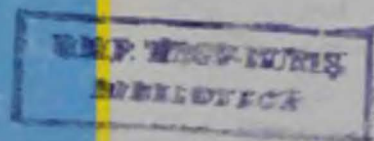


P III 698

UNU

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 44
Nr. 1-2
1998



Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

S.C.
Redatronic
COMPUTERS

Tg.Mureș
Str.Lăpușna Nr.6
Tel/fax 065-161282
-164885
<http://www.redatronic.ro>

SERV S.R.L

Distribuitoare autorizat:

Hewlett Packard EPSON Canon

SHARP DeLaRue GLORY

Importator direct - Germania

Humboldt

vă oferă:

Tehnică de calcul:

- Calculatoare Pentium și Pentium II în orice configurații
- Imprimante matriciale, cu jet de cerneală sau Laser
Epson, Hewlett Packard, Canon
- Copiatoare și telefaxuri Sharp
- Proiectări și instalări de rețele voce-date
- Instalări sisteme antifraude

Tehnică bancară:

- Mașini de numărat și verificat bancnote
DeLaRue, Glory
- Mașini de legat și ambalat Humboldt
- Aparare cu ultraviolete, pentru verificat bancnote
- Case de marcat fiscale (cu posibilitatea conectării la PC)
+ service complet pentru toată gama de
produse
+ toate tipurile de consumabile și
accesorii

Nu ezitați să ne căutați !

U.M.F. Târgu-Mureș



* 550008626 *

Biblioteca Centrală

*Publicație a Universității de
Medicină și Farmacie din
Târgu Mureș*

ISSN 1221-2229

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38
4300 Târgu Mureș
Tel. (+40)-65-215551
Fax (+40)-65-210407

Colegiul de redacție

Redactor șef

Prof. dr. Ion Pascu

Redactori șefi adjuncți

Prof. dr. Ludovic Seres-Sturm
Conf. dr. Alexandru Bopianu
Conf. dr. Constantin Copotoiu

Secretar de redacție

Carmen Căldăraru

Redactori

Dan Dobreanu
Egyed Inice
Sigrid Eșianu
Dumitru Moldovan
Mühlhay Gheorghe
Sorin Popșor
Alexandru Șchiopa
Tiberiu Bătagă

Tehnoredactor

Kelenen Noémi

Coperta

MasterDruck Târgu Mureș

CUPRINS

EDITORIAL

Prezentarea scrisă sau orală a unei lucrări - indicații generale 3
Simion Cotoi

REFERATE GENERALE

Lipoprotein (a). Implication in atherothrombosis 4
Minodora Dobreanu

Les anticorps antiphospholipides 9
Alin Turcu

Aspecte particulare etnopsihiatrice și transculturale întâlnite
în județul Mureș 11
Mihai Ardelean, Marieta Grecu Gaboș

A Giardia lamblia tenyésztése 17
Barabás-Hajdú Enikő, Molnár Annamária, Nicolae Opreș

Chirurgia actuală a tuberculozei toracice - probleme de tactică
și tehnică chirurgicală 21

*Alexandru Bopianu, Anca Șen, Ion Pribac, Vasile Damian, Dan Rediș,
Petre Bopianu, Alexandrina Ionuța, Csizér Susana, Valentin Căreianu, Caterina Gliga*

Concluziile Simpozionului de Consens Național referitoare la
tratamentul medical al ulcerului și al gastritei cronice în era
Helicobacter pylori 30
Ana Bratu

Calculăm sau măsurăm? Posibilitățile și limitele evaluării
asistate de calculator a hidrofobicității medicamentelor 34
Ferencz László

Frotiul vaginal și importanța sa practică în diagnosticul
afecțiunilor din sfera genitală 38
Marius Cosma Gliga

Intoleranța la proteinele laptelui de vacă 45
Horváth Adrienne, Pap Zoltán

Metoda ultrasonografică Doppler transcranială în afecțiunile
cerebrovasculare 49
Ioan Macavei, Ion Pascu

Concepții actuale asupra hiperreactivității bronșice 60
Dumitru Moldovan, Vass János - Robert

Histologia, ultrastructura și biologia moleculară a
paraganglioamelor extra-adrenale 67
Pávai Zoltán, Ludovic Seres-Sturm

ARTICOLE ORIGINALE

Endogenous and exogenous vulnerability in major depressions
associating hypochondriac syndrome 73
Aurel Nireștean, Mihai Ardelean

Ultrastructural modifications occurring during the growing
period of the rat's infrapatellar synovial membrane 78
Lucian Bogdan Solomon, Ludovic Seres-Sturm

Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini
levurice (MH 29511) 83
Ábrám Zoltán, Péter Mihály, Máthé János

Formarea osoasă heterotopică în miozita osificantă traumatică 87
Klára Brănzaniuc, Ludovic Seres-Sturm, Cristina Hajdu, Cosmin Adam

Acțiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac și asupra activității enzimei Ca^{2+} -ATP-ază a reticulului sarcoplasmatic de iepure	91
<i>Domahidi Ioan, Hála Otto, Jakab Györgyi</i>	
Új módszer gyógyszerk felszívódásának „in vitro” tanulmányozására: a háromfázisú „folyadék-alagút” model	95
<i>Ferencz László</i>	
Unele valențe medico-legale în infracțiunile de viol	98
<i>Hecser László, Viorel Hădăreanu, Elena - Emilia Olaru, H Jung</i>	
Studiul unor parametrii hemodinamici și de reactivitate vasculară cerebrală pe un lot de subiecți sănătoși prin ultrasonografia Doppler transcranială	103
<i>Ioan Macavei, Ion Pascu</i>	
Considerații asupra unor malformații renale, cauze de hipertensiune arterială la copil	108
<i>Cristina Oana Mărginean, Constantin Rusnac</i>	
Klinikai tanulmány a Sepsiszengyörgyon elő, két évesnél kisebb gyermekek vérszegénységéről	112
<i>Molnár Mária, Pap Zoltán</i>	
Evaluarea funcției mecanice a atriului stâng după conversia fibrilației atriale	115
<i>Cristian Muntean, Eugen Panțuru, Laurențiu Cozlea, Ionuț Țilea, Dan Fărcaș, Cristina Șandor, Dan Bratu</i>	
Insuficiență cronică a trompei lui Eustachio ...	121
<i>Bianca Oltean, Constantin Drașoveanu</i>	
Particularități clinico-evolutive ale mielomului multiplu	125
<i>Galașteon Oltean, Smaranda Demian</i>	
Valoarea predictivă a unor modificări ale hemostazei în hemopatii maligne	128
<i>Galașteon Oltean, Smaranda Demian, Zsigmond Éva, Corneliu Duda</i>	
Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusul hepatitei B la personalul medico-sanitar din Târgu - Mureș	132
<i>Rodica Popa, Maria Magdalena Iancu, Aurelia Cojan, Maralaki Ella, Miloș Ibolya, Cristina Golea, Monica Dănilă</i>	
Misoprostol alkalmazása középido teresség megszakisására	136
<i>Szabó Béla, Nagy István</i>	
Műtött szivbeteg gyermekek rehabilitációja	138
<i>Szántó András, Pap Zoltán</i>	
Studiul disproteinorahiilor la bolnavii cu atacuri cerebrovasculare ischemice prin electrofoculare geometrică	142
<i>Alexandru G Șchiopu, Andreea Bârsan, Ion Pascu, Alexandru A Șchiopu</i>	
Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatice în diagnosticul hepatitelor cronice	146
<i>Terza Livia, Lucia Jebelean, Molnár Gábor</i>	

Rolul transiterii mamă-copil a virusurilor hepatice B, C, D în inducerea infecției cronice la copil	150
<i>Terza Livia, Molnár GB, Lucia Jebelean</i>	
Încălcătura bacteriană a mediului de spital în unele unități sanitare din Târgu-Mureș	154
<i>Felicia Toma, Florin Brezan, Nicoleta Pătrulescu</i>	
Probleme de diagnostic microscopic și clasificare a tumorilor de timus	157
<i>Mihai Turcu, George Simu, Sanda Achim</i>	
Cercetarea unor indicatori de potabilitate ai apei freatic în Târgu-Mureș	162
<i>Ramona Ureche, Ábrám Zoltán, Orbán Antónia</i>	
Considerații cu privire la relația dintre tipul alimentației și afecțiunile acute întâlnite la sugarii aflați în evidența unui dispensar medical urban	165
<i>Daniela Vasile, Constantin Rusnac</i>	

FARMACIE

Determinarea acțiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă	168
<i>Maria T Dogaru, Marcela Untaru, Camil Eugen Vari</i>	
Determinarea acțiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă	171
<i>Maria T Dogaru, Marcela Untaru</i>	

STOMATOLOGIE

Implicațiile imunologice ale leziunilor periapicale cronice	174
<i>Kovács Deziideriu, Bocskay Ștefan</i>	

TEHNICI CHIRURGICALE

Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale prin abord bifocal	179
<i>Cristi Catarig, Dorin Nicolescu, Bakos Ioan</i>	
Strategia noastră operatorie în litiaza vezicală ..	183
<i>Ladislau Schwartz, Dorin Nicolescu</i>	

PREZENTARE DE CAZ

Teratom mediastinal	186
<i>Alexandru Boțianu, Mircea Buruian, Petre Boțianu, Alexandrina Ioniță, Anca Sin, Ion Pribac, Vasile Damian, Dan Cozma, Gabriela Jumboreanu, Corina Mărginean, Corina Popvici, Ion Ilca, Marcel Hârba</i>	
Observații privind tratamentul unui caz de hemangiom	193
<i>Anca-Victoria Doboș, Ovidiu Bușiu, George Simu, Ionel Nina, Călin Doboș</i>	

ISTORIA MEDICINII

Grigore Alexandru Benetato	195
<i>Aurel Cojocaru</i>	
Sub specie aeternitatis	200
<i>Aurel Cojocaru</i>	

IN MEMORIAM

In memoriam	203
<i>Ovidiu V Bușiu</i>	
În memoria dr. Fugulyan Grigore, medic primar oftalmolog	204
<i>Fugulyán Katalin</i>	

Prezentarea scrisă sau orală a unei lucrări - indicații generale -

Adevărata valoare a unei lucrări scrise sau orale constă în conținutul ei. Scopul autorului este să transmită mesaje. Pentru a realiza acest deziderat e nevoie ca lucrarea să fie concisă și scurtă și adresată celui care o citește sau o ascultă. Pentru ca esența lucrării să fie receptată corespunzător este nevoie de câteva reguli formale.

Lucrarea științifică nu se concepe ca un articol de ziar sau ca o operă beletristică. Trebuie să fie simplă, clară și concisă. Prezentarea ei comportă o serie de reguli.

De fiecare dată când dorim să prezentăm o lucrare în scris sau oral trebuie să ne amintim de cele 5 întrebări clasice:

1. Why did you start?

De ce ai făcut cercetarea respectivă, care ți-a fost motivul?

2. What did you do?

Cum ai realizat cercetarea respectivă, cu ce mijloace?

3. What does it mean?

Care sunt concluziile cercetării, ale rezultatelor obținute?

5. What is the message?

Ce dorești să transmiți, ce-i important, nou în ceea ce ai lucrat?

REDACTAREA UNEI LUCRĂRI SCRISE

Pentru conceperea unui text, prima problemă care se pune este: cui îi este adresată lucrarea, cărui public, pe cine interesează.

De obicei, pentru studii clinice și experimentale se utilizează următoarea formă:

1. Introducere - punere în temă și motivul pentru care s-a efectuat lucrarea,

2. Material și metodă: pe ce s-a lucrat și ce metodologie s-a folosit pentru obținerea datelor primare,

3. Rezultate - ce s-a obținut, care sunt datele primare ale problemei,

4. Discuția rezultatelor - ce aport nou, corelat cu datele din literatură și ce interpretare s-ar putea da rezultatelor,

5. Concluzii - ce s-a obținut în urma lucrării, care e mesajul lucrării,

6. Rezumat - problema, rezultate și concluzii exprimate telegrafic,

7. Bibliografia - tratatele și articolele care au stat la baza cercetării, cu citarea lor în text privind datele obținute de la ele,

8. Legenda figurilor - titlul, definirea clară și concisă a tabelelor, figurilor,

9. Alegerea titlului - să corespundă conținutului, să fie clar și concis, fără abrevieri și să suscite interes,

10. Cuvinte cheie - pentru a ușura munca cititorului se precizează câteva teme cu care operează lucrarea.

Se recomandă să se păstreze o proporție logică între diferitele părți; astfel, introducerea și concluziile să fie reduse ca dimensiuni, iar materialul și metoda, dar mai ales discuția rezultatelor să fie mai dezvoltată. Articolul să fie cât mai concis, mai clar, iar redactarea să se facă sobru, cu propoziții scurte. Să se evite expresii familiare, de jargon, la fel monotonia și expresiile clișeu. Să se folosească substantive și verbe și cât mai puține adjective și adverbe. Să se respecte regulile de gramatică și sintaxă a limbii în care se scrie. E util ca lucrarea să fie refăcută de câteva ori înainte de forma finală. Textul și forma să fie adaptate cerințelor revistei unde se trimite lucrarea spre publicare. Referatele generale să răspundă aceluiași întrebări și să fie concepute clar și concis.

PREZENTAREA ORALĂ

Aranjarea materialului este asemănătoare articolului scris.

Lucrarea să fie vorbită, nu citită. Să fie expusă nuanțat și rar. Figurile și graficele să fie explicate, nu citite, iar modul de prezentare să fie simplu, fără prețiozitate. Să nu se prezinte prea mult material, dar autorul să fie pregătit pentru întrebări.

Un ultim deziderat este să te încadrezi în timpul acordat. Figurile să nu fie încărcate, scrisul și schemele să fie vizibile.

POSTERELE

Au o structură asemănătoare.

Au avantajul că se pot exprima și discuta mai atent datele prezentate. Se pot folosi tabele și grafice mai complicate decât la prezentarea orală. Materialul trebuie să conțină puține mesaje, să se respecte indicațiile pentru prezentarea de tip poster. Textul, figurile și tabelele trebuie să fie văzute de la 3 m.

În legătură cu activitatea științifică, în Carta Universității de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș este prevăzut ca ea să fie obligatorie pentru cadre didactice dar și pentru studenți. Se prevede că cel puțin la 2 ani cadrele didactice au obligația să publice un articol în revista Universității.

Prof. dr. Simion Cotoi

Lipoprotein (a). Implication in atherothrombosis

Minodora Dobreanu

Lipoproteina(a) este un complex macromolecular alcătuit dintr-o particulă lipoproteică cu densitate mică (LDL), în care Apo B₁₀₀ este legată covalent cu o proteină intens glicozilată - Apo(a). În anumite situații, Lp(a) se comportă ca un inhibitor al activatorilor PLG. Concentrația crescută a Lp(a) în plasmă, alături de un raport crescut Lp(a) lys⁺ / Lp(a) lys⁻, perturbă fibrinoliza la suprafața endoteliului vascular și poate accentua încorporarea Lp(a) în peretele vascular. În evaluarea riscului trombotic este importantă nu numai determinarea concentrației Lp(a), dar și heterogenitatea funcțională a Apo(a). În timp ce concentrațiile fiziologice ale Lp(a) pot avea rolul de a controla generarea plasminei la suprafața endoteliului, nivelurile crescute ale Lp(a) inhibă mecanismul fibrinolitic, conducând la un status protrombotic. Astfel, asocierea hiper Lp(a) cu boala coronariană dovedește legătura între hipofibrinoliză și ateroscleroza progresivă. Concentrația Lp(a) poate reprezenta un element de control al fibrinolizei de la suprafața endoteliului vascular.

Cuvinte cheie: Lp(a), plasminogen, tromboză, fibrinoliză.

Lipoprotein(a) is a macromolecular complex composed of an LDL - particle (with lipid composition very similar to that of LDL) in which Apo B₁₀₀ is linked covalently to a large highly glycosylated protein - Apo(a). Lp(a) appears to act (under some circumstances) as an inhibitor of PLG activators. A high Lp(a) lys⁺ / Lp(a) lys⁻ ratio together with a high plasma Lp(a) level might impair surface - bound fibrinolysis and might increase incorporation of Lp(a) into the vessel wall. Determination not only of absolute circulating concentration of Lp(a), but also of functional heterogeneity of the Apo(a) isoforms are primordial for the evaluation of the thrombotic risk. Whereas physiological levels of Lp(a) might serve to control the unopposed generation of plasmin at the cell surface, elevated levels of Lp(a) would suppress the cell's "sentinel" fibrinolytic mechanism, possibly leading to a prothrombotic tendency. Thus the association of large amounts of Lp(a) on and within lesions of diseased coronary vessels may provide a link between impaired cellular fibrinolysis and progressive atherosclerosis. The ambient concentration of Lp(a) may represent one level of control through which cell surface fibrinolysis is regulated.

Key words: Lp(a), plasminogen, thrombosis, fibrinolysis.

The association between thrombosis and atherosclerosis was first recognized many years ago: the thrombogenic hypothesis of atherosclerosis was proposed more than 100 years ago by Rokitsanski. Insulated fibrinogen in the intima will be converted to fibrin by thrombin which is induced by the activation of prothrombin by tissue factor released from endothelial cells and macrophages. Fibrinogen and fibrin will be degraded by plasmin which is converted from plasminogen (PLG) by plasminogen activators released from endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages. Fibrin and its degradation products deposited on the endothelial surface may induce separation and migration of the endothelial cells. Fibrin promotes the proliferation of smooth muscle cells along with similar growth

factors as that produced by macrophages, smooth muscle cells and platelets. On the contrary, fibrin degradation products inhibit the proliferation of the smooth muscle cells. It is interesting to note that fibrin degradation products and fibrinogen degraded products from human fibrin(ogen) also possess anticlotting properties. Fibrin may also play a significant role in atherosclerosis by binding lipoprotein. It is tempting to speculate that coagulation, in particular that initiated by the factor VIIa and the tissue factor, and degradation of fibrin by plasmin could play an integral part in the process of atherosclerosis.

Among thrombotic risk factors for the development of clinical coronary heart disease are:

- increased plasma fibrinogen and factor VII a,
- increased PAI activity,
- some subtle disorders in the endothelial function (hypercholesterolemia impairs the production of Endothelium Derived Relaxing Factor - EDRF).

Lipoprotein (a) – *Lp (a)* – constitutes a link between two pathologies which are of major relevance to public health in most countries of the world. Because of the structural homology of Apo (a) and Plasminogen, a new mechanism by which *ATHEROGENESIS* and *THROMBOGENESIS* may interact has been suggested.

Lp(a) was first identified in human plasma more than 30 years ago by Berg¹ and later proved to be a significant independent risk factor for cerebrovascular disease, coronary artery disease, restenosis of coronary artery vein grafts and after percutaneous coronary angioplasty. The power of this relationship appears similar to that of systolic blood pressure and serum triglyceride levels, but less than that of LDL cholesterol, total serum cholesterol and ApoA1.²

Initially *Lp(a)* was detected in only about a third of the human samples and was named *Lp (a*)* and *Lp (a')* respectively. When more sensitive assays were developed to measure *Lp(a)* concentrations accurately, investigators realized that nearly everyone carries some *Lp(a)* but plasma levels have marked interindividual differences (up to - 1000 fold). The mean accepted plasma concentration of *Lp(a)* is 30 mg%. For the most part, *Lp(a)* concentrations are genetically decided and remarkably stable over time. *Lp(a)* concentrations are relatively uninfluenced by age, gender, diet and most pharmacological interventions that significantly alter plasma levels of other lipoproteins (Exceptions: fish oils, nicotinic acid, neomycin and colestipol in association).³ It seems possible that a decrease in high *Lp(a)* levels could occur in response to increased physical activity and moderate alcohol intake. Several metabolic disorders (renal diseases, diabetes mellitus) are associated with elevation in plasma *Lp (a)* levels.^{3,4}

PROPERTIES OF *LP (a)*

Lp (a) is a macromolecular complex composed of an LDL - particle (with lipid composition very similar to that of LDL) in which Apo B₁₀₀ is linked covalently to a large highly glycosylated protein – Apo (a) – by a disulfide bridge between kringle 36 of Apo (a) and residue 3734 or 4190 in the carboxyl terminal region of the Apo B₁₀₀.⁵ *Lp (a)* and LDL share several chemical and physical properties:⁶

- an elevated content of cholesteryl ester (30 - 45% by weight),

- a single copy of Apo B₁₀₀ per particle, but there are also differences;⁷

- higher content of protein (~30% by weight), 1 or 2 Apo (a) in each *Lp (a)*,

- higher content of carbohydrates (~ 30% of the total protein)⁸ - manose:galactose:galactosamine: glucosamine:sialic acid = 3:7:5:4:7,

- 20% larger particle size (~ 280 Å),

- higher molecular weight (300 - 800 kDa),

- higher density (1,06 - 1,095 g / cm³). Some of *Lp (a)* is found in all density intervals ranging from 1.02 g / cm³ to 1,210 g / cm³.⁹

- pre β1 electrophoretic mobility (like VLDL), thus called "sinking pre β". In fact 90% of *Lp (a)* is found as distinct bands between LDL and HDL, independent of plasma concentration of *Lp (a)*. *Lp (a)* confuses many *Lp* assays, leading to erroneous results (e.g. of HDL if quantified by ultracentrifugation).

Lp (a) are very heterogenous in size and density because of:

- differences in Apo P / Lipid ratio,

- Apo B₁₀₀ / Apo (a) stoichiometry,

- Apo (a) polymorphism.

Apo (a) is the specific marker of *Lp (a)* that exhibits a striking similarity to plasminogen (75 - 85 % of the aminoacids in Apo (a) coincide with those of plasminogen).^{7,10} The dominant structural motif of Apo (a) is the kringle (a three - disulfide triple loop structure, named for its resemblance to a Danish pretzel). Like plasminogen (PLG), Apo (a) possesses:

- a single copy of kringle V (91% homologous to that of PLG),

- but a variable number (12 - 51) of repeated copies of the kringle IV domain of PLG (75 - 85 %) homologous to kringle IV of PLG),

- a C terminal pseudo*protease trypsin like domain, that shares 94% homology with corresponding domain of PLG.

PLG and Apo (a) are also genetically linked on chromosome 6 and may have arisen from a common ancestral gene. Protein family tree shows a hypothetical reconstruction of the evolutionary relations within an extended group of molecules that includes Apo (a) and PLG. All the proteins are derived from an ancestral protease (trypsin or another Serine protease) and contain kringle structures. Molecules with new properties [PLG, Apo (a), Prothrombin, Factors VII, IX, X, XII, Protein C, t - PA, Urokinase, Hepatocyte Growth Factor] arose through the addition, deletion or duplication of functional domains in the proteins and also through the gradual accumulation of aminoacid substitutions through mutation. Apo (a) and PLG began diverging in sequence only about 40 million years ago. That time corresponds to the timing of the split be-

* While the catalytic triad (His₈₀₇ - Asp₆₄₆ - Ser₇₄₀) of PLG is maintained in Apo (a), a crucial substitution of Ser for Arg₆₄₁ occurs at the equivalent activator site, prohibiting the expression of true enzymatic activity by *Lp(a)*. It follows that by a genetic predetermination, Apo (a) has a permanent zymogen status⁶

tween Old World and New World monkeys,¹⁰ so Lp (a) is present only in plasma of primates and is not present in common laboratory animals like dogs, rats and mice (Exception: hedgehogs). Major efforts have been made to develop a transgenic mouse model in which to study the metabolism, genetics and atherogenicity of Lp (a).¹¹

The Apo (a) gene is located in the long arm of chromosome 6 (q 26 - 27), adjacent to the PLG gene. The genes are oriented in a head - to - head fashion within 50 kb of each other.¹¹ There are up to 20 alleles for Apo (a) and more than 95% of individuals are heterozygous.⁶ Six different isotypes may be found among the general population: they are inherited as a codominant autosomic monogenic trait. The size variation in the Apo (a) protein arises from variation in the copy number of kringle IV repeats in the Apo (a) gene.^{7,11} The plasma concentration of Lp (a) is inversely related to the size of Apo (a) protein: thus the small (B) type isoforms (MW < 500 kDa) are associated with higher plasma Lp (a) concentrations than large isoforms (S) of Apo (a), with greater number of kringle IV domains. Furthermore Lp (a) particles containing large Apo (a) isoforms tend to be richer in protein and poorer in lipid than their smaller counterparts.

LP (a) METABOLISM

Because of the similarities between Lp (a) and LDL one may expect that the metabolism of these two lipoproteins proceeds via similar route. This however is only partly true. The chemical composition of the Lp (a) is very similar to that of LDL, but the metabolism is different. Liver is the most likely site of synthesis of the Lp (a) that is found in the plasma, but Lp (a) enters the blood stream other than in form of TG - rich lipoproteins.⁹ The catabolism, in part proceeds via common pathways, as Lp (a) is bound to the B / E receptor. The fractional catabolic rate is 26% / day for Lp (a) as opposed to 37% / day for LDL.⁹ The Lp (a) catabolic rate is very similar among different individuals and comes from the balance of two complementary pathways:

- uptake from blood by tissue cells via LDL - receptors and
- non - receptor macrophagic internalization at the level of the reticulo - endothelial system.
- Lp (a) is less effective than LDL, in:
- down - regulation of LDL - receptor activity,
- suppression of cellular sterol synthesis,
- stimulation of cholesteryl ester formation in human fibroblasts.

LP (a) AS A THROMBOGENIC FACTOR

The endothelial cells possess a cell-surface fibrinolytic system whose regulation is as yet not

very clear. The system includes binding sites for both PLG and tissue type plasminogen activator (t - PA). The juxtaposition of these two substances would result in the continuous generation of cell surface plasmin. The plasmin degradation of fibrin is a highly specific process. This is related to the fact that t - PA, PLG and fibrin form a ternary complex, which promotes plasmin formation in association with the fibrin surface, where t - PA and plasmin are protected from inactivation by their specific inhibitors: plasminogen activator inhibitor 1 (PAI - 1) and α 2 - Plasmin Inhibitor (α 2 - PI or α 2 - AP) respectively. α 2 - AP is a highly potent inactivator of plasmin. In addition, α 2 - AP interferes with the absorption of PLG to fibrin and inhibits the effect of PLG activators.

