm decelarea cu ocazia celui de-al doilea control a crizelor de angină pectorală în 3, anomalii ale electrocardiograamei în 13 cazuri, mai ales sub forma unor modificări de tip ischemic (6 cazuri) sau de hipertrofie ventriculară stîngă (6 cazuri) și dislipidemii de variate tipuri în 47 cazuri.

A treia etapă a studiului este reprezentată de instituirea tratamentului în 47 cazuri (13,3%) din cele 78, la care s-a impus necesitatea profilaxiei primare (combaterea hipertensiunii arteriale, dislipidemiei și sau a sindromului hiperkinetic), sau secundare (cu manifestări clinice aterosclerotice) a aterosclerozei pe cale medicamentoasă. Controlul bolnavilor tratați medicamentos se efectuează la intervale de 3—4 săptămîni, restul dispensarizaților — cu indicații privind doar modul de viață — urmînd să fie reinvestigați anual, clinic, electrocardiografic și lipidologic.

Am considerat importantă confruntarea lotului indivizilor dispensarizați cu a celor nedispensarizați din punctul de vedere al altor factori de risc ai aterogenezei, accesibili în cadrul screeningului (fig. nr. 2).



Supraponderalitate

	Sub	Normal	Supra
G	269	583	146.6%
D	115	602	282%
N	315	577	106%

G = global  
D = dispensarizat.  
N = nedispensarizat.

Fig. nr. 2

Privind vârsta nu am constatat diferențe evidente față de vârsta globală a lotului studiat, iar în privința sexului există o dominanță ușoară a bărbaților la dispensarizați, deși global este ușor dominant sexul feminin. Pentru a crește exactitatea datelor privind țara ereditară aterosclerotică am studiat doar moartea subită, infarctul miocardic, accidentele vasculare cerebrale și diabetul zaharat, incidența datelor pozitive fiind surprinzător de înaltă, fără să existe diferențe semnificative între dispensarizați și nedispensarizați. Privind fumatul am constatat o ușoară dominanță a fumătorilor în grupul dispensarizaților, dar diferențele au fost semnificative (de două ori mai frecvent) privind incidența fumatului excesiv (peste 25 țigarete/zi). Diferențele cele mai evidente le-am observat în privința supraponderabilității (de + 10 % peste greutatea ideală), incidența căreia a fost de două ori mai mare la dispensarizați în comparație cu incidența ei globală și aproape de trei ori mai mare decât la cei nedispensarizați.

În cazul acceptării concepției prevenirii multifactoriale a aterosclerozei, noi fiind adepți ai acestei concepții, datele de mai sus ne indică necesitatea combaterii la individul dat și a acestor factori: fumatul (în-deosebi a celui excesiv) și supraponderabilitatea, mai ales în rindul indivizilor cu un risc sporit al aterosclerozei.

### Concluzii

Dintr-un număr total de 341 muncitori, formînd un colectiv omogen am depistat și dispensarizat 78 cazuri (22,9 %) cu factori obiectivi de risc ai aterogenezei, dintre care la 47 (13,8 %) am instituit un tratament, ultimul avînd drept scop combaterea dislipidemieii, hipertensiunii arteriale și a sindromului hiperkinetic, luînd în considerare în prevenirea multifactorială și a celorlalți factori de risc cu pondere mai mare: supraponderabilitatea și fumatul excesiv. Rezultatele obținute prin studiul pilot ne permit extinderea studiului pe colective mai mari.

Sosit la redacție: 29 aprilie 1978.

### Bibliografie

1. Kerekes M., Feszt T.: Revista medicală (1978), 24, 2, 141; 2. Mincu I., Hâncu N.: Dislipidemiile, lipidologie clinică. Ed. medicală, București, 1976; 3. Pop Petre Diana, Fórika Gy., Fodor F., Ursace Lygia, Georgescu Rodica, Horga M., Monoki Șt.: Revista medicală (1977), 23, 2, 181.

Șt. Monoki, P. Kovalszki, Diana Pop Petre, M. Kerekes, T. Feszt, M. Macavei

### RESULTS OF A PILOT STUDY IN REVEALING THE RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS IN A HOMOGENOUS WORKING TEAM

The authors have studied a homogenous group of workers made up of 341 members, mainly with intellectual activity, having an average age of 36.8 years. They revealed and sent to health centres 78 cases (22.9 %) with objective risk factors of atherogenesis, 47 (13.8 %) of which underwent a treatment with a view to combat dyslipidaemia, arterial hypertension and hyperkinetic syndrome. Within the multifactorial atherosclerosis they also took into account the other risk factors prevailing in the material studied: overweight and excessive smoking.

## APRECIEREA STABILITĂȚII RITMULUI SINUZAL DUPĂ DEFIBRILAȚIE

S. Cotoi, C. Georgescu, I. Kifor, Paraschiva Lázár

Fibrilația atrială (FA) este o aritmie frecvent întâlnită în practica medicală, ea produce importante modificări hemodinamice și favorizează complicații embolice (1).

Problema actuală nu mai este restabilirea ritmului sinuzal, care se poate realiza eficient prin aplicarea de șoc electric extern sau defibrilare chimică cu chinidină, ci în primul rând menținerea lui pe o perioadă de timp cât mai lungă.

O serie de cercetări statistice încearcă să găsească o explicație a frecvențelor recăderi în FA, corelând aspectele clinice, hemodinamice și radiologice (3, 8).

Stabilitatea ritmului sinuzal după defibrilare a constituit o preocupare a noastră în ultimii ani, iar abordarea acestei probleme s-a făcut prin studiul proprietăților electrofiziologice ale miocardului atrial în fibrilație și în ritm sinuzal, utilizând tehnica potențialului de acțiune monofazic (PAM) al atriului drept (3, 4, 5).

### Material și metodă

Tehnica folosită a fost descrisă în lucrări anterioare și constă în recoltarea PAM cu ajutorul unei sonde electrod bipolare cu sucțiune introdusă în atriul drept percutan, prin cateterism flotant (2, 3, 6).

Metoda de lucru a fost următoarea: 1. recoltarea PAM în cursul FA înainte de aplicarea șocului electric extern și analiza matematică a populației de unde, luând ca parametru durata acestuia; 2. recoltarea PAM imediat ce s-a obținut ritmul sinuzal după defibrilarea electrică externă, analizând de asemenea durata lui; 3. urmărirea cazurilor după conversie la ritm sinuzal, pentru a stabili momentul recăderii în FA.

### Rezultate și discuții

În prima parte a studiului efectuat în cursul fibrilației atriale, am urmărit două loturi de bolnavi grupați în funcție de caracteristicile electrofiziologice și clinice, astfel: a) un număr de 7 bolnavi cu cord mic și fără semne de insuficiență cardiacă, cu o dispersie restrânsă a duratei undelor de fibrilație, cu maximum de frecvență la 120 msec, au constituit grupul A; b) alți 9 bolnavi cu cord mare și semne de insuficiență cardiacă, cu o largă dispersie a duratei undelor de fibrilație, având maximum de frecvență la 140 msec, au constituit grupul B.

Distribuția procentuală a celor două populații de unde fibrilatorii este redată în fig. nr. 1.

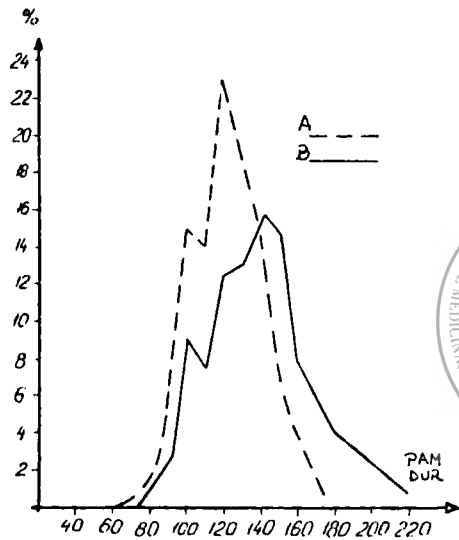


Fig. nr. 1

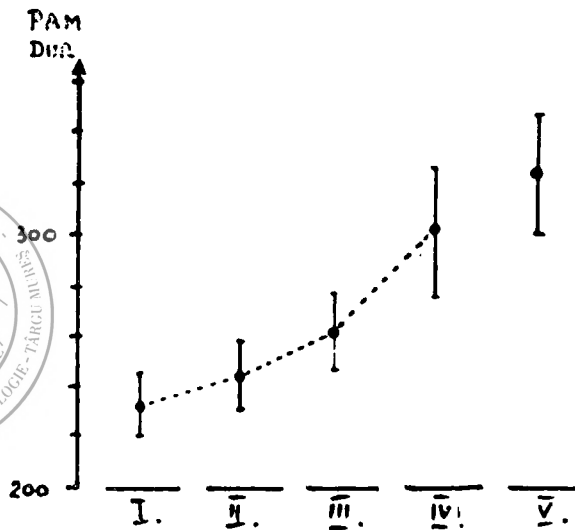


Fig. nr. 2

Toți bolnavii din grupul A au rămas în ritm sinuzal pe durata perioadei de urmărire de un an, în timp ce toți cei 9 bolnavi din grupul B au recăzut în FA după un an, 7 din ei în primele 6 luni.

În a doua parte a studiului efectuat, am observat 45 de pacienți în ritm sinuzal imediat după defibrilarea electrică, urmărind recăderile la FA în primele 6 luni, în corelație cu durata PAM.

Astfel, în prima săptămână au recăzut 9 cazuri cu o durată medie a PAM de 220 msec, între prima săptămână și trei luni au recăzut 14, cu durata medie a PAM de 240 msec, între 3 și 6 luni au fost 12 recăderi cu o durată medie a PAM de 260 msec, iar 10 pacienți au rămas în ritm sinuzal după 6 luni avînd o durată medie a PAM de 310 msec.

Pentru comparație, am înregistrat PAM la 20 de pacienți cu FA paroxistică imediat la trecerea spontană în ritm sinuzal, găsind o durată medie de 320 msec.

În graficul nr. 2 sînt date valorile medii ale duratei PAM la cele patru grupe urmărite prospectiv, I, II, III și IV, iar în grupa V sînt trecute valorile medii ale formelor paroxistice (fig. nr. 2).

Pe baza datelor expuse se poate susține că în cursul FA există o configurație particulară a repartizării procentuale a populațiilor de unde privind parametrul durată, care conferă o mare probabilitate de stabilitate a ritmului sinuzal după defibrilare, așa cum este grupul A din studiul nostru.

Durata PAM corelîndu-se bine cu refractoritatea miocardului, parametru important în explicarea genezei aritmiilor, putem considera că după obținerea ritmului sinuzal șansa de menținere a lui este direct proporțională cu durata PAM, așa cum se vede în graficul nr. 2 (2, 4, 7).

Considerăm că studiul PAM atrial la bolnavii cu FA, atît în timpul aritmiei cît și după conversie la ritm sinuzal, poate aprecia stabilitatea ritmului sinuzal, deschizînd astfel căi de rezolvare terapeutică și de prevenire pe bază științifică a recăderilor.

Acest studiu permite o verificare a criteriilor clinico-statistice pe baza aspectelor electrofiziologice ale miocardului atrial, aceasta pentru a putea aprecia stabilitatea ritmului sinuzal pe criterii mai simple, cu o mai largă aplicabilitate în practică.

*Sosit la redacție: 29 mai 1978.*

### Bibliografie

1. Aberg H., Furberg B., Nordgren L.: Upsala J. Med. Sci. (1973), 78, 1, 41;
2. Cotoi S., Constantinescu L., Gavrilesco S.: Experientia (1972), 28, 797;
3. Cotoi S., Gavrilesco S., Pop T., Vicas E.: Europ. J. Clin. Invest. (1972), 2, 472;
4. Cotoi S., Repolszki M., Georgescu C., Bratu A., Ilca M.: Giorn. It. Cardiol. (1977), 7, 1, 62;
5. Cotoi S., Georgescu C., Kifor I.: Analysis of human fibrillatory waves using monophasic action potential technique. Amer Heart J. (sub tipar);
6. Drăgulescu S., Cotoi S.: Giorn. It. Cardiol. (1975), 5, 599;
7. Hoffman B. F., Rosen K. R., Wita L.: Amer. Heart J. (1975), 89, 1, 115;
8. Olsson B., Cotoi S., Varnauskas E.: Acta Med. Scand. (1971), 190, 381.

## ESTIMATION OF SINUS RHYTHM STABILITY AFTER ELECTRICAL DEFIBRILLATION

Using the right atrial monophasic action potential technique, 16 patients in atrial fibrillation before and 45 patients in sinus rhythm immediately after DC check were studied and then followed up in order to detect the very moment of the relapse in fibrillation. Between the monophasic action potential shape in fibrillation or in sinus rhythm and the sinus rhythm stability there is an evident relation of practical value.

---

Centrul de cercetări medicale (cond.: prof. dr. Z. Barbu, doctor-docent, membru corespondent al Academiei de științe medicale) din Tîrgu-Mureș

## DETERMINAREA LIPIDELOR TOTALE DIN SÎNGE CAPILAR PENTRU DEPISTAREA ÎN MASĂ A HIPERLIPEMIILOR

M. Kerekes, T. Feszt

Problema cheie a luptei împotriva aterosclerozei o constituie depistarea activă a persoanelor cu potențial aterogen și a celor cu ateroscleroză în stadiul incipient, fazele cele mai propice aplicării măsurilor de profilaxie. Astfel, detectarea cât mai timpurie a persoanelor expuse factorilor de risc prezintă o problemă deosebit de importantă în prevenirea bolii (5).

Majoritatea factorilor de risc ca tabagismul, hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat pot fi stabiliți prin anchetă sau examinări simple. În schimb, hiperlipemiile, factori de risc deosebit de importanți, nu pot fi decelate decât prin analize de laborator.

Cei mai mulți autori consideră că, pentru detectarea stărilor de hiperlipemie, este suficientă stabilirea colesterolemiei, a lipidelor totale și a trigliceridemie (5, 6). Or, în prezent, toate metodele utilizate în scopul determinării acestor parametri necesită ser, obținut din sângele recoltat prin puncție venoasă. Aceasta constituie o dificultate în efectuarea unor acțiuni de depistare în masă a hiperlipemiilor.

Ținând seama de faptul că lipemia constituie în sine un valoros indiciu orientativ în detectarea stărilor de dislipidemie (4), ne-am propus elaborarea unui test pentru determinarea lipemiei, care evită venopuncția, intervenție ce reprezintă un stress psihic pentru mulți pacienți, eliminând astfel și incomodarea activității obișnuite a persoanelor supuse examinării. Am urmărit, în speță, punerea la punct a unei metode, care permite determinarea lipemiei din sânge capilar, recoltat din pulpa degetului, în vederea folosirii ei pentru screening în masă.

### *Elaborarea și fundamentarea metodei*

Pentru orientare, am determinat lipidele totale cu metoda Kerekes—Ardeleanu (2), din sânge capilar, recoltat din pulpa degetului la 70

de persoane, dintre care 50 practic sănătoase, iar 20 cu hiperlipemie. Paralel, am efectuat determinarea lipemiei și din ser. Am observat că, în caz de valori normale ale lipemiei, din singele integral se obțin valori ceva mai crescute decât cele din ser, iar în caz de hiperlipemie, valorile găsite în singele integral sînt mai scăzute, față de cele determinate din ser. Acest lucru se explică prin repartizarea lipidelor din singele integral în două compartimente, în eritrocite, respectiv în plasmă, iar creșterea lipidelor are loc numai în plasmă. Conform datelor din literatură (3, 8, 9) și a determinărilor efectuate de noi, cantitatea lipidelor eritrocitare este practic constantă, chiar și în stări de hiperlipemie severă. Există date, conform cărora poate să intervină, în cazuri patologice, o modificare calitativă în compoziția lipidelor eritrocitare (1, 7, 8).

În consecință, cunoscînd cantitatea lipidelor eritrocitare, se creează posibilitatea calculării lipidelor serice din valoarea lipidelor obținute din singele integral, ținînd seama bineînțeles de proporția hematocritului. Acceptînd ca valoare medie a hematocritului 45%, calculele se prezintă astfel:

$$LSI = 0,55.LS + 0,45.LE \quad 1.$$

în care LSI = lipidele din singele integral, LS = lipidele din ser și LE = lipidele eritrocitare. 0,55 și 0,45 reprezintă proporția volumului plasmei, respectiv a hematiilor. Exprimînd din ecuația 1 valoarea lipidelor serice, obținem

$$LS = 1,82.LSI - 0,82.LE \quad 2.$$

Formula este general valabilă, indiferent de tehnica aplicată pentru determinarea lipidelor.

Avînd în vedere că în literatura de specialitate se indică valori destul de diferite pentru cantitatea lipidelor eritrocitare (3, 8) am determinat lipidele totale din eritrocite, la oameni sănătoși și hiperlipemici. Cu metoda folosită de noi, la 50 de persoane sănătoase, media valorilor a fost de  $770 \pm 18,5$  mg %, iar la 20 de persoane cu hiperlipemie pronunțată, de  $785 \pm 21,5$  mg %. Cunoașterea cantității lipidelor eritrocitare permite calcularea lipidelor totale din ser, pe baza ecuației 2. Adaptînd această ecuație la metoda folosită de noi, se ajunge la următoarea formulă simplă:

$$\text{Lipide totale din ser } mg \% = 2600.Ext_{SI} - 640 \quad 3.$$

în care  $Ext_{SI}$  înseamnă extincția probei efectuate cu singele integral. Pentru demonstrarea valabilității formulei, cităm două cazuri, unul cu lipemie normală, iar celălalt cu hiperlipemie (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1  
Determinarea comparativă a lipemiei, din singele integral (capilar) și din ser

Caz	Lipide totale din singele capilar, determinate direct mg %	Lipide totale din ser, mg %	
		Determinate din singele capilar și calculate cu formula	Găsite prin determinare directă din ser
Normal	732	707	698
Hiperlipemic	1106	1400	1378

Se observă că, valorile calculate pe baza rezultatelor obținute din singele integral, coincid foarte bine cu cele obținute direct din ser.

Am efectuat determinarea lipidelor totale la peste 500 de persoane. La 50 de cazuri, am efectuat determinarea lipemiei și direct din ser, gă-sind o bună corelație cu valorile calculate cu ajutorul formulei.

Metoda s-a dovedit a fi simplă, rapidă și reproductibilă, convenabilă pentru efectuarea unor determinări în serul mari atit în munca de rutină în laboratorul clinic, cit și în cadrul unor acțiuni de screening de am-ploare. Ea oferă posibilitatea decelării sindromului umoral, în faza pre-clinică sau incipientă a aterosclerozei. Firește, în asemenea acțiuni de triere, la persoanele la care s-a depistat o valoare patologică a lipemiei, urmează să se determine diferitele fracțiuni lipidice din ser, respectiv să se efectueze examinările clinice de rigoare.

#### *Metoda propusă\**

Se măsoară într-o eprubetă de 10 × 100 mm 0,18 ml apă distilată.

Cu o pipetă de hemoglobină, se recoltează din pulpa degetului bine degresat cu eter sau alcool, à jeune sau la cel mult o oră după micul de-jun 0,02 ml (20 μl) singe, care apoi se spală în apa din eprubetă, agitind bine (se produce hemoliza și diluția singelui de zece ori).

Din 0,1 ml singe diluat și hemolizat, se efectuează determinarea lipi-delor, cu metoda Kerekes—Ardeleanu (2). Din extincția probei, se calcu-lează valoarea lipidelor totale serice cu ajutorul formulei:

$$\text{Lipide totale din ser } \text{mg}^{\%} = 2600 \cdot \text{Ext}_{51} - 640$$

Sosit la redacție: 17 noiembrie 1977.