The homology between Lp (a) and PLG has lead to suggestions that there may be competitions between the two, for binding to cell membranes and to fibrin. Kinetic studies demonstrate that

There are two potential mechanisms whereby Lp (a) may exert a prothrombotic effect by inhibiting generation of plasmin:

1. Lp (a) appears to act (under some circumstances) as an inhibitor of PLG activators: Lp (a) can attenuate PLG activation by t - PA, by acting as a competitive inhibitor of t - PA in presence of fibrinogen.

2. Lp (a) also regulates PAI - 1 expression in endothelial cells: Lp (a) enhances endothelial cell synthesis of PAI - 1.¹³ Increases of PAI - 1 were not found with LDL, PLG or Lp(a).

Endothelial cells, macrophages and platelets have at their membrane surface high affinity sites for PLG. These sites locally concentrate PLG, which is then activated by adjacently bound PLG activators. Lp (a) binds to these sites with an affinity comparable to PLG as a result of the Apo (a) kringle IV domains. Lp (a) displacement of PLG from these cellular binding sites may prevent PLG from interacting with PLG activators such as t - PA and u - PA (urinary - type PLG Activator) and may thereby depress fibrinolysis.^{5,14,15}

Lp (a) particle may bind with higher affinity than LDL to components of the extracellular matrix (fibronectin, elastin, collagen and glycozaminoglycans).^{7,10} Lp (a) is the major factor mediating lipoprotein binding and it may increase atherogenesis both by increasing lipid accumulation and by blocking plasminogen binding sites and inhibiting the removal of fibrin.

Lp (a) may be a modulator of activation of plasminogen on the *fibrin surface*. Lp (a) has been shown to inhibit fibrinolysis as a result of diminished plasmin formation. Using competitive binding assays, Loscalzo and colleagues¹⁶ have shown that Lp (a) competes with PLG and to a

lesser extent with t - PA for fibrin binding.^{16,17,18} The lysine-binding sites in PLG mediate its interaction with fibrin and α 2 - AP, these interactions suggesting that the lysine-binding sites play a crucial role in the regulation of fibrinolysis. Data are beginning to accumulate that Lp (a) can inhibit the PLG activation *in vitro*, probably by binding to lysine residues on the fibrin surface making it inaccessible to PLG²². Apo (a) binds to the intrachain lysines of intact fibrin and to carboxyl - terminal lysine residues of plasmin - degraded products of fibrin.⁷

The plasmin generated by the t - PA modifies fibrin to produce new carboxy - terminal lysyl residues that served as PLG - binding sites. Fibrin monomer increase basal PLG activation by t - PA approximately 8 - fold.¹⁹ Addition of Lp (a) at upper system reduces the rate of enhancement by 71%. So Lp(a) can decrease fibrin enhancement of PLG activation by t - PA, in pure and more complex plasma systems (calculated extent of attenuation: 62%).¹⁹ Plasmin treatment of the fibrin surface was found to increase the binding of Lp (a) by about 4 - fold.²⁰ Plasmin treatment did enhance the binding of LDL to fibrin. The interaction between Lp (a) and plasmin-modified fibrin was lysine-binding-site dependent, since the binding reaction was inhibited by ϵ - amino caproic acid (ϵ ACA).

Lp (a) lys⁺ have a changing fraction, donor dependent (17 - 91%), which is responsible for inhibition of *in vitro* PLG activation by tPA.¹⁷ A high Lp (a) lys⁺ / Lp (a) lys⁻ ratio together with a high plasma Lp (a) level might impair surface bound fibrinolysis and might increase incorporation of Lp (a) into the vessel wall. On the other hand a low Lp (a) lys⁺ / Lp (a) lys⁻ ratio might reduce the risk from high plasma Lp (a) levels.

Determination not only of absolute circulating concentration of Lp (a), but also of functional heterogeneity of the Apo (a) isoforms are primordial for the evaluation of thrombotic risk.²¹ In plasma from heterozygous subjects, the influence of each Lp (a) isoform on fibrinolysis will depend on their affinity for fibrin and on their concentration relative to each other and to PLG.²²

In conclusion, whereas physiological levels of Lp (a) might serve to control the unopposed generation of plasmin at the cell surface, elevated levels of Lp (a) would suppress the cells "sentinel" fibrin-

olytic mechanism, possibly leading to a prothrombotic tendency. Thus the association of large amounts of Lp (a) on and within lesions of diseased coronary vessels may provide a link between impaired cellular fibrinolysis and progressive atherosclerosis. The ambient concentration of Lp (a) may represent one level of control through which cell surface fibrinolysis is regulated.

REFERENCES

1. BERG K - A New Serum Type system in man: The Lp (a) system. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1963; 59:369 - 382
2. SIGURDSSON G - Estimating Coronary Artery Disease Risk from Apolipoprotein Levels. *Cardiology Board Review*, 1993; 10:41 - 45
3. RADER DJ, BREWER HB - Lp (a). *Clinical Approach to a Unique Atherogenic Lipoprotein*. JAMA, 1992; 267: 1109 - 1112
4. RADER DS - Variation in Lp (a) concentrations among individuals with the same Lp (a) isoform is determined by the rate of Apo (a) production. *J Clin Invest* 1993; 91:443 - 447
5. SCANU AM - Lp (a) as a thrombogenic factor in Thrombolysis. *Basic Contributions and Clinical Progress*, Ed Haber E, and Braunwald E, Mosby, 1991; 105 - 112
6. SCANU AM - Lp (a). A Genetic Risk Factor for Premature Coronary Heart Disease. JAMA, 1992; 267:3326 - 3329
7. CHAPMAN MJ, THIERRY HUBY, ET AL - Lipoprotein (a): Implication in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1994; 110 (Suppl):S69 - S75
8. FLESS GM, ZUM MALLEN ME, SCANU AM - Physicochemical properties of Apo (a) and Lp (a) derived from the dissociation of human plasma Lp(a). *J Biol Chem*, 1986; 261:8712 - 8718
9. KOSTNER GM - The Physiological Role of Lp (a). in *Lipoprotein (a)*, Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 183 - 204
10. LAWN RM - Lp (a) in Heart Disease. *Scientific American*, 1992; June, 26 - 32
11. GAW A, HELEN H HOBS - Molecular genetics of Lp (a): new pieces to the puzzle. *Current Opinion in Lipidology*, 1994; 5:149 - 155
12. EDELBURG JM, LEE YJ - Lp (a) purification and kinetic analysis in Methods in Enzymology, Ed Lorand L and Mann KG, 1993; 223: 272 - 288
13. ETENGIN OR, HAJJAR DP, ET AL - Lp (a) regulates plasminogen activator inhibitor (1) expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem*, 1991; 266:2459 - 2465
14. PLOW EF, MILES LA - Relationship between Plasminogen Receptors and Lp (a). in *Lipoprotein (a)*, Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 117 - 128
15. EDELBURG JM - Lp (a) regulates Plasmin generation and inhibition. *Chem Phys Lipids*, 1994; 67:363 - 368
16. LOSCALZO J, WEINFELD M, ET AL - Lp (a), fibrin binding and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*, 1990; 10:240 - 245
17. BAS LEERINK C, DUIF PFCCM, ET AL - Lysine - Binding Heterogeneity of Lp (a): Consequences for Fibrin Binding and Inhibition of Plasminogen Activation. *Thromb Haemost*, 1992; 68:185 - 188

* In fact, the affinity of Apo (a) for fibrin is strong enough to permit isolation of Lp (a) from plasma by lysine - Sepharose affinity chromatography. Isolation of Lp (a) from fresh human plasma by using ultracentrifugation followed by affinity chromatography, separated Lp (a) in two species: a non - lysine - sepharose binding fraction [Lp (a) lys⁻] and a lysine - sepharose binding fraction [Lp (a) lys⁺].^{17,18}

- 18 KUHN FE, MOHLER ER, ET AL - *Cholesterol and Lipoproteins: Beyond Atherogenesis*. Clin Cardiol, 1992; 15:883 - 890
- 19 LOSCALZO J, FLESS GM - *Lp (a) and Fibrinolytic System in Lipoprotein (a)*, Ed Scanu A M, Academic Press, 1990; 103 - 115
- 20 HARPEL PC, GORDON BR - *Plasmin catalyzes binding of Lp (a) to immobilized fibrinogen and fibrin*. Proc Natl Acad Sci USA, 1989; 86:3847 - 3851
- 21 HERVIO L., CHAPMAN M.J. - *Does Lp (a) Heterogeneity Influence Lp (a) Effects on Fibrinolysis?* Blood, 1993; 82:392 - 397
- 22 HERVIO L, DURLACH V, ET AL - *Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of Lp (a) on fibrinolysis*. Biochemistry, 1995; 34:13353 - 13358
- 23 MUSZBEK L, ROZA ADANY - *Novel Aspects of Blood Coagulation Factor XIII. I. Structure, Distribution, Activation and Function*. Crit Rev Clin Lab Sci, 1996; 33:357-421
- 24 JANSEN JWCM, MINKEMA J, ET AL - *Coupling of α_2 -antiplasmin to fibrin by factor XIIIa and effect of factor XIII - inhibitor species differences*. in Factor XIII, Ed McDonagh J, Seitz R, Schattauer, Stuttgart, 1993; 61 - 64
- 25 BORTH W, CHANG V, ET AL - *Lp (a) is a substrate for Factor XIIIa and tissue transglutaminase*. J Biol Chem, 1991; 266:18149 - 18153



Les anticorps antiphospholipides

Alin Turcu

Descoperirea anticorpilor antifosfolipidici stă la originea descrierii, relativ recente, a sindromului antifosfolipidic. Acesta asociază apariția trombozelor, trombopeniei și avorturi repetate în prezența antifosfolipidelor. Consecințele pot fi grave iar tratamentul presupune anticoagularea de lungă durată. Mecanismul patogenic nu a fost clar stabilit. Depistarea antifosfolipidelor se face la ora actuală prin dozarea anticardiolipinelor și punerea în evidență a anticoagulantului circulant. Numeroase aspecte rămân de clarificat în legătură cu prezența antifosfolipidelor în circumstanțe ca maladiile autoimune sau sindromul antifosfolipidelor.

Cuvinte cheie: anticorpi antifosfolipidici, sindromul antifosfolipidelor

La découverte des anticorps antiphospholipides est à l'origine de la description relativement récente du syndrome des antiphospholipides. Celui-ci associe l'apparition des thromboses, thrombopénies et avortements à la répétition et à la présence des antiphospholipides. Les conséquences peuvent être graves et le traitement repose sur une anticoagulation au long cours. Un mécanisme pathogénique n'a pas été clairement établi. Le dépistage des antiphospholipides se fait actuellement par le dosage des anticardiolipides et la mise en évidence de l'anticoagulant circulant. De nombreuses aspects restent à éclaircir à la signification de la présence des antiphospholipides dans des circonstances tels que les maladies auto-immunes ou le syndrome des antiphospholipides.

Mots-clés: anticorps antiphospholipides, syndrome des antiphospholipides

Les phospholipides sont des constituants des membranes cellulaires eucariotes. La découverte des anticorps dirigés contre les phospholipides est liée à un diagnostic sérologique du syphilis. Depuis leur introduction, de fausses positivités de la RBW et du VDRL, deux tests qui utilisent comme substrat des phospholipides, ont ainsi été observées.¹ Ceci suggère la présence dans le sang de ces sujets, d'un facteur capable de réagir avec les phospholipides, comme c'est le cas dans le syphilis.

Pendant la 6-ème décennie, une substance est mise en évidence dans le plasma de certains patients lupiques, entraînant l'allongement *in vitro* du temps de coagulation dépendant des phospholipides. Cette substance est appelée anticoagulant circulant lupique ou lupus anticoagulant.¹ Un rapprochement est fait entre l'existence d'une faussee sérologie syphilitique et la présence de l'anticoagulant lupique.² Ensuite, Bowie et al,³ signalent l'apparition plus fréquente des thromboses chez les patients lupiques ayant un anticoagulant circulant.

Au début des années '80 Soulier et Boffa,⁴ décrivent l'association entre des avortements spontanés à répétition, des accidents thrombotiques et

la présence d'un anticoagulant circulant. Il est suggéré que celui-ci est un anticorps antiphospholipide qui entraîne *in vitro* un allongement du temps de coagulation dépendant des phospholipides et *in vitro* des phénomènes thrombotiques.

Peu après, Harris et al,⁵ démontrent l'association dans le lupus à la présence des anticardiolipides et l'anticoagulant lupique, des thromboses veineuses ou artérielles et des thrombopénies.

Ceci conduit à la description d'un syndrome des antiphospholipides associant la présence des anticorps antiphospholipides et/ou anticoagulant lupique, à la survenue des thromboses, thrombopénies et avortements à répétition. Décrite d'abord chez les patients lupiques, son existence a été ensuite signalée en l'absence de la maladie auto-immune ce qui permet de distinguer le syndrome secondaire et respectivement primaire des antiphospholipides.¹

Les conséquences de cette pathologie thrombotique sont importantes. Les sujets atteints, généralement jeunes, sont exposés à des complications graves: embolie pulmonaire, thrombose intracardiaque, infarctus du myocarde, nécroses viscérales, pertes fœtales à répétition. A l'origine de ces manifestations sont des thromboses veineuses, artérielles ou placentaires. La thrombopénie est due aux anticorps antiplaquettes.¹

Le mécanisme de l'apparition des thromboses est peu connu, vraisemblablement lié à l'interférence des antiphospholipides avec des mécanismes de limitation de la coagulation dépendantes des phospholipides.¹

Le traitement du syndrome des antiphospholipides est anticoagulant au long cours. L'utilisation des corticoides et des immunosuppresseurs est réservée aux cas à une maladie auto-immune associée.⁶

La mise en évidence des antiphospholipides se fait en pratique par le dépistage de l'anticoagulant circulant et le dosage des anticardiolipides. Les tests sérologiques du syphilis, très peu sensibles, ne sont plus utilisés.

La présence d'un anticoagulant circulant est affirmée par une procédure en 4 étapes: 1 allongement du temps de coagulation dépendant des phospholipides; 2 absence de correction après mélange avec du plasma normal; 3 confirmation de la dépendance en phospholipides de l'inhibiteur; 4 exclusion d'un déficit ou inhibition spécifique de l'un des facteurs de la coagulation.⁷

Le dosage des anticardiolipides se fait par technique immuno-enzymatique ELISA. Il est actuellement admis que l'activité des anticardiolipides est corrélée à celle des autres antiphospholipides dont le dosage n'est pas courant. Le seuil de positivité est en fonction des réactifs utilisés et la réalisation d'une standardisation est en cours.⁸

Des anticorps ont été décrits contre des protéines, cofacteurs des phospholipides et notamment contre la B2 glycoprotéine I qui fixe les cardiolipides. Il est suggéré que les anticorps antiphospholipides sont *in vitro* dirigés contre les complexes phospholipide-cofacteurs.⁹

Il faut enfin souligner que l'apparition des antiphospholipides n'entraîne pas automatiquement des manifestations thrombotiques. En même temps, des antiphospholipides peuvent être détectés dans des circonstances très variées: infections virales,

néoplasmes, prise de médicaments sans que leur signification soit connue. Des recherches sont encore nécessaires pour distinguer les situations où leur présence entraîne l'apparition des phénomènes thrombotiques et pour préciser dans ces cas les mécanismes pathogéniques responsables.

BIBLIOGRAPHIE:

- 1 BLETRY O, PIETTE AM, DRAY JM - *Syndrome des antiphospholipides* Rev Fr Lab, 1997; 293:19-24
- 2 ALARCON SEGOVIA D, OSMUNDSON PJ - *Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus* Ann Intern Med, 1965; 62:907-919
- 3 BOWIE EWJ, THOMPSON JH Jr, PASCUZZI CA, OWEN CA Jr - *Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants* J Lab Clin Med, 1963; 62:416-430
- 4 SOULIER JP, BOFFA MC - *Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastine* Nouv Presse Méd, 1980; 9:859-864
- 5 HARRIS EN, GHARAVI AE, BOEY ML et al - *Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus* Lancet, 1983; 2:1211-1214
- 6 KHAMASHTA MA, CUADRADO MJ, MUIJC F et al - *The management of thrombosis in the antiphospholipid - antibody syndrome* N Engl J Med, 1995; 332:993-997
- 7 ARNOUX D, BOUTIERE B, SAMPOL J - *Diagnostic biologique des anticoagulants circulants de type lupique (lupus anticoagulants)* Rev Fr Lab, 1997; 293:29-35
- 8 REBER G, BGEHLEN F, DE MOERLOOSE P - *Diagnostic biologique des anticorps dits anticardiolipine: peut-on envisager une standardisation?* Rev Fr Lab, 1997; 293:57-60
- 9 ARVIEUX J, DARNIGE L, SARROT REYNAULD F - *Les nouvelles cibles des anticorps «antiphospholipides»* Rev Méd Interne, 1997; 18:292-302

Aspecte particulare etnopsihiatrice și transculturale întâlnite în județul Mureș

Mihai Ardelean¹, Marieta Grecu Gaboș²

Prezentul studiu s-a preocupat de recunoașterea unor aspecte etnoculturale în cazul unor tulburări mintale minore de tip nevrotic, pe perioada 1991-1994, la pacienții din județul Mureș care s-au adresat Laboratorului de Sănătate Mintală din Târgu - Mureș. Prin prezentarea unor tensiuni identice percepute de pacienții noștri după grupul etnocultural sau confesional căruia îi aparțineau, am încercat să punem în evidență modalitățile de tulburare a psihicului atunci când ei trăiesc pe plan mental o amenințare la adresa culturii, limbii și religiei lor. Rezultatele nu au relevat diferențe semnificative ale unor fenomene psihopatologice într-un context asemănător, la membrii unor grupuri din județul Mureș, față de alte regiuni ale lumii occidentale.

Cuvinte cheie: aspecte etnopsihiatrice

The present study has in view the recognition of some ethnocultural aspects among neurotic patients in the Mental Health Center of Târgu Mureș between 1991-1994. We have described "identifications" of our patients who belong to different ethnocultural and religious groups. The authors try to emphasize the ways of psychological disturbances when the patients feel that their language, culture and religion are threatened. The results don't confirm significant differences between the groups of population in the Mureș county compared to others European countries.

Key words: ethnopsychiatric aspects

Prezentul studiu s-a preocupat inițial de recunoașterea aspectelor etnoculturale în cazul tulburărilor mintale minore și a nevrozelor într-un areal accesibil nouă cum este județul Mureș, în contextul transilvănean de conviețuire interetnică și confesională.^{2,3}

Studiul s-a efectuat asupra pacienților care s-au adresat Laboratorului de Sănătate Mintală din Târgu - Mureș, care asigură asistența psihiatrică în ambulator pentru județul Mureș, pe o perioadă de 4 ani, între 1991 - 1994.

Numărul de consultații a fost în medie 24000 pe an. Numărul de consultații pe pacient în această perioadă a fost în medie de 6 pe an, de la 54 întâlniri terapeutice pentru un singur pacient într-un an, până la o singură vizită medicală pentru altul într-un an.

Aceste date statistice nu sunt relevante pentru că doar o analiză calitativă a cazurilor, în care interesul s-a putut focaliza pe relația dintre tulburarea psihică și condiția etnică sau culturală, a constituit scopul lucrării prezente.

Într-o astfel de perspectivă, esențialul muncii noastre a constat în a repera stările nevrotice minore sau tulburările mintale minore de

adaptare apărute în cadrul relațiilor interetnice, interculturale sau interconfesionale.⁴ Aceste tulburări reprezintă diferite poziții tensionate, datorate pluralismului intercultural și etnic, după modul în care este asumată „provocarea” identității proprii și a altora. Identitatea, după P Popescu - Neveanu,¹³ este dimensiunea centrală a concepției despre sine a individului, reprezentând poziția sa la grupuri și categorii sociale din statutele și rolurile sale, din „amorsările” sale sociale (M Kuhn citat de P Popescu - Neveanu).¹³ După Asch SE^{at. de 13} „persoana are o identitate pentru sine însăși și pentru alții ... a avea o identitate implică, în afară de faptul că știu cine sunt și faptul că și ceilalți mă cunosc drept aceeași persoană”.

Sistemele etnoculturale nu sunt toate de același tip în județul Mureș: mai apropiate individului, grupele primare (familia, prietenii, colegii, comunitatea religioasă) și grupele secundare (școala, societatea largită). Aceste sisteme solicită individul pornind de la diferite baze: afectivă, socială și politică. Individul trebuie să dezvolte strategii de construcție a identității proprii care să-i permită să se raporteze în mod coerent față de sistemele etnoculturale diverse. Identitatea individului nu poate fi definită decât din interior, dar este de asemenea în interacțiune cu poziționarea și puterea diferitelor grupuri față de sine.

¹Laborator LSM, Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

²Clinica Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 16.01.1997

Adresa pentru corespondență: Mihai Ardelean, Laborator LSM
Spitalul Clinic Județean Târgu-Mureș

Astfel, în construcția identității lor, indivizii sunt supuși unui ansamblu de tensiuni datorate atât contradicțiilor dintre diferitele sisteme culturale, etnice și confesionale, cât și din partea constrângerilor celuilalt. În același timp, pluralismul etnic și cultural nu provoacă numai tensiuni; el poate oferi indivizilor deschiderea care să le permită depășirea tensiunilor legate de limitele culturii lor etnice.⁸

În cadrul tensiunilor exercitate asupra formării și păstrării identității indivizilor am diferențiat *tensiunile interne* față de cele *externe*. Tensiunile interne se referă la valorile culturii de origine transmise de familie și de comunitate, cât și la valorile morale impuse sau autoimpuse prin apartenența la o confesiune sau la un grup cu preocupări de inițiere spirituală. Tensiunile externe sunt provocate de către respingerea din partea altor grupuri a valorilor cu care se identifică un membru al unei comunități (grup) sau, în absența acestei respingeri, simpla prezență considerată ca amenințătoare a unora care sunt de cealaltă parte. Ambele tipuri de tensiuni, interne și externe, sunt analizate plecând de la receptarea lor de către cei ale căror strategii identitare și de interrelaționare trec prin spectrul conflictualității nevrotice. În acest sens grupurile reținute pentru studiul tematicii noastre au cuprins români, maghiari, țigani, germani, neoprotestanți, pacienți rezultați din căsătorii mixte și câteva cazuri particulare de adepți ai unor tehnici de meditație.

Introducerea după 1989 a unei constituții democratice și a unor norme noi de conviețuire într-un stat intitulat „*de drept*” a confruntat pentru prima dată în mod masiv tinerele generații de români cu valorile și stilurile de viață aparținând altora. Dacă majoritatea românilor intervievați considerau că se pot acomoda diferendelor sau le priveau ca fiind minore, urmarea unei diversități de caractere între indivizi, am discutat și cu alții, stăpâniți de anxietate, care subliniau că oricât de minore ar fi nepotrivirile, acestea provoacă tensiuni, certuri, dispute și neînțelegeri. Pe astfel de anxioși, disconfortul îi făcea să caute persistent prezența grupului etnic propriu. La extrema cazuisticii am întâlnit personalități psihopatice de tipul obsesionalilor, fobicilor, hiperrigizilor sau senzitivilor, care vedeau în diferența culturală și etnică o amenințare pentru modul lor de viață sau pentru drepturile limbii lor, ceea ce îi făcea să caute și să găsească ei înșiși soluții, prin reglementări imaginare ale legilor.

La românii din teritoriul județului Mureș am constatat că tensiunile identitare legate de confruntarea culturii lor cu pluralismul sunt minore din mai multe motive:

- educația primită în familie încurajează autonomia indivizilor;
- familia respectă puterea lor de judecată în ceea ce privește relația lor cu alte etnii;
- nu se simt hărțuiți din interior ca să-și abandoneze valorile proprii;
- în prezent presiunile resimțite în nucleul comunitar asupra culturii autohtone sunt de mică intensitate.

Care sunt valorile pe care românii le consideră că îi fac să se demarce de alții?

În mod esențial, câteva valori denumite de cei chestionați sunt: latinitatea, permanența, rezistența în fața „*sortii*” și a „*vremurilor*”, individualismul în unitate, toleranța.

Dacă prezența altor culturi nu pare să afecteze din interior cultura românilor în cea mai mare parte a teritoriului județului Mureș, totuși se pune acut problema supraviețuirii acesteia în zona Văii Nirajului și a orașului Sovata. Poate din cauza unei asemenea vecinătăți și a istoriei locale transmise mai mult oral, tensiunile externe, atunci când sunt percepute pe un anumit teren de sensibilitate și nesiguranță existențială, au un potențial mental de periculozitate pentru modul de viață și pentru limba celor care trăiesc cu teama obsesivă a deznăționalizării. Preferința pentru forță și atitudini de forță în rezolvarea conflictelor în locul discuțiilor este un mod caracteristic de afirmare a solidarității la grupurile de minoritari organizate după reguli de clan sau de formațiune care își declară legile proprii, separate de cele ale majorității și constituie de asemenea un prilej de tensiune externă pentru românii din anumite zone ale teritoriului mureșean cu evenimente de viață semnificative. Certurile în legătură cu folosirea limbii române, preferința unor grupuri pentru o altă limbă aduc o nouă tensiune, în sensul posibilei excluderi a celor care nu stăpânesc îndeajuns această altă limbă.

Un remediu pentru tensiunile resimțite de unii pacienți români ar fi înțelegerea mentalității minoritarilor și păstrarea unei conduite tolerante față de agresivitatea unora dintre cei care se consideră că suferă de pe urma discriminării. Tensiunile descrise nu-i ating pe toți românii intervievați. Unii, așa cum am mai amintit, consideră diferențele un prilej de câștig pentru societate; alții rămân indiferenți.

Pentru maghiari afirmarea identității lor personale trece în mod inevitabil prin respectul care li se dă ca indivizi precum și ca grupare etnică. Pentru apărarea valorilor lor apelează atât la tradiții cât și la conceptul de democrație occidentală. În cadrul vieții de familie și a celei comunitare maghiare, tensiunile conflictuale interne în legătură cu identitatea pot să apară în

urma fantasmelor de dominanță din partea a orice primește semnificația de a fi românesc.