#### *Bibliografie*

1. Kahán A., Kahánné László I.: Kísérletes Orvud. (1967), 16, 342;
2. Kerekes M., Ardeleanu M.: Revista medicală (1977), 23, 65; 3. Long C., King E. J., Sperry W. M.: Biochemists' Handbook. F. N. Spoon & Ltd., London, 1961; 4. Moga A., Hărăguș Șt., Orha I., Suciu I., Butnariu M., Căpîlna S., Opincaru A.: Probleme de cardiologie, Ed. Acad. R.P.R. (1959), IV, 21; 5. Moga A., Orha I., Stăncioiu, N.: Cardiopatiile cronice majore, Ed. Acad. R.S.R. București, 1974; 6. Schettler F. G., Boyd G. S.: Athero-sclerosis. Elsevier, Amsterdam—London, 1969; 7. Shacklady M., Djard-jours E. M., Lloyd J.: Lancet (1968), II, 151; 8. Vilcu A.: Eritrocitul. Ed. medicală, București, 1977; 9. Westerman M. P., Pierce L. E., Jensen W. H.: J. Lab. Clin. Med. (1963), 62, 394;

M. Kerekes, T. Feszt

#### **DETERMINATION OF LIPAEMIA IN CAPILLARY BLOOD FOR MASS DETECTION OF HYPERLIPAEMIA CASES**

Revealing the existence of hyperlipaemia in the human serum constitutes a basic laboratory test in detecting people having a tendency to devolep atheroscle-rosis. The determination of total lipids in integral capillary blood by sulphophos-phovanillic method and the use of the equation described make it possible to cal-culate the level of total lipids in the serum. The method is simple, quick and repro-ducible in mass determinations.

\* Ținem să mulțumim asistentelor Barbara Csiky și Elza Tatár pentru con-tribuția lor prețioasă la elaborarea metodei.



## EFECTELE VASCULARE LOCALE, GENITALE, OBTINUTE PRIN BALNEOFIZIOTERAPIE

S. P. Olariu, E. Tereanu, G. Vasilescu, I. Mocanu

Una din multiplele cauze ale sterilității feminine este hipotrofia organelor genitale. Menționată de clasici sub numele de „hipoplazia genitalis“, tulburarea trofică a tractului genital constituie un important capitol nosologic în patologia femeii. Mulți autori o consideră și azi ca un sindrom primar, expresie a unei insuficiențe trofice ovariene, sau ca o fetopatie care blochează începînd din luna a VII-a de viață intrauterină, dezvoltarea corespunzătoare a tractului genital și a gonadelor (1).

Experiența clinică din ultima vreme dar mai ales experiența dobîndită după avorturile autorizate (2, 3) ne-au convins că o serie de intervenții agresive (abraziuni brutale), o serie de infecții (în spetă metritele difuze post-abortum) precum și medicațiile hormonale greșit instituite (gestagenii în doze mari la tinere) conduc la stări caracterizate prin *tulburări trofice secundare*, cu o pondere considerabilă în etiologia sterilității.

Studii mai recente, bazate pe analize histochemice ale structurilor mulleriene (4) sau ale gonadelor hipoplazice (5) au demonstrat preponderența conjunctivului față de elementele funcționale active precum și o diminuare marcată a schemelor vasculo-capilare normale în aceste cazuri. Însăși contradicția observată clinic în cazul sinechiilor discrete post-abrazive de tip Asherman (6, 7) între întinderea leziunilor și frecvența sau gravitatea amenoreei se explică prin tulburările trofice vasculare nu numai la nivelul cavității uterului ci și la nivelul peretelui miometrial.

În realitate, așa cum s-a mai semnalat (8) hipotrofia genitală secundară poate avea o dublă cauzalitate: fie un teren hipofuncțional primar, care reacționează paradoxal la orice factori agresivi locali (cazul sterilităților instalate la tinerele femei după o biopsie de endometru), fie o consecință a hipotrofiei ovariene secundare (cazul hipoovariei postinflamatorii). Oricare ar fi cauzele acestor stări, modalitățile de tratament sînt în general identice: toți ginecologii sînt tentați să administreze hormonul trofic sexual: estrogenul, restabilind astfel în mod unilateral deficiența volumetrică a uterului și ameliorînd mai mult sau mai puțin mulțumitor cantitatea de sînge pierdută clinic.

În contextul sterilității însă, problema terapeutică a hipotrofiilor genitale se complică, avînd în vedere dubla finalitate: restabilirea recipientelor sexuale dar și a unor funcții ciclice bifazice ovariene. Pe de altă parte, tratamentele prelungite cu estrogeni au riscul lor binecunoscut.

În spiritul acestor idei, noi am abordat problema leziunilor hipotrofice primare sau secundare asociate cu sterilitate, interesați de a găsi o cale cît mai acceptabilă scopului principal: restabilirea funcției de procreare.

Știind că la originea tulburărilor de dezvoltare genitală, în afara unei producții estrogenice insuficiente se instalează și un deficit vascular local și că estrogenii (9) sau progesteronul (10) influențează substanțial aportul circulator local condiționându-se reciproc, *am încercat să ameliorăm circulația locală utero-ovariană prin metode balneofizicale diminuând în acest fel dozele de estrogen folosite în mod clasic.*

### Material și metodă

În lucrarea de față am folosit metoda aplicării intrauterine de estradiol-benzoat sau de estriol (soluție apoasă: STIPTANON) bazați pe o serie de experiențe anterioare, efectuate in vitro (11) care ne-au încurajat în aprecierea eficienței aplicărilor locale de estrogeni.

Imediat după 5—6 ședințe, am recomandat fie ultrasonoterapie pe regiunea suprapubiană, fie o cură cu nămol și irigații vaginale în stațiunea Sovata. Tratamentele au prevăzut repetări la 3—4 luni a acestei terapii.

*Din lotul bolnavelor studiate s-au ales două categorii de paciente:*

— 99 femei cu diferite grade de hipotrofie uterină (hipoplazii) din care 8 cazuri asociate cu amenoree și 10 cazuri cu oligoramenoree.

— 24 femei prezentînd amenoree primară sau secundară de origine ovariană și/sau uterină.

— 2 femei cu cicluri oligoramenoreice și utere malformate.

Acestui prim lot i-am asociat un al doilea grup de bolnave format din:

— 36 cazuri cu oligoramenoree, utere normale și cicluri bifazice dar cu vădite semne de insuficiență progesteronică (corp galben scurt, hipoluteism, insuficiențe estroprogesteronice moderate).

Rezultatele sînt consemnate în tabelul nr. 1 și fig. nr. 1—3 și dovedesc eficiența acestui sistem de tratament în hipotrofiile genitale de tip hipoplazic, în ciclurile anovulatorii, cu leziuni de gravitate medie sau în insuficiență luteală pură și mai puțin în amenoreea uterină.

Tabelul nr. 1

		Cazuri inregistrate	Cazuri tratate	Sarcini obținute	%
Hipoplazii	Total	138	99	15	15,15
	cu amenoree	10	8	1	12,50
	cu raro oligomenoree	15	10	—	—
Amenoree de diferite tipuri		33	24	6	25,00
Oligoramenoree		47	36	14	38,88
Malformații irecuperabile		2	2	—	—
TOTAL		220	179	35	19,55

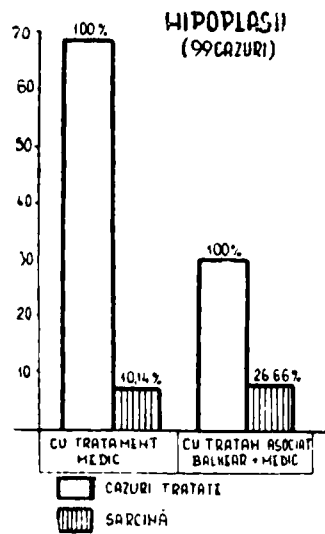


Fig. nr. 1

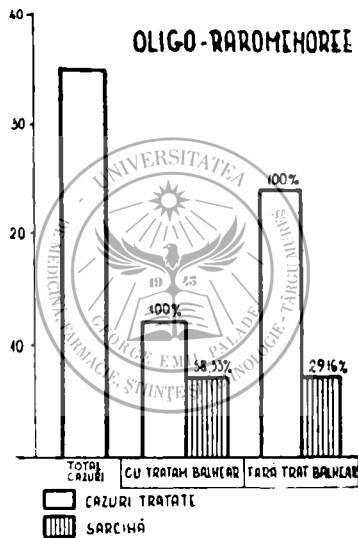


Fig. nr. 2

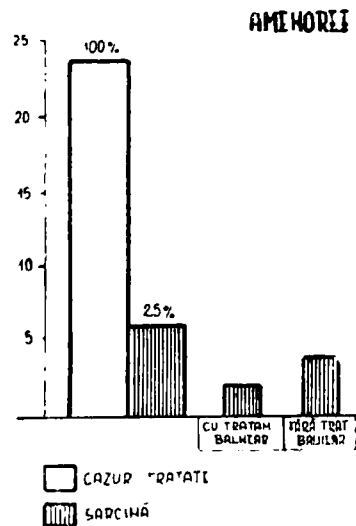


Fig. nr. 3

## Discuții

Din prezentarea succintă a acestei modeste experiențe, dobândite prin utilizarea efectelor vasodilatatoare și biotrofice ale apelor saline și ale factorilor sapropelici sau fizicali în hipotrofiile utero-ovariene sau în insuficiențele luteale putem trage câteva învățăminte și anume:

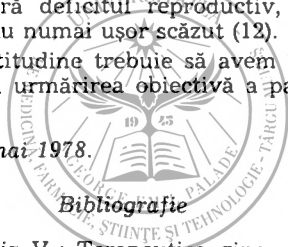
— în tratamentul hipotrofiilor primare sau secundare, aplicarea locală de estrogeni în cantități minime, este potențializată de efectele vasodilatatoare supraadăugate ale terapiei balneare și fizicale. Ultrasonoterapia este un mijloc mai puțin eficient ca și balneofizioterapia. În toate circumstanțele se poate vorbi realmente de o creștere a receptivității tisulare la hormonii sexuali.

— judecînd după rezultatele noastre prin prisma unor parametri obiectivi (indice Meaker,\* sau sarcinile obținute) putem afirma că acest tip de tratament complex, continuat un timp mai îndelungat, poate duce la satisfacții profesionale remarcabile în corectarea tulburărilor de reproducere.

În tratamentul insuficiențelor luteale, așa cum a fost dovedit de studii competente anterioare, ameliorarea circulației corpului galben contribuie la prelungirea vieții acestuia, deci la rezolvarea unor sterilități hipoluteale. În asemenea cazuri tratamentul fizical sau cel balnear unic poate corecta în anumită măsură deficitul reproductiv, cu condiția ca titrul estrogenic să fie normal sau numai ușor scăzut (12).

Pentru o asemenea atitudine trebuie să avem însă certitudinea unor investigații complete ca și urmărirea obiectivă a parametrilor funcționali un timp mai îndelungat.

Sosit la redacție: 29 mai 1978.



### Bibliografie

1. Calatroni C. J., Ruiz V.: *Terapeutică ginecologică*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, ed. VII, 1961, 412; 2. Chitu N., Roman I., Ciocan E.: *Obst. și ginecol.* Buc. (1963), 3, 237; 3. Coja N., Tantău G., Precup S.: *Obst. și ginecol.* Buc. (1963), 3, 263; 4. Schmidt-Mathiessen H.: *Das normale menschliche Endometrium*. Thieme, Stuttgart, 1963, 228; 5. Baron H., Hyla R.: *Zbltt. f. Gynäk* (1976), 98, 1491; 6. Topkins P. T.: *Amer. J. Obst. Gyn.* (1962), 83, 1599; 7. Siegler A. M.: *Amer. J. Obst. Gyn.* (1963), 83, 1595; 8. Stemmler H. J.: *Fibel der Gynäkologischen Endokrinologie*. Thieme, Stuttgart, 1969; 9. Clementson A., Blair L., Reed D.: *Am. J. Obst. Gyn.* (1962), 83, 1261; 10. James V. T., Serio M., Giusti G.: *The endocrine function of the human ovary*. Acad. Press, London, 1976, 75; 11. Olariu S. P., Preda V., Crăciun Octavia: *Cultivarea organotipică a endometrului uman*

\* În hipoplaziile uterine am stabilit gradul lezional măsurînd cu histerometrul lungimea canalului cervical și a uterului în întregime și am folosit următoarea formulă propusă de Meaker:

$$\frac{\text{lungimea totală uterină} - \text{lungimea canalului cervical}}{\text{lungimea canalului cervical}} \times 0,50$$

Am considerat un indice Meaker pînă la 0,65—0,70 drept uter normal, cel de 0,55 o hipoplazie clinic evidentă, iar cel de 0,30 sau mai mic, drept un uter infantil.

pe medii estrogenizate. Comunicare U.S.S.M. Cluj-Napoca, Sect. Biologie, 1970; 12. *Lamarche M.*: Crénothérapie des affections gynécologiques et endocriniennes, Masson, Paris, 1972.

S. P. Olariu, E. Tereanu, G. Vasilescu, I. Mocanu

### LOCAL GENITAL VASCULAR EFFECTS INTENSIFIED BY BALNEO-PHYSIOTHERAPY

Studying, a series of primary or secondary trophic genital troubles (uterine hypoplasia or hypotrophy) with serious implications in the cyclical activity of the woman (amenorrhoea, bradimenorrhoea, oligomenorrhoea) or in her reproduction function (sterility, infertility), the authors examined 179 cases out of 220 sterile women, and they suggest a method of complex therapy: hormonal and or balneary or physical. Applying local oestrogens (oestradiol or oestriol) followed by a short cure (6—8 sittings) with ultrasounds or treatments with mud and hypersaline water of Sovata, they obtained remarkable clinical ameliorations resulting in pregnancy in many cases. The authors' conclusion is that the striking vascular effects of balneo-physiotherapy intensified the trophic effects of oestrogens at the level of the female genital apparatus.

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

### STUDIUL COMPARATIV AL ACTIUNII UNOR MEDICAMENTE BETA-ADRENERGICE ASUPRA MOTILITĂȚII UTERINE

#### Nota I. Izoprenalina, bametanul, orciprenalina

I. Kun, Gh. Feszt, A. Bérczi, J. Ballók

În ultimii ani s-au obținut rezultate terapeutice importante prin utilizarea beta-adrenostimulatoarelor cu scop tocolitic. Aceste medicamente, din ce în ce mai numeroase, s-au dovedit eficiente în tratamentul iminenței de avort, al nașterii premature, în diferitele distocii hiperdinamice. Întrebuințarea lor este însă limitată de efecte secundare cardiovasculare, ca hipotensiune și tahicardie la gravide (respectiv la parturiente) și la făt. Dacă nu li se respectă posologia, aceste substanțe pot duce la accentuarea contracțiilor uterine (*Sullivan și Marshall, 1970*).

Avînd în vedere diversitatea beta-adrenergicelor propuse pentru inhibarea contracției uterine, precum și efectele secundare menționate, ni s-a părut motivată cercetarea comparativă a eficacității unora din ele. Nota de față include rezultatele obținute cu izoprenalină, bametan și orciprenalină, iar nota următoare cele cu fenoterol (*Berotec<sup>R</sup>*).

## Material și metodă

Acțiunea substanțelor a fost studiată pe fragmente uterine recoltate de la șobolance aflate în diferite faze ale ciclului estral (majoritatea în preestru și estru), respectiv de la câteva animale gravide (într-o perioadă apropiată de naștere). Cornurile uterine s-au păstrat, pe o durată variabilă, la temperatura camerei în soluție Tyrode și suspendate apoi în baia de organ la temperatura de 37—37,5° C, oxigenată prin barbotarea unui curent de aer. Soluțiile substanțelor cercetate au fost adăugate, în cantitate de 0,1—1 ml, la 20—40 ml sol. Tyrode din vasul Magnus. Contracțiile uterine au fost înregistrate la kimograf.

Efectul izoprenalinei — preparatul Novodrin<sup>R</sup> fiole — s-a studiat pe 12 preparate (7 cu motilitate spontană și 5 cu contracții induse prin carbaminoilcolină) provenind de la 10 animale negravidе, precum și pe 2 preparate de animal gravid. Acțiunea bametanului — în soluție preparată din fiole de Vasculat<sup>R</sup> și Butedrin<sup>R</sup> — a fost urmărită pe 15 preparate prelevate de la animale negravidе, efectuându-se 20 de experiențe (11 pe preparate cu contracții spontane și 9 cu contracții induse prin carbaminoilcolină), precum și pe un preparat de la animal gravid. Orciprenalina — obținută din Alupent<sup>R</sup> spray — a fost studiată pe 5 preparate (3 de la negravidе și 2 de la gravide).

## Rezultate

**Izoprenalina (ISO)** — cercetată pe animale negravidе în concentrații finale de 0,001 — 6 mcg/ml — pe unul dintre cele 7 preparate cu contracții spontane a dus la scăderea treptată a amplitudinii și frecvenței contracțiilor, chiar după o singură doză de 0,001 mcg/ml. Concentrațiile de 0,0125 respectiv 0,025 mcg/ml au inhibat motilitatea uterină pentru o durată de 3—30 minute. Efecte similare, dar mai rapide și intense au fost constatate la dozele de 1,25—2,5—5 mcg/ml. Contracțiile uterine n-au reapărut după aceste doze și nici după spălări repetate.

Pentru suprimarea motilității uterine a preparatelor cu contracții induse prin carbaminoilcolină (1,25—2,5 mcg/ml) au fost necesare doze mai mari de ISO (1,25—6 mcg/ml).

La cele 2 preparate de uter gravid, ISO a fost activă deja în concentrația de 0,0125 mcg/ml, iar doza de 10 ori mai mare a dus la sistarea completă și de durată a motilității spontane.

**Bametanul (BN)** s-a studiat în concentrații între 0,005—1500 mcg/ml. Doza minimă care a redus frecvența contracțiilor la animalele aflate în preestru a fost de 0,05 mcg/ml, dar amplitudinea a început să scadă numai după 0,5 mcg/ml, o scădere mai semnificativă apărând doar la doze de 100—250 mcg/ml; pentru suprimarea completă a contracțiilor au fost necesare doze de 250—500 mcg/ml. Blocarea motilității indusă de carbaminoilcolină a fost posibilă numai cu doze cuprinse între 500—1500 mcg/ml.

De remarcat și faptul că bametanul, în faza inițială a acțiunii, a provocat de multe ori o creștere tranzitorie a tonusului și o contracție de amplitudine mai mare. De asemenea, la unele preparate am constatat o

oarecare regularizare a contracțiilor, urmată uneori de intensificarea motilității.

La preparate de uter gravid, BN în doză de 0,125 mcg/ml a produs o contracție inițială mai mare, urmată de un efect deprimant, iar în concentrație de 12,5 mcg/ml a indus o oarecare regularizare a contracțiilor.

*Orciprenalina* (OP) a avut efecte deprimante marcate asupra uterului animalelor aflate în preestru, ducând deja în doză de 0,0125 mcg/ml la scăderea tonusului, amplitudinii și a frecvenței contracțiilor. Doza dublă a acționat ceva mai intens, iar 0,125 mcg/ml a sistat complet și de durată (peste 24 minute) motilitatea uterină. Efecte similare s-au observat și la un animal aflat în di-preestru și preestru-estru.

La cele 2 animale gravide OP a exercitat un efect tocolitic pronunțat, fiind activă în concentrație de 0,0125 mcg/ml și ducând la blocare completă în 0,125 mcg/ml.

### Discuții

Din datele de mai sus se poate observa că toate cele trei medicamente beta-adrenergice studiate au avut efect uteroinhibitor, atât la animale negravidă cât și la cele gravide. Izoprenalina a manifestat un efect uterorelaxant puternic, comparabil cu rezultatele obținute pe fragmente de miometru uman (*Sullivan și Marshall, 1970*) și pe uter de cobai dominat de estrogen (*Nesheim, 1972*). În schimb *Lehrer* (1965), tot pe miometru uman izolat, a constatat efecte uteroinhibitoare doar după doze considerabile superioare (25 mcg/ml), iar *Marmo și colab.* (1974), pe uter de șobolană gravidă, deja după doze extrem de mici (0,1—1 ml nanog/ml). După dozele utilizate de noi n-a apărut niciodată un efect stimulator uterin, constatat după doze mai mari de ISO (*Lehrer, 1965; Sullivan și Marshall, 1970; Nesheim, 1972*) și atribuit stimulării receptorilor alfa. Aplicată clinic în perfuzii i. v., ISO s-a dovedit activă în doză de 2—8 mcg/minut (*Mahon și colab. 1968*), acțiunea fiind însoțită de hipotensiune și tahicardie marcată. Aceste efecte secundare, confirmate mai târziu de alți autori (*Wilson și colab. 1974; Bérczi, 1974*), limitează evident aplicabilitatea clinică a ISO.

Bametanul, un beta-stimulator cu acțiune preponderent vasculară, exercită efecte cardiace mai reduse decât ISO, ceea ce ar putea constitui un avantaj în tocoliza medicamentoasă. Cercetarea BN ni s-a părut interesantă atât din acest motiv, cât și pentru faptul că alte beta-adrenergice utilizate ca vasodilatatoare (izoxsuprina și bufenina) se folosesc cu rezultate bune în scop tocolitic. Dintre puținele date existente cu privire la acțiunea BN asupra motilității uterine (*Esteban-Altirriba și colab. 1968, 1970; Melquiades, 1969*), rezultatele lui *Marmo și colab.* (1974) demonstrează că substanța exercită un efect uteroinhibitor deja la doze mici (0,1—1 nanog/ml). Rezultatele noastre au arătat însă că BN exercită un efect tocolitic slab, fiind necesare doze foarte mari, mult superioare celor găsite de *Marmo și colab.* În câteva cazuri, am observat chiar intensificarea contractilității uterine, o acțiune de reglare a contracțiilor.

*Orciprenalina* a manifestat efecte deprimante marcate, atât la animale negravidă cât și la cele gravide. Rezultate calitativ similare au fost

obținute de Seewald și Hauschild (1973) pe fragmente uterine umane. Efectele cardiovasculare ale OP sînt mai puțin intense ca cele ale ISO; Pontonnier și colab. (cit. Manolescu și Achim, 1973) o recomandă pentru efect uteroinhibitor. Totuși, în dozele necesare pentru tocoliză, substanța provoacă de regulă tahicardie, ceea ce îi limitează considerabil utilitatea clinică.

### Concluzii

ISO este un uteroinhibitor puternic, dar cu aplicabilitate redusă din cauza efectelor cardiovasculare intense. BN nu ni se pare suficient de activ pentru tocoliză. OP, cel mai avantajos dintre cele trei medicamente studiate, are de asemenea un efect cardiostimulator marcat. Se impune deci cercetarea acțiunii unor beta-adrenergice cu efecte cardiovasculare reduse.

*Sosit la redacție: 2 decembrie 1978.*

### Bibliografie

1. Bérczi A.: Teză de doctorat I.M.F. Tg.-Mureș, 1974; 2. Esteban-Altirriba J., Gamissans O., Duran P., Calaf J., Rene A.: Perinatale Medizin, III (Ed. Saling H. E., Dudenhausen, J. W.), G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1971; 3. Lehrer D. N.: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, 584; 4. Manolescu E., Achim V.: Medicatia dinamicii uterine. Ed. med. București, 1973; 5. Marmo E., Saini R. K., Caputi A. P.: Res. Com. in Chem. Pathol. Pharmacol. (1974) 8, 2. 247-6; Mahon W. A., Reid D. W. J., Day R. A.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1967), 156 1: 178; 7. Melquiades Q.: Hospital (Rio de J.), (1969), 76/1, 369; 8. Nesheim B. I.: Acta pharmacol. (Kbh.), (1972), 31, 296; 9. Sullivan S. F., Marshall J. M.: Amer. J. Obst. Gynec. (1970), 107, 139; 10. Seewald H. J., Hauschild R., Zorn C.: Zentralblatt für Gynäk. (1973), 95 28, 974; 11. Wilson K. H., Laurson N. H., Raghavan K. S. et al.: Amer. J. Obst. Gynec. (1974), 118/4, 499.

I. Kun, Gh. Feszt, A. Bérczi, J. Ballók

### COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF SOME BETA-ADRENERGIC DRUGS ON THE CONTRACTILITY OF THE ISOLATED RAT MYOMETRIUM

#### Part I. Isoprenaline, bamethan and orciprenaline

The authors studied in vitro the effects of three beta-adrenergic drugs on the spontaneous and induced (with carbachol in doses of 1.25—2.5 mcg/ml) uterine activity of non-pregnant and pregnant rats. It was observed that isoprenaline (in doses of 0.001—6 mcg ml) strongly inhibited the contractility, but its use for therapeutic purpose is limited by its serious cardiovascular side effects. Bamethan (administered in 0.05—1500 mcg ml) had a weak action, exerting only in high doses (over 100—250 mcg ml) a significant inhibition. Orciprenaline (0.0125—0.125 mcg ml) had a strong contraction-blocking effect, but in clinically active doses it also has cardiostimulatory actions. Further studies are necessary regarding more selective beta-adrenergic agonists, without evident cardiovascular effects.



## CERCETĂRI EXPERIMENTALE ASUPRA ACȚIUNII ANTILIPEMICE A DROGULUI FOLIUM PLANTAGINIS

Maria Ardeleanu, T. Feszt, M. Kerekes, C. Buksa

Disponind relativ de puține mijloace terapeutice eficiente în tratamentul aterosclerozei, se impune necesitatea căutării de noi preparate medicamentoase pentru prevenirea și tratamentul acestei boli. În ultimul timp, pe plan mondial atenția cercetătorilor se îndreaptă din ce în ce mai mult spre plantele cu efect antilipemic. *Angarskaia* și colab. (2) raportează posibilitatea prevenirii hipercolesterolemiei experimentale prin frunzele uscate de *Plantago major* L., administrate în doze mari. Luînd în considerare că diferite specii de pătlagină au compoziția chimică identică, este justificată cercetarea mai detaliată a acțiunii antilipemice și a drogului *Plantago lanceolata* L. (1, 4, 5, 10). Existînd date promițătoare referitoare la folosirea pătlaginei la aterosclerotici (4, 11), considerăm utilă introducerea drogului obținut din *Plantago lanceolata* L. ca component al unui amestec de ceai medicinal cu efect antiaterosclerotic.

În boala aterosclerotică, un loc central îl ocupă tulburarea metabolismului lipidic, este deci de primă importanță eliminarea dislipidemiei existente. Aceasta justifică cercetarea acțiunii antilipemice a drogului la animale de experiență cu hiperlipemie provocată, a acțiunii lui asupra transportului colesterolului prin lipoproteinele serice, precum și acțiunea lui asupra colesterolului tisular.

### Material și metodă

Infuzia cercetată am preparat-o din drogul *Folium Plantaginis* FR VIII, obținut de la Întreprinderea de plante medicinale Cluj-Napoca, care este un amestec al frunzelor recoltate de la plantele *Plantago lanceolata* L., *Plantago media* L. și *Plantago major* L., cea mai mare cantitate fiind de *Plantago lanceolata* L. La 100 ml apă în fierbere am adăugat 5 g drog, lăsînd infuzia în vas închis timp de 15 minute. Am administrat zilnic cite 10 ml din această infuzie animalelor de experiență, amestecată cu hrana. La animale am provocat hipercolesterolemia prin administrarea unui regim aterogen, compus din 3 g unt și 1 g colesterol, administrat din 2 în 2 zile, adăugînd și apa corespunzătoare cantității infuziei.

La primul lot de experiență, 10 iepuri normali (1,8—2,5 kg), am administrat zilnic timp de 5 săptămîni numai infuzie din *Plantago*. Lotul 2 format din 10 iepuri a fost ținut la un regim aterogen timp de 5 săptămîni. La lotul 3, 10 iepuri, am administrat timp de 5 săptămîni concomitent cu regimul aterogen și infuzie. La începutul experiențelor, după 2 și 5 săptămîni am determinat din ser lipidele totale cu metoda *Kerekes* și colab. (7), colesterolul total cu metoda *Zlatkis* și colab. (13), iar trigliceridele și fosfolipidele cu metoda *Buksa*. Am urmărit modificarea spectrului lipo-

proteinelor din sânge cu electroforeză în gel de agaroză (12). La sfârșitul experiențelor, după sacrificarea animalelor am dozat cantitatea colesterolului din țesutul aortic și miocardic, cu metoda Nicoară și colab. (9). Rezultatele obținute le-am prelucrat statistic cu testul „t” al lui Student, pentru două loturi.

Încercînd simularea experimentală a terapiei umane, la 20 de iepuri din lotul al 4-lea, am produs o dislipidemie severă prin administrarea unui regim aterogen timp de 2 săptămîni. În următoarele 3 săptămîni, la 10 animale am continuat administrarea regimului aterogen, iar la celelalte 10 animale, concomitent cu regimul aterogen am administrat și infuzia. La începutul experiențelor, respectiv la 2 și 5 săptămîni după aceea, am dozat din ser lipidele totale, colesterolul total și trigliceridele, cu metodele indicate.

### Rezultate

Cum reiese din datele tabelului nr. 1, la animalele normale, administrarea infuziei din *Folium Plantaginis* practic nu a influențat nivelul lipidelor serice. La animalele la care am administrat un regim aterogen

Tabelul nr. 1

Influența infuziei de *Folium Plantaginis* asupra nivelului lipidelor serice și a cantității colesterolului tisular; I = animale normale tratate cu infuzie din *Folium Plantaginis*; II = animale supuse regimului aterogen; III = animale supuse regimului aterogen și tratate cu infuzie de *Folium Plantaginis*.

Analizele efectuate	Lot	Valori	Valori	Valori	Testul „t”
		inițiale	după 2 săpt. media valorilor la 10 animale	după 5 săpt.	
Lipidemie mg %	I	520,2 ± 23,1	475,6 ± 18,6	515,7 ± 15,3	p < 0,001
	II	568,7 ± 17,5	2112,6 ± 186,5	3203,5 ± 202,6	
	III	529,1 ± 19,4	1325,1 ± 80,4	734,5 ± 46,4	
Colesterolemie mg %	I	128,3 ± 5,7	92,6 ± 8,6	110,2 ± 10,4	p < 0,001
	II	101,8 ± 7,2	659,4 ± 24,4	856,5 ± 29,6	
	III	130,0 ± 8,8	442,3 ± 18,4	165,3 ± 11,6	
Trigliceridemie mg %	I	171,2 ± 9,6	159,8 ± 7,8	163,4 ± 5,5	p < 0,002
	II	162,8 ± 7,8	250,0 ± 8,8	279,8 ± 16,2	
	III	158,4 ± 6,9	201,7 ± 10,6	192,7 ± 12,3	
Fosfolipidemie mg %	I	109,1 ± 9,7	108,2 ± 6,3	110,4 ± 4,5	p < 0,001
	II	112,3 ± 8,6	432,6 ± 21,4	587,4 ± 18,2	
	III	118,4 ± 7,7	210,0 ± 12,2	172,0 ± 10,6	
Cantitatea colesterolului în țesutul aortic (mg/100 mg țesut uscat)	II			1,320 ± 0,08	0,01 > p < 0,002
	III			0,820 ± 0,03	
Cantitatea colesterolului în țesutul miocardic (mg/100 mg țesut uscat)	II			1,161 ± 0,06	p < 0,002
	III			0,657 ± 0,02	

timp de 5 săptămâni, se produce o dislipidemie severă, caracterizată prin creșterea cantității lipidelor totale, a colesterolului, a trigliceridelor și a fosfolipidelor din ser. Frațiunile lipoproteice prezintă modificări în sensul creșterii pre-beta și a beta-lipoproteinelor. Cantitatea colesterolului în țesutul aortic și miocard arată o creștere însemnată față de valorile normale. Administrând iepurilor infuzia concomitent cu regimul aterogen, s-a constatat o reducere considerabilă a cantității lipidelor totale, respectiv a tuturor fracțiunilor lipidice din ser. Spectrul lipoproteic a fost caracterizat prin scăderea cantității fracțiunii beta-lipoproteinelor. Cantitatea colesterolului din aortă și miocard a fost mult mai redusă față de lotul precedent. Prelucrând rezultatele matematic, am constatat că diferențele sînt statistic semnificative.

Analizînd histologic aortele animalelor dislipidemice, am observat modificări edematoase în stratul endotelial, semne degenerative în stratul mediu, cu apariția celulelor spumoase în ambele straturi. La lotul tratat și cu infuzie, modificările histologice din aortă au fost mult mai estompate.

Administrînd timp de 2 săptămâni regimul aterogen, se produce o dislipidemie pronunțată. Continuînd administrarea regimului aterogen încă 3 săptămâni am observat că creșterea lipidelor totale, a colesterolului și a trigliceridelor serice progresează. În schimb, dacă pe lângă regimul aterogen se administrează și infuzia, scăderea parametrilor studiați este evidentă, statistic semnificativă. În consecință, efectul hipolipemiant al infuziei din Folium Plantaginis se manifestă și pe un fond aterogen existent (fig. nr. 1—3).

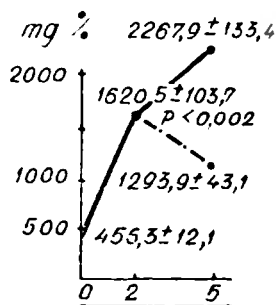


FIG. 1.

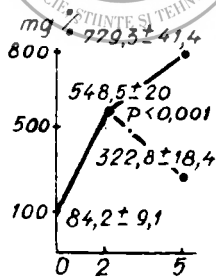


FIG. 2.

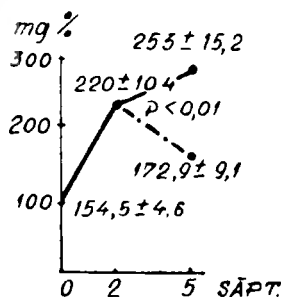


FIG. 3.

Fig. nr. 1—3: Modificarea nivelului lipidelor totale (fig. 1), al colesterolului (fig. 2) și al trigliceridelor (fig. 3) la iepuri supuși unui regim aterogen (linia continuă) și tratați cu infuzie din *Plantago* în cazul începerii tratamentului numai după instalarea dislipidemiei.

## Discuții

*Plantago lanceolata* L. este bogată în substanțe biologice active (1, 3, 5, 6, 8, 10). În efectul hipolipemiant al drogului poate fi atribuit un rol substanțelor mucilaginoase, saponinice, fitosterolice și uleiurilor volatile. Pătlagina este mult întrebuințată în fitoterapie (4, 6, 8, 10). Cea mai răspândită formă de aplicație o constituie îmbolnăvirile tractului respirator. Cercetări mai recente arată însă că pătlagina poate avea eficacitate și în tratamentul ulcerului gastric. Unii autori îi mai atribuie drogului și un efect laxativ. Pătlagina se recomandă și în convalescența după boli contagioase (1). *Sumțova* (11) studiind efectul pătlaginei ca mijloc tonic, a observat îmbunătățirea stării bolnavilor ateroslerotici. Bazându-se pe datele lui *Sokolova, Constantinescu* (4) constată că se obțin rezultate bune cu pătlagină și în ateroscleroză, prin reducerea tensiunii arteriale. Rezultatele experimentale obținute de noi completează cunoștințele referitoare la acțiunea antiaterosclerotică a drogului, prin cercetări experimentale exacte. Pe lângă efectul său antilipemic, folosirea drogului în scopul preconizat este indicată și pentru motivul că poate să contracareze o eventuală acțiune iritantă a altor medicamente, respectiv tulburările digestive ale unor bolnavi de ateroscleroză.

## Concluzii

Din rezultatele obținute reiese clar că, administrarea infuziei din drogul *Folium plantaginis*, previne dezvoltarea hiperlipemiei, hipercolesterolemiei, hipertrigliceridemiei și a hiperfosfolipidemiei la iepuri, produse de un regim aterosclerogen. Efectul hipolipemiant al drogului se manifestă și în condițiile în care administrarea lui a fost începută pe un fond aterosclerogen existent, adică după instalarea dislipidemiei. Infuzia din *Plantago* are un efect favorabil asupra transportului colesterolului prin lipoproteinele din sânge, în același timp micșorând și cantitatea colesterolului tisular, — în consecință i se poate atribui un efect antiaterosclerotic.

Sosit la redacție: 24 aprilie 1978.

## Bibliografie

1. *Albeață E.*: Gyógyszerészeti Értesítő, Tg.-Mureș (1957), 1, 50; 2. *Angarskaia M. A., Sokolova V. E.*: Biull. Eksp. Biol. Med. (1962), 53, 4, 50; 3. *Coiciu E., Rácz G.*: Plantele medicinale și aromatice. Ed. Acad. R.P.R., București, 1962; 4. *Constantinescu C.*: Plantele medicinale în apărarea sănătății. Ed. a IV-a. RECOOP, București, 1975; 5. *Crăciun F., Bojor O., Alexan M.*: Farmacia naturii. vol. II., Ed. Ceres, București, 1977; 6. *Gessner O.*: Die Gift und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Univ. Verlg., Heidelberg, 1953; 7. *Kerekes M., Ardeleanu M.*: Revista medicală (1977), 23, 65; 8. *Laza A., Rácz G.*: Plante medicinale și aromatice. Ed. Ceres, București, 1975; 9. *Nicoară D., Csögör Șt., Kerekes M.*: Revista medicală (1973), 19, 226; 10. *Răpoti J., Romváry V.*: Gyógyító növények. 4. kiad., Medicina, Budapest, 1974; 11. *Sumțova M. I.*: Soviet. med. (1956), 6, 72; 12. *Wieland H., Seidel D.*: Clin. Chem. (1973), 19, 1139; 13. *Zlatkis A., Zak B., Boyle A. J.*: J. Lab. Clin. med. (1953), 41, 486.

## EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS ON THE ANTILIPAEMIC ACTION OF FOLIUM PLANTAGINIS

The results obtained prove that the infusion prepared from Folium Plantaginis prevents in rabbits the development of hyperlipaemia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia and hyperphospholipidaemia produced by an atherogenic diet. The hyperlipaemic action of the drug was also evident when its administration had been started with an existing atherogenic background, i.e. after the development of hyperlipaemia. The infusion prepared from Plantago had a favourable effect on cholesterol transport through blood lipoproteins, simultaneously decreasing the amount of tissular cholesterol, too. Thus, an antiatherosclerotic effect may be attributed to Plantago.

Marosvásárhelyi 2. sz. Belgyógyászati Klinika (vezető: dr. Horváth Endre egyetemi tanár, docens-doktor)

## PANARTERITIS NODOSÁHOZ TÁRSULÓ RAYNAUD SYNDROMA ÉS SUBCUTAN CALCINOSIS EGYÜTTES ELŐFORDULÁSA

Takács Kacsó Enikő, Brassai Z., Hickel I.