Țigani,^{5,7,9,10} care încă din copilărie se obișnuiesc cu aspectul multicultural al societății par, la prima vedere, să nu sufere tensiuni interne cauzate de pluralismul cultural. Despre țigani se poate spune că reprezintă ceea ce Ouellet¹² a numit „o opțiune transculturală” în sensul recunoașterii și a mimării a tot ceea ce le este mai favorabil din conținutul și forma culturilor celorlalte etnii cu care conviețuiesc.^{8,12} Aceasta nu-i face să-și părăsească modul solidar de a se compătimi în condițiile mai mult sau mai puțin obișnuite ale existenței. Nu-i face, de asemenea, să accepte individualismul ca și concepție de viață modernă. Pentru tinerii țigani solidaritatea de grup constituie un spațiu de valorizare în care identitatea fiecăruia se estompează. Se poate observa chiar și o identitate parțială a tinerilor, rezultată din relațiile lor cu părinții față de care nici adolescenții fiind nu-și manifestă divergențele de valori și perspective într-un fel atât de deschis încât să provoace o separare traumatizantă. Se vorbește de „mândria de a fi țigan”, dar aceasta nu înseamnă că în prezent nu sunt unii dintre ei care să nu vrea să-și schimbe modul de a-și educa copiii sau nu încearcă să adopte o cultură hibridă. Tensiunile interne trăite de tinerii din etnia romilor sunt datorate reproșului disimulat față de anumite concepții învechite ale „bătrânilor” privind pedepsele corporale, supravegherea, „bârfirea” ca fel de a comenta orice și fixarea fără drept de apel a reputației fiecăruia. Concomitent cu observarea unui mod de viață tradițional, asistăm la situația destrămării grupului comunitar din motivele socio-istorice cunoscute: atragerea în orașe, transformarea în salariați fără un statut profesional cert și mutarea lor de către oficialități printre alți transplantați, în blocurile din cartierele muncitorești (Rovinari). Tinerii țigani din astfel de cartiere, mult mai numeroși într-o familie comparativ cu celelalte etnii, și-au modificat relațiile cu părinții. De la lipsa de comunicare până la revoltă și fugă, conflictul între generații a luat o formă deschisă în afara comunităților tradiționale. Uneori grupul de „prieteni” de vârste apropiate devine primul grup de referință identitară, delicvența fiind una din trăsăturile comune obligatorii pentru apartenența la grup.

Sunt și indivizi din etnia romilor care-și disprețuiesc congenarii, luându-și o nouă identitate, română sau maghiară, această pierdere de identitate făcându-i vulnerabili în societatea de accepțiune.

Tensiunea agresant conflictuală externă cel mai dureros resimțită de țigani, mai cu seamă în

perioada adolescenței, când imaginea de sine contează pentru formarea personalității, este discriminarea făcută pe seama caracteristicilor exterioare: culoarea pielii, aspectul părului, trăsăturile feței, vestimentația etc. Alte amenințări trăite pe plan mental de țigani sunt: trecutul lor istoric de robi, comportamentul autorităților în perioada celui de-al doilea război mondial, mesajul de inferioritate și rejecție primit de-a lungul timpurilor. În mod mai concret, discriminările cotidiene se exprimă prin injurii, nonrespect, evitarea și acuzațiile sistematice mai mult sau mai puțin justificabile venite din partea unor persoane aparținând altor grupuri etnice sau chiar și a unora reprezentând autoritatea (personal școlar, polițienesc, administrativ, etc.). În acest context dificil, măsurile antidiscriminatorii luate de autorități sunt apreciate de romi, care se vor simți în siguranță. Afirmând principiul valorilor egalitare, societatea oferă speranța unui viitor promițător. Din studiul efectuat asupra țiganilor cu privire la tensiunile externe am constatat, din partea acestora, trei tipuri de strategii: *consensuale, conflictuale și de evitare*.

Consensualii constituie acel grup care consideră că discriminarea generată de prejudecăți poate fi combătută prin activități socio-economice. Conștienți fiind că orice activitate cu indivizi din alte etnii nu va depăși niciodată nivelul relațiilor de la locul de muncă, consensualii au nevoie de multă înțelegere și sprijin din partea comunității romilor, precum și de raționalitate. Activitățile economice sunt, în acest sens, domeniul favorabil în care ei caută să-și diversifice și multiplice ocupațiile printre cei aparținând altor etnii și care nu dovedesc atitudini discriminatorii față de țigani.

Opuși acestora, **conflictualii**, intuind discriminarea într-un alt mod, bazat pe raporturi de forță, consideră că numai forța o poate contracara. Nici o injurie discriminatorie nu poate fi trecută cu vederea, nu poate fi lăsată fără replică. Dar forța nu poate anula discriminarea. Strategia bazată pe forță poate atrage după sine doar contrareplica sau ipocrizia. Cei ce folosesc forța, indiferent de etnie, nu cunosc alt răspuns. Ca urmare, relațiile conflictualilor cu cei de alte naționalități nu se pot baza pe sinceritate, ci numai pe frică și pe un nemărginit dispreț, mai mult sau mai puțin ascuns. Această situație i-a dus pe unii din pacienții noștri la deprimare și dezabuzare, iar pe alții i-a repliat numai spre cultura proprie, neacceptând sau ignorând voit alte culturi.

În fine, un al treilea eșantion de pacienți adoptă strategia de a fi *fără culoare etnică*, deci de a trece invizibili, evitând confruntările și conflictele, profitând însă în mod pasiv de

acțiunile congenerilor lor. Unii din acest grup, incapabili de a se identifica cu imaginea pe care o proiectează țiganii despre ei în lume, trăiesc o confuzie identitară.

Lotul pacienților țigani cuprinși în studiul nostru i-a avut în vedere pe cei ce au părăsit viața nomadă și care, în prezent, s-au stabilit fie în mediul urban, fie în cel rural. Cu toate acestea se impun și câteva date din literatură despre țiganii nomazi, despre viața șatrelor, pentru a reda o viziune de ansamblu a vieții țăganilor din arealul transilvănean.

„Religia autentică a țăganilor șatrari este superstiția” spunea M Eliade (citat de Șendrea C).¹⁴ Însuși modul lor de viață clădit pe superstiții vine în sprijinul acestei idei.

Pentru a înțelege mentalitatea membrilor comunității germane rămași pe teritoriul județului Mureș nu este de ajuns să evocăm tragismul dispariției acestei comunități.

„Constituirea unei comunități etnice germane, săsești, s-a realizat în Transilvania, în contact nemijlocit și zilnic cu românii și maghiarii. Fapt și mai important: această comunitate nu și-a manifestat niciodată veleități și pretenții proprii care să o pună într-o situație de rivalitate cu formațiunile politice și statale medievale ale românilor și care ar fi putut să reediteze în acest spațiu european aspectele violente ale confruntării romano-germanice din apusul Europei”¹⁵ menționează Adolf Armbruster în *Daco-Romano-Saxonia*.

Locuitorii din așezările sașilor au fost caracterizați de vecinii lor ca având spirit gospodăresc, sânguină și chiar o doză de egoism, temperată de disponibilitatea pentru împăcare și întrajutorare. Punctul culminant al sfârșitului vieții comunitare săsești a fost anul 1989. În momentul opțiunii lor pentru Germania, membrii obșturilor au înțeles că odată cu plecarea lor, în cea mai mare parte, se va stinge modul general de organizare al vieții comunitare săsești, care alcătuia specificul lor.

În studiul nostru au fost cuprinși sașii rămași încă în țară, din care cei peste 60 de ani prezentau teama sau refuzul de a pleca, cei între 40-60 de ani erau indecisi sau nepregătiți psihologic pentru etapele adaptării cunoscute deja din experiența altora, iar cei sub 40 de ani aveau în general dorința de a relua viața de la început. Îndeosebi la vârstnici, dar și la cei peste 40 de ani și mai rar la tineri, am întâlnit fenomene de înstrăinare și de derealizare prin faptul că nu se mai considerau acasă nici în localitățile de baștină, unde prin plecarea cunoscuților și rudelor și venirea „strănilor” li se părea totul schimbat, dar nu-și puteau imagina nici Germania ca pe o nouă casă chiar dacă fuseseră acolo în vizită. Am observat în câteva cazuri că stările de dezrădăcinare descrise

au dus treptat la o erodare a identității de sine sau la o hipotrofie a conștiinței de sine, care psihopatologic și psihodinamic au explicat pierderea unității persoanei prin fenomene de disociație pitiacă sau au motivat modificări ale conștiinței de tipul confuziilor și al sindroamelor delirant halucinatorii.

În legătură cu **apartenența confesională** am observat particularități în modul de exprimare a suferinței psihice cât și în conflictualitatea intrapsihică care a generat tulburarea psihică. Astfel, sunt cunoscute și frecvent întâlnite fenomenele de culpabilizare și stările depresive postabortum la femeile aparținând bisericilor catolice și ortodoxă în legătură cu concepția acestora despre păcat, redempțiune și pedeapsă. La femeile ortodoxe din mediul rural se întâlnesc credințe precristine arhaice de tipul superstițiilor coexistând cu pecafobia (frica de păcat), derivată din dogma creștină în legătură cu „moroi”, strigoii proveniți din feți avortați.

La unii pacienți tratați aparținând culturii reformat am remarcat o tensiune conflictuală după 1989, resimțită chiar în rândurile clerului, între tineri și vârstnici, pe fundalul educației și concepțiilor de tradiție protestantă. Acuzația față de generația „bătrânilor” era exprimată uneori deschis, alteori prin simptome nevrotice (solicitarea de consultații, motivări, analize medicale de prisos, senzația de disconfort, cefalee, iritabilitate, impresia de surmenaj, cenestopatiile etc.). Simptomele nevrotice erau imputate însă superiorilor îmbătrâniți, prin faptul că „după ce au pactizat cu regimul comunist, fiind la fel de conservatori și cuprinși de scleroză” nu-i înțeleg pe cei tineri crezând că „numai lor li se cuvine totul” deoarece „ierarhia este de neschimbat”. Astfel, tinerii se cred „nevrotizați” pentru că au o viziune modernă, prin hărțuiri și proceduri tipice, de către vârstnici.

În schimb, la pacienții de credință unitariană, în situații conflictuale între indivizii din generații diferite sau între parteneri am considerat ca vrednică de luat în seamă rezolvarea tensiunilor prin discuție, dialog, acceptarea părerii celuilalt.

Am consemnat în ultimii ani, în plângerile care alcătuiesc tabloul depresiv al pacienților credincioși greco-catolici, ca predominantă și frecvente, sentimentele de frustrare, de revendicare neputincioasă și de teamă obsesivă de a nu li se recunoaște identitatea religioasă și etnică. Tensiunile interne în familiile lor au început în momentul opțiunii pentru „reîntoarcerea” la religia greco-catolică, unii membrii de familie rămânând ortodocși din considerente proprii (nu erau născuți la data desființării abuzive a bisericii, nu înțelegeau de ce trebuie să treacă la o altă religie „care-i tot

românească"). Acestor tensiuni intrafamiliale care separau rudele și prietenii în tabere opuse li s-au adăugat acuzațiile tensionate din afara cercului apropiat, din partea mijloacelor de informare sau a arhierilor. Pentru greco-catolici, biserica ortodoxă este considerată generatoare de permanente tensiuni și răspunzătoare atât pentru trecutul cât și pentru prezentul bisericii unite cu Roma. La doi pacienți care vroiau să îmbrace haina preoțească am întâlnit afecțiuni psihice; unul prezenta o depresie cu autoacuzarea de-a nu putea fi la înălțimea misiunii încredințate, el având inițial o altă meserie, fiind chemat ca preot din necesitate, iar la altul stări de trac profesional într-un context obsesivo-fobic. Aceste stări depresive intricate cu fobia de a îndeplini un ritual religios în fața mulțimii credincioșilor le-am întâlnit și la preoții cultului ortodox.

Paradoxal față de denumirea în care-i încadrează istoria creștinismului și anume aceea de neoprotestanți, prin mentalitate și comportament sunt, în mod deosebit, cei mai tradiționaliști indiferent de vârstă și de zona teritoriului cuprins în studiu. Comparativ cu tinerii aparținând altor confesiuni religioase, tinerii neoprotestanți sunt supuși într-o măsură mult mai mare controlului părinților, având în general prieteni cu care împărtășesc aceeași credință. Atașamentul față de precepte și norme de comportament extrase din biblie, fidelitatea și solidaritatea familială și comunitară, disciplina și abnegația în timpul muncii sunt principiile pe care tinerii și le însușesc de la părinții lor, cu datoria de a le transmite copiilor lor. Aceste valori sunt o asigurare de securitate pentru prezent și pentru viitor mai mare decât ceea ce pare pentru ei libertatea celorlalți care „nu cunosc pocăința”. Neîncrederea și evitarea față de restul cultelor nu este exprimată deschis, confruntarea manifestându-se latent printr-o ofertă a superiorității câștigătorului unui loc „în lumea celor aleși”. În comunitățile de neoprotestanți, din tendințele existente nu rezultă pentru tineri tensiuni identitare intense. Părinții tradiționaliști nu par temători pentru pierderea apartenenței religioase și de grup de către urmași, iar problema disoluției familiei nu se pune în situația în care de la primele deprinderi copilul este educat la modul că bariera se ridică numai pentru a intra în „familia de credință”, care este suprapusă familiei nucleare. Nici unul din cei chestionați pe această temă nu a răspuns alfel decât că părinții lor le vor numai binele, știind ce trebuie să facă în privința lor „dintr-o poruncă divină”. De asemenea, pacienții neoprotestanți chestionați nu prezentau o teamă pentru vitalitatea și valabilitatea dogmei religiei lor și nici pentru că aceasta ar putea fi alterată prin atingerea și modernizarea dată de

contactul cu alte comunități religioase. De fapt, în identitatea de sine, precumpănitoare pentru neoprotestanți este apartenența la o credință considerată ca fiind singura adevărată, în timp ce identitatea etnică este apreciată ca și secundară, orice categorisire a cuiva după etnie părându-li-se inadecvată. Strategia comunitară a neoprotestanților, nonviolentă ab initio față de alte comunități, este de a evita în mod constant conflictele deschise. Așa-numiții „sectanți”, în momente de cumpănă (persecuții, rejetare) se repliază spre viața colectivității religioase proprii, perioadele de toleranță încurajându-le însă cordialitatea interconfesională, chiar dacă și atunci le este reproșat „prozelitismul”. Relațiile interconfesionale sunt adesea superficiale și sunt determinate de frecvențele modificări din societatea înconjurătoare.

Un loc aparte în studiul nostru l-au avut unii descendenți ai unor cupluri mixte,⁶ problema identității lor etnice devenind critică într-un mod care a necesitat asistență psihoterapeutică și medicamentoasă după conflictele din martie 1990 la Târgu Mureș. Pacienții din această categorie, în număr de nouă, având între 17 și 27 ani, în majoritate femei, au prezentat episoade depresive de intensitate nevrotică care s-au declanșat de la câteva zile până la 3 luni după evenimentele tragice și au durat în timp de la 3 săptămâni până la 6 luni. Conținutul discursului nevrotic avea în esență următoarele întrebări derivate din confuzie de rol și statut etnic: cine sunt eu, ce sunt eu, de ce nu mi-am pus până acum această problemă, de ce a apărut această problemă, cărei tabere îi aparțin, ce trebuie să fac?

Din antecedentele pacienților am reținut că aceștia, până la apariția semnelor nevrotice ale crizei lor de identitate, erau indiferenți față de diversitatea etnică din jur, neavând opțiunea pentru o identitate anume.

Mediul cultural în care trăiseră în trecut îl considerau „amestecat”, ciclurile de învățământ preșcolar și școlar fiind făcute alternativ când în limba unuia dintre părinți, când în a altuia. Doar în două cazuri urmaseră toate etapele de învățământ în aceeași limbă, o pacientă numai în limba română și un pacient numai în limba maghiară. Referitor la evenimentele din martie 1990 nici unul dintre pacienții noștri nu au acuzat vreuna dintre etnii, atribuind „tragedia” unor „forțe obscure”. Scopul terapiei noastre a fost ca pacienții să se accepte așa cum sunt, să-și rezolve criza asumându-și o identitate etnică mixtă în care să coexiste valorile culturale ale părinților. De asemenea, prin psihoterapie au fost ajutați să-și descopere cauzele sentimentului lor de insecuritate și să perceapă mediul pluricultural ca pe un spațiu de libertate unde fiecare poate

respecta și garanta singularitatea fiecăruia, cei care aparțin mai multor culturi sau medii culturale fiind punți de legătură între acestea.

Prin prezentarea tensiunilor identitare percepute de pacienții noștri după grupul etnocultural sau confesional cărui îi aparțineau am încercat să punem în evidență modalitățile de tulburare a psihicului indivizilor atunci când ei trăiesc pe plan mental o amenințare la adresa culturii, limbii și religiei lor. Aceste tensiuni se reîntâlnesc parțial la toate grupurile când provin din interiorul familiilor și a comunităților proprii prin faptul că sunt uneori forme mascate ale conflictului dintre generații, dar diverg tensiunile care provin din exterior sub forma imaginilor proiectate de societate, deci de către alte grupuri asupra unuia dintre ele.

În acest context se mai adaugă tensiunea dintre individ, valorile individualismului legate de modernitate pe de o parte și cultura proprie cu tradițiile ei pe de altă parte.

Combinarea acestor tensiuni interne și externe poate conduce la delicvență, retragere în rândul unor bande ostile, depresie situațională de grup, anxietăți colective și posibil chiar la boli psihice.

Grupurile „de risc” pentru problemele psihice care pot să apară la unii din componenții lor sunt cele ale românilor și maghiarilor. Fragilitatea lor nu provine din cultura proprie etniei lor ci din influența societății contemporane în ansamblu. În acest caz, după A. Tucicov-Bogdan,¹⁵ și G. Breakwell¹⁶ de 15 identitatea personală, identitatea culturală, identitatea istorică, identitatea națională, identitatea etnică, identitatea religioasă și identitatea profesională se subsumează și fac parte din identitatea socială a individului.

Factorii macrosociali acționează și influențează grupurile după cum fac parte din majoritate sau minoritate: Maass, Clark și Haberkarn (1982) (citați de P. Mureșan)¹¹ au introdus distincția conceptuală între minoritatea simplă sau intragrupală (diferită de majoritate numai prin sistemul ei de credință în valorile spirituale și etnice) cum ar fi maghiarii și

minoritatea dublă sau extragrupală (diferită de majoritate atât prin credințe cât și prin categorizare socială), cum ar fi țiganii sătrari. Majoritatea ipotezelor susțin că minoritățile extragrupale au o putere mai mică de influențare decât cele intragrupale.

În substratul tulburărilor psihice descrise în contextul etnocultural al județului Mureș se pot recunoaște aceleași fenomene psihopatologice de anxietate, depresie, obsesie, fobie, depersonalizare, delir etc., care sunt comune în toată lumea la toți bolnavii psihici.

BIBLIOGRAFIE

1. ARMBRUSTER A - *Dacoromano-Saxonia*, București, Ed Științifică și Enciclopedică, 1980:8
2. CAMILLERI C - *La psychologie, du culturel a interculturelle*. Bull Psychol, 1995; 48, 419:236-242
3. DENOUX P - *L'identité interculturelle*. Bull Psychol, 1995; 419:264-269
4. ELLENBERGER HF, MURPHY HBM - *Les nevroses et etats mineurs*. Encyclopedie Medico-chirurgicale. Psychiatrie Paris, Ed Techniques, 1978:43-47
5. FAIRZANG S - *Les ethnologues, les medecins et les Tsiganes*. Migrations-Sante, 1989; 61:7-15
6. FERRANDI R - *Complexes mixtes, motivations de femmes europeens au choix d'un partenaire africain*. Nouv Rev Ethnopsych, 1994; 24:127-150
7. HAVILAND WA - *Anthropology*, 5th Edition Fort Worth Holt, Rinehart and Winston, Inc 1989:334-354
8. LAFERRIERE A, COMPERE LD, KHESSY M ET AL - *Relations ethniques et tensions identitaires en contexte pluriculturel*. Sante mentale au Quebec, 1992; 17:133-156
9. MARTINEZ N - *Les Tsiganes*. Paris PUF, 1986:25-37, 73-110, 118-121
10. MARTINEZ N - *Aspects de la pensee tsigane*, In L'Univers Philosophique. Jacob A, Paris PUF, 1991:1561-1564
11. MURESAN P - *Influența psihosocială*. București, Rev Psih, 1992; 38:15-23
12. OUELLET F - *L'education en situation pluraliste*, In Ouellet F, Page M. Pluriethnicite, education et societe: construire un espace en commun. Quebec: IQRC, 1991:594
13. POPESCU - NEVEANU P - *Dictionar de psihologie*. București, Ed Albatros, 1978:319
14. ȘENDREA C - *Țiganii între amenințare și refugiu*. Cluj Napoca, Tribuna 1994:29-32
15. TUCICOV - BOGDAN A - *Conceptul și fenomenul de influență socială în cercetarea sociopsihologică*, Rev Psih 1992; 38:7-13

A *Giardia lamblia* tenyésztése

Barabás-Hajdú Enikő, Molnár Annamária¹, Nicolae Opriș¹

Observat întâmplător de către A. van Leeuwenhoeck în 1681, cultivarea protozoarului *Giardia lamblia* s-a realizat doar cu aproximativ 300 de ani mai târziu, când Karapetyan a elaborat un mediu de cultură care permitea obținerea culturilor MONOXENICE ale *G. lamblia*. Peste încă zece ani Meyer a realizat cultivarea AXENICĂ a flagelatului. În perioada următoare s-au elaborat mai multe medii de cultură, cel mai bun dovedindu-se mediul TYI-S-33 folosit și astăzi în varianta modificată de Keister. Acest mediu este mult superior celorlalte și permite o multiplicare rapidă a formelor vegetative ale *G. lamblia*. Inițierea culturilor se poate realiza pornind de la forme vegetative obținute prin sondaj duodenal, sau de la chisturi eliminate în materiile fecale, după o exchistare prealabilă în soluție HCl având pH-ul 2,0. Cultivarea *G. lamblia* oferă posibilitatea studierii proprietăților biologice ale protozoarului, permite lărgirea cunoștințelor despre multiplicarea, închistarea, exchistarea și metabolismul acestuia precum și despre structura antigenică, genetică și izoenzimatică a diferitelor tulpini ale flagelatului. Totodată, culturile pure permit testarea acțiunii giardicide ale unor medicamente și facilitează elucidarea mecanismelor de patogenitate și explicarea simptomatologiei variate a giardiozei. Trebuie menționat faptul că procedeele de cultivare se referă numai la specia *Giardia lamblia*, *Giardia agilis* și *Giardia muris* nefiind cultivabile nici în zilele noastre, motiv pentru care cunoștințele despre aceste două specii sunt lacunare.

Cuvinte cheie: *Giardia lamblia*, cultivare, medii de cultură

Elaboration of appropriate culture media enabled us to obtain axenic cultures of the intestinal protozoan G. lamblia discovered accidentally by A. van Leeuwenhoeck in his own stool. The best culture medium is the TYI-S-33, which provides us a lot of G. lamblia trophozoites. Cultivation is very useful for the better understanding of the biology, multiplication, encystation, and excystation of the G. lamblia. The great number of parasites that can be obtained by cultivation provide us information about the metabolism, antigenic and genetic structure of the parasite and the isoenzymes of the different Giardia strains. New drugs for the treatment of giardiasis can also be tested and the pathogenesis and clinical features are easier to be studied. It is worth mentioning that the other two Giardia species, G. muris and G. agilis cannot be cultivated in vitro and our knowledge about them is very poor.

Keywords: *Giardia lamblia*, cultivation, culture media

"A z élőlények egy része (...) nem tudja megvárni a többi halálát, hanem már az élő szervezetből igyekszik elvenni táplálékát. Így alakult ki az élősködő, parazita életmód, amely talán természetesebb, mint a hulladékon való táplálkozás"- vélekedik Makara. ¹ Jóllehet a parazita életmód múltja több mint 600 millió évre nyúlik vissza, a *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) nevű protozoon kórokozó tulajdonsága csupán néhány évtizede bizonyított. Hájeiganu és

munkatársai hazánkban már 1940-ben ismertették az első giardiozisos esetet,² de a nemzetközi szakirodalom csak 1970 után figyelt fel rá, amikor egy Leningradból hazatérő turistacsoporton észlelték, akut megbetegedés formájában.³

Az egysejtű élősködők közül elsőként leírt *G. lamblia*, melyet 1681-ben a holland lencsekészítő Antony van Leeuwenhoeck saját székleletében fedezett fel,⁴ csak azután vált tenyésztethetővé, miután tisztázták biológiai sajátosságai. Míg az *Entamoeba histolytica*-t Boeck és Drbohlav már 1925-ben sikeresen tenyésztették az általuk kidolgozott táptalajon,⁵ addig a *G. lamblia* laboratóriumi körülmények közötti fenntartása sokáig kudarcot vallott.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Mikrobiológia-parazitológia Tanszék
¹ IV éves orvostanhallgatók
Szerkesztőségbe érkezett: 1997. 23. 04.
Levelcim: Barabás Hajdú Enikő, Mikrobiológia-parazitológia Tanszék, OGYE, Marosvásárhely, Gh. Marinescu 38

Tekintettel a parazita patkóbélben és az éhbel felső szakaszán történő lokalizációjára, a kutatók sokáig azt gondolták, hogy az epe és epesók a táptalaj alapvető összetevői kell, hogy legyenek. Később ezek a feltételezések megcáfolódtak.

Az első táptalaj elkészítése Karapetian nevéhez fűződik, aki 1960-ban lehetővé tette *MONOXENIKUS G. lamblia* tenyésztetek létrehozását. A táptalaj fő összetevői a húsmacerátum, csirke-fibroblasztok, humán eredetű vérsavó, a Hanks oldat és a *Candida guilliermondii* voltak. Mivel a fibroblasztok idővel elpusztultak, a táptalaj monoxenikussá vált.⁶ Ugyancsak Karapetian és munkatársai 8 évvel később egy olyan táptalajt dolgoztak ki, amely az eredeti táptalajból kihagyta a fibroblasztokat és a fentemlített gombát a *Saccharomyces cerevisiae*-vel helyettesítette.⁷ Ez utóbbit naponta adták hozzá a beoltott táptalajhoz.