Calcium lerakódását a subcutisban collagenosisokban többen is ismertették (2, 4, 5, 8, 10). A körülírt, vagy generalizált calcinosis főleg sclerodermaiban észlelhető és *Thibierge-Weissenbach syndroma* néven ismert. Piper adatai szerint sclerodermás betegekben a tünetcsoport gyakorisága 3%-ra tehető (11). A többi collagen betegségben a calcinosis rendkívül ritka (1, 2, 4, 7, 9). A következőkben panarteritis nodosa, Raynaud syndroma és subcutan calcinosis együttes előfordulását ismertetjük.

H. E. 38 éves nőbeteg (K. sz. 2798/1977). Betegségének tünetei 1971-ben kezdődnek polyarthralgia, polymyalgia, adynamia, láz, és elsősorban az arcon jelentkező erythema exsudativum multiforme-szerű exanthemák formájában. Ezekhez polyneuritises típusú hyperaesthesia, a tapintás és hőérzés zavarai, valamint az alsó és felső végtagok vizenyős duzzanata társult. Az utóbbi években több alkalommal feküdt klinikánkon. Az 1971—1977 között végzett vizsgálati eredmények közül megemlítendő a fokozott vvt. süllyedés (45/80—75/120 mm), lymphocytosis (52%), hypergammaglobulinaemia (25%) és az ismételten pozitív LE jelenség. Az electromyographiás vizsgálat gyulladásszerű myogen laesión kívül troncularis neurogen károsodás jeleit mutatja. A bal musculus gastrocnemiusból végzett izombiopsia: a harántcsikolt izomzat interstitiumában számos gócos jellegű mononuclearis infiltratio, valamint az erek adventitiájából származó hystiocytaszerű elem észlelhető. A kis erek fala hyalinisatio dystrophiát, valamint a collagen rostok duzzanatát és homogenizációját mutatja. Az érelváltozásoktól látszólag függetlenül, azok mellett, collagenogenetikus jellegű gyulladásszerű gócos, valamint az izomrostok körülírt dystrophiás elváltozásai is megfigyelhetők. Az idegrostok és

idegvégződészek egy része degeneratív jellegű, más részük regenerációra utaló jeleket mutat. Kórszövettani vélemény: panarteritis (periarteritis) nodosa (1232 1972 O.Gy.I. Anatómiai Tanszék, Neurohistologiai Laboratórium). A következő évben — ezúttal a jobb bicepsből — elvégzett biopsia megerősítette az előző kórszövettani diagnózist. A beteg vérnyomása ezekben az években 195/125—150/110 Hg mm között ingadozott. Először 1975-ben észleli kemény, fájdalmas, bőr alatti csomók megjelenését a karokon és a fartájékon, valamint Raynaud típusú vasospastikus jelenségek felleptét az alsó és felső végtagokon. Syntetikus antimalaricumok és corticosteroidok társításából álló kezelés után remisszióba kerül, de a bőr alatti csomók ebben az időszakban is tovább szaporodnak. Legutóbb 1977. november 6-án került felvételre. A klinikai vizsgálat elsősorban a törzs kóros elhízását (magasság 164 cm, testsúly 77 kg), valamint hideg és izgalom hatására megjelenő klasszikus elhelyezkedésű és lefolyású Raynaud tünetcsoport fennálltát mutatja ki. Vizsgálatkor feltűnik a pectoralis és glutealis tájon több, 2—3 cm átmérőjű, fájdalmas, valamint a karokon és a combok feszítő oldalán levő számos kisebb, kevésbé fájdalmas, de ugyancsak kökemény és a bőr alatt elhelyezkedő, mobilis csomó. Ezek röntgenfelvételeken bőr alatti calcinosishoz bizonyulnak. RR: 180/110 Hgmm, EKG: sinus tachycardia, diffúz repolarizációs zavarok. Végtagok segmentális oscillometriája: normális értékek. Szemfenék: angiopathia hypertonica. Cold pressor test: pozitív. Serum calcium: 9 mg %<sup>o</sup>. A peripheriás vérképben 54 % a lymphocyták aránya. Egyebekben — We, proteinogram, kolloid stabilitási próbák, serum kryoglobulin, LE sejt, vese-funciós próbák, Addis szám, urocultura, oesophagus és gyomor-bél passzage — negatív, illetve az élettani értékkel egyező vizsgálati eredmények. Állapota az alkalmazott kezelés —<sup>99</sup> syntheticus antimalaricumok, alfa-adrenerg blokkoló és myoasculorelaxans típusú értágítók, cystein készítmények — mellett kielégítő.

A subcutan calcinosishoz acrosclerosishoz és Raynaud jelenséghez való társulását először *Thibierge* és *Weissenbach* (1910) írták le scleroderma-ban szenvedő betegeknel, sclerodermia calcarea néven. Azóta számos közlemény erősítette meg e tünetcsoport előfordulását, mely főleg 30—50 éves nőknél jelentkezik. A kórképet izületi fájdalmak, a kezek mérsékelt oedemája, subfebrilitás és Raynaud syndroma jellemzik. A calcinosis kökemény bőr alatti csomók formájában jelentkezik, elsősorban a nyomásnak kitett területeken, máskor generalizált formában. Leggyakoribb előfordulási helye a kezek, könyök, fartájék, illetve a talp bőre alatt, ritkábban páncélszerűen ráterjed a váll és hónalj körüli bőrterületekre is (12). A calcium lerakódás felett a bőr kifehélyesedhet és kilökődhet. Ilyen esetekben a bőr csillag alakú heggel gyógyul (4, 5, 9, 10). Többen leírták hyperparathyreosis és hypercalcaemia jelenlétét. *Selye* és munkatársai állatkísérletekben parathormon adagolásával subcutan calcinosist idéztek elő. Az esetek többségében azonban nincsenek endokrin zavarok, sőt a scleroderma hypoparathyreosisban is jelentkezhet (Rothmund-Werner syndroma; 4, 10).

A Raynaud jelenség panarteritis nodosában rendkívül ritka. *Frohnert* és *Sheps* (1967) több éven át követett és mintegy 130 panarteritises beteg adatait összesítő anyagában mindössze 2 esetet észlel (6). Az 1976-ban tartott X. Nemzetközi Angiológiai Kongresszuson (Tokyo) *Arai* szá-

molt be 2 eset kapcsán hasonló megfigyelésről (3). Az általunk tanulmányozott irodalomban nem találtunk panarteritis nodosa és subcutan calcinosis együttes előfordulására vonatkozó adatot.

*A szerkesztőségbe érkezett: 1978. április 15-én.*

### Irodalom

1. *Abramson D. I.*: Vascular Disorders of the Extremities. Second Edit. Harper and Row edit., New York—San Francisco—London, 1974, 454; 2. *Allen E. V., Barker N. W., Hines E. A.*: Peripheral Vascular Disease. Fourth edit. W. B. Saunders Comp., Philadelphia—London—Toronto, 1972, 351; 3. *Arai H.*: Vascular Lesions in Collagen Disease (SLE and PSS) and Angiitis. X. International Congress of Angiology. Tokyo — Japan, 1976, 179; 4. *Dimitriu C. Gh.*: Bolile colagenului. Ed. II-a. Editura Medicală, București, 1968; 5. *Ewerett M. A., Curtis A. C.*: Arch. Int. Med. (1957), 100, 70; 6. *Frohnert P. P., Sheps S. G.*: Amer. J. Med. (1967), 43, 8; 7. *Hirsch F.*: Sem. Hôp. Paris (1977), 53, 2209; 8. *Kampmeier R. H.*: Arch. Int. Med. (1960), 106, 753; 9. *Middleton W. S.*: Ann. Int. Med. (1962), 57, 183; 10. *Pastinszky I., Rác I.*: Belbetegségek bőrtünetei. Medicina Kiadó, Budapest, 1959; 11. *Piper W. N., Helwig E. B.*: Arch. Derm. (1955), 72, 535; 12. *Russu G.*: Boli și sindrome cu nume proprii. Vol. II. Ed. Junimea, Iași, 1976.

Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Rác-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. dr. M. Rocsin, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tirgu-Mureș

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL EFICACITĂȚII PREPARATULUI FITINAT DE ALUMINIU ASUPRA ULCERULUI GASTRIC EXPERIMENTAL

Elisabeta Rác-Kotilla, L. Fülöp

Ulcerul gastroduodenal este o boală frecventă între 20—40 de ani, mai ales la bărbați, dar poate fi observat și la copii. Bolnavii ulceroși reprezintă 6—12 % din numărul total al celor internați la clinici (4). Sint cunoscute multe teorii privind etiologia acestei maladii, patologia bolii nu este pe deplin elucidată (2). Tratamentul medicamentos, fiind mai mult simptomatic, constă în administrarea substanțelor antispastice, antiacide, hemostatice, cicatrizante-epitelizante, pansamente gastrice precum și medicamente sedative.

În lucrarea de față am cuprins rezultatele obținute în urma administrării unui pansament gastric concomitent cu substanțe ulcerigene.

### Material și metodă

Fitinatul de aluminiu a fost obținut la disciplina de chimie farmaceutică din Tirgu-Mureș, conform unei metode înaintate pentru inovație.

Preparatul este o pulbere fină nealterabilă la aer uscat, cu urme de amidon și carbonați alcalino-pământoși. Cu apă putem obține o suspensie relativ stabilă, care ușurează administrarea preparatului prin gavaj la animalele de experiență. Din suspensia 10% am administrat la cobai 10 ml/kg corp (1 g de fitinat de aluminiu/kg corp) timp de 7 zile. Animalele de laborator (90 de cobai) au fost repartizate în 6 loturi, câte 15 pe lot. Pentru provocarea ulcerului experimental un lot a fost tratat zilnic, timp de 7 zile, cu reserpină (5, 6), iar lotul martor, cu histamină (1, 5).

La 2 loturi de cobai s-a administrat paralel cu substanțe ulcerigene și substanța de referință: hidroxidul de aluminiu, care a fost preparat la disciplina de industria medicamentului, corespunzând cerințelor Farmacopeei Române ed. a VIII-a (7).

Fitinatul de aluminiu s-a administrat la 15 cobai tratați concomitent cu reserpină, respectiv, la alte 15 animale tratate paralel cu histamină.

În ziua a 8-a de la începerea experiențelor, animalele au fost sacrificate, iar stomacul izolat a fost spălat și examinat la lupă.

- Gradația: gradul 0: fără alterări privind peretele gastric;  
 gradul I: eroziuni punctiforme, ulcerații mici în număr de 1—5;  
 gradul II: ulcerații mici peste 6;  
 gradul III: ulcerații cu un diametru peste 1 mm /mari/ 2—3;  
 gradul IV: ulcerații mari, peste 4, ulcer hemoragic;  
 gradul V: ulcerații mari, ulcer perforat.

Rezultatele obținute le-am evaluat conform gradației Martindale (3), modificată de Rácz (5) și le-am cuprins în 4 tabele.

Din datele redată în tabelul nr. 1 reiese că reserpina cauzează ulcerații mici în număr de 64 și ulcerații mari 38, la cele 15 animale din lotul

Tabelul nr. 1

Studiul efectului protector al unor preparate față de ulcerul gastric provocat prin reserpină la cobai

Substanțele administrate	Gradația obținută la cele 15 animale					Numărul total al ulcerațiilor la animale tratate	
	0	I, II, III, IV, V				mici	mari
Reserpină	1	5	9			64	38
Reserpină cu Al (OH) <sub>3</sub>	2	7	6			56	33
Reserpină cu Fitinat de aluminiu	4	9	2			40	15

martor. Hidroxidul de aluminiu utilizat ca substanță de referință influențează ulcerațiile reserpinice în așa fel că numărul ulcerațiilor mici și mari scade și apare o protecție la două animale din lot. Fitinatul de alu-



miniu scade mult numărul ulcerățiilor mici cît și al celor mari, iar la 4 animale am găsit peretele gastric nealterat (intact).

Din datele cuprinse în tabelul nr. 2 se poate constata scăderea procentuală privind ulcerățiile mari față de lotul martor și în caz de substanță de referință. Fitinatul de aluminiu prezintă un efect foarte bun

Tabelul nr. 2

Studiul efectului protector al pansamentelor gastrice față de ulcerul experimental reserpinic exprimînd rezultate obținute în procente

Substanțele administrate	Gradația 0 în ‰	Ulcerății	
		mici ‰	mari ‰
Lotul martor			
Reserpina	7,66	44,34	60,00
Reserpina cu Al (OH) <sub>3</sub>	13,33	40,00	46,67
Reserpina cu Fitinat de aluminiu	26,66	60,00	13,34

diminuînd mult (de la 60 ‰ la 13,34 ‰) ulcerățiile mari, crescînd procentual ulcerățiile mici mai ușor vindecabile și prezentînd protecția peretelui gastric în 26,6 ‰.

Rezultatele redată în tabelul nr. 3 demonstrează efectul protector al fitinatului de aluminiu, foarte bun în caz de ulcer histaminic, numărul

Tabelul nr. 3.

Efectul protector al unor preparate pansamente gastrice față de ulcerul gastric provocat prin histamină

Preparate administrate	Gradația obținută				Numărul total al ulcerățiilor la cele 15 animale tratate	
	0	I, II, III, IV, V			mici	mari
Lotul martor						
Histamina	—	4	11	69	40	
Histamina cu Al (OH) <sub>3</sub>	2	8	5	59	37	
Histamina cu Fitinat de aluminiu	5	8	2	42	17	

ulcerățiilor mici și mari a scăzut semnificativ, iar din cele 15 animale tratate în acest lot, la 5 cobai am găsit peretele gastric normal.

Din evaluarea procentuală a rezultatelor obținute (tabelul nr. 4) putem constata că ulcerățiile 100 ‰ la lotul martor sînt anihilate complet

Tabelul nr. 4

Efectul protector al unor preparate-pansamente gastrice față de ulcerul histaminic evaluind rezultatele obținute în %

Preparatele administrate	Gradul 0 %	Ulcerații mici %	Ulcerații mari %
Histamina	—	73,33	26,64
Histamina cu Al (OH) <sub>3</sub>	13,33	53,33	33,34
Histamina cu Fitinat de aluminiu	33,33	53,33	13,34

în 13,33 % în caz de substanță de referință, iar în cazul lotului tratat cu fitinat de aluminiu în 33,33 % și procentul ulcerațiilor mari a scăzut de la 26,64 % la 13,34 %.

Fitinatul de aluminiu administrat la animalele de experiență (șoa-reci, cobai) în tratament zilnic, timp de 6 săptămâni, nu cauzează nici un simptom toxic. Greutatea corporală a animalelor de experiență a fost identică cu a celor din lotul martor.

*Sosit la redacție: 24 aprilie 1978.*

#### Bibliografie

1. Cahen R., Pessonier A.: Ann. Pharm. Fr. (1963), 21, 215; 2. Fodor O.: Boala ulceroasă. Ed. medicală, București, 1968; 3. Martindale K., Somers G. F., Wilson C.W.M.: Journ. Pharmacol. (1960), 12, 152; 4. Nicolaescu T.: Aspecte ale bolii ulceroase. Ed. medicală, București, 1960; 5. Rácz-Kotilla Elisabeta: Rev. med. (1962), XIV, 2, 200; 6. Rácz-Kotilla Elisabeta, Rácz G.: Herba Hung. (1970), 9, 2, 125; 7. \* \* \* Farmacopeea Română. Ed. a VIII-a. Ed. medicală, București.

Elisabeta Rácz-Kotilla, L. Fülöp

#### CONTRIBUTIONS TO THE STUDY ON THE EFFICIENCY OF ALUMINIUM PHYTINATE ON EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER

The experiments were carried out on 90 guinea pigs. The ulcerations were provoked subcutaneously by reserpine and histamine administration lasting for 7 days. Aluminium phytinate — prepared at the Chair of Pharmaceutical Chemistry, Tirgu-Mureș — attenuates the ulcerogenic effect of reserpine and histamine. Great ulcerations were reduced by 13.3 % in both cases. Associating the preparation with reserpine, the authors could provoke gastric ulcer 26.6 %, and they pointed out 33.3 % protection against histaminic ulcer. Aluminium phytinate is well tolerated, having better effects of protection than aluminium hydroxide.

## STUDIUL CROMATOGRAFIC AL STABILITĂȚII UNOR ANTIBIOTICE ÎN SOLUȚII OFTALMICE VISCOASE

Eva Szánthó, Zamfira Csat-Stinzel, Iolanda Geréd,  
Eleonora Kinczel

Într-o lucrare anterioară (1) am arătat modificările survenite în acțiunea unor soluții viscoase oftalmice cu antibiotice (sulfat de neomicină 1%, cloramfenicol 0,25% și clorhidrat de tetracilină 1%) în prezența unor agenți de viscozitate, în concentrații izosmotice (MC 0,5%, CMCNa 0,25%, PVP 3,5%, PVA 3%, dextran 3% și alginat de sodiu 0,75%) prin determinarea acțiunii antimicrobiene a soluțiilor în cursul conservării, rezultate verificate și spectrofotometric (2, 3) prin determinarea cantităților de antibiotice dializate.

În lucrarea de față prezentăm rezultatele cercetărilor noastre cu privire la stabilitatea aceluiași preparate cu metoda cromatografiei în strat subțire.

### Material și metodă

Pentru a urmări schimbările survenite în cursul conservării, controlul cromatografic s-a efectuat în diferite perioade ale stocării, aplicînd pe cromatoplăci 20 μg antibiotic. Evaluările s-au făcut față de martori reprezentați de antibioticul nedescompus (M) și produșii săi de hidroliză (H). Stratul subțire s-a preparat din Silicagel G Merck și apă (10:28), în cazul neomicinei și al cloramfenicolului, respectiv Silicagel G Merck și soluție de EDTA 5% cu pH 7,5 (10:28) în cazul tetracilinei. Activarea plăcilor s-a efectuat la 105° C timp de 30'.

1. Stabilitatea neomicinei s-a urmărit cu metoda lui Wallhäusser (4) modificată de noi. Solventul de migrare a fost constituit din cloroform-metanol-NH<sub>4</sub>OH (2:1:1), iar identificarea spoturilor s-a efectuat cu o soluție de ninhidrină 0,3% (ninhidrin 0,3 g, acid acetic 3 ml și n-butanol ad 100 ml). Spoturile colorate violaceu apar după o uscare și încălzire în etuvă timp de 20 de minute la 100° C.

2. Dintre metodele cromatografice utilizate pentru identificarea cloramfenicolului (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13), am aplicat metoda lui Sahli (13) întrebunțînd ca solvent de migrare amestec de n-butanol-acid acetic-apă (4:1:4) iar ca relevator două soluții folosite consecutiv: I soluție cu clorură de staniu în acid clorhidric (3 ml SnCl<sub>2</sub> 15% + 15 ml HCl conc. ad 200 ml apă); II soluție 1% p-dimetilamino-benzaldehidă (1 g p-dimetilamino-benzaldehidă + 20 ml HCl conc. ad. 100 ml apă). Atît după migrare, cît și după relevare, plăcile s-au uscat timp de 10 minute, la o temperatură de 85° C în etuvă, cînd apar spoturi galbene bine conturate.

3. Pentru separarea și identificarea tetraciclinei, am ales dintre metodele citate în literatura de specialitate (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) pe cea a lui *Fernandez* (16) folosind ca solvent de migrare acetat de etil-acetonă-apă (10:20:3). Migrarea se efectuează la întuneric (21) și se repetă de 2—3 ori (22). După uscarea și menținerea plăcilor în etuvă timp de 15—20 de minute la 100° C, apar spoturi de un galben slab vizibil cu ochiul liber, care la lumina UV sînt intens galbene, fluorescente, bine conturate în cîmp violet.

### Rezultate și discuții

1. Stabilitatea sulfatului de neomicină s-a urmărit numai în prezența a 4 agenți de viscozitate (MC, PVA, PVP, dextran), antibioticul fiind incompatibil cu substanțele macromoleculare anionice (CMCNa, alginat de sodiu). În general s-a dovedit a fi stabil în prezența agenților cercetați. După 3 săptămîni de stocare, pe lângă neomicina cu  $R_f = 0,36$  în prezența MC și PVA apare un produs de degradare, neamina cu  $R_f = 0,53$  și doi produși de descompunere în prezența PVP și dextran, neamina și neobiozamina cu  $R_f = 0,65$ . Degradările sînt minime și nu se accentuează nici după 7 săptămîni de stocare (fig. nr. 1. N = neomicină C + B,  $N_1$  = neomicină A (neamina),  $N_2$  = neobiozamină C + B).

		M	H	MC			PVA			PVP			Dextran		
Săpt				1	3	7	1	3	7	1	3	7	1	3	7
$N_2$	$R_f 0,65$														
$N_1$	$R_f 0,53$														
N	$R_f 0,36$														

Fig. nr. 1

2. În cazul cloramfenicolului, după 7 zile de stocare, în prezența MC apare primul produs de descompunere, aminoalcoolul cu  $R_f = 0,58$ ; după 14 zile intervine și în prezența alginatului de sodiu o descompunere cu două spoturi, aminoalcoolul și p-nitrobenzaldehida cu  $R_f = 0,19$ . Cea mai bună stabilitate s-a observat în prezența dextranului, a CMCNa și a PVA (fig. nr. 2. C = cloramfenicol,  $C_1$  = aminoalcool,  $C_2$  = p-nitrobenzaldehidă).

	M	H	MC	CMCNa	PVP	PVA	Dextran	Alg Na
Sept			1	4 8 1	2 1	3 9 2 1	2 1	6 1 8 2
C <sub>1</sub> Rf 0,88	●	●	●	● ● ●	● ●	● ● ● ● ●	● ●	● ● ● ●
C <sub>2</sub> Rf 0,58		●	●	● ●		● ● ●	●	● ●
C <sub>3</sub> Rf 0,19		●	●	● ●				● ●

Fig. nr. 2

3. Tetraciclina în prezența agenților de vîscozitate suferă deja după 3 zile de la preparare o descompunere accentuată. Pe lângă tetraciclina cu  $R_f = 0,35$ , din fiecare soluție se poate identifica un spot de descompunere, 4-epitetraciclina cu  $R_f = 0,17$ . Acest proces se intensifică după 7, respectiv 28 zile de stocare, descompunerea cea mai pronunțată observîndu-se în prezența CMCNa, PVP, PVA, dextran cu trei produși de degradare 4-epitetraciclina cu  $R_f = 0,17$ , 4-epianhidrotetraciclina cu  $R_f = 0,24$  și anhidrotetraciclina cu  $R_f = 0,90$ . O stabilitate relativ mai bună s-a observat în soluțiile de MC și alginat de sodiu (fig. nr. 3. T = tetraciclina, T<sub>1</sub> = 4-epitetraciclina, T<sub>2</sub> = epianhidrotetraciclina, T<sub>3</sub> = anhidrotetraciclina).

	M	H	MC	CMCNa	PVP	PVA	Dextran	Alg Na
zile			3 7 28	3 7 28	3 7 28	3 7 28	3 7 28	3 7 28
T <sub>3</sub> Rf 0,90	●							
T <sub>2</sub> Rf 0,24	●	●	●	●	●	●	●	●
T <sub>1</sub> Rf 0,17	●	●	●	●	●	●	●	●

Fig. nr. 3

Degradarea se observă și organoleptic, prin schimbarea culorii soluțiilor din galben spre brun, respectiv precipitarea lor.

### Concluzii

1. Sulfatul de neomicină s-a dovedit a fi stabil în prezența agenților de vîscozitate utilizați, timp de 7 săptămîni de stocare, cu degradări minime (PVP, dextran).

2. Cloramfenicolul arată cea mai bună stabilitate în soluție viscoasă de dextran, CMCNa și PVA.

3. Tetraciclina suferă deja în primele zile după preparare o descompunere accentuată, urmată de o precipitare și intensificare a culorii de la galben spre brun.

Sosit la redacție: 3 octombrie 1977.

### Bibliografie

1. *Adám L., Giurgiu M., Domokos L., Lőrinczi Lenke*: Revista medicală (1977), XXIII, 1, 75; 2. *Vejdělek H.*: Handbuch der Kolorimetrie Band I. 1029, 1969; 3. \* \* \* Norma Internă 4437/72; 4. *Wallhäuser K. H.*: Antibiotica, în *Stahl E.*: Dünnschichtchromatographie. Ed. Springer, Berlin—Heidelberg—New-York, 1967, 541; 5. *Dony M.*: J. Pharm. belg. (1965), 11, 68; 6. *Higucki T., Bias Ch. D.*: J. Amer. pharm. Ass. Sci. (1953), 42, 707; 7. *Higucki T.*: J. Amer. Pharm. Ass. Sci. (1954), 43, 129; 8. *Koltz L.*: Pharm. Zhalle (1963), 3, 243; 9. *Grigorescu E., Verbuță A., Iiduc E.*: Practica farm. (1970), III, 2, 125; 10. *Libosvár I.*: Cs. Farm. (1972), 11, 73; 11. *Rousselet R., Paris R.*: Ann. Pharm. Franç. (1964), 22, 249; 12. *Saba R., Mannier D., Khalil F. R.*: Pharm. Acta. Helv. (1967), 6, 335; 13. *Sahli M., Ziegler H., Oesch M.*: Pharm. Ztg. Verein Apoth. ztg. (1965), 110, 1542; ref. Pharm. Halle. (1967), 105, 6, 319; 14. *Bozzi F., Valdebouze*: J. Chromat. (1972), 72, 426; 15. *Brünzell A.*: Pharm. Ztg. Verein Apoth. Ztg. (1962), 107, 272; 16. *Fernandez A. A., Neceda V. T., Carrera E. S.*: J. Pharm. Sci. (1969), 58, 4, 443; 17. *Hoeck G., Kapétanidis I., Mirimanoff A.*: Pharm. Acta. Helv. (1972), 5, 316; 18. *Kapadia G. I.*: J. Pharm. Sci. (1964), 53, 223; 19. *Lloyd P. B., Cornford C. C.*: J. Chromat. (1970), 53, 403; 20. *Simmons D. L., Coorengel C. K., Rubelka R., Seers P.*: J. Pharm. Sci. (1966), 55, 219; 21. *Senani D., Anker I.*: Pharm. Acta Helv. (1964), 39, 518; 22. *Keiner I., Hüttenrauch R., Poethke W.*: Pharm. Zhalle (1966), 105, 11, 705.

Eva Szánthó, Zamfira Csath-Stíncl, Iolanda Geréd, Eleonora Kinczel

### CHROMATOGRAPHIC STUDY ON THE STABILITY OF SOME ANTIBIOTICS IN VISCOUS OPHTHALMIC SOLUTIONS

The authors have examined the stability in time regarding three antibiotics (neomycin sulphate 1%, chloramphenicol 0.25% and tetracycline chlorhydrate 1%) in the presence of some viscosity agents (MC, CMCNa, PCP, PVA, dextran and sodium alginate) through thin-layer chromatography. — 1. Neomycin sulphate proved to be stable in the presence of viscosity agents for 7 weeks with minimal degradations. — 2. Chloramphenicol shows the best stability in viscous dextran, CMCNa and PVA solutions. — 3. Tetracycline underwent marked decomposition in the first days after preparation, which was noted from an organoleptic point of view, too. — 4. The concordance pointed out between the findings from chromatographic control and those related after bacteriological and spectrophotometric check-up confirms the necessity of a proper selection of auxiliary agents added to these antibiotics in ophthalmic solutions.

## ACŢIUNEA HIPOTENSIVĂ A UNOR SPECII DE CENTAUREA (Fam. Asteraceae)

Maria Monea, Elisabeta Rácz-Kotilla

În cadrul unui studiu mai amplu cu privire la acţiunea hipotensivă şi antihipertensivă a unor specii aparţinînd familiei *Asteraceae*, în această lucrare relatăm rezultatele obţinute în urma cercetării următoarelor specii: părţile aeriene de la *Centaurea macrocephala* Willd. (sin. *Grosmeimia macrocephala* (muss. Pusch. D. Sosn. et A. Takht.), *Centaurea montana* L. şi *Centaurea nigra* L.

Literatura este foarte bogată în date referitoare la cercetările fitochimice efectuate în ultimele două decenii privind aceste specii, iar medicina populară oferă o mulţime de informaţii legate de utilizarea lor (1, 3).

În speciile de *Centaurea* se găsesc lactone sescviterpenice cu gust amar, unele au fost izolate (cnicina etc.), flavonozide în cantităţi însemnate şi cu spectru larg, alcaloizi şi colină (unii alcaloizi au fost izolaţi — stizolofine etc.), diferiţi compuşi fenolici (exp. acizi clorogenici), anticianine, cumarine etc.

La facultatea noastră s-a întreprins un studiu comparativ asupra unui număr de 14 specii de *Centaurea*, privind conţinutul de alcaloizi, substanţe amare, flavonozide şi o-dihidroxifenoli, de tip acid clorogenic (2, 3).

*Centaurea macrocephala* Willd. este cultivată în grădina de plante medicinale a institutului nostru, nu se găseşte în flora spontană de la noi, datorită cercetărilor taxonomice din ultimul timp, se consideră că tinde să fie scoasă din cadrul acestui gen şi să constituie un gen aparte.

*Centaurea montana* L. şi *Centaurea nigra* L. sînt specii spontane, se găsesc în flora ţării noastre.

Ca aspect, aceste trei specii diferă foarte mult, iar în privinţa conţinutului diferitelor grupe de compuşi naturali, situaţia se prezintă în felul următor:

- *C. macrocephala* Willd. bogată în alcaloizi, substanţe amare (grosheimina), flavonozide (2,06 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), o-dihidroxifenoli (1,55 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>);
- *C. nigra* L. conţine o cantitate mică de alcaloizi, substanţe amare în cantitate apreciabilă, flavonozide (1,025 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) şi o-dihidroxifenoli (1,15 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>);
- *C. montana* L., cantitate mică de alcaloizi, lipsită complet de substanţe amare, flavonozide (0,95 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) şi procent ridicat de o-dihidroxifenoli (3,00 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>).

Pornind de la datele existente în literatură, de la rezultatele obținute de noi — atât farmacodinamic cât și fitochimic — ne-am propus testarea acțiunii hipotensive și antihipertensive a unor extracte totale a celor trei specii menționate.

### Partea experimentală

**Material și metodă.** Părțile aeriene au fost recoltate din grădina de plante medicinale și aromatice a I.M.F. din Tg.-Mureș în perioada înfloririi, uscate la temperatura camerei și apoi pulverizate. S-au obținut extracte fluide conform FR ediția a VIII-a, 1 ml extract fluid corespunde la 1 g drog uscat. Înainte de sterilizare, extractele au fost izotonizate.

Extractele au fost administrate la ciini narcotizați cu romergan și fenobarbital, presiunea urmărindu-se la artera carotidiană. Tensiunea normală inițială a fost cuprinsă între valorile 90—110. Factorul hipotensiv (f. h.) și cel antihipertensiv (f.a.h.) au fost calculați prin metoda descrisă în lucrări anterioare (4, 5, 6). Fiecare factor înseamnă media rezultatelor obținute la cel puțin trei animale.

Hipertensiunea a fost declanșată și menținută la valori constante prin administrare de noradrenalină (5, 6). Ca substanțe de referință am utilizat tabersonina și vincadiformina.

Acțiunea farmacodinamică a extractelor fluide ale unor specii de *Centaurea*, obținute din părțile aeriene, a fost studiată pe ciini narcotizați. Tensiunea arterială a animalelor de experiență nu a fost influențată prin alt tratament medicamentos. Rezultatele experiențelor sînt redate în tabelele ce urmează. Acestea sînt comparate cu date fitochimice cuprinse în tabelul nr. 1, privind conținutul mai ales în flavone, determinat fotometric, prin reacția de culoare cu  $AlCl_3$ , utilizînd un Spekol-Zeiss. Menționăm că determinarea conținutului de flavoane se referă la extractele utilizate pentru cercetări pe animale și nu la extracte obținute separat în scopuri fitochimice.

Tabelul nr. 1

Conținutul de flavone al extractelor utilizate  
în scop farmacodinamic

Specia	Conținutul de flavone exprimat în rutozid g %
<i>C. macrocephala</i> Willd.	2.060
<i>C. montana</i> L.	0.950
<i>C. nigra</i> L.	1.025



*C. nigra* L. și *C. montana* L. au un conținut relativ egal de flavone, pe cînd *C. macrocephala* Willd., un conținut dublu. În cercetări anterioare am arătat că *C. macrocephala* Willd. conține și alcaloizi, pe cînd *C. montana* L. și *C. nigra* L., în cantitate foarte mică.

Tabelul nr. 2

Efectul hipotensiv și antihipertensiv al extractului obținut din *Centaurea macrocephala* Willd

Doza administrată mg/kg corp	Factorul			
	hipotensiv f. h.	eroare %	antihipertensiv f. a. h.	eroare %
50	1,27	±16,6	1,38	±5
100	1,48	±10	1,60	±11
150	1,93	±20	1,87	±13
200*	2,0		DL <sub>50</sub>	

\* În această doză animalul sucombă prin stop cardiac.

Din tabelul nr. 2 reiese că extractele obținute din părțile aeriene de *C. macrocephala* Willd. prezintă efect hipotensiv și antihipertensiv intens în doze de 50 și 100 mg, dar în doze mai mari se constată o toxicitate care produce moartea animalului prin stop cardiac.

Tabelul nr. 3

Efectul hipotensiv și antihipertensiv al extractului obținut din *Centaurea montana* L.

Doza administrată mg. kg corp	Factorul			
	hipotensiv f. h.	eroare %	antihipertensiv f. a. h.	%
50	1,12	±12	1,22	±15
100	1,35	±20	1,38	±10
150	1,44	±18	1,59	±17
200	1,82	±16	2,20	±20
250**	2,35	±25	2,73	±20

\*\* În această doză extractul este toxic.

Comparind datele din acest tabel cu cele din tabelul nr. 5 (substanțele de referință), se vede că extractul de părți aeriene de *C. montana L.* administrat animalelor de experiență în doză de 100 mg/kg corp, prezintă același efect hipotensiv și antihipertensiv ca substanțele de referință în doză de 1 mg/kg corp (vincadiformina).

Tabelul nr. 4

Efectul hipotensiv și antihipertensiv al extractului obținut din *Centaurea nigra L.*

Doza administrată mg/kg corp	Factorul			
	f. h.	eroare %	f. a. h. antihipertensiv	%
50	1,13	±13	1,0	—
100	1,29	±14	1,12	± 8
150	1,43	±17	1,23	±10
200	1,64	±14	1,45	±17
250	1,93	±13	2,02	±20

Extractul obținut din *C. nigra L.* administrat în doză de 200 mg/kg corp, este asemănător cu acela al vincadiforminei în doză de 2 mg/kg corp animal. Comparativ cu primele două specii, efectul extractului de *C. nigra L.* este mai slab dar și mai puțin toxic.

Tabelul nr. 5

Efectul hipotensiv și antihipertensiv al vincadiforminei și tabersoninei

Substanța	Doza administrată mg/kg	Factor	
		hipotensiv f. h.	antihipertensiv f. a. h.
Vincadiformina	0,5	1,22	1,32
	1,0	1,34	1,54
	2,0	1,60	1,74
Tabersonina	0,5	1,06	1,16
	1,0	1,15	1,24
	2,0	1,30	1,37

## Concluzii

1. S-a determinat conținutul de flavonozide în extracte totale fluide obținute de la trei specii de *Centaurea*, care au fost utilizate pentru determinarea acțiunii hipotensive și antihipertensive. Conținutul cel mai bogat îl prezintă *C. macrocephala* Willd. (2,06 g<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), ceea ce reprezintă dublul cantității găsite în celelalte două specii. *C. montana* L. și *C. nigra* L.

2. La determinarea acțiunii hipotensive și antihipertensive se constată că efectul cel mai puternic îl prezintă extractele obținute de la *C. macrocephala* Willd., în același timp, odată cu mărirea dozelor administrate crește toxicitatea.

3. Efectul hipotensiv și antihipertensiv al extractelor de *C. montana* L. și *C. nigra* L. este asemănător cu mențiunea că *C. montana* este ușor mai activă decât *C. nigra*.

4. Corelind datele fitochimice cu rezultatele farmacodinamice, observăm că *C. macrocephala* Willd., este specia cea mai activă dar și cea mai toxică, probabil datorită conținutului de alcaloizi.

Sosit la redacție: 3 aprilie 1978.

## Bibliografie

1. Ilieș G., Rácz G.: Comunicări de botanică. Vol. 2, partea II, 1963, 271; 2. Monea M., Rácz G.: Plantes medicinales et phytotherapie (1974), VII, 2, 126; 3. Monea M.: Teză de doctorat. I.M.F. Cluj-Napoca, 1972; 4. Rácz-Kotilla E., Rácz G.: Rev. med. (1975), XXI, 20; 5. Rácz-Kotilla E.: Herba Hungarica (1975), XIV, 57; 6. Rácz-Kotilla E., Rácz G.: Note Botanice, 1976, fasc. XII, 1.

Maria Monea, Elisabeta Rácz-Kotilla

## HYPOTENSIVE ACTION OF CERTAIN CENTAUREA SPECIES (FAM. ASTERACEAE)

The authors have determined the hypotensive and antihypertensive effect of the extracts from three species of *Centaurea* (fam. Asteraceae) together with the determination of flavonoides. The findings in this paper show the average of at least three determinations. Dogs were used narcotized with Promethazine and Phenobarbital, having normal arterial pressure between 90—110. As reference substances they used vincadiformin and tabersonin. The flavonoid content was as follows: *C. macrocephala* Willd. — 2.06%; *C. montana* L. — 0.950%; *C. nigra* L. — 1.025% (photocolormetrically determined — Spekol-Zeiss). In determining the hypotensive and antihypertensive factors they found an effect comparable with that of the reference substances in *C. nigra* L. (in a dose of 200 mg/kg body weight equal to vincadiformin in a dose of 2 mg/kg body weight); in *C. montana* L. the effect was identical to that of vincadiformin in a dose of 100 mg/kg body weight extract = 1 mg/kg body weight of reference substance; whereas *C. macrocephala* Willd. shows a stronger and more toxic effect than the other two species.

## CONTRIBUȚII LA STUDIUL DERIVAȚILOR SIDNONICI

### I. Cercetări privind sinteza, polarografia și acțiunea antimicrobiană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

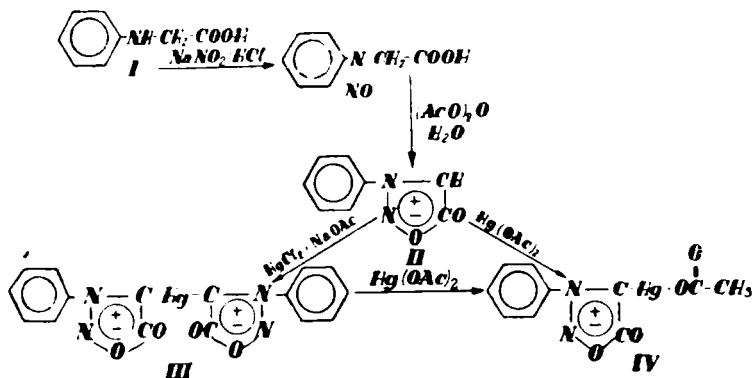
L. Albert, B. Tőkés, I. Czégeni, L. Domokos

Studiile întreprinse în domeniul sidnonelor prezintă interes datorită structurii mezoionice (1) și acțiunii biologice multiple ale acestor combinații (2—5). Continuând cercetările noastre privind reacțiile de substituție ale fenilsidnonei (6—8), ne-am propus sinteza și studiul derivaților mercurorganici ai sidnonelor, compuși cu presupusă activitate antibacteriană. Pe baza datelor din literatură și din cercetările noastre (9, 10), rezultă că legătura C—Hg din aceste combinații trebuie să fie polarografic activă, furnizând trepte polarografice care permit analiza lor. În lucrarea de față prezentăm sinteza acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă, analiza, studiul polarografic, precum și activitatea antimicrobiană a acestui compus.