Meyer 1970-ben óriási előrehaladást ért el a parazita tenyésztésében, amely lehetővé tette TISZTA tenyésztetek létrehozását. Az általa kikísérletezett M3 táptalaj az alábbi fő komponensekből tevődött össze: élesztőkivonat, humán vérsavó, cisztein és Hanks oldat. A leoltáshoz macskákból és nyulakból származó kóros anyagot használt, de a tenyésztést sokban nehezítették a mintában jelenlevő gombák, melyeket hosszú ideig nem sikerült eltávolítani.⁸ Később megfigyelte, hogy a gombák a táptalaj alsó felében helyezkedtek el, míg a *G. lamblia* a felsőben, így a táptalaj felső részéből mintát vett és azt friss, steril táptalajba oltotta. Az M3 táptalaj elősegítette a *G. lamblia* szaporodását, a paraziták száma 11-27 óránként megduplázódott, a beoltott anyag mennyiségétől és a táptalaj cserélésének gyakoriságától függően. A paraziták életben tartásához elegendő volt a táptalaj két naponta való cserélése.⁹

Az emberen élősködő *Giardia*-törzs tenyésztését csak további próbálkozásokkal sikerült megoldani. Meyer és Fortess 1976-ban kidolgozták a HSP-táptalajt, melyben phyton-szójakivonat, humán vérsavó, cisztein és Hanks oldat voltak jelen. Ezzel a táptalajjal Meyernek sikerült tenyésztenie az emberből származó *Giardiát*.¹⁰ Diamond és munkatársai két táptalajt is kidolgoztak 1978-ban. Az első TPS-1-nek nevezett táptalaj a HSP-nek a módosításából jött létre, az előbbiben jelenlevő humán savót marhasavóval cserélve fel. A második táptalaj a TYI-S-33 nevet kapta a benne található kazein tripszines digeratumáról, az élesztőkivonatról (yeast), vasról (iron) és az újszülött borjúsavóról.¹¹ Mindkét táptalajt folyékony volt és az *Entamoeba histolytica* tenyésztésére alkalmazták. Visvesvara-nak 1980-ban az az ötlete támadt, hogy a TPS-1 táptalajt a *G. lamblia*

tenyésztésére is felhasználja.¹² Kísérleteit siker koronázta. A TYI-S-33 táptalaj alkalmazása két évvel később már lehetővé tette a Portland-1 és WB *Giardia*-törzsek izolálását és tenyésztését. Keister,¹³ és Farthing¹⁴ egymástól függetlenül észlelték 1983-ban, hogy az emlősállatok epéje elősegíti a *G. lamblia* in vitro történő szaporodását.

Az azóta eltelt években újabb alkotóelemek hozzáadásával próbálják tökéletesíteni a táptalajt. Ilyenek az Ultrosor-G,¹⁵ az inzulin-like növekedési faktorok¹⁶ és mások; mégis a legelfogadottabb a Keister által módosított TYI-S-33 táptalaj maradt.

Ezen táptalaj egy literének elkészítéséhez a következő anyagokra van szükség:

-30 g pepton, mely a kazein tripszines bontásából származó termékkel és élesztőkivonattal helyettesíthető 20 + 10 g arányban;

- 10 g glukóz;
- 2 g NaCl;
- 2 g L-cisztein-HCl-monohidrát;
- 0,2 g aszkorbinsav;
- 0,6 g szárított marhaepe;
- 0,023 g ferri-ammonium-nitrát;
- 0,6 g KH_2PO_4 ;
- 1 g K_2HPO_4 ;
- 10% újszülött borjúsavó,
- 90% desztillált víz.

A táptalajt a következőképpen készítjük el:

1. Kimerjük a táptalaj összetevőit, majd feloldjuk őket desztillált vízben,
2. 1 N-os NaOH oldattal beállítjuk a táptalaj pH-ját 7,0-7,2-re
3. 0,45-ös pórusú szűrőn átszűrve sterilizzuk az oldatot, majd
4. inaktíváljuk az újszülött borjúsavót 56°C-on 30 percig történő melegítéssel, és
5. antibiotikumokat adunk a kész táptalajhoz: - benzylpenicillint és - gentamicint.¹³

Az ily módon elkészített táptalaj lehetővé teszi akár 2×10^6 trofozoita milliliterenkénti nyeresét is, a paraziták kettőződési idejét pedig 6-7 órára csökkenti.

A *G. lamblia* vegetatív alakjai 37°C-on tenyésznek a legjobban és, mivel a paraziták anaerobok, a tenyésztéshez csavarral ellátott neutrálüvegből készült kémcsöveket használunk, melyeket színültig töltünk táptalajjal. A dupla falú üvegedények alkalmazása azért előnyös, mert a tapadási felület növelésével a trofozoiták szaporodása felgyorsul.

A tenyésztéshez inokulumként használt *G. lamblia*-t nyerhetjük:

- duodenum - szondázás eredményeként vegetatív alak formájában, és

- széketben levő cisztákból előzetes excisztálódás után. Mindkét módszer rendelkezik előnyökkel és hátrányokkal.

A vegetatív alakok inokulumként való alkalmazása már az 1970-es években elkezdődött. Ezen módszer előnye az, hogy a *G. lamblia* mellett alacsony arányban fordulnak elő egyéb mikroorganizmusok. Hátránya, hogy a duodenumszondázás kellemetlen a beteg számára, és gyerekeknél, akiknél a betegség gyakoribb, nehezen kivitelezhető. Amennyiben kísérleti állatokból kívánunk patkóbél-bennéket gyűjteni, ez megkívánja az állatok feláldozását.

Az emberből vagy kísérleti állatból nyert duodenum-nedvet 10 percig percenkénti 600-as fordulatszámmal centrifugáljuk, majd a felülúszó folyadékot eltávolítjuk és az üledéket a visszamaradt kismennyiségű folyadékkal összekeverjük. Ezután az üledéket egy Pasteur-pipetta segítségével friss, 37°C-os, steril táptalajba oltjuk, melyhez antibiotikumokat adunk. Pár óra elteltével a táptalajt lecseréljük, majd a friss táptalajjal újratöltött kémcsöveket 48 órára termosztátba helyezzük, a fenti hőmérsékletre.

Az így nyert tiszta tenyészet vizsgálata inverzmikroszkóppal történik. Megfigyelhetők a kémcső falához tapadt vegetatív alakok és a folyadékban szabadon mozgó sejtek. Hogyha a kémcsőben nagyon sok a mozgó *G. lamblia* trofozoita, további leoltásokat végzünk, a kémcső tartalmának felét egy másik kémcsőbe töltve, majd mindkettőt kiegészítjük friss táptalajjal.^{16, 17}

A *G. lamblia* ciszták használata 1979 után terjedt el, amikor Bingham és Meyer megoldották az *in vitro* excisztálódást. Hosszan tartó kísérletezések után a kutatók leírták az excisztálódást kiváltó tényezőket, majd sikeresen alkalmazták azokat laboratóriumukban.¹⁸

Abban az esetben, hogyha *G. lamblia* ciszták állnak a rendelkezésünkre, a tiszta tenyészet nyerésének lépései a következők:

1. ciszta dúsítás és tisztítás,
2. *in vitro* excisztálás, és
3. az így nyert vegetatív alakok táptalajba való leoltása.

Az alábbiakban ismertetjük a S. Rădulescu által leírt és laboratóriumunkban is alkalmazott módszert.

Első lépés a széketminta desztillált vízzel való elkeverése, mely laboratóriumi hőmérsékleten történik. Ezt követi az így nyert folyadék 3 réteg gézen történő átszűrése, ami biztosítja a nagyobb szennyeződések eltávolítását. Újabb desztillált vizes átmosás után kimérünk 3 ml-t és lassan hozzáadjuk 3-5 ml 0,85M-os szukróz-oldathoz úgy, hogy a két folyadék egymással ne keveredjen. Ezután 15

percig centrifugáljuk, percenkénti 600-as fordulatszámmal, majd egy Pasteur-pipetta segítségével leszívjuk a második, tejszerű, cisztákban gazdag réteget.

A nyert folyadékot 1/10-es hígításban desztillált vízzel keverjük, majd újabb 10 percig centrifugáljuk azonos fordulatszámmal. A felülúszó eltávolítása után, az üledéket 60 percig 2,0-es pH-jú sósavoldatba helyezzük, beindítva az *in vitro* excisztálódást. A sósavat ezután többszörös mosás révén eltávolítjuk, majd 0,5-1 ml cisztát 6 ml TYI-S-33 táptalajhoz adunk, a kémcsöveket bedugjuk és 37°C-ra termosztátba helyezzük, amennyiben lehetséges, fekvő állapotban. A táptalaj vizsgálata pár óra elteltével, inverzmikroszkóppal történik.¹⁷

Az excisztálás időigényes, nagyon laboriózus eljárás. Csak abban az esetben alkalmazható, amennyiben elegendő mennyiségű ciszta áll a rendelkezésünkre, ugyanis az excisztálódás aránya kicsi, csak az esetek felében jár eredménnyel. Egy másik hátránya, hogy a cisztából nyert vegetatív alakok nehezen szaporodnak és a társuló mikroorganizmusok aránya is jóval nagyobb, melyek eltávolítása sok gondot okoz.¹⁹

Kasprzak és Majewska 1985-ben leírt tanulmányából, melyben összehasonlították mindkét inokulum alkalmazásával nyert tenyészeteket, az derül ki, hogy nincs számottevő különbség a két módszer között. Ők is rámutattak arra, hogy a *G. lamblia* tenyésztésére használt táptalajok közül a TYI-S-33 táptalaj a legjobb.²⁰

A *Giardia lamblia* tenyésztésének megoldása lehetőséget nyújtott a protozoon biológiai sajátosságainak tanulmányozására és ezek *in vitro* körülmények közötti kivitelezésére. Az így nyert adatok kiegészítették a parazita szaporodására,²¹ excisztálódására,^{22,23} excisztálódására^{24,25} és anyagcseréjére vonatkozó ismereteinket, ugyanakkor új vizsgálatokat tettek lehetővé az antigén-szerkezet,^{26,27} a *G. lamblia* DNS-szerkezetének^{28,29} és izoenzimjeinek^{30,31} tanulmányozásában. Tekintettel arra, hogy a *Giardia*-ellenes gyógyszerek veszítettek hatásosságukból, a tenyésztés révén nagy számban nyerhető vegetatív formák elősegítették újabb szerek kipróbálását, ez ideig még kevés sikerrel.^{32,33}

A különböző földrajzi területeken élő tünetmentes hordozóktól és betegetől származó *G. lamblia* törzsek tisztítása és tenyésztése lehetővé tette ezek összehasonlítását és ezáltal elősegítette a patogenézis^{34,35} és a nagyon változatos tünetek közti kapcsolat jobb megértését.

Sajnos az ismertetett tenyésztési eljárások csak a *G. lamblia*-ra vonatkoznak. A *Giardia*

muris illetve *Giardia agilis* tenyésztése a mai napig megoldatlan, ezért a velük kapcsolatos ismereteink nagyon hiányosak.³⁶

IRODALOM

- MAKARA, GY CIT LAKOS A - Kullancsok és betegségek, Melánia Kiadó, Budapest, 1992; 3
- HATIEGANU, I CIT GHERMAN I - *Giardioza (lambliaza)*, Viața Medicală, 1990; II, 33:3
- BRODSKY RE, SPENCER HC JR, SCHULTZ MG - *Giardiasis in American travelers to the Soviet Union*, J Infect Dis, 1974; 130:319
- LEEUWENHOECK, VAN CIT ADAM RD - *The biology of Giardia spp*, Microbiol Rev 1991; 55:706-732
- BOECK WC, DRBOHLAV J - *The cultivation of Entamoeba histolytica*, Am J Hyg, 1925; 5:371-407
- KARAPETIAN AE - *Methods of Lamblia cultivation*, Tsitologiya, 1960; 2:379-384
- KARAPETIAN AE CIT MEYER EA - *Giardiasis: human parasitic diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam-New York- Oxford, 1990; Vol. 3, 100
- MEYER EA - *Isolation and axenic cultivation of Giardia trophozoites from the rabbit, chinchilla and cat*, Exp Parasitol, 1970; 27:179-183.
- MEYER CIT. TAYLOR AER, BAKER JR - *Methods of cultivating parasites in vitro*, Ed. Academic Press, London- New York- San Francisco, 1978; 31
- MEYER EA - *Giardiasis: human parasitic diseases*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam- New York- Oxford, 1990; Vol.3, 101
- DIAMOND LS, HARLOW DR, CUNNICK CC - *A new medium for the axenic cultivation of Entamoeba histolytica and other Entamoeba*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1978; 72:431-432.
- VESVESVARA GS - *Axenic growth of Giardia lamblia in TPS-1 medium*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1980; 74:213-215
- KEISTER DB - *Axenic culture of Giardia lamblia in TYI-S-33 medium supplemented with bile*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983; 77:487-488
- FARTHING MJG, VARON SR, KEUSCH GG - *Mammalian bile promotes growth of Giardia lamblia in axenic culture*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1983; 77:467-469
- BIFULCO JM, SCHAEFER FW 3D - *Serial subcultivation of Giardia lamblia in Keister's modified TYI-S-33 medium containing Ulloser-G*, J Protozool, 1992; 39,1:211-213
- LUJAN HD, MOWATT MR, HELMAN LJ ET AL - *Insulin-like growth factors stimulate growth and cysteine uptake by the intestinal parasite Giardia lamblia*, J Biol Chem, 1994; 18:13069-13072
- RĂDULESCU SIMONA - *Parazitologie Medicală*, Ed. All, București, 1992; 291-292.
- BINGHAM AK, MEYER EA - *Giardia excystation can be induced in vitro in acidic solutions*, Nature (London), 1979; 277:301-302
- KORMAN SH, HAE E, SPIRA D - *Routine in vitro cultivation of Giardia lamblia by using the string test*, J Clin Microbiol, 1990; 2:368-369
- KASPRZAK W, MAJEWSKA AC - *Improvement in isolation and axenic growth of Giardia intestinalis strains*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1985; 79:551-557
- CERVA L, NOHNYKOVA E - *A light microscopic study of the course of cellular division of Giardia intestinalis trophozoites grown in vitro*, Folia Parasitol, 1992; 39:97-104
- CAMPBELL JD, FAUBERT GM - *Comparative studies on Giardia lamblia encystation in vitro and in vivo*, J Parasitol, 1994; 80:36-44
- KANE AV, WARD HD, KEUSCH GT ET AL - *In vitro encystation of Giardia lamblia: large-scale production of in vitro cysts and strain and clone differences in encystation efficiency*, J Parasitol, 1991; 77:974-981
- BOUCHER SE, GILLIN FD - *Excystation of in vitro-derived Giardia lamblia cysts*, Infect Immun, 1990; 58:3516-3522
- HAUTUS MA, KORTBECK LM, VETTER JC ET AL - *In vitro excystation and subsequent axenic growth of Giardia lamblia*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1988; 82:858-861
- DAS S, TRAYNOR-KAPLAN A, KACHINTORN V ET AL - *GP49, an invariant GPI-anchored antigen of Giardia lamblia*, Braz J Med Biol Res, 1994; 27:463-469
- KUM K, KHANNA R, VINAYAK VK - *Characterization of surface associated antigens of axenic Giardia lamblia trophozoites and their recognition by human sera*, Indian J Med Res, 1991; 93:40-46
- UPCROFT JA, HEALEY A, UPCROFT P - *A new rDNA repeat unit in human Giardia*, J Eukaryot Microbiol, 1994; 41:639-642
- YANG YM, ORTEGA Y, STERLING C ET AL - *Giardia lamblia trophozoites contain multiple alleles of a variant-specific surface protein gene with 105-base pair tandem repeats*, Mol Biochem Parasitol, 1994; 68:267-276
- CEDILLO-RIVERA R, ENCISO-MORENO JA, MARTINEZ-PALOMO ET AL - *Giardia lamblia: isoenzyme analysis of 19 axenic strains isolated from symptomatic and asymptomatic patients in Mexico*, Trans R Soc Trop Med Hyg, 1989; 83:643-646
- HOMAN WL, VAN ENCKEVORT FH, LIMPER L ET AL - *Comparison of Giardia isolates from different laboratories by isoenzyme analysis and recombinant DNA probes*, Parasitol Res, 1992; 78:316-323
- ANDREWS BJ, MYLVAGANAM H, YULE A - *Sensitivity of Trichomonas vaginalis, Trichomonas foetus and Giardia intestinalis to bacitracin and its zinc salt in vitro*, R Soc Trop Med Hyg, 1994; 88:704-706
- MORGAN UM, REYNOLDS JA, THOMPSON RC - *Activities of several benzimidazoles and tubulin inhibitors against Giardia species in vitro*, Antimicrob Agents Chemother, 1993; 37:328-331
- CHAVEZ B, GONZALEZ-MARISCAL L, CEDILLO-RIVERA R ET AL - *Giardia lamblia: in vitro cytopathic effect of human isolates*, Exp Parasitol, 1995; 80:133-138
- PEGADO MG, DE SOUZA W - *Role of surface components in the process of interaction of Giardia duodenalis with epithelial cells in vitro*, Parasitol Res, 1994; 80:320-326
- TILLOTSON KD, BURET A, OLLSON ME - *Axenic isolation of viable Giardia muris trophozoites*, J Parasitol, 1991; 77:505-508

Chirurgia actuală a tuberculozei toracice - probleme de tactică și tehnică chirurgicală -

Alexandru Boțianu¹, Anca Sin², Ion Pribac³, Vasile Damian¹, Dan Rediș¹, Petre Boțianu¹, Alexandrina Ioniță⁵, Csizer Susana⁵, Valentin Căreianu⁴, Caterina Gliga¹, Corina Popovici⁶

Clinica Chirurgicală II din Târgu-Mureș a avut prin regretatul Conf. dr. Z. Naftali o tradiție solidă în chirurgia tuberculozei, îndeosebi prin procedeul de toracoplastie osteoplastică cu autogrefon mediastinal osos, care-i poartă numele, efectuat la peste 600 de bolnavi tuberculoși. Autorii susțin un punct de vedere chirurgical în abordarea tuberculozei cu localizare toracică (pulmonară, pleurală, parietală și mediastinală), care în zilele noastre a căpătat caractere noi, agravante, ce necesită operații complexe, de obicei seriate datorită stării biologice precare a pacienților. Este susținută ideea conform căreia tuberculoza chirurgicală actuală "este o altă tuberculoză", mai greu de diagnosticat datorită prezenței bacililor atipici, mai greu de operat datorită multiplelor insuficiențe de organ, mai greu de tratat datorită chimiorezistenței existente uneori de la început, față de tuberculoza din era chimioterapiei clasice (HIN, PAS, Streptomycină). Se subliniază faptul că în ultimii 12 ani a crescut constant frecvența cazurilor chirurgicale de tuberculoză, acestea au leziuni anatomopatologice din ce în ce mai complexe, neîntâlnite în ultimii 20 de ani, cu bacili Koch atipici, ceea ce a impus reluarea unor operații considerate până nu demult "istorice" din arsenalul chirurgiei antituberculoase. Sunt prezentate indicațiile și contraindicațiile chirurgicale actuale ale bolnavilor tuberculoși cu eșec la tratamentul medical, precum și indicațiile și contraindicațiile actuale ale sindroamelor posttuberculoase chirurgicale. Noțiunea de sindrom posttuberculos este dezvoltată pe larg, fiind mai puțin cunoscută. Este prezentat un caz ilustrativ pentru localizările multiple și evoluția sa atipică.

Cuvinte cheie: tuberculoză toracică, sindrom posttuberculos, tratament chirurgical actual

The surgical clinic no. 2 of Târgu-Mureș gained, under the late Z. Naftali, m.d., a steady tradition in the surgery of tuberculosis, especially by the procedure of osteoplastic thoracoplasty with bony mediastinal autograft that bears his name having been performed on more than 600 tuberculosis subjects. The authors sustain a surgical point of view in the approach of thoracic tuberculosis (pulmonary, pleural, parietal and mediastinal) which nowadays has got new, aggravating characteristics that claim for more complex procedures, usually performed in steps because of the poor biological status of the patients. The authors uphold the idea that nowadays surgical tuberculosis is "another tuberculosis", harder to diagnose because of the presence of atypic bacilli, harder to operate because of the multiple organ insufficiencies, harder to treat due to chemoresistance often present in early stages, all of these in contrast to the tuberculosis of the era of classic chemotherapy (hin, pas, streptomycin). It is underlined that in the last 12 years there has been a constant raise in the frequency of surgical tuberculosis cases, with increasing complex anatomopathological lesions, uncommon in the last 20 years, with atypic Koch bacilli, facts that forced upon reconsideration in the arsenal of antituberculous surgery. There are also shown the present surgical indications and contraindications in the tuberculosis patients who failed the medical treatment, and also the indications and contraindications of the posttuberculous surgical syndromes. The notion of posttuberculous syndrome is widely discussed as it is less known. A typical case for its multiple locations and atypical outcome is also discussed.

Key words: thoracic tuberculosis, posttuberculous syndrome, present surgical treatment

In tratamentul tuberculozei pulmonare, sau în sens mai larg al tuberculozei cu localizare toracică,

au fost obținute în ultimii 50 de ani progrese de necontestat datorate în primul rând îmbogățirii arsenalului terapeutic cu noi medicamente antituberculoase cu eficacitate ridicată, urmate apoi de introducerea unor scheme terapeutice standard pe baza acumulării unei experiențe îndelungate. La o jumătate de secol de la apariția tuberculostaticelelor se poate afirma că există date și experiență suficientă pentru a aprecia corect

¹Clinica Chirurgie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica de Pneumoftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
⁴Clinica de Radiologie, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

⁵Clinica ATI II, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

⁶Clinica Chirurgie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Primit la redacție: 13.02.1998

Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgie II, Târgu-Mureș

valoarea acestora în vindecarea tuberculozei. Același lucru se poate spune și despre diversele tipuri de intervenții chirurgicale care au fost ierarhizate ca valoare terapeutică stabilindu-se precis indicațiile și contraindicațiile fiecăreia.

În ciuda tuturor acestor progrese înregistrate, cele mai optimiste statistici ale ultimilor ani nu dau un procent mai mare de 85-95% vindecări la primul și la al doilea tratament. Bolnavii care rămân nevindecați se transformă în bolnavi cronici sau hipercronici, dintre care unii mai pot beneficia de tratament chirurgical, realizându-se asanarea focarelor bacilifere.

Statisticile OMS din ultimii 7-8 ani și cele ale Ministerului Sănătății din ultimii 6 ani arată o creștere uneori impresionantă a cazurilor noi de îmbolnăvire înregistrate, a cazurilor vechi reactivate și reînregistrate, a cazurilor noi de îmbolnăvire la copii, a cazurilor grave și a deceselor prin tuberculoză, atât în întreaga țară, cât și în județul Mureș. Fenomenul nu este singular, existând o recrudescență a tuberculozei pulmonare pe plan mondial. Astfel, în SUA tuberculoza are o rată de creștere anuală de 18% începând din 1986; în Franța rata de creștere anuală este de 6%.

În ultimii ani se acreditează din ce în ce mai mult ideea că tuberculoza zilelor noastre este "o altă tuberculoză", deosebită de cea din era preantibiotică, de cea a terapiei antituberculoase "clasice" (HIN, PAS, streptomycină, etc.), de cea a terapiei antituberculoase "moderne" (rifampicină). Tratamentele moderne au dus, pe lângă succesele categorice cu reducerea semnificativă a indicatorilor de morbiditate și mortalitate în unele țări civilizate până la valori fără semnificație statistică și la "îmbătrânirea leziunilor și a bolnavilor". Au dispărut aproape complet unele forme de boală ca bronhopneumonia tuberculoasă, granulia, care în ultimii 4-5 ani au reapărut. "Vindecarea" prin sclerozarea leziunilor și a parenchimului restant în paralel cu prelungirea limitelor de vârstă au adus în prim planul clinic insuficiențele funcționale cu probleme de terapie mult mai dificil de rezolvat decât cele lezionale.

Toate statisticile indică creșterea numărului de îmbolnăviri cu bacili rezistenți de la început, fenomen explicat fie prin contagiune de la bolnavii rezistenți, fie prin rezistență instalată precoce prin tratamente incomplete, prin greșeli terapeutice și nu rareori printr-un optimism exagerat. La noi în țară există un număr important de cazuri de tuberculoză hipercronică evaluat la aproximativ 30000 de bolnavi, cu o rată de creștere anuală de aproximativ 3000 de bolnavi. Aceste cazuri, în majoritate incurabile, cu

plămân distrus tuberculos, policavitar, eliminatori permanenți de bacili Koch, constituie un adevărat rezervor, de cele mai multe ori ambulant, al bacililor rezistenți de la început. Acești bolnavi nu mai mor de obicei prin tuberculoză datorită repetării tratamentelor antituberculoase cu șanse din ce în ce mai mici de vindecare, dar și datorită tratamentelor cardiotonice, hepato-protectoarelor, etc.

Experiența terapeutică medicală și chirurgicală de până acum ne-a arătat că rezistența și intoleranța la fiecare antibiotic a apărut mai devreme sau mai târziu ca o *lege biologică a adaptabilității bacteriilor la mediu*.

Tratamentul chirurgical trebuie indicat după ce tratamentul medical și-a epuizat posibilitățile, dar *înaintea apariției rezistenței totale sau a intoleranței la tuberculostatice*. Este interzisă abordarea chirurgicală a unor bolnavi tuberculoși care nu mai au nici un tuberculostatic de rezervă. Menționăm că după 6-12 luni există posibilitatea de recăștigare a sensibilității la un anumit tuberculostatic.

Un rol deosebit de important în aprecierea momentului tratamentului chirurgical și a epuizării eficacității tratamentului medical este criteriul *timp*. Chirurgia dă rezultate bune și foarte bune dacă este solicitată după maximum 8-18 luni de tratament medical corect condus. După acest interval de timp rezultatele anatomice și funcționale postoperatorii sunt în raport invers cu timpul scurs până la catalogarea bolnavilor ca inoperabili pe criteriul extinderii anatomice a leziunilor, pe criteriul insuficienței funcționale respiratorii ce nu permite uneori nici măcar toracotomia, pe criteriul bacteriologic al lipsei oricărui tuberculostatic de rezervă sau pe criteriul altor insuficiențe de organ. Cea mai frecventă este insuficiența hepatică care expune chirurgical la complicații postoperatorii datorate tulburărilor de coagulare; urmează apoi insuficiența cardiacă, insuficiența renală. Menționăm o regulă foarte bună, aplicată în fosta URSS, prin care în cursul primului tratament antituberculos, la 5 luni de tratament, bolnavul este prezentat chirurgului toracic care poate propune una din metodele chirurgicale: toracoplastie, rezecție, decorticare, pneumotorax extrapleural, etc. Indicația chirurgicală nu este obligatorie, pneumoftiziologul putând conduce tratamentul medicamentos până la 7 luni. La 7 luni bolnavul este examinat din nou de către chirurgi a căror decizie terapeutică chirurgicală este obligatorie pentru bolnav. După operație bolnavul tuberculos se reîntoarce la fuziolog pentru tratament de consolidare și dispensarizare. Am amintit acest exemplu deoarece situația epidemiologică a tuberculozei și realitățile socio-economice sunt asemănătoare cu cele din România.

Un alt aspect nou întâlnit în tratamentul complex al tuberculozei este creșterea numărului cazurilor cu bacili Koch atipici: ovis, bovis, avis, kansasi, care dau forme atipice de boală, mai greu de recunoscut și de diagnosticat bacteriologic.

În decursul ultimilor 20 de ani au evoluat și concepțiile terapeutice care s-au adaptat la diverse forme de boală prin îmbunătățirea posibilităților de investigație și tratament medical, a posibilităților tehnice, a explorărilor funcționale complexe și a celor anatomo-patologice, a acumulărilor de cunoștințe bacteriologice. Aceste date pun în fața chirurgiei toracice probleme noi necunoscute anterior ce impun în primul rând conceptul că *vindecarea tuberculozei pulmonare trebuie să fie clinică, radiologică și bacteriologică.*

Din nefericire, cazurile de tuberculoză care ajung astăzi la chirurg în țara noastră sunt reprezentate de acele forme de boală la care, din motive mai mult sau mai puțin justificate, tratamentul medical a eșuat. Aceste greșeli terapeutice generează bolnavii declarați "irecuperabili", cu leziuni hipercronice însoțite de multiple complicații, fiecare din ele fiind greu de tratat.

În ultimii ani s-au conturat o serie de factori care duc la cronicizarea bolii chiar atunci când tratamentul a fost corect condus și nu s-au făcut nici un fel de greșeli terapeutice. Acești factori acționează chiar și în prezența celor mai eficiente tuberculostatice și au fost cunoscuți mai ales ca urmare a studiilor efectuate pe piesele de exereză. Acești factori au fost clasificați de către Prof. dr. C. Coman în factori de ordin general și factori de ordin local.

FACTORI DE ORDIN GENERAL

-bolnavii cu bacili rezistenți de la început la chimioterapie și tuberculostatice;

-slăbirea factorilor de imunitate generală din cauza diverselor tare organice: endocrine, hepatice, de nutriție (diabet), oboasă, alcoolism, etc.;

-vârsta înaintată reprezintă un factor negativ deoarece posibilitatea de vindecare tisulară și procesele locale de cicatrizare sunt în raport invers cu vârsta.

FACTORI LOCALI

-modificări ale bronșiilor și vaselor, bronșita cazeoasă, adenopatiile care pot comprima vasele sau leziunile tuberculoase care obstruează bronșiile și vasele; din aceste cauze antibioticele nu pot ajunge în contact cu leziunile în concentrații optime;

-modificări anatomo-patologice locale de scleroză perilezională pot împiedica, de asemenea, contactul dintre tuberculostatice și bacili;

-terenul emfizematos din cauza tulburărilor produse în circulația pulmonară, deci și asupra aportului de antibiotice la nivelul leziunilor;

-cavernoliți, calcificările pereților cavitari;

-topografia leziunilor: de exemplu leziunile tuberculoase situate în câmpul mijlociu al plămânilor sunt deseori elemente de eșec pentru tratamentul cu tuberculostatice din cauza componentei mari, ganglionare și a reacției inflamatorii peri- și intrafoliculare; aceste modificări tulbură debitul circulator și deci aportul de antibiotic;

-aparitia mai frecventă în urma aplicării tuberculostaticeleor a așa numitelor forme productive de tuberculoză ca: tuberculom, cavernă plină, cazeom.

FACTORI BIOLOGICI:

-acțiunea toxică a unor tuberculostatice, mai ales pe anumite deficiențe hepato-renale preexistente, reacțiile adverse.

FACTORI SOCIALI, ECONOMICI ȘI PSIHLOGICI

În perioada tratamentului antituberculos clasic ajungeau la operație bolnavii care după un tratament tuberculostatic susținut intraspitalicesc de 12-18 luni cu tuberculostatice sensibile conform antibiogramelor nu s-au vindecat clinic și radiologic și erau declarați eșec al tratamentului medicamentos. În această perioadă au existat așa-zisele cazuri cu "indicații optime" care erau operate cu o anumită pregătire preoperatorie cu tuberculostatice. Pe măsură ce indicațiile chirurgicale s-au extins la forme de boală mai grave, pregătirea preoperatorie de câteva luni a devenit obligatorie, uneori având valoare echivalentă "testului terapeutic" din chirurgia supurațiilor pulmonare. În această perioadă a existat concepția după care formele de tuberculoză pulmonară fibro-cavitară, cronicizată, cu procese de scleroză, sunt forme chirurgicale și trebuie operate. După anul 1986, ca urmare a unor eșecuri medicale, acești bolnavi cu tuberculoză cronică se pot împărți după Prof. dr. C. Coman, din punct de vedere chirurgical, în 6 grupe:

Grupa I: bolnavii cu leziuni cavitare recent depistate, internați și tratați în mediu sanatorial 8-12 luni, dar la care nu s-a obținut vindecarea clinico-radiologică și bacteriologică; la aceștia, rezultatele tratamentului chirurgical sunt foarte bune.

Grupa II: bolnavi cu tuberculoză pulmonară cronică cavitară, cu multe pusee de recidive și recăderi, care au păstrat sensibilitatea la tuberculostatice și nu prezintă alterări ale funcției respiratorii; această grupă va beneficia de tratament chirurgical cu rezultate bune.

Grupa III: bolnavi cu tuberculoză cavitară extinsă, deci practic cu plămân distrus unilateral, cu tulburări funcționale medii, cu păstrarea

sensibilității la antibioticele de releu; și această grupă a beneficiat de tratament chirurgical, de obicei pneumonectomie.

Grupa IV: bolnavi cu tuberculoză cavitărilor cronică, extinsă, unilaterală, cu tulburări funcționale, dar rezistenți la toate antibioticele. La această grupă de bolnavi indicația chirurgicală este mai dificil de apreciat; unii din acești bolnavi ar putea beneficia de un colaps chirurgical ireversibil.

Grupa V: bolnavi cu leziuni tuberculoase cavitare extinse, bilaterale, cu insuficiență cardio-respiratorie, rezistenți la toate antibioticele, practic inoperabili.

Grupa VI: formele tumorale de tuberculoză sau tuberculoza zisă vindecată deschisă, la care trebuie indicat tratamentul chirurgical tip rezecție cu rezultate foarte bune. În așa-numita vindecare "deschisă" în care caverna este epitelizată iar BK este negativ la examenul direct și la culturi este indicat tratamentul chirurgical deoarece în multe piese de rezecție examenul bacteriologic a depistat bacili vii în pereții cavelor și în plus ele sunt sursa unor complicații ca: supurația, grefarea unor micoze, etc.

Din această clasificare se poate observa faptul, în aparență paradoxal, că și astăzi există cazuri inoperabile.

Pentru a fi operabil, un bolnav cu tuberculoză pulmonară chirurgicală trebuie să întrunească următoarele condiții, care de fapt pornesc de la câteva principii ale terapiei antituberculoase:

- leziunile bronșice trebuie să fie vindecate fie prin restitutio ad integrum, fie prin cicatrizare;

- să existe acoperire antibiotică cel puțin la tuberculostaticele de releu. De la această regulă pot face excepție operațiile de colaps chirurgical și mai rar cele de rezecție, care se pot efectua cu risc crescut și în caz de tuberculoză rezistentă la toate tuberculostaticele;

- cordul pulmonar cronic să nu fie instalat;

- procesul tuberculos să fie stabilizat;

- să nu existe asocieri morbide ca diabet zaharat decompensat, insuficiență hepatică severă, insuficiență renală și amiloidoză avansată.

Din experiența chirurgicală acumulată în ultimii 20 de ani s-au conturat următoarele criterii considerate indispensabile în punerea indicației chirurgicale:

Criteriul funcțional: deși funcția respiratorie este mult amputată se păstrează totuși în foarte multe cazuri o concordanță între perfuzie și ventilație, ceea ce permite un grad de adaptare ce face posibilă rezecția pulmonară, uneori chiar pneumonectomia, fără decompensare cardio-respiratorie. În plus, dispunem astăzi de protezarea respiratorie. Limitele clasice: CVA mai

mare de 1200 cm³ și VEMS-ul mai mic decât 750 cm³ pot fi uneori încălcate.

Criteriul bacteriologic și lezional: se referă la starea bronșiilor, prezența bacililor Koch cultivabili și sensibilitatea la tuberculostatice, care asigură securitatea actului operator.

Criteriul biologic: interesează terenul, starea parenchimelor nobile, starea multifuncțională, existența altor tare, dintre care unele pot fi corectate.

Criteriul tehnico-anesteziologic: optica modernă consideră că în chirurgia tuberculozei pulmonare actuale nu există contraindicații tehnice așa cum se întâlnesc în cancerul bronhopulmonar.

Momentul intervenției: este de dorit să fie situat la nivelul stabilizării procesului tuberculos, fără exectorație, cu o curbă ponderală ascendentă, cu constanțele de laborator cât mai apropiate de normal. Deseori însă suntem obligați să intervenim la bolnavi cu hemoptizii masive, nepregătiți, cu supurații asociate și fără acoperire tuberculostatică.

La aceste criterii se mai adaugă și cel social, economic, psihologic, epidemiologic în alegerea metodei operatorii: toracoplastie, pneumotorax extrapleural, exereze pulmonare sau spleostomie.

Fiecare caz trebuie studiat și cercetat separat pe baza criteriilor obiective și încadrat într-una din cele 6 grupe.

Un capitol special îl reprezintă sindroamele posttuberculoase. Pacienții încadrați aici nu trebuie apreciați împreună cu categoriile descrise până acum.

Sindromul posttuberculos (SPT) este o entitate relativ recentă, consecința unor leziuni anatomo-patologice și funcționale consecutive vindecării și stabilizării procesului tuberculos, corect sau incorect tratat cu tuberculostatice, mai mult sau mai puțin îndelungat, asociat sau nu cu vreuna din intervențiile chirurgicale active: pneumotorax intrapleural sau extrapleural, toracoplastie, decorticare, rezecție.

Clasificarea școlii românești de chirurgie toracică a SPT pe criterii anatomo-patologice și funcționale:

1. SPT parietale:

- cu deformări sau fără deformări ale peretelui toracic;
- fără tulburări funcționale sau estetice;
- cu fistule cutanate.

2. SPT diafragmatice

3. SPT pleurale:

- pahipleurită de diverse grade;
- fără pungă pleurală;
- cu pungă aeriană;
- cu pungă lichidiană;

- cu fistule pleuro-bronșice;
- cu fistule bronho-pleuro-cutanate.

4. SPT traheo-bronșice:

- fără tulburări funcționale;
- cu tulburări funcționale.

5. SPT ganglionar (cazeoame ganglionare intratoracice, etc.)

6. SPT combinate:

- bronho-parenchimatoase;
- pleuro-parenchimatoase, etc.

a. Clasificarea SPT pe criteriul etiologic:

- SPT posttratament medical specific;
- SPT posttratament chirurgical;
- SPT posttratament medico-chirurgical;
- SPT fără tratament medical specific;

b. Clasificarea SPT pe criteriul bacteriologic:

- SPT cu culturi BK sterile;
- SPT cu floră asociată;
- SPT cu BK și cu floră asociată;
- SPT cu grefare de micoze.

c. Clasificarea SPT pe criteriul clinic:

- fără semne clinice;
- cu semne clinice;
- cu complicații anatomo-lezionale, supurative, accidentale sau funcționale; printre manifestările accidentale menționăm hemoragia și pneumotoraxul spontan, iar printre cele funcționale menționăm insuficiența hepato-renală.

INDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ÎN SPT

1. Sindroame posttuberculoase predominant *pleurale*: pahipleurite masive, cavități reziduale, status postpneumotorax, status postpleurezie, postempiemie bacilare, etc.

2. Sindroame posttuberculoase predominant *bronșice*: stenoze bronșice cu sau fără supurații, bronșiectazii, fistule eso-aerene consecutive tuberculozei bronșice.

3. Sindroame posttuberculoase predominant *parenchimatoase*: caverne zise vindecate "deschis", pioscleroză posttuberculoasă cu pusee repetate și alterări bronho-parenchimatoase.

4. Sindroame posttuberculoase *ganglionare*: cazeoame ganglionare, mai ales mediastinale, dat fiind riscul perforației bronșice sau bronho-vasculare.

5. *Accidentele acute* ce pot complica SPT: pneumotoraxul spontan (prin emfizem bulos, caverne deterjate, etc.), hemoragii-hemoptizii, hemotorax.

6. Sindroame posttuberculoase la care diagnosticul diferențial cu cancerul bronho-pulmonar este dificil: caverna epitelizată dar complicată cu hemoptizii, cu suprainfecții sau grefarea unor micoze; emfizemul bulos cortical, pluricentric.

7. Sindroame posttuberculoase *parietale*: fistulizările cutanate tardive (cu sau fără operații prealabile).

8. *Extragerea unor materiale de proteză*: ulei, bile, bureți, etc.

9. Sindroame *dureroase postpahipleurită masivă* sau *postintervenții chirurgicale*.

10. *Sechele ale tratamentului chirurgical*: cavități restante, cavități ale lojelor de rezecție, cavități după pneumotorax extrapleural, sindrom de bont bronșic.

CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL SPT

1. *Funcționale cardio-respiratorii*: cordul pulmonar cronic, reduceri ventilatorii mari, peste 60%, perfuzie discordantă (mai bună pe plămânul care trebuie operat), insuficiență hepato-renală.

2. *Modificări lezionale*: alterări morfologice bilaterale, sechele mari contralaterale.

3. *Modificări biologice*: alterarea parenchimelor nobile și a stării generale.

4. *Criterii neuro-psihice*: afecțiuni neuro-psihice preexistente sau apărute datorită duratei mari și caracterului tratamentului tuberculostatic.

5. *Contraindicații sociale*: elemente antisociale nedisciplinate care prin comportamentul lor pot provoca complicații grave: smulgerea tuburilor, etc.

Ca exemplificare a evoluției atipice a tuberculozei toracice în zilele noastre prezentăm cazul bolavului P.V., 47 de ani, F.O. 853/1988, transferat în Clinica Chirurgicală II Târgu-Mureș cu diagnosticul de "Tumora sternală" din Clinica de Chirurgie Buco-Maxilo-Facială, unde a fost operat de două ori pentru o formațiune tumorală supurată laterocervicală stângă etichetată ca și chist branhial, apoi granulom de corp străin, după care a apărut o tumoră presternală de 5/5 cm, nedureroasă, fără semne inflamatorii și ușor fluctuantă, bolnavul fiind afebril.

Se intervine chirurgical în ziua de 03.05.1988, practicându-se electroexcizia abcesului rece presternal cu lavaj cu streptomycină al cavității restante prin irigație-aspirație în circuit închis și excizia traiecului fistulos laterocervical stâng.

Protocol operator nr. 765, 766/03.05.1988. "Incizie mediană sternală; se găsește o formațiune chistică cu diametru de 4/5 cm cu un perete gros de aproximativ 8 mm, ce conține puroi gri-verzui, filant, din care se recoltează pentru examen bacteriologic și antibiogramă. Tumora chistică prezintă un plan de clivaj bine delimitat față de țesutul muscular din jur, prin care se practică electroexcizia acesteia, se chiuretează și se electrocoagulează tăblia externă a sternului. La extremitatea spațiului IV intercostal dreapta se găsește un mic orificiu de comunicare cu mediastinul care se lărgeste prin rezecție parțială laterală de stern și care se chiuretează viguros. Se

realizează lavaajul repetat al cavității restante cu apă oxigenată și rivanol, după care se pune un dren de politen cu trei găuri în ordine de șah ce drenează cavitatea la extremitatea sa cervicală. Se pune o canulă venoasă prin contraincizie la polul abdominal al plăgii prin care se picură soluție de penicilină și streptomycină. Drenul de politen se adaptează la o trusă de aspirație. Se pudrează cavitatea cu streptomycină și rifampicină. Se suturează plaga cu fire Blaire-Donati. Pansament steril. Se practică o incizie eliptică ce circumscrie orificiul fistulos cervical și se descoperă traiectul fistulos pe o lungime de aproximativ 8 cm, până la hipofaringe, în spatele mușchiului sternocleido-mastoidian stâng, unde se rezeacă. Se pudrează plaga cu streptomycină și se suturează strâns. Pansament steril. Se practică o radiografie toracică P.A. pe masa de operație care arată ambii plămâni la perete precum și o ușoară lărgire superioară a umbrei mediastinale.

Se obține B.K. pozitiv din puroiul recoltat intraoperator. Etiologia tuberculoasă este confirmată prin examinările anatomopatologice nr. 406387-406392, atât din tumora presternală cât și din fistula laterocervicală stângă. Se instituie tratament tuberculostatic cu rifampicină, etambutol, hidrazidă, streptomycină. Sistemul de irigație-aspirație se suprimă în ziua a 7-a postoperator, iar în ziua a 9-a postoperator se transferă la Clinica de Ftiziologie pentru continuarea tratamentului antituberculos.

Avantajele metodei folosite în tratamentul cazului prezentat constau în:

1.Rezecția parțială transversală de stern menține integritatea anatomică și funcțională a cutiei toracice. Nu necesită sternorafie.

2.Permite evacuarea eficientă intraoperatorie și apoi controlul activ al cavității supurate care poate fi spălată cu soluții de antibiotice și apoi aspirată rapid și eficient.

3.Urmărind cantitatea de lichid ce intră în cavitatea supurată restantă și care a fost suturată se poate urmări exact procesul de desființare al cavității.

4.Permite monitorizarea bacteriologică corectă a cavității din drenul de aspirație (și nu al florei din secreția exteriorizată spontan la piele ca în cazul tratamentului deschis).

5.Evită suprainfecția cu germeni din mediul spitalicesc ambiant.

6.Scurtează perioada de spitalizare de aproximativ 3 ori, de la 6-8 săptămâni în cazul tratamentului deschis, la 2-3 săptămâni.

7.Reduce de aproximativ 3 ori consumul de materiale și medicamente.

CONCLUZII

Din modesta noastră cazuistică operată într-o secție de chirurgie generală se pot face următoarele observații:

-numărul de cazuri de tuberculoză operate a crescut constant;

-complexitatea leziunilor anatomo-patologice a crescut, fapt reflectat și în tipurile de intervenții chirurgicale practicate, revenindu-se la toracopleuroplastii, rezecții și uneori chiar la operații "istorice" de tipul operației Schede, precum și la operații combinate; localizarea leziunii tuberculoase nu mai este astăzi strict pulmonară, strict parietală sau strict pleurală, ci este combinată;

-am fost nevoiți să operăm un număr de 14 bolnavi pozitivi dintre care 5 cu rezistență completă cunoscută la tuberculostatice. Am întâlnit un singur caz BK pozitiv cu bacili atipici, dar considerăm că numărul lor real este mult mai mare deoarece 43 (26,2%) din cazurile operate au fost surprize anatomo-patologice la bolnavi cu tablouri clinice și radiologice atipice și cu examen bacteriologic constant negativ;

-am fost nevoiți să operăm un bolnav de 27 ani la nivelul unei hemoptizii masive prin fistulă arterio-bronșică la care s-a practicat rezecție lobară cu sutură mecanică monobloc arteră-bronșie UKL-70.

Între cauzele care au dus la actuala situație epidemiologică scăpată de sub control și la gravitatea individuală deosebită a cazurilor operate, considerăm că au contribuit:

-renunțarea nejustificată economic la examenul MRF de masă și la categoriile cu risc crescut;

-raportarea unor date nereale până în 1990;

-renunțarea nejustificată la internarea și mai ales la disciplina sanatorială datorită unui optimism exagerat, motivat de introducerea rifampicinei;

-chirurgicalizarea tardivă și într-o proporție cu totul insuficientă a leziunilor tuberculoase. Este nepermis ca în țara noastră să se înregistreze anual circa 3000 bolnavi hipercronici, care constituie un adevărat "rezervor ambulant" (în total peste 30000 de bolnavi hipercronici) de bacili Koch rezistenți de la început și să se opereze un număr de numai aproximativ 200 bolnavi tuberculoși anual;

-introducerea schemelor "economice" 2/7 (chiar dacă ele au fost fundamentate teoretic și experimental) la o populație cu condiții economice și alimentare precare.

Pentru a se putea spera o ameliorare lentă de la un an la altul a indicatorilor de morbiditate și mortalitate prin tuberculoză, considerăm necesare în condițiile socio-economice concrete existente astăzi în România introducerea următoarelor măsuri:

-reintroducerea internărilor obligatorii de durată (inclusiv cu sprijinul autorităților) a bolnavilor care necesită reluarea tratamentelor;

Bolnavul P.V. 47 ani. Tuberculoză ganglionară latero-cervicală stângă operată, recidivată, reoperată la Clinica de Chirurgie buco-maxilo-facială, fistulizată la tegument și transmediastinal, retrosternal, prin spațiul IV intercostal dreapta, cu abces rece presternal.



Fig. 1. Se observă fistula cervicală și abcesul rece presternal



Fig. 2. După deschiderea abcesului se recoltează puroi din care se evaluează Bacilul Koch la examenul direct



Fig. 3. Se practică electroexcizia largă a tesutului tuberculos



Fig. 4. Pornind de la orificiul fistulos se rezecă sternul lateral cu dalta și se pătrunde în mediastinul anterior unde se montează tubul de irigație cu soluții tuberculo-statice



Fig. 5. Cavitățile rămase se pudrează cu Sinerdol și se montează tubul de irigație și drenul de aspirație, după care se strâng firele puse Blair-Donati

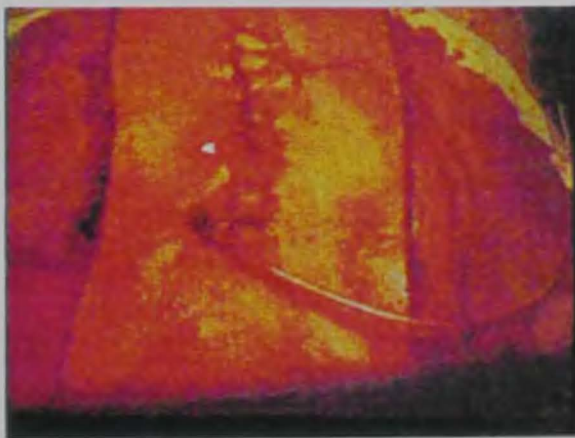


Fig. 6. Sistemul de irigație-aspirație montat. Plaga suturată în totalitate



-reintroducerea disciplinei sanatoriale care asigură alimentația, cura de repaus și interzicerea fumatului și a consumului de băuturi alcoolice;

-introducerea examenului chirurgical obligatoriu la primul eșec terapeutic;

-restrângerea indicațiilor de administrare a TSS 2/7 deoarece preparatele existente în țara noastră nu asigură concentrațiile minime inhibitorii pe care le dau tuberculostaticele de import cu care s-au făcut studii experimentale;

-existența unor bolnavi cu tabloul clinic și radiologic bizar, cu bacteriologie constant negativă ne obligă să luăm în considerare posibilitatea unei tuberculoze cu bacili atipici.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ANASTASATU C, DIDILESCU C - *Sindroamele respiratorii posttuberculoase*, Editura Medicală, București, 1987
- 2 ANASTASATU C, MIHAILESCU P, DIDILESCU C, et al - *Tuberculoza la vârstnici; aspecte medico-sociale*, Fiziologia, 1993; 1-2:23-28
- 3 ANASTASATU C, JALBA M - *Date despre morbiditatea prin tuberculoză în secolul XIX în România*, Fiziologia, 1996; 1:29-32
- 4 BARCAN F, POPESCU P, VOICU T - *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale*, Editura Medicală, București, 1980:216-221.
- 5 BANICĂ D, ALGEORGE G - *Studiu asupra posibilităților de perfecționare a diagnosticului serologic al tuberculozei active prin utilizarea unor noi antigene micobacteriene și a tehnicilor imunoblot și ELISA*, Fiziologia, 1994; 3-4:173-178
- 6 BOȚIANU A - *Teză de Doctorat*, Universitatea de Medicină și Farmacie Cluj-Napoca, 1993:36-49; 56-58; 145-156; 193-239; 254-263
- 7 BRIGAND H LE - *Traitement chirurgicale de TBC pulmonaire*, Enciclopédie Medico-Chirurgicale, 6035, 010/6035, F.30
- 8 COMAN C, COMAN BC - *Patologie chirurgicală toracică*, în *Tratat de Patologie Chirurgicală*, sub red E. Proca, Editura Medicală, București, 1991:235-247
- 9 COMAN C, SCUREI AL, MICU VL, COMAN BC - *Present place of thoracic surgery in tuberculosis control*, The XIIIth National Conference of the Society of Pneumology and Phtisiology, october 3-4, 1985, Abstracts, București
- 10 COMAN C, MICU VL - *Contribuții la tratamentul chirurgical al tuberculozei pulmonare în etapa actuală*, Pneumoftiziologia, 1980; 1:19-24
- 11 COMAN C - *Forma de boală și concepția actuală în chirurgia tuberculozei pulmonare*, Fiziologia, 1972; 1:11-14
- 12 CORLAN E - *Tratamentul tuberculozei (partea a II-a)*, Fiziologia, 1993; 1-2:57-63
- 13 CORLAN E - *Informații privind structura și distribuția teritorială a cazurilor de tuberculoză raportate în România în 1995 (în sprijinul coordonatorilor de programe antituberculoase județene)*, Fiziologia, 1996; 1:9-24
- 14 CORLAN E - *Incidența tuberculozei în România în anul 1994*, Fiziologia, 1996; 1:9-16
- 15 CORLAN E - *Profilul teritorial al tuberculozei în România în anul 1994, cu detalii privind localizarea bolii, confirmarea bacteriologică a formelor pulmonare și distribuția îmbolnăvirilor în funcție de grupa de vârstă și sex* Fiziologia, 1996; 1: Fiziologia, 1995; 1-2:(supliment):3-26
- 16 DELIA MARTA - *SIDA și tuberculoza. Aspecte epidemiologice. Relații etiopatogenice*, Fiziologia, 1993; 1-2:29-36
- 17 DICHTER I, LÁSZLÓ A, MICU VL, et al - *Corelații clinice, bacteriologice și anatomo-patologice în exerezele pentru tuberculoza pulmonară*, Fiziologia, 1961; 3:229-238
- 18 DIDILESCU C, ELMIRA IBRAIM, MAGDA BADIȚĂ, MIRELA ȚIGĂU - *Aspecte sociale observate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară înregistrați în sectorul IV al Municipiului București în 1993*, Fiziologia, 1996; 1:25-28
- 19 DIDILESCU C, FLOREANU D, CORLAN E - *Tuberculoza în Municipiul București în anii 1989-1993*, Fiziologia, 1996; 1:17-24
- 20 DIDILESCU C, MARICA C, JALBA M - *Incidența și mortalitatea prin tuberculoză la copii în România în ultimii ani*, Fiziologia, 1994; 3-4:185-188
- 21 MARIANA BARBU, GOLLI V - *Chimioresistența la medicamentele antituberculoase*, Fiziologia, 1996; 1:51-54
- 22 MATHEY J, LUISY J - *Indications actuelles de la chirurgie dans la tuberculose pulmonaire*, Revue de tuberculose et de pneumologie, 1965; 29:7-8
- 23 MIHAILESCU P, ELENA DEDIU, ANDREICA ȘT - *Rolul anchetei epidemiologice în tuberculoza infantilă*, Fiziologia, 1996; 1:29-32

Concluziile Simpozionului de Consens Național referitoare la tratamentul medical al ulcerului și al gastritei cronice în era *Helicobacter pylori*

Ana Bratu

La Simpozionul de Consens Național (Sinaia, 6-8 iunie 1996) s-a stabilit că endoscopia digestivă superioară trebuie efectuată la toți pacienții cu simptomatologie digestivă proximală. La descoperirea endoscopică a ulcerului gastric, ulcerului duodenal, gastritei cronice, bolii Menetrier, trebuie efectuată testarea pentru *Helicobacter pylori*. Toți pacienții cu ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrită cronică și limfom MALT necesită tratament cu combinația antimicrobian - antisecretor. Una din schemele cele mai eficiente, cu eradicarea bacteriei în aproape 100% din cazuri include Metronidazol 500 mg 3x1/zi + Amoxicilină 750 mg în preparatul Helicocin; De Nol 120 mg 4x1/zi; Ranitidină 300 mg 1/zi sau Axiid 300 mg 7 zile sau până la 28 zile. Eradicarea *Helicobacter pylori* în gastritele cronice e obligatorie numai în unele situații, la pacienții cu risc carcinogen în dispepsiile nonulceroase nu avem date certe referitoare la tratamentul *Helicobacter pylori*. Rezultatele terapeutice trebuie evaluate endoscopic și prin teste pentru *Helicobacter*, pentru aprecierea eradicării bacteriei și a aspectului histologic. La copil, pentru un diagnostic corect în cazurile cu durere abdominală recurentă, sunt necesare endoscopia și teste pentru *Helicobacter*. Tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* la copil este considerat obligatoriu pentru limitarea evoluției spre ulcer gastric, duodenal, gastrită atrofică și cancer gastric. E posibil ca în viitor, vaccinarea copiilor în prima lună de viață să prevină infecția.