#### Rezultate și discuții

##### 1. Sinteza 3-fenil-4-mercur-sidnonei

Mercurarea nucleului sidmonic poate fi efectuată cu acetat de mercur sau clorură mercurică. Drept solvent se propune în literatură utilizarea acetonei (11). Experiențele noastre au dovedit că acetona formează derivat mercurorganic cu acești compuși (12), motiv pentru care am renunțat la acest solvent. Am sintetizat acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă



(III) în soluție alcoolică prin reacția 3-fenilsidnonei cu acetatul de mercur. Pentru justificarea structurii produsului și pe cale chimică, am preparat substanța (III) și pe cale indirectă, prin 4,4' -mercur-bis-(3-fenilsidnonă) (IV). Sinteza 3-fenilsidnonei (II) s-a efectuat pornind de la fenilglicină (I) prin reacție de nitrozare și închiderea nucleului sidnic în prezența anhidridei acetice.

Justificarea structurii produsului (III) s-a realizat prin analiză elementală, polarografică și spectrală. Prezența CH-lui liber din poziția 4 a compusului nemercurat (II) generează absorbție caracteristică la 3097  $\text{cm}^{-1}$ . Această bandă lipsește din spectrul substanței (III), dovedind substituirea hidrogenului din poziția 4 în cursul reacției de acetomercurare. Totodată se deplasează și banda caracteristică grupării CO de la 1740  $\text{cm}^{-1}$  la 1768  $\text{cm}^{-1}$ .

## 2. Polarografia acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

În soluții de NaOH 0,1 N, folosind ca solvent etanol-apă 20 % acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă furnizează o polarogramă compusă din trei trepte (fig. nr. 1, curba a), din care primele două corespund reduce-

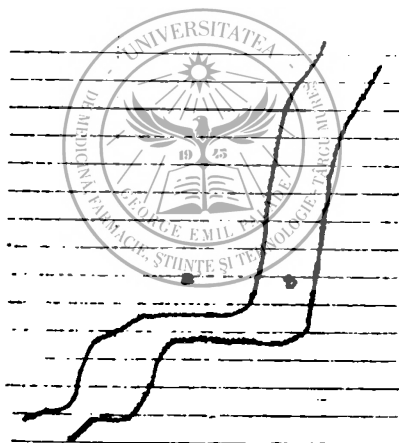


Fig. nr. 1

rii electrochimice a legăturii C—Hg și se caracterizează prin potențialele de semiundă  $E_{1/2} = -0,440$  V, respectiv,  $E_{1/2} = -0,660$  V, iar treapta a treia îi aparține fenilsidnonei, avind  $E_{1/2} = -1,280$  V. Treptele de reducere a legăturii C—Hg adesea se suprapun (fig. nr. 1, curba b), ele putînd fi distinse doar prin mărirea adecvată a puterii de rezoluție a aparatului. În astfel de cazuri treapta polarografică corespunzătoare se caracterizează printr-o singură valoare a curentului global și a potențialu-

lui de semiundă ( $E_{1/2} = -0,530$  V). Curentul global se compune aditiv din curenții etapelor.

Faptul că intensitatea curentului limită, corespunzătoare ruperii legăturii C—Hg este direct proporțională cu concentrația depolarizantului, ecuația lui Ilkovic satisfăcându-se cu o bună aproximație ( $i_l = \mu A$ ,  $c = mM$ ):

$$\bar{i}_l = (1,487 \pm 0,056) c + (1,25 \pm 0,26) \mu A$$

$n = 9; r = 0,995; s_0 = \pm 0,42 \mu A$       adică

$$c = 0,672 i_l - 0,841 mM,$$

precum și tipul dependenței curentului limită de înălțimea coloanei de mercur:

$$\bar{i}_l = 1,62 h^{0,43} \mu A \quad [h] = cm$$

demonstrează că procesul de electrod este controlat de difuziune. Potențialul de semiundă se deplasează spre valori mai puțin negative odată cu creșterea perioadei de picurare, ceea ce denotă caracterul ireversibil al procesului electrochimic. Din ecuația liniei de regresie:

$$E_{1/2} = (0,0576 \pm 0,0035) \lg t_1 - (0,5511 \pm 0,0007) V$$

$n = 7; r = 0,991; s_0 = \pm 0,0013 V$

rezultă că  $\alpha n_s = 0,504 \pm 0,031$ , această mărime fiind identică cu ordinul cinetic parțial în raport cu electronul. Deoarece în procesele similare (9) în etapa determinantă de potențial se transferă un singur electron ( $n_s = 1$ ), rezultă că coeficientul de transfer al electronului este de 0,50, și implicit pledează pentru o structură simetrică a complexului critic în procesul de electrod, în raport cu structura compusului inițial și cel final. Cît privește influența temperaturii am constatat că logaritmul curentului limită variază liniar cu inversul temperaturii absolute:

$$1 \bar{g}_i = -(690 \pm 48) \frac{1}{T} + (3,24 \pm 0,16)$$

$n = 7; r = -0,988; s_0 = \pm 0,014$

Din această expresie pentru energia de activare a procesului de transport s-a obținut  $E_t = 6,31 \pm 0,44$  kcal/mol. Această energie — în concordanță cu coeficientul de temperatură corespunzător al curentului (1,70) — subliniază încă o dată caracterul de difuziune al curenților limită înregistrați.

Relațiile prezentate dintre parametrii polarografici și acțiunea diferiților factori experimentali permit stabilirea condițiilor optime de analiză calitativă și cantitativă a derivaților mercurorganici ai sidnonelor și furnizează date importante privind structura chimică a acestor combinații.

### 3. Activitatea antimicrobiană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă

S-au determinat concentrația minimă inhibitoare (C.M.I.) și concentrația minimă bactericidă (C.M.B.) prin metoda diluțiilor succesive față de *Staphylococcus aureus* Oxford, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus pseudoanthracis* (microorganism test, cultură de 24 ore, numărul germeilor  $9 \cdot 10^8$  germeni/ml). Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelul nr. 1, alături de acțiunea 3-fenilsidnonei, Fenoseptului și a solventului utilizat.

Se observă că mercurarea 3-fenilsidnonei duce la exaltarea acțiunii antibacteriene, acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă avînd efect bactericid comparabil cu acela al Fenoseptului față de Staphylococcus aureus și Escherichia coli.

Tabelul nr. 1

Activitatea antibacteriană a acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă în raport cu activitatea 3-fenilsidnonei și a Fenoseptului

Denumirea tulpinii bacteriene	Substanța cercetată							
	Fenilsidnonă 0,001 %		Acetat de 3-fenil- 4-mercur-sidnonă 0,001 %		Fenosept 0,001 %		Etanol 50 %	
	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Staphylococcus aureus	1/8	1/2	1/8192	1/2048	1/16384	1/4096	1/4	—
Escherichia coli	1/4	1/2	1/32	1/16	1/32	1/16	1/2	—
Pseudomonas aeruginosa	1/2	—	1/32	1/16	1/128	1/64	—	—
Bacillus pseudoanthracis	—	—	1/128	1/16	1/16384	1/8192	—	—

Rezultatele preliminare obținute justifică lărgirea ulterioară a investigațiilor în vederea determinării spectrului antimicrobian.

### Partea experimentală

**Reactivi și aparatură.** Toți reactivii utilizați la sinteze, analize polarografice și spectrale au fost de calitate p. a. Polarogramele au fost înregistrate cu un polarograf LP — 7e, asamblat cu un înregistrator TZ 213 S. Temperatura constantă a determinărilor a fost asigurată de un termostat U 10, cu o precizie de  $\pm 0,05^\circ$  C. Spectrele în IR au fost înregistrate cu un spectrometru SPECTROMOM — 2000.

#### Tehnica de lucru

Curbele polarografice au fost înregistrate dintr-o soluție de bază de NaOH 0,1 M, conținînd 20 % etanol pentru asigurarea solubilității depolarizantului. Maximele polarografice au fost suprimate cu Triton—100, într-o concentrație minimă posibilă (0,01 %). Oxigenul atmosferic dizolvat a fost eliminat prin barbotare cu metan purificat, timp de 10 minute, înainte de începerea înregistrărilor. Potențialele de semiundă s-au măsurat față de un electrod de calomel saturat (ECS). Electrocul picător utilizat se caracterizează prin următoarea valoare a constantei capilarei K, în funcție de înălțime h (cm) a coloanei de mercur:  $K = 0,80 h^{0,43} = = m^{2/3} t^{1/6}$ . Spectrele în IR au fost determinate în pastile cu KBr.

### Sinteza acetatului de 3-fenil-4-mercur-sidnonă (III)

Se fierbe la reflux timp de o oră amestecul soluțiilor de 2,69 g acetat de mercur în 15 ml apă și 1,5 g 3-fenilsidnonă în 30 ml metanol. La răcire cristalizează acetatul de 3-fenil-4-mercur-sidnonă sub forma unei substanțe albe. Se filtrează și se spală prin filtru cu apă fierbinte. Randament 3,3 g. Formula moleculară  $C_{10}H_8O_4N_2Hg$ . P. t. = 203 — 204,5° C (din acetonă).

N % calculat = 6,64

N % găsit = 6,38

Hg % calculat = 46,90

Hg % găsit = 47,52

### Sinteza 4,4'-mercur-bis-(3-fenilsidnon)-ei (IV)

Se fierbe la reflux timp de 5 ore o soluție compusă din 3,6 g 3-fenilsidnonă, 6 g clorură mercurică și 7,2 g acetat de sodiu în 150 ml metanol 50 %. La răcire cristalizează produsul sub forma unei substanțe albe. Se filtrează, se spală prin filtru cu acetonă și apă caldă. Randament 3,7 g. Formula moleculară  $C_{16}H_{10}O_4N_4Hg$ . P. t. = 275—276° C.

N % calculat = 10,78

N % găsit = 10,44

Hg % calculat = 38,40

Hg % găsit = 37,98

Sosit la redacție: 21 noiembrie 1978.



1. Baker W., Ollis W. D.: *Quart. Rev.* (1957), 11, 15;
2. Ackermann E.: *Pharmazie* (1967), 22, 537;
3. Baumann D.: *Pharmazie* (1976), 2, 36;
4. Pala G., Mantegani A., Coppi G., Genova R.: *Chim. Ther.* (1969), 4, 31;
5. Cameron D. P., Wiseman E. H.: *J. Med. Chem.* (1968), 11 (4), 820;
6. Kiss A., Albert L., Trifu V.: A VIII-a Sesiune științifică a cadrelor didactice I.M.F. Tg.-Mureș, 17 dec. 1971. Volumul de rezumate; 166;
7. Kiss A., Albert L., Czégeni I., Claudia Szánthó: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1976. Volumul de rezumate, 94;
8. Kiss A., Albert L., Czégeni I.: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1977. Volumul de rezumate, 94;
9. Mairanovski S. G.: *Uspekhi Khim.* (1976), 45, 604;
10. Albert L., Tökés B., Fülöp L.: Corelații între structura, reducerea electrochimică și spectrele electronice ale unor derivați mercurorganici din clasa sidnonelor. Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tg.-Mureș, 1978;
11. Iashunski V. G., Vasileva V. F., Sheinker I. N.: *Zhur. Obshch. Khim.* (1959), 29, 2712;
12. Tökés B., Fülöp L.: Studiul compușilor organo-mercurici prin metoda polarografică. Comunicare la ședința U.S.S.M., Filiala Mureș, Secția farmacie, 11 mai 1977;



**CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF SYNDON DERIVATIVES**  
**I. RESEARCH ON SYNTHESIS, POLAROGRAPHY AND ANTIMICROBIAN**  
**ACTION OF 3-PHENYL-4-MERCURY-SYNDON-ACETATE**

The authors elaborated an improved method for the synthesis of 3-phenyl-4-mercury-syndon-acetate. The character of the limited current dependent on the concentration, height of mercury column, capillary parameters of the electrode and temperature made it possible to demonstrate the validity of Vilko $\check{c}$  equations. The results permit a qualitative and quantitative polarographical determination of the studied depolarizer. The experimented substance presents a remarkable antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. dr. M. Rocsin, doctor farmacist)  
a I.M.F. din Tirgu-Mureş

**CERCETĂRI PRIVIND DIFERENȚIEREA CROMATOGRAFICĂ**  
**ȘI DOZAREA SPECTROFOTOMETRICĂ**  
**A UNOR DERIVAȚI HALOGENAȚI AI 8-OXICHINOLINEI \***

A. Gyéresi, Elena Man

Derivații halogenați (clorurați, bromurați, iodurați) ai 8-oxichinolinei (oxină) sînt medicamente importante cu acțiune antiseptică, utilizate în tratamentul infecțiilor intestinale (1, 2, 5). Compușii mai importanți: cloriodhidroxichinolina (4), se găsește în preparatele Cifoform comprimate, Mexaform P suspensie, Mexaform comprimate, Mexase drajeuri (5); clorchinaldolul (4) în preparatele de Saprozan (drajeuri, microdrajeuri, pulbere) (5); broxichinolina (5, 7-dibrom-8-oxichinolina) și broxaldina (5, 7-dibrom-benzoil-8-oxichinaldina) în Intestopan comprimate (5).

Ne-am propus experimentarea unor tehnici cromatografice menite să diferențieze aceste substanțe cu structură asemănătoare, precum și elaborarea unei metode spectrofotometrice pentru dozarea clorchinaldolului.

*Partea experimentală*

1. *Separarea cromatografică pe strat subțire a clorchinaldolului, cloriodhidroxichinolinei, broxichinolinei și a broxaldinei*

În cadrul cercetărilor am constatat, că pe strat de silicagel (+ 5%  $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ), separarea poate fi rezolvată cu ajutorul unui dezvoltant bazic (6) — modificat de noi — cu compoziția: eter de petrol-eter-acetonă-metanol-amoniac conc. (45:35:15:5:1).

\* Lucrarea a fost comunicată la ședința U.S.S.M. Tg.-Mureş — Secția farmacie din 21 noiembrie 1977.

După uscarea și activarea stratului adsorbant (4) se aplică cu ajutorul micropipetei o cantitate de  $15-20 \times 10^{-3}$  ml din soluția de analizat de concentrație 0,1 % (echivalent cu  $15-20 \times 10^{-6}$  g substanță). Pentru prepararea soluțiilor, respectiv pentru extracția substanțelor din preparate farmaceutice am folosit ca solvent: acetatul de etil (la cloridhidroxichinolină), acetona (la clorchinaldol) și cloroformul (la broxichinolină și broxaldină).

Developarea la o temperatură de  $22 \pm 2^\circ$  C pe o distanță de 14 cm are o durată de  $1-1\frac{1}{2}$  oră. După uscarea cromatoplăcilor se obțin spoturi colorate, deoarece și substanțele sînt colorate. Colorația se intensifică prin păstrarea la aer și lumină, respectiv prin pulverizarea cu reactivul Dragendorff — în special în cazul derivaților dibromurați.

Pe baza rezultatelor se poate remarca separarea foarte netă a celor doi derivați dibromurați: broxichinolină ( $R_f = 0,44$ ) și broxaldină ( $R_f = 0,78$ ). Broxichinolină și cloridhidroxichinolină ( $R_f = 0,50$ ) deosebindu-se numai în privința halogenilor, migrează cu valori  $R_f$  apropiate, dar separîndu-se totuși clar. Clorchinaldolul migrează cu  $R_f = 0,71$ . În ansamblu, cele patru substanțe se pot diferenția clar. Tehnica experimentată poate fi utilizată și pentru izolarea derivaților din preparate farmaceutice.

Tabelul nr. 1

Nr. crt.	Preparatul	Cantitatea luată în lucru $10^{-6}$ g		Cantitatea găsită $10^{-6}$ g		Eroare %	Calculul statistic
1.	Saprosan draj.	102	0,097	98	96,07	-2,29	$\bar{x} = 98,36$
2.		204	0,120	200	98,07	-0,29	$S_{\bar{x}} = \pm 0,72$
3.		306	0,145	310	101,30	+2,94	$\alpha = 0,95$
4.		408	0,165	398	97,55	-0,81	$t = 2,57$
5.		510	0,190	504	98,82	+0,46	
$A = 98,36 \pm 1,86 \%$							
1.	Saprosan microdraj.	98	0,095	90	91,83	-6,02	$\bar{x} = 97,85$
2.		196	0,120	200	102,07	+4,22	$S_{\bar{x}} = \pm 1,40$
3.		294	0,140	288	97,95	+0,10	$\alpha = 0,95$
4.		392	0,165	390	99,44	+1,63	$t = 2,57$
5.		490	0,185	484	97,95	+0,10	
$A = 97,85 \pm 3,37 \%$							
1.	Saprosan pulbere	100	0,096	96	96,00	+2,99	$\bar{x} = 98,99$
2.		200	0,120	200	100,00	+1,01	$S_{\bar{x}} = \pm 1,50$
3.		300	0,140	290	96,66	-2,33	$\alpha = 0,95$
4.		400	1,165	398	99,50	+0,51	$t = 2,57$
5.		500	0,195	514	102,80	+3,81	
$A = 98,99 \pm 3,83 \%$							

## 2. Dozarea clorchinaldolului prin metoda spectrofotometrică

La elaborarea metodei ne-am bazat pe faptul, că clorchinaldolul are în moleculă o grupare —OH fenolică și poate fi cuplată cu acid sulfanilic diazotat în mediu alcalin. Astfel se obține o colorație galbenă-portocalie stabilă, determinabilă spectrofotometric (3).

Sarea de diazoniu se prepară prin tratarea a 1 ml soluție 1 % de Na-sulfanilic cu 1 ml  $\text{NaNO}_2$  soluție 1 % și 1 ml HCl diluat, la răcire.

Pentru construirea curbei etalon, sarea de diazoniu se tratează cu 0,1 . . . . 0,5 ml soluție standard de clorchinaldol 0,1 % în HCl 5%, se completează la volum egal — 4 ml —, cu HCl 5 %, apoi se adaugă 5 ml NaOH 10 %. Se agită, după care se citește extincția la spectrofotometru, la lungimea de undă de 450 nm, în cuve de grosime 1 cm.

Folosind curba etalon, am determinat în continuare clorchinaldolul din preparatele de Saprozan — după extracție. În acest scop se cîntăresc din pulberi cantități ca să rezulte în final soluții de concentrație 0,1 %. Extragerea se face cu acetonă, care în continuare se evaporă, deoarece ar interfera reacția de culoare. Reziduul se dizolvă cu HCl 5 %, apoi se completează la 100 ml cu acid, într-un balon cotate, în cazul drajeurilor și a pulberii Saprozan, respectiv la 50 ml la microdrajeuri. În continuare se procedează ca la soluția standard.

Pe baza extincțiilor citite se calculează din curba etalon cantitățile corespunzătoare de substanță. Rezultatele obținute, ca și evaluarea statistică sînt cuprinse în tabelul nr. 1. După cum reiese din acest tabel, reacția de cuplare este sensibilă, și permite dozarea clorchinaldolului din preparate farmaceutice, cu rezultate bune, ce se încadrează în limitele de erori admise.