Cuvinte cheie: tratament, ulcer gastric, ulcer duodenal, gastrită cronică, *Helicobacter pylori*

At the National Consensus Symposium (Sinaia 6-8 June 1996) has been established that superior digestive tract endoscopy should be performed if proximal digestive symptomatology is present. When by endoscopy gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, MALT lymphoma, Menetrier disease are discovered, the Helicobacter pylori test should be done. All the patients with gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, MALT lymphoma require treatments with a combination of antimicrobial drugs and antisecretory drugs. A lot of therapeutic combinations can be achieved by using both antimicrobial and anti HP drugs. One of the most effective scheme with almost 100% eradication of bacteria includes: 3x1/day Metronidazol 500 mg + Amoxicilin 750 mg in Helicocin; 4x1/day De Nol 120 mg; 1/day Ranitidin 300 mg or Axiid 300 mg 7 days; 1/day Ranitidin 300 mg or Axiid 300 mg till 28 days. HP eradication in chronic gastritis is compulsory only in some situations in patients with carcinogenetic risks. In the nonulcerous dyspepsia we don't have certain data referring to anti HP treatment. The therapeutic results have to be evaluated endoscopic using also the data supplied by the HP tests. This way the HP eradication and the histologic aspect can be appreciated. In childhood, for a correct diagnosis in recurrent abdominal pains, it is necessary to perform endoscopy and HP tests. The treatment of HP infection in childhood is considered compulsory to limitate its evolution to gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis and gastric cancer. It is possible that in future the vaccination of children in the first month of life should prevent HP infection.

Key words: treatment, gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic gastritis, *Helicobacter pylori*.

Helicobacter Pylori, bacterie spiralată, este considerată astăzi ca având un rol important în complexul multifactorial cauzator al ulcerului gastric (UG), ulcerului duodenal (UD), gastritelor cronice (GC) și cancerului gastric (CG).

Bacteria, care trăiește în mediul acid al stomacului, intervine în echilibrul dintre factorii de apărare și cei de agresiune ai mucoasei gastrice, diminuându-i pe primii și favorizându-i pe ceilalți.

Simpozionul de Consens Național de la Sinaia (6-8 iunie 1996) a reunit un număr mare de experți, specialiști în gastroenterologie, endoscopie digestivă, histopatologie digestivă, medicină internă, medicină generală, chirurgie digestivă.

În urma dezbaterilor bazate pe experiența personală a participanților precum și a datelor din literatură au rezultat concluziile referitoare la tratamentul actual al ulcerului gastric, ulcerului duodenal, gastritelor cronice, concluzii sintetizate și redactate sub forma unei declarații de consens național.

În cele ce urmează vom sublinia aspectele legate de practica de fiecare zi așa cum au fost consemnate în declarația de consens național.

Această declarație impune adoptarea metodelor moderne de diagnostic și tratament în UG, UD, GC, dispepsiile nonulceroase, limfomul MALT boala Menetrier. Prevalența de 8-10% a UD și UG în țara noastră, însoțită de o înaltă morbiditate cu consecințe economice și sociale extremi de mari, justifică eforturile de a obține vindecarea lor. Pe de altă parte, terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* (HP) este justificată de prevalența (distribuția în populația generală) bacteriei în procentaje mari (în jur de 80-90%) în afecțiunile amintite, asocierea frecventă între HP și UD a creat dictonul „unde este ulcer duodenal, există și *Helicobacter pylori*”.

Incidența (procentul noilor infecții cu HP pe an) este de 1/100 din care 50% prezintă eradicarea spontană, la 50% persistă HP, iar din aceștia 1/3 vor face UG și UD, 1/3 dispepsie nonulceroasă, 1/3 vor fi asimptomatici (în funcție de tulpina ulcerogenetică sau nonulcerogenetică).

Diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori*

Dacă simptomatologia digestivă proximală justifică efectuarea unei endoscopii digestive superioare care va decela UG, UD, aspect de GC, limfom MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), boala Menetrier, testele pentru depistarea HP sunt obligatorii.

Aceste teste pot fi invazive, directe (endoscopice, biopsie, culturi, examen histologic, amprente și frotiuri, testul ureazei, tehnici de amplificare genomică PCR din materialul biptic sau sucul gastric) și neinvazive, indirecte (teste respiratorii, serologice, concentrația serică a pepsinogenului A și C, titrul IgG și IgG anti Cag A, reacția de amplificare genomică PCR din salivă).

Tratamentul anti *Helicobacter pylori*

Toți pacienții cu UG sau UD infectați cu HP trebuie tratați cu medicamente antimicrobiene alături de antisecretoare, atât la prima manifestare a bolii cât și cu ocazia recidivelor. Tratamentul GC reprezintă un capitol aparte despre care vom vorbi ulterior.

Subliniem că indicația tratamentului anti HP se face numai pe baza endoscopiei și a testelor care probează prezența HP. Excepție fac cazurile în care UD a fost pus anterior în evidență endoscopic și serologia este pozitivă pentru HP.

Indiferent de afecțiune (UD, UG, GC) schemele de tratament anti HP cuprind o structură comună.

I. Antisecretoarii

- inhibitori ale pompei de protoni

Omeprazol

- inhibitori ai receptorilor H2

Ranitidină,

Nizatidină (Axid),

Famotidină

II. Anti *Helicobacter pylori*

- De Nol

- Metronidazol 500 mg Metronizadol

HELICOCIN

- Amoxicilină 750 mg Amoxicilină

- Tetraciclină

- Eritromicină

- Claritromicină

- Furazolidon

Medicamentele din aceste două grupe se pot folosi în diferite combinații realizând monoterapie, dublă, triplă sau cvadruplă terapie. Alegerea combinațiilor depinde de relația cost/eficiență. Actualmente, pentru eradicare se impune asocierea a cel puțin 3 medicamente anti HP cu un medicament antisecretor. Ratele de vindecare se apropie de 100%. Toleranța este însă mai scăzută și raportul cost/eficiență defavorabil.

Se indică: 7 zile tratament anti HP pentru eradicare, asociat cu un antisecretor și continuarea tratamentului până la 21 zile cu un antisecretor pentru vindecarea nișei.

Exemplu:

Metronizadol 500 mg	HELICOCIN 3x1/zi 7 zile
Amoxicilină 750 mg	
De Nol 120 mg	4x1/zi 7 zile
Ranitidină 300 mg sau	1/zi 28 zile total
Axid 300 mg	1/zi 28 zile total

Indicațiile tratamentului antiinfecțios în UD se referă la: UD cu HP pozitiv (cazuri noi, la debut, cazuri vechi în momentul recidivelor), UD cu HP pozitiv asociat cu consum de AINS (antiinflamatorii nesteroidice), UD din grupele amintite și complicat cu HDS (hemoragie digestivă superioară).

Contraindicațiile tratamentului antiinfecțios în UD se referă la: UD produs de AINS, HP negativ, UD cu HP negativ, UD asociat sindromului Zollinger-Ellison, boala Crohn, intestin scurt, mastocitoză, leucemie cu bazofilie.

Indicațiile tratamentului antiinfecțios în UG se referă la: UG cu HP pozitiv, UG cu HP pozitiv și consum de AINS.

Contraindicațiile tratamentului antiinfecțios în UG se referă la: UG produs de AINS și HP negativ, UG din stările hipersecretorii (Zollinger-Ellison), UG asociat cirozei hepatice, bronhopneumopatiei cronice obstructive, etc.

În dispepsia nonulceroasă nu avem date certe referitoare la tratamentul anti HP.

Indicațiile tratamentului anti HP în gastrite

Fiind dovedită între gastrita acută (GA) HP pozitivă, care evoluează spre gastrita cronică activă (GCA) HP pozitivă în 90% din cazuri, apoi spre gastrita cronică inactivă (GCI) HP pozitivă la 70% din cazuri sau spre gastrita cronică superficială și gastrita cronică atrofică metaplasie intestinală de tip III, displazie și cancerul gastric de tip intestinal, se discută necesitatea eradicării terapeutice a HP ca o încercare de stopare a acestei evoluții. Necesitatea eradicării HP în gastrita cronică este o problemă controversată, cu argumente pro și contra.

Evaluând relația beneficiu-cost se consideră că tratamentul specific la bolnavii cu HP nu este obligatoriu.

Există totuși situații în care eradicarea este indicată în scop curativ și preventiv și anume, rude de gradul I ale pacienților cu cancer gastric, membrii de familie ai pacienților cu sindrom Lynch II, pacienții cu metaplasie intestinală cu HP pozitiv, copii și adulți cu gastrită simptomatică, histologic activă.

S-a dovedit însă că în procesul polifactorial de carcinogenează gastrică, tipul I de HP este mai frecvent întâlnit.

În limfonul MALT importanța HP a fost demonstrată prin regresia/dispariția stadiilor precoce după eradicarea HP.

Infecția HP este întâlnită frecvent și în limfoamele non-Hodgkiniene, dar efectele eradicării nu sunt în prezent cunoscute.

Rezultatele terapiei anti HP

-eradicarea: dispariția germenului la 4-5 săptămâni de la terminarea tratamentului (dovedit histologic, prin culturi sau teste indirecte). Eradicarea de 90% este rezonabilă,

-clearance: suprimarea temporară a infecției cu HP care reapare după mai puțin de 4 săptămâni.

Tratamentul infecției anti HP

- favorizează cicatrizarea ulcerului,
- diminuează frecvența complicațiilor, în primul rând a HDS, la 0-1%,

- scade recidivele de la 60-75% la 1-2%,
- în perspectiva îndepărtată reduce frecvența gastritei atrofice și a cancerului gastric.

Evaluarea rezultatelor tratamentului

Ideal ar fi să se practice la toți pacienții după 4-6 săptămâni de tratament.

Din punct de vedere practic, pacientul se retestează în UD (endoscopie și prin teste HP) dacă rămâne simptomatic la sfârșitul tratamentului (28 zile) sau dacă recidivele apar la 3-8 săptămâni de la terminarea tratamentului.

Tratamentul chirurgical în UD se limitează la cazurile care rămân nevindecate în ciuda tratamentului bine condus, în ulcerele postbulbare în care șansele tratamentului medical sunt reduse iar noțiunea de „eșec al tratamentului medical” poate fi făcută mai precoce.

În UG endoscopia este obligatorie după 4 săptămâni de tratament, apoi la 3, 6, 12 luni inclusiv cu retestare HP și examen histopatologic, deoarece practica a demonstrat că sub o leziune ulceroasă gastrică cicatrizată poate evolua un cancer.

Dacă nișa gastrică a scăzut cu peste 50% după 4 săptămâni se continuă tratamentul încă 2-4 săptămâni, iar dacă HP persistă, se face tratament antiinfecțios după altă schemă.

Dacă nișa gastrică nu s-a modificat după 4 săptămâni, indiferent dacă HP este sau nu eradicat, se indică tratamentul chirurgical.

De notat este faptul că în ultimii 5 ani, numărul investigațiilor chirurgicale pentru ulcer gastric a scăzut cu aproximativ 20-25% ca urmare a eficacității tratamentului și a diminuării complicațiilor.

Lipsa de răspuns la tratament se poate datora rezistenței germenului la Metronidazol sau Claritromicină, complianței necorespunzătoare a bolnavului, ulcerelor de alte cauze (AINS, Sindromul Zollinger-Ellison, etc.)

Un loc aparte în declarația de consens național îl ocupă concluziile referitoare la spectrul infecției cu HP în patologia pediatrică.

Studiile epidemiologice indică o prevalență de 38,25% a infecției cu HP la copii. Distribuția de 69,8% în mediul urban sugerează contaminarea hidrică, iar aglomerarea familială și în instituțiile de ocrotire, transmiterea oral-orală și oral-fecală. Depistarea HP la sugari (2 săptămâni - 4 luni) atrage atenția asupra existenței precoce de receptori pentru HP.

Experții recomandă diagnosticul serologic al HP la copii (sensibilitate 86,2%, specificitate 87,6%) pentru studii populaționale, controlul eradicării și/sau al reinfecției.

Diagnosticul abdomenului dureros recurent la copii impune endoscopia superioară și testele de depistare a HP. Deoarece simptomatologia gastritei cu HP este mai pregnantă la copii față de adulți și apare mai aproape de momentul infectării, gastrita cronică activă cu HP este mai frecventă la copii. Evoluția în pusee de activitate este superpozabilă pe semnele clinice ale abdomenului dureros recurent.

Terapia cu De Nol + Amoxicilină + Metronidazol + Furazolidon au fost eficiente, durata tratamentului fiind de 10-14 zile. S-au asociat și inhibitorii H2.

După 2 luni de la terminarea terapiei, controalele au demonstrat eradicarea HP,

diminuarea până la dispariție a leziunilor de gastrită. Persistența unor elemente inflamatorii a fost etichetată drept fenomen rezidual.

Reacțiile limfoide, uneori exuberante la copil, sugerează ca posibilă constituirea țesutului limfoid asociat mucoaselor (MALT).

Tratarea precoce la vârsta copilăriei a infecției cu HP se consideră obligatorie pentru limitarea evoluției către ulceratii gastrice sau duodenale, gastrite atrofice, carcinom gastric.

Este posibil ca în viitor, vaccinarea copiilor la vârsta mică să prevină infecția.

Prezentul referat a avut ca bibliografie lucrările Simpozionului de Gastroenterologie și Endoscopie Digestivă de Consens Național în ulcerul și gastrita cronică în era *Helicobacter pylori* (Sinaia 6-8 iunie 1996), ca și datele formulate de grupul de sinteză a lucrărilor conferinței format din prof. Al Oproiu, conf. Monica Acalovschi, dr. Carmen Oproiu și prof. Burlea Marin.



Calculăm sau măsurăm ? Posibilitățile și limitele evaluării asistate de calculator a hidrofobității medicamentelor

Ferencz László

Se prezintă câteva observații privind posibilitățile și limitele evaluării asistate de calculator a coeficienților de partiție lipide/apă. Exemplele din clasa sulfonamidelor arată că metoda Rekker dă rezultate concordante cu valorile măsurate experimental, dar în câteva cazuri se impune utilizarea unor factori de corecție adiționali pentru cuantificarea interacțiunilor intramoleculare și a efectelor electronice.

Cuvinte cheie: metoda Rekker, sulfonamide, hidrofobitate, proiectare asistată de calculator

Some considerations are presented regarding the possibilities and limits in computer assisted evaluation of lipid/water partition coefficients. The examples from the class of sulfonamides show that Rekker's method gives good results, experimental and calculated values are corresponding, but in some cases additional correction factors must be considered because of the specific intramolecular interactions.

Key words: Rekker's method, sulfonamides, hydrophobicity, computer aided drug design

Calea principală de traversare a membranei gastrointestinale o constituie membrana lipoproteică prin care are loc difuzia substanței medicamentoase prin liposolubilitate. Difuzia este condiționată de dimensiunea moleculei, solubilitatea în lichidele biologice, gradul de ionizare, pH-ul mediului și în cea mai mare măsură de coeficientul de partiție lipide/apă.

Coeficientul de partiție (P) este raportul dintre solubilitatea unei substanțe active în faza lipidică și în apă.¹ Pentru măsurarea sa se urmărește "in vitro" repartiția moleculelor substanței active între un solvent lipofil și o soluție apoasă tampon (de obicei fosfat 0,1 M la pH=7,4) reprezentând plasma. Inițial a fost folosit ca fază lipidică uleiul de măsline, actualmente fiind utilizați alți solvenți lipofili: octanolul (pentru modelarea trecerii prin mucoasa intestinală), heptanul (pentru traversarea barierei hematoencefalice), alcoolul etilic, cloroformul, ciclohexanul sau hexanul. Dintre multiplele sisteme s-a adoptat sistemul octanol/apă, care a fost propus în 1977 ca sistem de referință întrucât simulează adecvat caracteristicile mediului biologic.

Partiția substanței medicamentoase între faza apoasă și biofază este atât de complicată încât

alegerea ca model a sistemului octanol/apă se bazează mai mult pe considerente empirice decât teoretice. Materialul experimental foarte bogat prelucrat până acum dovedește însă că sistemul de referință octanol/apă poate fi folosit pentru o mare varietate de compuși organici.

Caracterul hidrofob al medicamentelor este caracterizat în modelul lui Hansch de către logariemul coeficientului de partiție ($\log P$), determinat în sistemul n -octanol/apă sau calculat din constantele fragmentale de hidrofobitate p (în sistemul Hansch) sau f (în sistemul Rekker).^{2,3,4}

Metoda fragmentală a lui Rekker poate fi implementată pe calculatoare, prin codificarea algoritmului metodei și utilizând baze de date ce conțin constantele fragmentale de hidrofobitate. Un astfel de program (soft) este pachetul KOWWIN, Octanol-Water Partition Coefficient Program for MS Windows 3.1, al firmei Syracuse Research Corporation.⁵ Folosind acest program, am calculat valorile $\log P$ pentru o serie de sulfonamide în vederea comparării valorilor obținute cu cele măsurate în sistemul octanol/apă de către diverși autori.

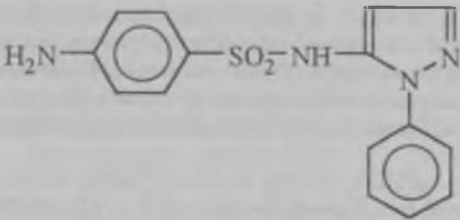
REZULTATE ȘI DISCUȚII

În tabelul I se dau valorile estimate, valorile experimentale și diferența dintre ele pentru 19 sulfonamide bacteriostatice, împreună cu referințele pentru valorile măsurate.

Tabelul I

Substanȝa	logP		Diferenȝa (absolutǎ)	Referinȝe
	Calculat	Experim.		
Sulfa- diazinǎ	-0,34	-0,09, -0,24	0,25 0,10	Hansch & Leo, 1985, Sangster, 1994
Sulfa- fenazol	1,54	1,52	0,02	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- guanadinǎ	-1,07	-1,22	0,15	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- merazinǎ	0,21	0,14	0,07	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- metazinǎ	0,76	0,89	0,13	BioByte 1995
Sulfa- metazol	0,41	0,54	0,13	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- metinǎ (Sulfameter)	-0,26	0,41	0,67	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- metoxi- pirazinǎ	0,64	0,70	0,06	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- metoxi- piridazinǎ	0,20	0,32	0,12	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- moxol	1,03	-	-	
Sulfanila- cetamidǎ	-0,60	-0,96	0,36	Hansch & Leo, 1985
Sulfanila- midǎ	-0,55	-0,62	0,07	Hansch et al. 1995
Sulfa- nililuree	-1,00	-	-	
Sulfa- perinǎ	0,21	0,34	0,13	Sangster 1993
Sulfa- piridinǎ	0,53	0,35	0,18	Pomona 1987
Sulfatiazol	0,72	0,05	0,67	Hansch & Leo, 1985
Sulfa- tiouree	-1,28	-	-	
Sulfisomi- dinǎ	0,76	-0,33	0,99	Hansch et al. 1995
Sulfi- zoxazol	1,03	1,01	0,02	Hansch & Leo, 1985

Modul de calcul, arǎtat ȝn urmǎtoarele douǎ exemple, este redat sub formǎ originalǎ (fiȝierele text de ieȝire), cu pǎstrarea notaȝiilor din limba englezǎ pentru autenticitate. CAS Num reprezintǎ numǎrul de ȝnregistrare al substanȝei ȝn Indexul de formule al revistei Chemical Abstracts, Exp LogP valoarea experimentalǎ a logaritmului coeficientului de partiȝie, Log Kow valoarea calculatǎ a logaritmului coeficientului de partiȝie, SMILES un descriptor liniar al structurii substanȝelor studiate.

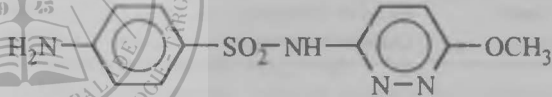


I.

Name: *Sulfaphenazole* [6];
CAS Num: 000526-08-9
SMILES: Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccnn2c3ccccc3
Exp Log P: 1,52

Tabelul II

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff	Value
Frag	15	Aromatic Carbon	0,2940	4,4100
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Frag	2	Aromatic Nitrogen [5-member ring]	-0,5262	-1,0524
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		1,5447



II.

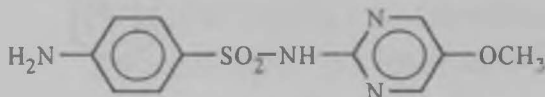
Name: *Sulfamethoxyypyridazine*;
CAS Num: 000080-35-3
SMILES: COc2ccc(NS(=O)(=O)c1ccc(N)cc1)nn2
Exp Log P: 0,32

Tabelul III

Type	Num	Logkow Fragment Description	Coeff.	Value
Frag	1	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	0,5473
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-O- [oxygen, one aromatic attach]	-0,4664	-0,4664
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Factor	1	Ortho-Alkyloxy(thio) to 1 aromat nitrogen	0,4549	0,4549
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,1981

Se observǎ cǎ programul sesizeazǎ poziȝia orto a grupǎrii alcoxi de azotul aromatic ȝi aplicǎ

corecția adecvată. În majoritatea cazurilor valorile calculate corespund valorilor măsurate experimental, cu excepția câtorva structuri. Diferențele cele mai mari s-au înregistrat în cazul *sulfametinei* (III), *sulfisomidinei* (IV) și *sulfatiazolului* (VII).



III

Name: *Sulfameter*,⁶

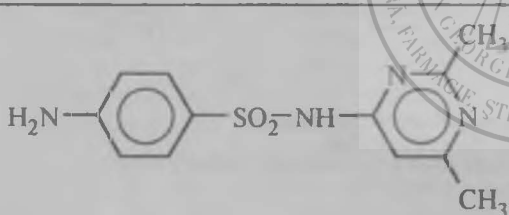
CAS Num: 000651-06-9

SMILES: c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2nc(OC)cn2

Exp Log P: 0,41

Tabelul IV

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	1	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	0,5473
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-O- [oxygen, one aromatic attach]	-0,4664	-0,4664
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		-0,2568



IV

Name: *Sulfisomidine*,⁶

CAS Num: 000515-64-0

SMILES: c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2nc(C)nc(C)c2

Exp Log P: -0,33

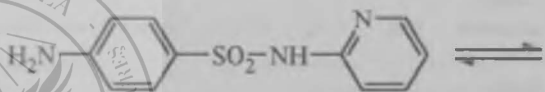
Tabelul V

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	2	-CH3 [aliphatic carbon]	0,5473	1,0946
Frag	10	Aromatic Carbon	0,2940	2,9400
Frag	2	Aromatic Nitrogen	-0,7324	-1,4648
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	-SO2-N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,7569

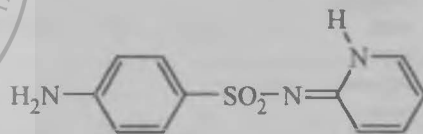
În cazul acestor substanțe programul (programatorul) a considerat ciclurile pirimidinice ca fiind net aromatice. O abordare mai atentă a problemei scoate însă la iveală detalii fine, nesesizate de algoritmul aplicației.