### Concluzii

Tehnica cromatografică pe strat subțire experimentată, folosind sistemul bazic eter de petrol—eter—acetonă—metanol—amoniac conc. (45:35:15:5:1) asigură separarea derivaților halogenați ai oxinei cu rezultate bune. Tehnica s-a aplicat cu succes și în cazul preparatelor farmaceutice.

Metoda de dozare spectrofotometrică elaborată în cazul clorchinaldolului — bazată pe cuplarea acestuia ca fenol cu acid sulfanilic diazotat în mediu alcalin — poate fi utilizată cu rezultate bune și la determinările din preparate farmaceutice.

Sosit la redacție: 31 martie 1978.

### Bibliografie

1. Dobrescu D.: Farmacodinamie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1977;
2. Knoll J.: Gyógyszertan. Medicina Kiadó, Budapest, 1976;
3. Man Elena: Contribuții la diferențierea și dozarea unor derivați de chinolină cu importanță farmaceutică. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tg.-Mureș, 1976;
4. \* \* \*: Farmacopeea Română, ed. a IX-a. Ed. medicală, București, 1976;
5. \* \* \*: Produse farmaceutice folosite în practica medicală. Ed. medicală, București, 1976;
6. \* \* \*: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, vol. VIII 1972.

## RESEARCHES REGARDING THE CHROMATOGRAPHIC DIFFERENTIATION AND SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CERTAIN HALOGENATED DERIVATIVES OF 8-HYDROXYQUINOLINE

The authors have investigated the conditions of chromatographic separation on a thin layer of halogenated derivatives of oxine, as well as they have elaborated a spectrophotometric method for chlorquinaldol determination. The chromatography on silica-gel layer was carried out by means of an experimented basic solvent system: petroleum eter-eter-acetone-methanol-ammonia conc. (45:35:15:5:1). Thus, the following compounds were separated: chlorquinaldol, chloriodohydroxyquinoline, broxyquinoline, broxaldine. The method of chlorquinaldol determination through spectrophotometry is based on its coupling as a phenol with diazotized sulphanic acid in alkaline medium. The methods have been applied successfully in pharmaceutical preparations, too.

Disciplina de fizică farmaceutică (cond.: șef de lucrări dr. M. Olariu, doctor în fizică), Disciplina de biofizică (cond.: șef de lucrări dr. I. Nicolaescu, doctor în fizică) și Disciplina de chimie farmaceutică (cond.: dr. M. Rocșin, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## METODA DE STUDIU PENTRU REZISTENȚA OSMOTICĂ A MEMBRANEI ERITROCITARE

M. Olariu, I. Nicolaescu, I. Opreșor, M. Rocșin

Cercetări efectuate în ultimii zece ani (1, 2, 5, 8, 9, 12,, 13) au arătat că metoda împrăstierii luminii (4) prezintă o serie de aplicații legate de studiul unor celule vii aflate în suspensie într-un mediu apos. În lucrarea de față am încercat să extindem această metodă la studiul suspensiilor eritrocitare, urmărind să tragem anumite concluzii legate de transportul apei la nivelul membranei eritrocitare și să punem în evidență efectul unor factori chimici asupra vitezei de transport al apei. Mai precis, am urmărit să punem la punct o metodă rapidă care să permită studiul rezistenței osmotice a membranei eritrocitare și modificarea ei sub acțiunea unor medicamente, metodă care să permită nu numai observarea momentului în care apare hemoliza, ci și evaluarea cantitativă a „vitezei de hemoliză“.

### *Principiul metodei și tehnica folosită*

Din teoria fenomenului de împrăstiere a luminii pe microorganisme vii (5, 6, 14, 15) rezultă că intensitatea semnalului măsurat la un anumit unghi de observație, convenabil ales (7), crește odată cu numărul de celule din unitatea de volum, cu dimensiunea celulelor și cu indicele de refracție al membranei celulare determinat de structura ei biochimică. Dacă mediul de suspensie a eritrocitelor este o soluție hipotonă, înregistrând variația în timp a intensității difuzate obținem o curbă care descrie scă-

derea în timp a numărului de eritrocite rămase nehemolizate. Intensitatea semnalului la un moment dat ne indică proporția de celule nehemolizate iar panta curbei măsoară un parametru pe care l-am putea numi „viteză de hemoliză“, parametru care variază direct proporțional cu viteza de transport a apei din exteriorul celulei în interiorul ei. Efectul factorilor chimici care modifică viteza de transport a apei este pus în evidență prin faptul că se schimbă valoarea pantei la curba înregistrată, comparativ cu înregistrarea făcută pentru o probă martor. O valoare a pantei mai mare decât cea măsurată pentru proba martor ne indică faptul că substanța analizată are un efect hemolitic. Când panta este mai mică, comparativ cu martorul, înseamnă că avem o substanță cu efect stabilizant. Reprezentând grafic viteza de hemoliză în funcție de concentrația substanței analizate se obține o curbă care dă o imagine cantitativă a efectului pe care substanța respectivă îl are asupra rezistenței osmotice a membranei eritrocitare.

Instalația de împrăștiere utilizată a fost construită după modelul Wippler-Scheibling (3, 11), adaptată fiind pentru utilizarea laserului ca sursă de lumină, partea de amplificare și înregistrare a semnalului fiind luată de la o instalație de difuzie construită la Institutul de fizică București. Am utilizat un laser He-Ne, model LG-150.1 de fabricație I.F.A. București. Pentru observații am fixat unghiul de împrăștiere la  $60^\circ$ . Am utilizat eritrocite umane, spălate în ser fiziologic, suspensia fiind făcută într-o soluție de NaCl hipotonă. Concentrația clorurii de sodiu se alege astfel încât procesul de hemoliză înregistrat să decurgă într-un interval de timp potrivit față de viteza hîrtiei la înregistrator (2—4 minute de la momentul introducerii eritrocitelor). În probele care conțineau substanța al cărui efect era urmărit, ca și în proba martor, se realizează întotdeauna aceeași concentrație de NaCl (0,45—0,50 ‰), la stabilirea ei contribuind într-o oarecare măsură și calitatea (natura) singelui, precum și concentrația de eritrocite realizată în suspensie.

#### Rezultate și discuții

Pentru înțelegerea modului de efectuare a determinărilor, ca și pentru punerea în evidență a sensibilității metodei, în fig. nr. 1, prezentăm

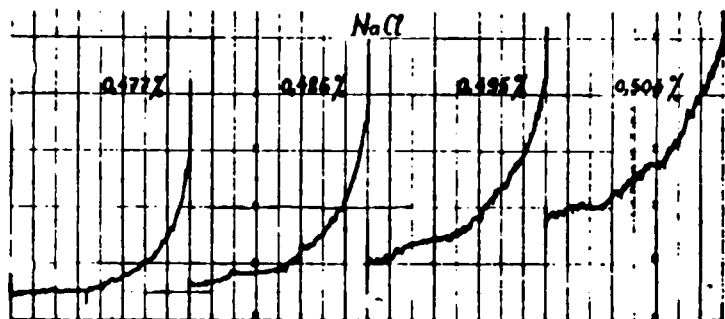


Fig. nr. 1: Curbe de difuzie înregistrate la concentrații diferite de clorură de sodiu

citeva din înregistrările obținute pentru suspensii eritrocitare realizate la diferite concentrații de NaCl. Se observă foarte ușor cum pe măsură ce crește concentrația în NaCl, panta curbei scade foarte mult, deși între probele respective diferența de concentrație era de numai 0,009 %. Măsurând panta pentru fiecare curbă în parte (la 1,5 minute) putem stabili modul de variație a vitezei de hemoliză în funcție de concentrația clorurii de sodiu. Pentru domeniul de concentrații abordat în experiența de

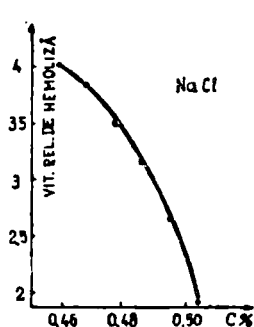


Fig. nr. 2: Variația rezistenței osmotice a membranei eritrocitare în funcție de concentrația clorurii de sodiu.

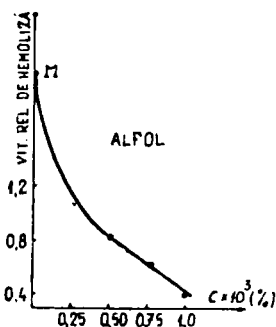


Fig. nr. 3: Scăderea vitezei de hemoliză în funcție de concentrație.

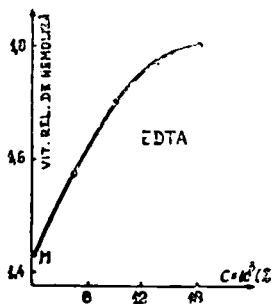


Fig. nr. 4: Creșterea vitezei de hemoliză în funcție de concentrație.

față, această funcție este redată în fig. nr. 2. În ordonată am reprezentat panta curbelor înregistrate, pe care am numit-o viteză „relativă” de hemoliză, deoarece ea nu este o mărime absolută ci rezultă din condițiile tehnice de înregistrare.

Pentru a studia efectul unui medicament asupra vitezei de hemoliză se utilizează ca martor o înregistrare de felul celor prezentate în fig. nr. 1. Efectul medicamentului rezultă din compararea acestei curbe cu cea obținută în condiții identice pentru proba care conține în plus medicamentul studiat. O pantă mai mare decât cea obținută pentru proba martor indică un efect hemolizant, iar o pantă mai mică, un efect stabilizant. Pe baza înregistrărilor efectuate la concentrații diferite se poate trasa o curbă care descrie modul de variație a vitezei de hemoliză în funcție de concentrația substanței analizate. Ca exemple, în figurile 3 și 4 redăm rezultatele obținute pentru o substanță cu un puternic efect stabilizant și respectiv pentru una cu acțiune hemolitică.

### Concluzii

Din experiențele efectuate rezultă că față de procedeele curente de evaluare a rezistenței osmotice a membranei eritrocitare, metoda permite evaluarea cantitativă a procesului de hemoliză prin intermediul unui pa-

rametru nou, care descrie evoluția în timp a procesului de hemoliză: viteza de hemoliză. Utilizând acest parametru avem posibilitatea evaluării comode a naturii, precum și a mărimii efectului pe care diferite medicamente îl au asupra procesului de hemoliză. Față de procedeele clasice, metoda prezintă importanță în special în cazurile de evaluare cantitativă a efectelor de stabilizare. Durata foarte scurtă a determinărilor constituie de asemenea un avantaj al metodei. Sensibilitatea metodei, este relativ mare, dar pentru substanțele medicamentoase care se fixează mai greu pe membrană se impune (așa cum am procedat pentru alte substanțe decât cele prezentate în lucrare) efectuarea înregistrărilor după ce eritrocitele au stat un interval anumit de timp într-o soluție de ser fiziologic care conține substanța de studiat.

Dezavantajul metodei constă, pe de o parte în faptul că pentru fiecare experiență trebuie potrivită corespunzător concentrația clorurii de sodiu în soluția hipotonă, iar pe de altă parte, că tehnica utilizată este relativ complicată și costisitoare.

*Sosit la redacție: 3 aprilie 1978.*

### Bibliografie

1. Berkman M., Wyatt P. J., David T. P.: *Nature* (1970), 228, 458;
2. Berkman M., Wyatt P. J.: *Appl. Microbiology* (1970), 20, 510;
3. Ghiță L., Ghiță C.: *Studii și cerc. de fizică* (1963), 5, 725;
4. Kerker M.: *The Scattering of light*. Academic Press, New York—London, 1969;
5. Koch A., Elvera Ehrenfeld: *Biochim. Biophys. Acta* (1968), 165, 262—273;
6. Latimer P., Tully B.: *J. of Colloid and Interface Science* (1968), 27, 475;
7. Olariu M.: *Rev. med.* (1974), 1, 53;
8. Olariu M., Péter M.: *Rev. med.* (1976), 2, 149;
9. Stull V. R.: *J. of Bacteriology* (1972), 109, 1301;
10. Seeman Ph.: *Pharmacological Review* (1972), 24, 616;
11. Wippler C., Scheibling G.: *J. Chim. Phys.* (1954), 51, 201;
12. Wyatt P. J.: *Nature* (1969), 221, 1257;
13. Wyatt P. J.: *Nature* (1970), 226, 277;
14. Wyatt P. J.: *J. of Colloid and Interface Science* (1972), 39, 479;
15. Wyatt P. J.: *Applied Optics* (1968), 7, 1879.

M. Olariu, I. Nicolaescu, I. Oprisor, M. Rocsin

### A METHOD TO STUDY THE OSMOTIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTE MEMBRANE

The present paper offers a method of studying the osmotic resistance of erythrocyte membrane by means of light scattering in erythrocyte suspensions. Making use of standard hypotonic solution according to the light scattering plot, „the hemolysis rate“ and its modification in the presence of some drugs can be estimated. This method is a very rapid one and it allows a quantitative valuation of the drug effect even if the drug has a steady effect.

## DATE FIZICO-CHIMICE ȘI BIOLOGICE REFERITOARE LA UN COMPLEX MUCILAGIU-BISMUT

I. Máthé, G. Rácz, L. Fülöp, L. Nüszl

Poliuronidele prezintă proprietatea de a forma complecși și săruri cu cationii bi- și trivalenți cu proprietăți terapeutice. Se cunoaște pectinatul de bismut și un preparat cu bismut obținut de *Mauvernay* și *Nang* (6) dintr-o polizaharidă acidă sintetică și o sare de bismut.

Prin analogie cu pectinatul de bismut am realizat un preparat ale cărui compoziție și acțiune biologică le descriem în această lucrare.

### *Material și metodă*

#### *Determinarea compoziției*

Determinarea conținutului de bismut s-a făcut prin metoda complexometrică (8).

Spectrul IR. Înregistrările s-au făcut în domeniul cuprins între 400 și 3600  $\text{cm}^{-1}$ , cu ajutorul unui spectrofotometru U.R.—10 Zeiss, folosind tehnica comprimării în bromură de potasiu.

Identificarea glucidelor din hidrolizat s-a făcut după *Stahl* (7) cu unele modificări aduse de noi (3, 5).

#### *Determinarea acțiunii terapeutice*

Acțiunea preparatului asupra ulcerului de gambă s-a experimentat la Clinica dermatovenerologică din Tîrgu-Mureș, mucilag-bismutul aplicându-se local sub formă de praf fin acoperind baza ulcerăției sub forma unui strat subțire. Pansamentul steril s-a schimbat din două în două zile, iar o dată pe săptămână ulcerul a fost tamponat cu apă oxigenată.

Determinarea activității antipeptice s-a făcut după *Anson* (1) modificată de *Blond* și colab. (2).

### *Rezultate și discuții*

Prin complexarea mucilagiului natural cu o sare de bismut se obține un praf fin de culoare gălbuie, insolubil în apă. Expus la lumină nu-și schimbă culoarea după zece zile.

Conținutul de bismut al preparatului, exprimat în  $\text{Bi}_2\text{O}_3 = 55,02 \pm \pm 0,29\%$  este apropiat de cel conținut de galatul de bismut oficial în F. R. VIII.

Spectrele în IR prezintă absorbțiile caracteristice pentru grupările hidroxil ( $3240\text{—}3450 \text{ cm}^{-1}$ ), carbonil ( $1720\text{—}1740 \text{ cm}^{-1}$ ), carboxilat



(1620—1650  $\text{cm}^{-1}$ ) și funcția eterică (1020—1065  $\text{cm}^{-1}$ ), care s-au evidențiat și în structura mucilagiului pur.

În compoziția preparatului mucilagiu-bismut s-au găsit acele glucide, care au fost prezente și în mucilagiul natural (4), diferențe se constată numai în raportul cantitativ al unor glucide și al acidului galacturonic. Rezultatul analizei hidrolizatului este redat schematic în fig. nr. 1.

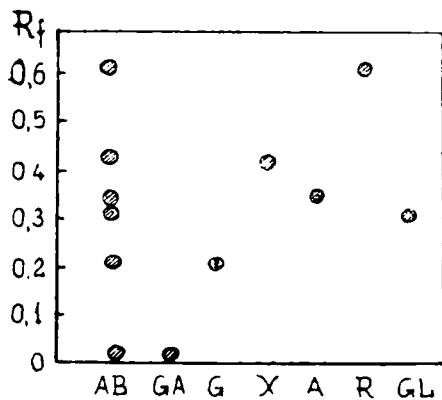


Fig. nr. 1: Cromatograma preparatului mucilagiu-bismut. Suport: celuloză microcristalină „Avicel”. Solvent: butanol-piridină-apă (3:2:1,5). Detectare: ftalat de anilină. GA = acid galacturonic, G = galactoză, R = ramnoză, X = xiloză, A = arabinoză, GL = glucoză, AB = mucilagiu-bismut.

Preparatul s-a dovedit eficient în tratamentul ulcerului de gambă. Dintre cele patru cazuri, cu o ulceratie unică, în trei ulcerul s-a vindecat după o lună de zile, iar într-un singur caz tratamentul cu mucilagiu-bismut a durat două luni. Preparatul a fost bine tolerat în toate cazurile. În timpul tratamentului nu s-au ivit complicații. Dinamica procesului de epitalizare este reprezentată în fig. nr. 2.

NUMELE (VIRSTA)	SĂPTĂMÂNI							
	1	2	3	4	5	6	7	8
H.L. (20)								V
P.J. (26)					V			
B.F. (92)								V
T.J. (47)					V			

Fig. nr. 2: Dinamica procesului de epitalizare a ulcerului de gambă după tratare cu mucilagiu-bismut (V = vindecat).

Activitatea anti-peptică a preparatului mucilagiu-bismut se situează între activitățile mucilagiului și cea a sării de bismut folosită ca substanță etalon. Rezultatele sînt trecute în tabel.

Tabelul nr. 1

Nr. crt.	Produsul	Activitatea anti-peptică %	Conținut în $\text{Bi}^{3+}$
1.	Mucilagiu natural-bismut	32—33	49,33
2.	Mucilagiu natural	9—10	—
3.	Carbonat bazic de bismut	51—52	81,96

### Concluzii

Prin complexarea unui mucilagiu vegetal cu ionul de bismut ( $\text{Bi}^{3+}$ ) se menține acțiunea bacteriostatică și epitelizantă a bismutului, iar suportul macromolecular, anionul polizaharidic prin acțiunea sa proteo- toare mărește eficacitatea și toleranța preparatului.

Spectrul IR și glucidele prezente în cromatogramă denotă forma- rea unei combinații stabile între ionul de bismut și poliuronide.

Sosit la redacție: 8 februarie 1978.

### Bibliografie

1. Anson M. L.: *J. gen. Physiol.* (1938), 22, 79; 2. Blond J. C., Denis I., Flouvat B.: *Ann. pharm. franç.* (1973), 31, 189; 3. Máthé I., Rácz G.: *Farmacia* (1972), 20, 483; 4. Máthé I., Rácz G.: *Farmacia* (1973), 21, 457; 5. Máthé I.: Contribuții la valorificarea plantelor cu conținut în substanțe mucilaginoase, Teză de doctorat, I.M.F. Tg.-Mureș, 1975; 6. Mauvernay R. J., Nang Luu Si: *Fr. Demande* (1973), 2, 146, 915; 7. Stahl E.: *Dünnschichtchromatographie*. Ed. Springer, Berlin—Göttingen—Heidelberg, 1967; 8. \*\*\* *Farmacopeea Română*, ed. a VIII-a, Ed. medicală, București, 1965.