Se știe că derivații simpli ai pirimidinei (substituiți la nucleu cu grupe alchil, aril, halogen și nitro, dar nu cu grupe hidroxil sau amino) au caracter aromatic și se comportă asemănător piridinei. În spectrele RMN, protonii diazinelor au deplasări chimice tipic aromatice ($\delta = 7,09 \div 9,15$).⁷ Caracterul aromatic scade însă dramatic pe măsură ce se introduc grupe OH sau NH₂ în pozițiile 2, 4 și/sau 6.⁸ Astfel, acidul barbituric are comportarea unei ureide ciclice a acidului malonic, corespunzând formulei tautomerului lactamic.

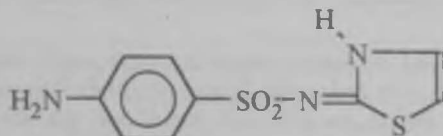
În molecula sulfonamidelor heterociclice conținând azot, azotul din heterociclu formează cu atomul N¹ un sistem amidinic⁹ care poate exista în două forme tautomere: amino (V) și imino (VI), forma imino având o pondere importantă în cazul derivaților pirimidinici (dovedită cu spectrele IR⁹):



VI



În cazul sulfatiazolului (VII) situația este asemănătoare. S-a dovedit, folosind spectrele UV,⁹ că în soluție alcoolică sulfatiazolul există aproape în exclusivitate sub formă imino. Grupa sulfanilil, puternic atrăgătoare de electroni, slăbește legătura N¹-H, iar protonul disociază este legat de azotul heteroaromatic, mult mai nucleofil:



VII

Name: *Sulfathiazole*,⁶

CAS Num: 000072-14-0

SMILES: c1cc(N)ccc1S(=O)(=O)Nc2nccs2

Exp Log P: 0,05

Tabelul VI

Type	Num	Logkow fragment description	Coeff.	Value
Frag	9	Aromatic Carbon	0,2940	2,6460
Frag	2	-N [aliphatic N, one aromatic attach]	-0,9170	-1,8340
Frag	1	Aromatic Sulfur	0,4082	0,4082
Frag	1	-SO ₂ -N [aromatic attach]	-0,2079	-0,2079
Frag	1	Aromatic Nitrogen [5-member ring]	-0,5262	-0,5262
Const		Equation Constant		0,2290
		Log Kow (estimated)		0,7151

În consecință, caracterul aromatic al celor trei heterocicluri este mult diminuat și utilizarea în calcul a constantelor fragmentale de hidrofobicitate pentru ciclurile aromatice nu este justificată. Folosind constantele pentru azot și carbon alifatic facem aceeași greșală, ciclurile nefiind totuși pur alifatic (alicyclice).

CONCLUZII

Folosind metodele aditive pentru calculul logaritmului coeficientului de partiție lipide/apă, o corespondență bună a datelor experimentale cu cele calculate se observă în cazurile în care:

- se cunoaște valoarea $\log P$ a scheletului molecular,
- se cunosc constantele fragmentale ale tuturor substituenților,
- substituenții de pe schelet nu produc efecte de conjugare sau inductive ori contribuția acestor efecte este cunoscută sau minoră.

Luarea în considerare a tuturor efectelor electronice îngreunează mult calculul coeficienților. Contribuția acestor efecte nu este totdeauna cunoscută, evaluarea lor fiind greoaie și din cauza variației intensității lor de la caz la caz.

Aproximarea coeficienților de partiție se justifică totuși deoarece permit evaluări privind absorbția, eliminarea sau chiar acțiunea biologică pentru substanțe nesintetizate încă.

Computerele ușurează mult calculele, dar este necesară lărgirea bazei de date cu corecții pentru cazuri ca cele prezentate.

BIBLIOGRAFIE

1. LEO A, HANSCH C, ETKINS D - *Partition coefficients and their uses*, Chem Rev, 1971; 71:525-615
2. HANSCH C, LEO A - *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, Wiley, New-York, 1979
3. REKKER RF, MANNHOLD R - *Calculation of Drug Lipophilicity. The Hydrophobic Fragmental Constant Approach*. VCH Verlagsgesellschaft, mBH, Weinheim, 1992; 33-84
4. LEO A, JOW P, SILIPO C, HANSCH C - *Calculation of hydrophobic constant (log P) from p_i and f constants*. J Med Chem 1975; 18: 865-886
5. ***, KOWWIN, Octanol-Water Partition Coefficient Program MS-Windows 3.1. Syracuse Research Corporation, Merrill Lane, Syracuse
6. ***, INDEX NOMINUM, International Drug Directory Medpharm Scientific. Publ, 1995
7. AVRAM MARGARETA - *Chimie organică*. Ed Academiei RSR, București, 1983:416
8. NENITESCU CD - *Chimie organică*. Ed Didactică și Pedagogică, București, 1980: 730
9. SZÁSZ GY - *Gyógyszerész kéma*. Medicina könyvkiadó Budapest, 1983; 1098

Frotiul vaginal și importanța sa practică în diagnosticul afecțiunilor din sfera genitală

Marius Cosma Gliga

Referatul începe cu unele noțiuni istorice despre începuturile citologiei și despre descoperirea diagnosticului citologic al aparatului genital feminin de către Papanicolaou și Babeș în anul 1928. Urmează un capitol consacrat bazelor celulare ale diagnosticului citologic, cu precizarea proceselor biofizice și biochimice din timpul preparării frotiurilor. În continuare se precizează aspectele citologice ale diverselor componente celulare vizibile microscopic. Următorul capitol este consacrat metodelor de recoltare și preparare ale frotiurilor, precizându-se și avantajele respectiv dezavantajele colorațiilor Giemsa și Papanicolaou. Ultimul capitol dezvoltă diagnosticul citologic al afecțiunilor infecțioase-inflamatorii ale tractului genital. Mai detaliat sunt prezentate valoarea și limitele diagnosticului citologic în infecția cervicală cu *Chlamydia trachomatis*. În concluzie, examenul citologic constituie o metodă diagnostică de o deosebită valoare în detectarea timpurie a cancerului de col uterin, respectiv a formelor sale preclinice. Procesele inflamatorii-infecțioase ale aparatului genital inferior pot fi recunoscute cu o precizie mai mare sau mai mică depinzând de agentul etiologic printr-un examen citologic atent. Un caz deosebit îl constituie cervicita cu *Chlamydia trachomatis*. Valoarea examenului citologic în această boală este deosebită de selectare a unor cazuri ce trebuie în continuare cercetate prin mijloace mai complexe de diagnostic, deși au fost descrise o serie de modificări citologice fără o specificitate satisfăcătoare.

Cuvinte cheie: citologie, cervix, inflamație, chlamydia

*The essay begins with some historical data about the beginnings of the cytology and about the discovery of the cytological diagnosis in female genital tract made by Papanicolaou and Babeș in 1928. Then a chapter about the cellular basis of the cytological diagnosis follows. Next, the cytological aspects of some cellular components which are visible by microscopy are specified. The next chapter is about the methods of harvesting and preparing of the smears, the advantages and disadvantages of the Giemsa and Papanicolaou colorations being also noted. The last chapter dwells upon the cytological diagnosis of the infectious-inflammatory affections of the female genital tract. The cytological diagnosis of the cervical infection with *Chlamydia trachomatis* is presented in detail. In conclusion, the cytological examination is a very valuable method in diagnosing the early cervical cancer. The infectious-inflammatory processes of the lower genital tract could be recognized more or less precisely by a careful cytologic examination. They also depend on the etiologic agent. The value of this method in the cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis* is for the time being just a means of selection of some cases which should be further examined by more powerful means of diagnosing.*

Key words: cytology, cervix, inflammation, chlamydia

Se pare că începuturile citologiei datează din 1838 când Mueller a descris și ilustrat celule desprinse din tuminori așa cum le-a observat la microscop. Primele atlase de citologie, concepute de microscopiștii francezi Donné și Leber, au apărut în 1845 urmate în 1847 de un atlas de citologie a ciclului menstrual de Pouchet.¹

Diagnosticul citologic al aparatului genital feminin a fost introdus aproape simultan în

publicații în anul 1928 de Babeș în România și de Papanicolaou în SUA. Babeș și-a prezentat studiile despre cancerul de col uterin la o Conferință a Societății de Ginecologie din București în 1927, iar Papanicolaou a comunicat studiile sale, pe care le începuse încă din 1925, la o Conferință din Battle Creek, Michigan în 1928.

Aceste studii nu au avut însă un impact clinic major așa cum au avut rezultatele despre detectarea cancerului uterin ale lui Papanicolaou și Traut publicate în 1940. Clasificarea frotiurilor după Papanicolaou a fost mult controversată după publicarea sa. Totuși, acum, după mai mult

de cinci decenii de la publicarea atlasului scris de Papanicolaou, se poate afirma că frotiul Papanicolaou este unul dintre cele mai eficiente instrumente de sănătate publică alături de unele vaccinuri împotriva unor virusuri (poliomielită, variolă etc).¹

STUDIUL CELULEI

Cu un diametru de 10-20 μ , o celulă animală tipică este de aproape cinci ori mai mică decât cea mai mică particulă observabilă cu ochiul liber. Sub microscop o singură celulă oferă citologului o imagine foarte complexă. Esențial este faptul că o structură tridimensională este vizualizată bidimensional. Datorită unor circumstanțe favorabile în cursul preparării se poate observa cel mai larg profil al celulei. Astfel, folosindu-se de una din caracteristicile cele mai importante ale colorației Papanicolaou și anume transparența, citologul este capabil să vadă prin celulă și să observe, cu rezoluția microscopului respectiv, orice este colorat. Această circumstanță norocoasă este rezultatul efectului tensiunii superficiale a apei asupra preparării.

Amestecul de apă și alcool înlocuiește apa celulară care constituie aproximativ 80% din substanța celulei. În cursul acestei înlocuiri cele mai multe proteine celulare sunt denaturate ireversibil. În diagnosticul citologic acest proces poartă denumirea de fixare. Cu toate că proteinele celulare sunt denaturate, structurile celulare nu se distrug, o anumită rigiditate a structurilor celulare deshidratate, spongioase, persistă, rezistând la presiunea tensiunii de suprafață. În afară de stabilizarea macromoleculelor, fixarea mai produce și permeabilizarea celulelor pentru coloranți.

Suprafața celulară. Celulele scuamoase mature din frotiurile cervicale apar cu limite celulare nete. Cu cât mai puțin matură este o celulă scuamoasă, cu atât mai puțin elaborat va fi sistemul de microcreste precum și specializarea periferiei celulare. În celulele parabazale această trăsătură este doar foarte puțin exprimată. De asemenea, în celulele maligne scuamoase, sistemul microcrestelor și periferia citoplasmatică sunt foarte greu vizibile sau inexistente. Displaziile arată modele aberante sau reduse ale acestor structuri.

Între celulele superficiale și cele intermediare apare o delinută netă dată de citoplasma periferică, ca un semn de maturitate. Absența acestei trăsături în celulele displazice sugerează imaturitate. În carcinomul in situ se observă celule care sunt așa de apropiate încât limitele celulare (membranele celulare respective) nu sunt vizibile cu microscopul optic. Astfel, acestea dau impresia unui sincițiu sau a unei mase celulare continue.¹

Filamentele citoplasmaticе. Cele mai mici dintre ele sunt *microtrabeculele* descoperite recent de K.R.Porter. Ele formează nivelul cel mai jos al

structurii citoplasmaticе, atingând și învelind orice organit celular și având un diametru de 1-1,5 nm. Una din cele mai răspândite proteine din organismul uman o constituie *keratina*. Molecula keratinei se aglutinează și formează o structură tubulară - *tonofilamentele* - cu diametrul de 7-8 nm. Gradul de polimerizare al unității de bază este diferit în cele mai multe țesuturi, modificându-se semnificativ de la straturile celulare bazale la cele superficiale.

Citologii se vor întâlni cu keratina din celulele scuamoase. Diferențele tinctoriale în colorare sunt reflectarea gradului de polimerizare și agregare a tonofilamentelor - moleculelor de keratină.

Mitocondriile. Colorația Papanicolaou nu permite vizualizarea mitocondriilor, dar hematoxilina ferică (Regaud) sau acidul fucsic (Altmann) permit acest lucru. Citologul poate detecta resturi polimerizate ale mitocondriilor ca pete brune de lipofuscină în citoplasma celulelor scuamoase aflate sub influența unor nivele crescute de estrogeni.

Lizozomii. Citologul observă efectele lizozomilor sub forma binecunoscutei citolize. Dacă dintr-un motiv sau altul celulele conținând lizozomi sunt lezate, de exemplu de bacterii, lizozomii din celulele respective se pot rupe împrăștiindu-și enzimele hidrolitice care atacă alte celule. În acest proces sunt atrase leucocitele și histiocitele/macrofagele a căror prezență tinde să accelereze procesul care inițial a fost îndreptat împotriva bacteriilor invadatoare. Lizozomii pot fi identificați în celulele vii prin preluarea rapidă a colorantului acridină-oranj și ulterior se observă strălucirea portocalie sub un microscop cu fluorescență. Lizozomii sunt principala cauză a diagnosticelor greu de interpretat - degenerare celulară și necroză - care fac dificilă interpretarea oricăror frotiuri.

Nucleul. Relativa libertate de mișcare a fibrelor cromatinice în spațiul nuclear explică multe dintre observațiile citologice făcute asupra cromatinei. Aspectul de cromatină granulară sau cromocentrii implică grade variabile de aglutinare a fibrelor cromatinice. Dacă fibrele se aglutinează în noduri etanșe, atunci alte spații ale nucleului vor fi fără cromatină, fapt detectat de citolog ca goluri cromatinice. În infecțiile virale apar modificări fundamentale în proprietățile fizice și chimice ale cromatinei determinând aspectul de nucleu sticlos.

Fibrele de cromatină se condensează în mod natural în cromozomi când celula se divide.

Citologul observă frecvent natura fibrilară a cromatinei sub forma unor benzi și dungi albastre la colorația cu hematoxilină care provin din leucocitele polimorfonucleare sau din alte celule.

Forma nucleului este în general rotundă sau ovalară. Aceasta ar presupune distribuția regulată a cromozomilor în interiorul nucleului. Totuși,

prin adiția cromozomilor deseori prin mecanismul nondisjuncției, această distribuție este deranjată rezultând o formă nucleară neregulată. Un astfel de aspect este observat de cele mai multe ori în diverse stadii de malignitate ale celulei. În cancer apare o activare anormală a unor gene situate adânc în nucleu și poate apare necesitatea a unui schimb metabolic rapid cu citoplasma. Membrana nucleară răspunde acestei necesități prin apariția unor invaginații adânci care determină o formă neregulată a nucleului - semn de recunoaștere citologică a unei celule maligne.^{1,2}

În colorația Papanicolaou cantitatea de hematoxină preluată de nucleu, deci intensitatea colorației nucleare, este direct proporțională cu cantitatea de cromatină respectiv de ADN.

Hipercromazia, colorația mai intensă a nucleului, poate apare dacă cantitatea de ADN crește prin creșterea celulară sau prin cromozomi adăugați anormal. De asemenea, dacă cromatina (ADN) este constantă pentru un anumit nucleu, atunci hipercromazia apare dacă nucleul se micșorează. Se produce o colorare mai intensă a nucleului la tranziția de la o celulă intermediară la una superficială. În schimb, mărirea în volum a nucleului produce distribuția cromatinei într-un volum mai mare; astfel, nucleul apare mai palid. Colorația nucleului mai este influențată și de legea lui Beer care stipulează că dacă se dublează cantitatea de colorant, atunci abilitatea luminii de a pătrunde prin nucleul respectiv este redusă la jumătate, deci nucleul apare mai întunecat, fiind valabil și reversul, adică nucleul este mai palid colorat dacă cantitatea de colorant este redusă. În plus, mai pot avea un rol în colorarea nucleului și anumite modificări în compoziția chimică a cromatinei.

Din punct de vedere citologic, nucleolul poate fi văzut la microscopul cu contrast de fază ca un corpusul nuclear evident. El are una din cele mai ridicate concentrații de substanță uscată dintre toate organele celulare, 40-85%, fiind acidofil sau bazofil cu anumite colorații. Bazofilia este datorată concentrației ridicate de ARN. Din păcate nu există o colorație specifică pentru nucleol. Câteodată nucleolul este atașat membranei nucleare printr-o punte îngustă care poate fi observată la microscopul optic.

TEHNICI DE RECOLTARE ȘI PREPARARE A FROTIURILOR

A. Recoltarea

Fundul de sac vaginal lateral. Un frotiu separat din această zonă ar trebui să intre în rutina examinărilor citologice. Pe lângă valoarea lor în

detectarea proceselor maligne, aceste frotiuri pot furniza informații asupra statusului hormonal al pacientei ca și asupra unei posibile inflamații vaginale. De asemenea, ele pot servi la clasificarea caracteristicilor microbiologice vaginale, iar dacă sunt preparate corect la detectarea citologică a adenoziei și a cancerului cu celule clare.

Frotiurile din această zonă sunt colectate de obicei prin frecarea cu o lamă de lemn. În unele condiții cum ar fi atrofia senilă se va obține material foarte puțin, care în cazul folosirii unei spatule uscate din lemn va fi absorbit de aceasta.

Pentru a evita acest fapt se va umezi spatula din lemn sau se va folosi o spatulă din plastic, aceasta din urmă fiind însă mai abrazivă decât spatula din lemn umezită. Recoltarea frotiurilor de pe mânășă ginecologului nu este recomandată deoarece astfel nu se obțin frotiuri specifice pentru fundul de sac vaginal lateral.

Fundul de sac vaginal posterior. Frotiurile recoltate de aici pot fi folosite la evaluări hormonale însă cu mai puțină exactitate decât cele recoltate din fundul de sac vaginal lateral deoarece celulele recoltate s-au exfoliat de o anumită perioadă de timp - efectul de pool. De asemenea, frotiurile pot fi contaminate cu celule din ectocervix, endocervix, cavitatea uterină sau detritusuri celulare.

Dezavantajul frotiurilor din fundul de sac vaginal posterior pentru evaluări hormonale este un avantaj pentru screeningul de masă al cancerului genital deoarece celulele de aici provin din aproape toate porțiunile tractului reproductiv feminin. Totuși, mulți autori au semnalat numeroase dezavantaje ale folosirii acestui tip de frotiu ca singur mijloc de detectare a cancerului, rămânând o mulțime de leziuni ectocervicale, endocervicale și intrauterine nedetectate.

Recoltarea se poate face cu o spatulă de lemn sau de plastic, cu o pipetă aspirativă sau de pe lama posterioară a speculului vaginal. Folosirea unui anumit instrument se va face în funcție de condițiile anatomice și de preferința ginecologului.

Ectocervixul. Frotiul ectocervical este de obicei folosit pentru screeningul cancerului de col uterin, trebuind să fie recoltat la fiecare examinare citologică. Recoltarea se poate face cu o spatulă de lemn, cu spatula Ayre (sau una din modificările acesteia)³ sau pur și simplu cu un burete prins cu o pensă Pean. Spatula trebuie să fie rotită 360° în jurul ectocervixului, timp în care ea se va menține în contact strâns cu suprafața ectocervicală. Cele mai multe atipii celulare se găsesc la nivelul zonei de transformare sau la marginea "eroziunilor". Vizualizarea ectocervixului este necesară ori de câte ori este posibil. Pentru a obține rezultate optime este bine să se recolteze separat frotiuri pentru ecto- și endocervix.

Endocervixul. Frotiul endocervical poate fi recoltat cu o spatulă Ayre, cu un tampon de bumbac preumezit, cu peria specială Cytobrush-Medscand.³ Prepararea frotiului endocervical se va face după îndepărtarea mucusului cervical aflat în exces. Aceste frotiuri sunt utile în detectarea leziunilor endocervicale și intrauterine inflamatorii.

B. Prepararea

În privința numărului de frotiuri există o mare varietate de păreri. Unii preferă trei frotiuri: vaginal, ectocervical și endocervical. Alții recomandă împărțirea lamei în trei porțiuni pentru fiecare segment, în timp ce în unele servicii se face un amestec voit al materialului endo- și ectocervical (frotiul rapid al lui Frost).⁴

După recoltare și întinderea pe lama de sticlă frotiul trebuie fixat imediat pentru colorația Papanicolaou sau hematoxilină-eozină cu o soluție alcoolică (amestec egal de alcool și eter sau mai nou cu spray-uri ce conțin 95 % alcool etilic și 5 % polietilenglicol) sau fixare prin uscare la temperatura camerei pentru colorația May-Grünwald-Giemsa. În cazul fixării cu spray-uri, un pas important înainte de colorare este îndepărtarea peliculei de polietilenglicol prin punerea lamei în băi succesive de alcool 95% sau isopropanol 80%.

Se poate utiliza și metoda clasică prin fixarea în etanol 95% sau isopropanol timp de 15-20 de minute. După unii autori metoda cea mai bună de fixare pentru preparate citologice este cea cu 95% metanol.^{1,5}

C. Colorarea

După mulți autori metoda cea mai bună de colorație este metoda Papanicolaou. Acești autori aduc o serie de critici celorlalte metode, după cum urmează:

- Colorația hematoxilină-eozină ar fi inadecvată în evidențierea diferențierii celulare. De asemenea, mulți autori nu recomandă utilizarea tehnicilor de fluorescență și contrast de fază pe material nefixat și necolorat.

Dacă s-au folosit fixatoare cu peliculă, aceasta trebuie îndepărtată înainte de colorare prin scufundarea lamei în două băi succesive de etanol 95%.

- Colorația Papanicolaou variază de la un laborator la altul. Unele laboratoare folosesc metoda regresivă, în timp ce altele folosesc metoda progresivă. Prin metoda regresivă lama este intenționat supracolorată cu hematoxilină, excesul de hematoxilină fiind apoi îndepărtat într-o soluție diluată de acid clorhidric urmată de

băi succesive de apă. Cu tehnica progresivă, lama este scufundată în hematoxilină doar atât cât este necesar ca să se obțină colorația nucleară dorită.

Totuși autorii germani recomandă pentru diagnosticul citologic de rutină colorația May-Grünwald-Giemsa. Unul din avantajele ei constă în faptul că fixarea prin uscare elimină unele erori posibile la fixarea cu alcool. Pe de altă parte, colorația Giemsa oferă un contrast mai mare decât colorația Papanicolaou sau hematoxilină-eozină. Alt avantaj este recunoașterea și diferențierea mai ușoară prin colorația Giemsa a celulelor limfatice. Unul din dezavantajele importante ale colorației Giemsa este dificila comparare cu preparatele histologice deoarece celulele de pe frotiurile astfel colorate sunt mai mari și au o structură cromatinică diferită.⁶

Mai jos va fi descrisă succint tehnica colorației May-Grünwald-Giemsa:

1. Soluție May-Grünwald 2-3 minute;
2. Clătire cu apă distilată;
3. Soluție Giemsa (1 ml soluție Giemsa la 10 ml apă distilată) 6-10-30 minute;
4. Clătire cu apă distilată;
5. Uscare la aer;
6. Xylol.

DIAGNOSTICUL CITOLOGIC AL REACȚIILOR INFLAMATORII ȘI INFECȚIILOR CERVICO-VAGINALE

Bacilii Döderlein

Termenul de bacili Döderlein cuprinde un grup heterogen de bacili. Miravete a izolat 71 de tipuri de lactobacili din secreția vaginală acidă și a găsit că 69% dintre aceștia erau *Lactobacillus acidophilus*.

Enzimele bacililor Döderlein induc distrucția peptolitică a celulelor epiteliale intermediare care conțin glicogen. Această citoliză bacteriană începe cu citoplasma. Astfel, frotiurile sunt populate cu detritusuri celulare, nuclei liberi și bacili Döderlein.

Condițiile hormonale în care apare citoliza bacteriană sunt acelea în care celulele intermediare reprezintă tipul principal celular ca sarcina, faza luteală a ciclului menstrual, postmenopauza, premenarhia, anumite tratamente hormonale (androgeni și progesteron, derivați de progesteron, administrare îndelungată de estrogeni sau combinații estroprogestative).¹

Coci

Cocii sau bacteriile cocoide determină modificări ale frotiului vaginal în sensul modificării reacției de colorare (pseudoeozinofilia) și o creștere

ușoară a picnozei nucleare (pseudopicnoză). Bacteriile cocoide sunt frecvent observate în prezența *Trichomonas*ului sau a *leptothrix*ului.

Observatorul atent poate să identifice perechi sau mănunchiuri de coci cu formă de boabă de fasole în citoplasma leucocitelor polimorfonucleare.

Diagnosticul microscopic al endocervicitei gonococice se poate face doar în proporție de 50% atunci când se fac recoltări și din celelalte repere unde este prezent gonococul (uretră, glandele Skene și Bartholin, cripte rectale) mai ales în cazurile de infecție recentă, în infecția cronică efectul local al IgA reducând mult numărul germenilor.

Mycoplasma hominis

A fost izolată într-un număr de cazuri în care bacteriile cocoide au determinat un aspect murdar al frotiului. *Lactobacilii* sau *Haemophilus vaginalis* pot produce și ei un aspect murdar al frotiului, dar aceștia datorită aspectului de vergea pot fi deosebiți cu un obiectiv corespunzător de mediul cocoid al *Mycoplasmei*.

Gardnerella vaginalis

Gardnerella sau *Haemophilus vaginalis* este o entitate distinctă care poate cauza vaginită, și poate fi identificată dacă pe frotiul vaginal se observă anumite celule specifice "clue cells". Acestea sunt celule epiteliale acoperite cu bacili mici aderenți, plasați uniform, dând celulei un aspect granulat; unele celule sunt doar parțial interesate. S-a demonstrat că dacă sunt prezente pe frotiu aceste celule infecția cu *H. vaginalis* este confirmată prin culturi (mediul Casman) în 97% din cazuri.

Pe frotiul pacientelor infectate cu *G. vaginalis* se observă lipsa *lactobacililor* și un fundal format din multe "bețișoare" mici; acest ultim aspect este caracteristic, fiind un criteriu adițional de diagnostic. S-au notat și unele modificări inflamatorii nespecifice. Dacă este prezentă și o infecție concomitentă cu *Trichomonas* atunci scade mult acuratețea diagnosticului citologic.

Leptothrix

Acestea sunt microorganisme bacteriale subțiri, segmentate, care se pot ramifica, dar care nu formează spori. În vagin se pot întâlni două tipuri de *leptothrix*: tipul *Lactobacillus* și tipul *Actinomyces*. Ultimul poate fi identificat pe frotiuri prin diametrul mai mare al filamentelor sale comparativ cu altele și prin ramificarea filamentelor.