I. Máthé, G. Rácz, L. Fülöp, L. Nüszl

### PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL DATA REGARDING A MUCILAGE BISMUTH COMPLEX

A preparation was obtained from indigenous mucilages having bismuth content and being insoluble in water. The bismuth content is expressed in  $\text{Bi}_2\text{O}_3 = 55.02 \pm \pm 0.29\%$ . The I. R. spectrum and sugars present in the chromatogram shows the formation of a stable combination between the bismuth ion and polyuronides. The preparation proved to be effective in the varicose ulcer of the leg and has an anti-peptic activity (32—33%), too.

## CONTRIBUȚII LA SEPARAREA ȘI IDENTIFICAREA ERBICIDULUI ACID 2,4-DICLORFENOXIACETIC DIN MATERIAL BIOLOGIC

Maria Kincses-Ajtay, Jozefa Szöcs

Derivații fenoxiacetici clorurați, în primul rînd acidul 2,4-diclorfenoxiacetic (2,4D; Diclordon) sînt erbicide selective, sistemice, cu acțiune pseudofitohormonală, folosite pe scară largă în agricultura noastră. Utilizarea lor intensă însă a relevat și unele aspecte negative, cele mai importante fiind toxicitatea lor pentru mamifere și om, precum și formarea de reziduuri de erbicide în apă, sol și alimente, constituind astfel o sursă serioasă de poluare a mediului înconjurător (1, 2, 3).

În scopul separării și identificării 2,4-D-ului din material biologic am elaborat o metodă cromatografică în strat subțire respectiv de electroforeză pe hîrtie. În literatura de specialitate se cunosc relativ puține date privind separarea erbicidelor din această grupă prin cromatografia în strat subțire (4, 5) și mai ales prin electroforeza pe hîrtie (6).

### Material și metodă

În vederea separării cromatografice în strat subțire a derivaților clorfenoxiacetici, s-a urmărit găsirea unui sistem de dezvoltare, care să permită o bună separare a derivaților din această grupă (acid 2,4-diclorfenoxiacetic, 2,4 D; acid 4-clorfenoxiacetic, PCPA; acid 2-metil-4-clorfenoxiacetic, MCPA; acid 2,4,5-triclorfenoxiacetic, 2, 4, 5T) și aplicarea unor reactivi de diferențiere.

Am folosit tehnica cromatografică ascendentă, monodimensională, utilizînd ca suport silicagel cu un adaos de 13% sulfat de calciu, stratul avînd o grosime de 0,25 mm. Sensibilitatea metodei este de 40  $\mu\text{g}/\text{spot}$  substanță activă. Timpul migrării este de 20 de minute.

Localizarea spoturilor s-a efectuat cu soluție de acid cromotropic în acid sulfuric (4 g acid cromotropic + 40 g apă distilată + 50 g acid sulfuric concentrat) (7) sau cu soluție de nitrat de argint 0,5% în etanol. În ambele cazuri pulverizarea este urmată de încălzirea cromatoplăcilor la 110 °C timp de 20 de minute în etuvă. Rezultatele obținute sînt redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1  
Valoarea Rf obținută cu sistemele de solvenți

Denumirea substanței	Rf $\times$ 100									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PCPA	84	75	20	15	—	—	10	—	50	35
2,4 D	70	80	30	20	15	—	10	—	55	29
MCPA	90	90	20	40	20	—	—	—	80	58
2,4,5T	72	95	30	55	80	50	—	50	75	80

1.  $\text{CHCl}_3$ :ac. acetic glac. (95:5);
2.  $\text{CHCl}_3$ :ac. acetic glac. (690:10);
3. Alcool metilic: $\text{NH}_4\text{OH}$  conc. (9:1);
4. Hexan n:aceat de etil: $\text{HCOOH}$  (8:2:0,04);
5.  $\text{CHCl}_3$ : acetona (9:1);
6. Toluen:acetona:amoniac conc. (25:25:0,5);
7. Hexan n:acetona (5:1);
8. Benzen;
9. Benzen: $\text{CH}_3\text{COOH}$  glac.:eter de petrol (15:10:75);
10. Toluen: $\text{CH}_3\text{COOH}$ :eter de petrol (15:10:75).

La separarea electroforetică a erbicidelor clorfenoxiacetice am folosit electroforeza orizontală, aplicînd o tensiune de 300 V și o intensitate de 30 mA. Ca suport s-a folosit hîrtie cromatografică Whatman nr. 1. Sensul migrării este de la catod la anod. Sensibilitatea metodei este de 30  $\mu\text{g}$  substanță activă pe spot. Timpul de migrare este de 60 de minute. Localizarea spoturilor s-a efectuat cu soluție de nitrat de argint 2% în apă. Se obțin spoturi albe pe fond gri. Rezultatele sînt redade în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Distanțele de migrare în mm

Denumirea substanței	Electrolitul utilizat				
	1	2	3	4	5
2,4 D	45	67	71	74	55
2,4,5 T	50	61	55	43	48
PCPA	45	75	74	60	50
MCPA	50	70	70	53	57

1. Ac. formic 2N (pH:1,5);
2. Britton—Robinson (pH:10,8);
3. Britton—Robinson (pH:7,9);
4. Borax—ac. boric (pH:8,2);
5. Walpole (pH:5,6).

Pentru separarea și identificarea 2,4 D-lui din material biologic, s-a efectuat extracția toxicului din urina cobailor tratați cu 2,4 D (doza administrată este de 500 mg/kg corp 2,4 D peros), probele de urină fiind recoltate la 12, 18, 24, 36, 48, 72 ore după administrare. Materialul biologic se acidulează cu acid sulfuric diluat pînă la  $\text{pH} = 2$  și se extrage cu eter etilic; soluția obținută servește pentru cromatografia în strat subțire, cît și pentru electroforeza pe hîrtie.

### Rezultate și discuții

Experiențele noastre au arătat că sistemul de dezvoltare clorform:acid acetic glacial (9:1) a dat cele mai bune rezultate în ceea ce privește separarea și identificarea 2,4 D-lui din urina cobailor intoxicați, evidențierea spoturilor fiind făcută cu soluție de nitrat de argint 0,5% în etanol, urmată de încălzirea cromatoplăcii. La electroforeza pe hîrtie în

condițiile experiențelor noastre, cele mai bune rezultate le-am obținut cu electrolitul tampon Britton-Robinson la  $\text{pH} = 7,9$ .

### Concluzii

Avînd în vedere sensibilitatea, rapiditatea și specificitatea metodelor elaborate, ele sînt aplicabile în analizele toxicologice.

Sosit la redacție: 14 februarie 1978.

### Bibliografie

1. Berwick P.: J.A.M.A. (1970), 214, 1114; 2. \*\*\* O.M.S. — serie: „Residues des pesticides“, Geneve, (1974), 1; 3. Feborova L. M. V.: Ref. Journ. (1975), 8, 854; 4. Szöcs Jozefa, K. Ajtay Maria: Revista medicală (1975), 1, 94; 5. Geike F.: J. Chrom. (1972), 72, 333; 6. Purkayastha R.: Bull. Envir. Cont. Tox. (1969), 4, 246; 7. Meinard D.: J. Chrom. (1971), 61, 173.

Maria Kincses-Ajtay, Jozefa Szöcs

### CONTRIBUTIONS TO THE SEPARATION AND IDENTIFICATION OF 2,4-DICHLORPHENOXYACETIC ACID HERBICIDE FROM BIOLOGICAL MATERIAL

In order to separate and identify 2,4-dichlorphenoxyacetic acid (2,4 D; Diclorodon) from biological material, a method was elaborated based on thin-layer chromatography and paper electrophoresis, respectively. The extraction of toxin from the biological material was made with sulphuric ether from a medium acidulated with sulphuric acid ( $\text{pH} = 2$ ). As for the separation and identification of 2,4 D from the urine of guinea pigs, the best TLC results were obtained by chloroform: glacial acetic acid (9:1) migration system, and the spots were pointed out with 0.5% silver nitrate-ethanol solution. After pulverization the chromatoplate was heated to  $110^\circ \text{C}$  for 20 minutes. In paper electrophoresis (tension: 300 V, intensity: 30 mA) the best results were obtained with Britton-Robinson buffer electrolyte at  $\text{pH}=7.9$ . The sensibility was  $40 \mu\text{g}$  spot active substance.

Disciplina de industria medicamentelor (cond.: conf. dr. I. Ristea, doctor în chimie)  
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

### STUDIUL FIZICO-CHIMIC AL INTERACȚIUNII ACIDULUI BORIC CU ACIDUL PANTOTENIC ȘI RIBOFLAVINA

Gyöngyi Dudutz, I. Ristea

În tratamentul general al alopeciiilor sînt prevăzute o serie de medicamente cu rol de stimulare a pilogenezei: vitamina  $\text{D}_3$ , vitamina  $\text{B}_1$ , pantotenatul de calciu, acidul paraaminobenzoic, anumite preparate fosforice, precum și sedative nervoase neuroleptice sau tranchilizante (1, 2, 3). Local, tratamentele se fac cu soluții care conțin, pe lângă substanțe antise-

boreice și revulsive ce excită pilogeneza, și acid pantotenic, respectiv pantotenol sau pantotenat de calciu, alături de unele vitamine din grupa B (tiamina, riboflavina, piridoxina) și acid boric. În unele cazuri aceste substanțe active sînt prescrise și sub formă de unguente (4).

Pe de altă parte, riboflavina și pantotenatul sînt frecvent utilizate în soluții oftalmice asociate cu acidul boric, pentru spălături oculare, multe rețete recomandînd această asociere (5, 6).

Posibila interacțiune chimică dintre acidul boric și substanțele de mai sus, în soluții apoase, ne-a determinat să întreprindem un studiu fizico-chimic utilizînd măsurători potențimetrice. Ne bazăm și pe faptul că acidul pantotenic fiind un hidroxiacid care conține grupări HO în poziția  $\beta$  poate reacționa cu acidul boric conform tipului reacțiilor polioliolilor 1,3, cunoscute din literatura de specialitate (7, 8).

În mod asemănător riboflavina care conține în moleculă radicalul ribitol cu cinci grupe HO are posibilitatea de a forma compuși complecși cu acidul boric (9).

### Material, metodă și rezultate

Studiul potențimetric al interacțiunii fizico-chimice dintre acidul boric și pantotenat, respectiv riboflavină a avut la bază măsurătorile de pH efectuate cu ajutorul unui pH-metru electronic universal „Radelkis OP 204 1“, prevăzut cu electrozi de sticlă-calomel, etalonat pe scara de pH 0—14 la temperatura de 22° C.

În scopul aflării unei măsuri cantitative a tendinței de formare de combinație complexă, respectiv a stabilității complexilor formați în sistemele de mai sus am apelat la calculul constantelor de formare aplicînd metoda Calvin-Melchior (10), respectiv metoda Bjerrum (7, 10, 11).

Pentru aceasta am urmărit în probe separate variația de pH la adaos

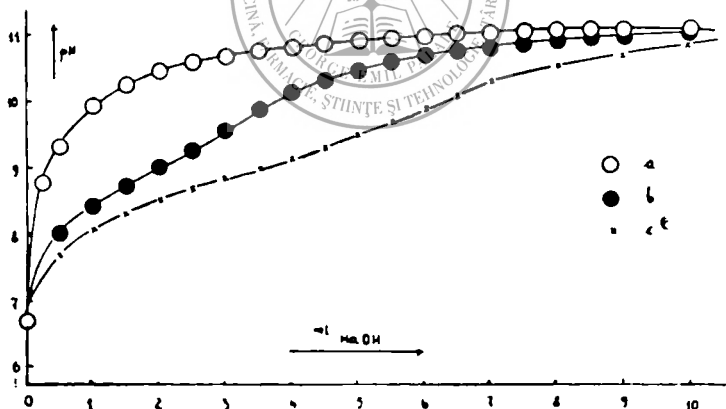


Fig. nr. 1: Variația de pH obținută la adăugarea soluției de NaOH 1.10<sup>-2</sup> M peste 25 ml din soluțiile:  
 curba a: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M  
 curba b: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M + acid boric 1.10<sup>-3</sup> M  
 curba c: pantotenat 1.10<sup>-2</sup> M + acid boric 2.10<sup>-3</sup> M

de NaOH la 25 ml de soluție de pantotenat de concentrație  $1.10^{-2}M$  (fig. nr. 1 a). Determinările s-au repetat și pentru adaosul de acid boric în așa fel încît să avem un exces de pantotenat față de acidul boric de 10:1 (fig. nr. 1 b), respectiv 5:1 (fig. nr. 1 c).

Titările s-au efectuat cu o soluție de NaOH, lipsită de carbonat, tăria ionică constantă fiind asigurată prin adăugarea unei soluții de clorură de potasiu de concentrație 0,1 M.

Pentru a putea aplica metodele de calcul amintite mai sus sînt necesare valorile constantelor de protonare ale acidului pantotenic. Ținînd seama de curba de titrare a acidului pantotenic singur și aplicînd metoda potențiometrică în aflarea constantelor de protonare (10, 12) am obținut valorile:  $K_1 = 2,80.10^{11}$  și  $K_2 = 2,00.10^4$ .

Fiind în posesia constantelor de protonare ale acidului pantotenic am putut trece apoi la calculul constantelor de formare ale complecșilor din sistemul acid pantotenic-acid boric.

S-a calculat, prin metoda Calvin-Melchior, concentrația ligandului liber, luînd în considerare gradul de protonare al ligandului și s-a reprezentat grafic logaritmul concentrației ligandului liber în funcție de numărul mediu al liganzilor angajați în complex; astfel s-a obținut curbele de formare ale complecșilor rezultați (fig. nr. 2).

Fig. nr. 2: Perechea de curbe de formare a sistemului:  
10 acid pantotenic: 1 acid boric (curba a)  
5 acid pantotenic: 1 acid boric (curba b)

De pe această figură la valoarea lui  $\bar{n} = 0,5$  s-a citit valoarea  $\log k_1$  și s-a calculat constanta medie de formare a complexului rezultat în raportul molar 1 acid pantotenic: 1 acid boric, care are valoarea  $k_1 = 5,63.10^4$ , identică cu cea calculată prin metoda Bjerrum ( $k_1 = 5,62.10^4$ ).

Același studiu s-a efectuat și asupra sistemului riboflavină — acid boric.

În figura nr. 3 sînt trecute curbele de titrare ale riboflavinei singure (fig. nr. 3 a) și ale riboflavinei alături de acid boric în rapoartele 10:1 (fig. nr. 3 b), respectiv 5:1 (fig. nr. 3 c).

În prealabil s-au calculat constantele de protonare ale fosfatului de riboflavină pe baza curbei de neutralizare din fig. nr. 3 a în condițiile noastre de lucru. Valorile obținute sînt:  $K_1 = 8,51.10^9$  și  $K_2 = 6,60.10^6$  în perfectă concordanță cu cele din literatura de specialitate (13).

Fiind în posesia valorilor constantelor de protonare s-a trecut la calculul constantelor de formare ale compușilor complecși formați aplicînd aceleași considerente și formule de calcul ca în cazul sistemului acid pantotenic — acid boric.

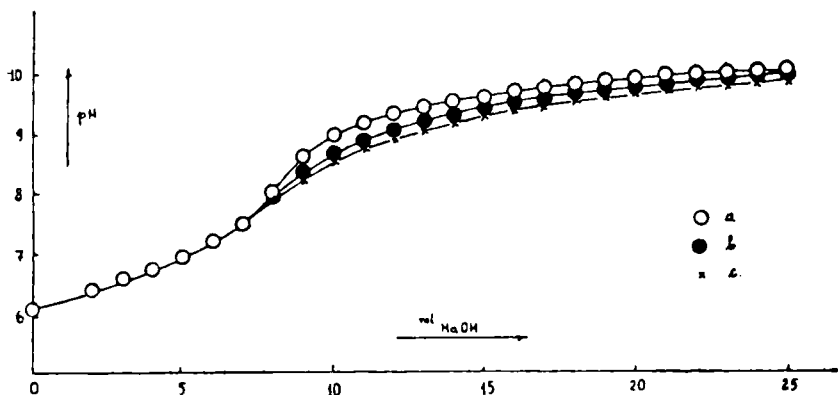


Fig. nr. 3: Variația de pH obținută la adăugarea soluției de NaOH  $1.10^{-2}$  M peste 25 ml din soluțiile:  
 curba a: riboflavină  $1.10^{-2}$  M  
 curba b: riboflavină  $1.10^{-2}$  M + acid boric  $1.10^{-3}$  M  
 curba c: riboflavină  $1.10^{-2}$  M + acid boric  $2.10^{-3}$  M

Cu ajutorul metodei Calvin-Melchior s-au trasat perechile de curbe de formare ale complexului riboflavină — acid boric (fig. nr. 4).

De pe aceste curbe la valoarea lui  $\bar{n} = 0,5$  s-a citit logaritmul constantei de formare și apoi s-a calculat valoarea:  $k_1 = 1,132.10^4$ , valoare concordantă cu cea obținută și prin aplicarea metodei de calcul a lui Bjerrum ( $k_1 = 4,62.10^4$ ).

### Concluzii

Măsurătorile de pH relevă formarea unor compuși complecși între acidul pantotenic și acidul boric, respectiv riboflavină și acid boric, de o mică stabilitate, raportul molar de combinare dintre reactanți fiind de 1 : 1.

Sosit la redacție: 23 martie 1978.

### Bibliografie

1. Longhin S., Dumitrescu A.: *Medicația afecțiunilor dermatologice*, Ed. med., București, 1970; 2. Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu R., Beaca M.: *Practica farmaceutică* (1976), IV, 44; 3. \*\*\* *Produse farma-*

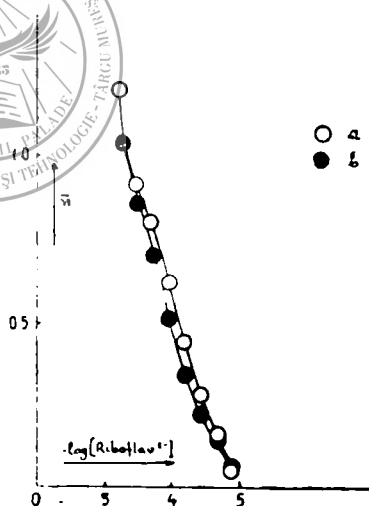


Fig. nr. 4: Perechea de curbe de formare a sistemului:  
 10 riboflavină: 1 acid boric (curba a)  
 5 riboflavină: 1 acid boric (curba b)



ceutice românești. Ed. med., București, 1970, 496, 726; 4. *Popescu C., Brăileanu Cl.*: Îndreptar farmaceutic, Ed. med., București, 1976, 757; 5. *Ibidem*, 285; 6. *Stănescu V., Brăileanu C., Motocescu R., Beaca M.*: Practica farmaceutică (1973), IV, 17; 7. *Ristea I.*: Contribuții la cunoașterea boro-complecșilor cu polioli și hidroxiacizi organici existenți în soluții apoase, Teză de doctorat, Univ. Babeș—Bolyai, Cluj-Napoca, 1971; 8. *Equeus B., Uppström L.*: Anal. Chim. Acta (1973), 66, 211; 9. *Gensch K. H.*: Arzneimittel Forschung (1967), 17, 7, 802; 10. *Inczédy J.*: Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 81, 108; 11. *Bjerrum J.*: Metal Ammine Formation in Aqueous Solution, P. Haase and Son, Copenhagen, 1941; 12. *Schwarzenbach G., Ackermann J.*; Helv. Chim. Acta (1948), 31, 1029; 13. *Sillén G. L., Martell A. E.*: Stability Constants, Special Publ., No. 17, London, The Chemical Society, Burlington House, W. 1, 1964, 717.