Leptothrix (*Lactobacillus*) poate fi identificat doar prin culturi și prin caracteristicile sale biochimice

deoarece morfologic nu este distinct față de bacilii Döderlein, de unele specii ale genului *Corynebacterium* sau de unele specii ale genului *Listeria*.

În general *leptothrix*ul se asociază cu alți germeni ca bacterii cocoide, fungi, *G. vaginalis*, *Trichomonas*, cazuri în care se găsesc pe frotiu modificări inflamatorii. Rareori este asociat doar cu bacilii Döderlein, caz în care nu apar modificări citologice inflamatorii.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis este un germen obligatoriu intracelular care depinde din punct de vedere nutrițional și energetic de celula gazdă - infectată. Cea mai frecventă localizare genitală a acestui germen este colul uterin (endocervixul și zona tranzițională) unde provoacă o cervicită de multe ori asimptomatică.

Diagnosticul acestei infecții este realizat prin mai multe metode: cultivarea pe medii specifice (HeLa 229 și McCoy), metode cu anticorpi monoclonali marcați cu fluoresceină, metode ce folosesc anticorpi monoclonali legați de o enzimă, metode serologice pentru determinarea IgG sau IgM.^{7,8,9,10}

Diagnosticul citologic al infecției și valoarea sunt încă subiecte controversate. Totuși au fost descrise unele modificări citologice. Celulele infectate au modificări intracelulare sub forma unor corpusculi cocoizi, fini, eozinofili. Acest stadiu inițial este urmat de organizarea, localizarea și transformarea acestor particule în vacuole fine sau incluzii care tind să se coloreze cianofilic. Incluziile chlamydiene sunt în general uniforme ca mărime, au limite distincte, condensare centrală și distribuție perinucleară, ele trebuind să fie deosebite de alte vacuole degenerative, secreții sau acumulări de fluide în interiorul celulelor.^{11,12} De asemenea, prezența în număr mare a polimorfonuclearelor (5-10 pe un câmp microscopic) ar putea sugera prezența infecției cervicale chlamydiene. Au fost identificate celule metaplastice endocervicale cu citoplasmă fin vacuolară care au fost corelate cu prezența culturilor pozitive,¹¹ dar alți autori au nu au găsit aceste corelații, în studiul lor fiind un singur caz cu semne citologice sugerând infecția chlamyidiană care s-a confirmat prin teste de imunofluorescență.¹³ Celulele infectate cu *Chlamydia trachomatis* sunt deseori catalogate drept atipice.¹⁴ Aceste celule apar izolate sau în grupuri mici, cu limite distincte. Ele sunt în general celule columnare sau metaplastice. Nucleii sunt măriți, hiperchromatici, cu cromatina distribuită uniform, sugerând procese de creștere celulară sau reparative. Nucleolii sunt rari și greu evidențiabili.

Trichomonas vaginalis

Trichomonas vaginalis poate fi direct diagnosticat pe frotiuri. Unele paciente infectate cu *Trichomonas* nu prezintă modificări inflamatorii, prezentând un "frotiu curat". În alte cazuri de trichomoniază se observă halou perinuclear, mărirea nucleului, multinucleație, degenerescență cromatiniană, policromazia citoplasmei.

De multe ori *Trichomonas* nu este diagnosticat datorită pierderii flagelului în timpul fixării și colorării. Pe de altă parte, leucocite degenerate, fragmente celulare, celule parabazale cu carioliză și picături granulate de mucus în frotiuri atrofice pot fi cauze de diagnostic fals pozitiv de trichomoniază.

Fungi

După Kearns și Gray, 80% din cazurile de vulvo-vaginite micotice sunt cauzate de *Candida albicans*, 8% de *Torulopsis glabrata*, iar restul de alte specii de fungi, rezultate similare fiind comunicate și de Siapco și colab.¹⁵ Identificarea specifică a fungilor prin frotiul vaginal nu este posibilă. Totuși, prezența celulelor micotice, a celulelor micotice înmugurite, a pseudomiceliilor sau elementelor miceliale sunt elemente suficiente pentru un diagnostic prezumptiv de infecție micotică. Mai mult de 50% din frotiurile vaginale recoltate de la paciente infectate cu fungi prezintă halou perinuclear, vacuolizare a citoplasmei și aglomerare cromatiniană, leucocite degenerate.

Virusuri

Infecțiile cervico-vaginale virale sunt provocate de herpes virus simplex (HVS), papilomavirus (PAV), herpes zoster, polyomavirus, Verruca vulgaris, Molluscum contagiosum și altele. Acești virusi produc modificări citologice datorate prezenței lor intracelulare.

HVS este de două tipuri din care HVS-2 este întâlnit în 90% din infecțiile genitale, iar HVS-1 doar în 10%. În infecția genitală herpetică sunt prezente anumite modificări citologice specifice, inițial aglomerarea grosieră și granulara materialului cromatinian, vacuolele mici intranucleare apărând mai târziu. Pe măsură ce infecția progresează, apare marginația cromatinei, formarea unor sinciții și a unor grupuri celulare multinucleate prin alipirea celulelor afectate. Stadiul final al infecției este caracterizat prin fragmentarea parțială sau totală a nucleilor (cariorexis), urmată de carioliiza completă rezultând un aspect de agregate citoplasmice amfofile. Caracteristicile citologice ale infecției cu herpes zoster sunt similare cu cele ale HVS.

Modificările citologice în cazul infecțiilor cervico-vaginale cu PAV constau în apariția unor celule anucleate, apariția celulelor superficiale, intermediare sau parabazale cu koilocitoză, nuclei măriți, cariorexis.¹⁶

Inflamația - modificări citologice

Pe lângă identificarea - directă sau indirectă - a agenților cauzali, frotiul cervico-vaginal permite determinarea sediului și tipului de reacție inflamatorie.

O reacție inflamatorie acută este caracterizată de prezența în număr mare a leucocitelor bine prezervate și a celulelor epiteliale de diverse grade de maturitate cu modificări inflamatorii. Dacă leziunea este localizată, atunci aceste modificări sunt prezente doar în porțiunea respectivă a frotiului.

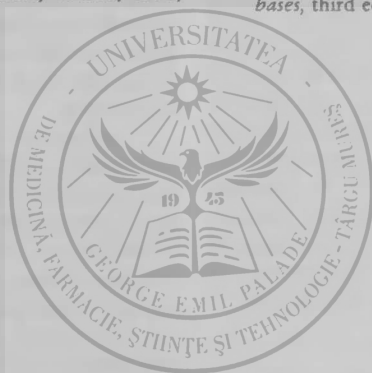
Inflamația cronică a colului uterin se observă deseori la examenul clinic ginecologic. În cervicita cronică limfocitară apare o infiltrație localizată limfocitară a stromei cervicale. Pe frotiuri se observă limfocite mature și imature, plasmocite și reticulocite. Exudatele inflamatorii conținând în principal histiocite sau plasmocite sunt asociate cu inflamația cronică. Acestea pot îngreuna evaluarea frotiurilor.

Inflamația induce modificări ale celulelor epiteliale. Modificările citoplasmice sunt vacuolizarea, intensitatea scăzută a colorării, policromazia, haloul perinuclear, forma neregulată. Modificările nucleare cuprind binucleația sau multinucleația, vacuolizarea, condensarea cromatinei, cariopichnoza și cariorexisul.

Examenul citologic constituie o metodă diagnostică de o deosebită valoare în detectarea timpurie a cancerului de col uterin, respectiv a formelor sale preclinice. De asemenea, procesele inflamatorii-infecțioase ale aparatului genital inferior - vulvă, vagin și col uterin - pot fi recunoscute, cu o precizie mai mare sau mai mică depinzând de agentul etiologic, printr-un examen citologic atent. În caz deosebit îl constituie cervicita cu *Chlamydia trachomatis* care, datorită sărăciei simptomelor, semnelor obiective și datorită complexității mijloacelor precise de diagnostic, este o provocare pentru citolog. Din studiul literaturii de specialitate ca și din experiența clinică, se pare că diagnosticul citologic al cervicitei chlamydiene este încă un țel neîmplinit. Valoarea examenului citologic în această boală este deocamdată de selectare a unor cazuri ce trebuie în continuare cercetate prin mijloace mai complexe de diagnostic. Totuși, rămân încă de precizat criteriile citologice de probabilitate, de dorit cu un grad cât mai mare de specificitate și sensibilitate, ale prezenței infecției cervicale cu *Chlamydia trachomatis*.

BIBLIOGRAFIE

- 1 WIED GL, KEEBLER CM, KOSS LG et al - *Compendium on diagnostic cytology*, Tutorials of Cytology, Chicago, Illinois, USA, 1992
- 2 BIBBO M - *Comprehensive cytopathology*, WB Saunders, Philadelphia, 1991
- 3 BOON M, et al - *Consequences of the introduction of combined spatula and Cytobrush sampling for cervical cytology*, Acta Cytol, 1986; 30:264
- 4 FROST JK - *Concepts basic to general cytopathology*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1972
- 5 KEEBLER CM, SOMRAK TM - *The Manual of Cytotechnology*, Chicago, American Society of Clinical Pathologists Press, 1992
- 6 DROESE M - *Aspirationszytologie der Schilddrüse*, FK Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1995
- 7 FONSECA K, MEGHAN DW, ANAND CM - *Detection of Chlamydia trachomatis antigen by enzyme immunoassay: importance of confirmatory testing*, J Clin Pathol, 1995; 48:214-217
- 8 LEE HH, CHERNESKY MA, SCHACHTER J et al - *Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine*, Lancet, 1995; 345:213-216
- 9 OLSEN MA, SAMBOL AR - *Confirmation of positive results for Chlamydial antigen by the Chlamydiazyme assay: value of repeated testing and a blocking antibody assay*, J Clin Microbiol, 1993; 28:2473-2476
- 10 SCHACHTER J - *Chlamydial infection: the cost and efficacy of diagnostic testing*, Lab Management, 1986; 10:17
- 11 GUPTA PK - *Microbiology, inflammation and viral infections*, in Comprehensive Cytopathology, M Bibbo Philadelphia, WB Saunders, 1991
- 12 PANDIT AA, KHLILNANI PH, POWAR HS, MALI BN, JOSHI JF, KRISHNA U - *Value of Papanicolaou smear in detection of Chlamydia trachomatis infection*, Diagn Cytopathol, 1993; 9:164-167
- 13 CAUDILL JL, HUMPHREY SK, GOELLNER JR - *Cervicovaginal cytology and the diagnosis of chlamydia trachomatis: A comparison with immunofluorescent results*, Diagn Cytopathol, 1994; vol 11, no 1
- 14 CARR MC, HANNA L, JAWETZ E - *Chlamydiae, cervicitis, and abnormal cervical smears*, Obstetr Gynecol, 1979; 53:27
- 15 SIAPCO BJ, KAPLAN BJ, BERNSTEIN GS, MOYER DL - *Cytodiagnosis of Candida organisms in cervical smears*, Acta Cytol, 1986; 30:477
- 16 KOOS L - *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*, third edition, JB Lippincott, Philadelphia, 1979



Intoleranța la proteinele laptelui de vacă

Horváth Adrienne, Pap Zoltán

Scopul acestui articol este acela al prezentării intoleranței la laptele de vacă datorită incidenței foarte scăzute a acesteia în activitatea noastră clinică. După prezentarea aspectelor patogenice ale intoleranței la proteinele laptelui de vacă, se accentuează manifestările clinice, criteriile de diagnostic și principiile de tratament.

Cuvinte cheie: intoleranță, proteinele laptelui de vacă

The aim of this paper is to present the cow's milk protein intolerance disease, because of its very low incidence in our clinical practice. After the presentation of the pathogenesis of the cow's milk protein intolerance, emphasis is laid upon the clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment principles.

Key words: cow's milk protein intolerance

Scopul lucrării este prezentarea intoleranței la proteinele laptelui de vacă, bazată pe recunoașterea faptului că acest diagnostic este "inexistent" în statisticile Clinicilor de Pediatrie II-III în perioada ultimilor 5 ani, boala probabil ascunzându-se sub alte diagnostice care derivă din simptomatologia variată a bolii. Având o incidență de 2-7%, avem anual în jur de 30 de cazuri nediagnosticate, raportat la 1500 de internări.

Intoleranțele alimentare, des întâlnite în practica medicală, reprezintă totalitatea reacțiilor adverse date de unele alimente sau componente alimentare - proteine, carbohidrați, lipide, aditivi - la pacienții predispuși.

Societatea Europeană de Alergologie a recomandat denumirea de "reacții adverse" pentru toate semnele și simptomele produse de alimente.¹ Reacțiile adverse la alimente pot fi de 2 feluri (Figura 1):

1. Reacții toxice cauzate de toxine sau substanțe toxice prezente în aliment;

2. Reacții non-toxice, care se împart în 2 categorii:

- a. imunologice (alergii alimentare);
- b. non-imunologice (intoleranțe alimentare)

Reacțiile mediate imun pot fi de tipul I (medicate de IgE), acestea fiind adevăratele alergii alimentare cu patomecanism imun, sau pot fi mediate de alte mecanisme imune (reacțiile imune de tip III-IV).

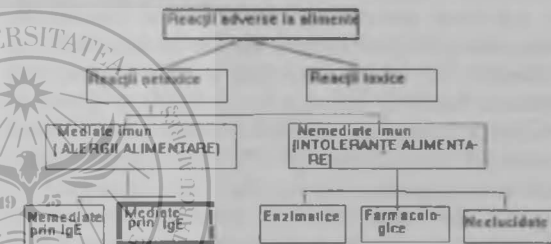


Figura 1. Clasificarea reacțiilor adverse alimentare

Reacțiile neimunologice (intoleranțele alimentare) pot fi de natură enzimatică, farmacologică sau prin alte mecanisme. Cea mai răspândită formă enzimatică este reprezentată de intoleranța la lactoză, iar dintre cele farmacologice se pot aminti unele amine biologice prezente în cantitate mică în unele alimente, care pot provoca semne clinice, de ex. fenil- etil- amina din ciocolată, histamina din salam, șuncă, tiramina din cașcaval.

Prin studii multicentrice s-a stabilit etiologia alimentară a unor boli. De exemplu, 2-6% din cazurile de astm bronșic infantil, 33% din cazurile de dermatită atopică, de asemenea 1-5% din urticariile cronice și 35% din șocurile anafilactice sunt cauzate de alergene alimentare.²

DEFINIȚIE

Prin intoleranță la proteinele laptelui de vacă (IPLV) înțelegem reacția imunologică apărută la proteinele laptelui de vacă, acompaniată de semne clinice caracteristice.

Dacă primele date despre folosirea laptelui de vacă în alimentația sugarului provin din a doua

jumătate a secolului al XVIII-lea, primele date despre intoleranța la laptele de vacă datează din prima parte a secolului XX, boala fiind considerată încă rară în anii 1940-50, recunoscându-se numai cazurile severe de boală.³

Etiologia este reprezentată de diferitele proteine din compoziția laptelui de vacă. Astfel, caseina, componenta majoră (80%) a laptelui de vacă este responsabilă de simptomele alergice provocate într-un procent de 43%, beta-lactoglobulina (9%) în 82%, alfa - lactoalbumina (4%) în 41%, imunoglobulina bovină (2%) în 27%.⁴

Patogeneza bolii este dată de diferitele reacții imunologice. Reacția imunologică cea mai frecvent întâlnită este de tipul I mediat prin IgE, care provoacă reacția anafilactică și majoritatea semnelor tegumentare și respiratorii. În ser găsim creșterea IgE-ului specific (test RAST pozitiv), iar testele cutanate alergice sunt de obicei pozitive.⁵ În reacția imună de tip imediat se pune în evidență o activitate crescută a eozinofilelor. Proteinele cationice prezente în granulațiile eozinofilelor și eliberate cu ocazia activării acestora provoacă leziune tisulară. În cazurile de IPLV se pune în evidență creșterea nivelului seric al proteinei cationice eozinofile (ECP) care scade după eliminarea laptelui de vacă din dietă. În alergiile la laptele de vacă care se prezintă cu semne gastrointestinale, în patogeneza cărora iau parte alte reacții imunologice decât tipul I, nivelul ECP rămâne nemodificat. Este importantă sublinierea faptului că prezența anticorpilor de tip IgG anti-lapte de vacă nu atestă prezența bolii. Prezența anticorpilor de tip IgG apare și la copiii sănătoși, ea reprezentând simplul fapt că aceștia consumă lapte de vacă. Studiile au arătat că în serul bolnavilor de IPLV nivelul anticorpilor anti-lapte de tip IgG nu este mai ridicat decât la martori.⁶

Semnele gastrointestinale sunt provocate de reacția imună de tip întârziat (IV), mediată celular, atestată și de creșterea eliminării limfokinelor. Studiile recente au arătat că factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) crește permeabilitatea intestinală, crescând în consecință absorbția proteinelor străine, ce amplifică reacția imună patologică.

Laptele matern are un efect favorabil în prevenirea IPLV pentru că favorizează maturarea barierei intestinale, scade introducerea proteinelor străine, iar conținutul în IgA secretor apără intestinul de factorii infecțioși în urma cărora scad episoadele asociate cu lezarea mucoasei intestinale care ar favoriza absorbția proteinelor străine (de ex. în cazul alimentației mixte).⁷ Conținutul mare în IgAs și în mai mică măsură în IgMs a secreției intestinale are rol în neutralizarea antigenelor

ajunse în intestin, fenomen cunoscut sub numele de imunoexcluzie. IgA-ul secretor nu leagă complement, deci nu induce reacție inflamatorie. Limfocitele B specifice, precursorii plasmocitelor secretoare de IgA, se găsesc în lamina propria din intestinul subțire. Activarea precursorilor plasmocitari necesită o a doua stimulare antigenică specifică. În această activare au rol celulele T helper CD4+ din lamina propria care secretă limfokine. Pe baza tipului de limfokină secretat, limfocitele T helper se împart în 2 categorii: celulele T helper 1 (Th 1) secretă în special interferon alfa, interleukină 2 și factor de necroză tumorală alfa și activează în primul rând acele celule B care se vor transforma în plasmocite secretoare de IgA și IgG. Celulele T helper 2 (Th 2) sunt caracterizate de elaborarea interleukinelor 4, 5, 6, 10, 13 care activează precursorii plasmocitelor IgE, având rol în declanșarea fenomenelor alergice/atopice. În mucoasa intestinală a subiecților sănătoși se poate pune în evidență un profil citokinic caracteristic pentru celule Th 1, iar la bolnavii cu intoleranță la proteinele laptelui de vacă un profil al citokinelor caracteristic pentru celule Th 2.

SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

Semnele clinice apar practic întotdeauna în primele 12 luni de viață. În 40-70% a cazurilor simptomele au apărut în prima săptămână după introducerea laptelui de vacă sau a unui preparat pe bază de lapte de vacă, iar în 70-85% a cazurilor în prima lună de la introducerea laptelui de vacă. Cu cât sugarul se întâlnește la o vârstă mai fragedă cu proteinele laptelui de vacă, cu atât semnele vor fi mai precoce și mai severe. S-au descris și cazuri rare de sensibilizare intrauterină sau prin alăptare, când laptele de femeie conține proteine originare din laptele de vacă care pot duce la alergii chiar sub alimentație naturală sau la prima alimentație mixtă.⁸

Semnele clinice se pot clasifica în 2 categorii (Tabelul I):

1. Reacție imediată (în decurs de 1 oră de la ingerare), provocată câteodată de cantități mici de lapte:

- șocul anafilactic, simptomul cel mai grav dar rar și care are tendința de a se repeta în cazul testelor de încărcare;

- semnele tegumentare (urticarie, edem angio-neurotic, eczemă) prezente în 64% a cazurilor.

În aceste cazuri testele cutanate sunt de obicei pozitive iar titrul IgE specifice este ridicat.

2. Reacție mai tardivă (după 1 oră de la încărcare), apare după ingerarea unei cantități mai însemnate de lapte:

- semne gastrointestinale;
- semne tegumentare.

3. Alte semne secundare: anemie, hipoproteinemie, malnutriție, semne neurologice cu agitație, insomnie, adinamie.

În 75-92% a cazurilor semnele sunt asociate.

Tabelul I. Semne și simptome în intoleranța la proteinele laptelui de vacă

1. Semne gastrointestinale	3. Semne respiratorii
- diaree	- congestie nazală
- stagnare ponderală	- bronșită obstructivă
- colică abdominală	- laringită
- vărsături	
- scaune muco-sangvinolente	
2. Semne tegumentare	4. Alte semne
- eczemă	- hipermotilitate
- fisură sub pavilionul urechii	- tulburări de somn
- urticarie	- tulburări de vorbire
- dermatită perianală	- enurezis
- angioedem	

Simptomul cel mai frecvent este diareea cronică (> 3 săptămâni). Aspectul scaunului depinde de momentul punerii diagnosticului. În cazurile cele mai ușoare observăm o peristaltică crescută, scaune mucoase. Conținutul celular al frotiului din mucus îl diferențiază de infecțiile enterale. Scaunele sangvinolente se pot accentua până la hemoragie rectală. În cazurile mai severe, asociate de lezarea intestinului subțire, apar scaunele apoase, acide, din cauza intoleranței secundare la lactoză. Scaunele de putrefacție, nedigerate, arată hipofuncția pancreasului.

Al doilea simptom ca frecvență este eczema care se ameliorează după 2-4 săptămâni de dietă de eliminare. În cazul eczemelor s-a pus în evidență nivelul scăzut al zincului din ser; mai ales în cazurile asociate și de anemie, malabsorbție mai severă, eczema, părul uscat, friabil, rar, precum și unghiile distrofice s-au ameliorat semnificativ după o perioadă de tratament de substituție de 4-6 săptămâni. Nivelul IgE seric este crescut.

Diagnosticul bolii este clinic, pentru că nu avem nici o metodă de laborator care să fie specifică. Cele trei criterii de diagnostic pozitiv au fost enunțate de Goldman în anul 1963, după cum urmează:

1. Semnele clinice descrise anterior, apărute după introducerea laptelui de vacă;
2. Dispariția semnelor clinice după eliminarea laptelui din dietă;
3. Reapariția semnelor după încărcare cu lapte, efectuată de 3 ori.

Aceste criterii de diagnostic sunt valabile și astăzi, cu mențiunea că o singură provocare este de ajuns. Testul de provocare cu lapte se efectuează obligatoriu în mediu spitalicesc, în primul rând pentru tratarea eventualelor reacții

anafilactice și în al doilea rând pentru evaluarea obiectivă a rezultatelor. Testul de provocare se efectuează cu introducerea a 5 ml lapte de vacă în prima zi, apoi 10 ml în a doua, apoi crescând cantitatea laptelui zilnic după cum urmează: 20 ml, 30 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml. Semnele tegumentare și respiratorii apar de obicei în prima zi, pe când cele gastrointestinale pot întârzia și o săptămână. Deci numai după o săptămână de încărcare cu lapte putem să excludem IPLV. Sigur, pentru un diagnostic precis avem nevoie și de eliminarea posibilității unei infecții enterale sau a unei intoleranțe la lactoză.

În cazul prezenței semnelor gastrointestinale structura histologică a mucoasei intestinului subțire este patologică, cu atrofie vilozitară subtotală sau totală. Pe lângă un astfel de tablou histologic al mucoasei jejunale, diferențierea de celiachie poate fi dificilă dacă copilul a primit deja și făinoase, dar testele serologice antigliadină, antireticulină și antiendomiziali pot ajuta la stabilirea diagnosticului corect.

Prezența unor teste de laborator pozitive, cum sunt punerea în evidență în serul bolnavului a anticorpilor specifici de tip IgE care se formează împotriva proteinelor laptelui de vacă, poate întări diagnosticul fără a-l exclude în caz de negativitate.

Trebuie subliniat faptul că în absența semnelor clinice, diagnosticul de IPLV nu se poate enunța nici în cazul prezenței unor teste de laborator sugestive. De ex. anticorpii de tip IgG se formează și la subiecții sănătoși și la cei cu IPLV; pozitivitatea acestui test arată simplul fapt că ei au consumat lapte de vacă.

Incidența bolii variază între limite largi: 0,1-7,5%, ceea ce denotă faptul că diagnosticarea bolii nu se face pe criterii similare. Incidența reală este în jur de 1-2%.

Prognosticul IPLV este bun. Majoritatea bolnavilor se vindecă până la vârsta de 3 ani (în 87%). Prognosticul este mai rezervat în cazurile mediate prin IgE, la care pot apare alte alergii alimentare în cursul vieții.

Principii de tratament în alerggia la laptele de vacă.

Tratamentul profilactic constă în:¹⁰

a. Alimentație naturală;

b. În familiile cu boli atopice /alergice severe, femeia gravidă să aibă o alimentație cu eliminarea laptelui și oului începând din luna a 7-a de sarcină. Sugarul să fie alimentat la sân dacă este posibil, mama menținând alimentația hipoalergică și în această perioadă, iar în caz de hipogalactie copilul să fie alimentat cu preparate dietetice hipoantigenice.¹¹

Preparatul dietetic hipoantigenic este un preparat adaptat, pe bază de lapte de vacă, al cărui

conținut antigenic este scăzut prin hidroliza proteinelor, astfel încât probabilitatea apariției reacțiilor alergice este minimă.

Tratamentul curativ:¹²

a. Alimentație cu eliminarea totală a proteinelor laptelui de vacă.

- Până la vârsta de 6 luni folosirea preparatelor hipoalergene;

- Peste vârsta de 6 luni folosirea preparatelor pe bază de soia.

Preparatul dietetic hipoalergen¹³ este un preparat adaptat, conține proteine puternic hidrolizate care astfel își pierd potențialul antigenic, fiind excelent în tratamentul intoleranței la proteinele laptelui de vacă (Tabelul II).

Tabelul II. Preparate dietetice folosite în prevenirea și tratamentul intoleranței la proteinele laptelui de vacă

Caracteristici, indicații	Preparat
I. Preparate semielementare cu conținut proteic puternic hidrolizat, fără lactoză, cu MCT folosit în tratamentul IPLV cu enteropatie gravă	Alfare Pepti-Junior Pregomin
II. Preparate hipoalergene, pe bază de lapte de vacă puternic hidrolizate, indicate în tratamentul IPLV fără enteropatie (pentru că conțin lactoză) până la vârsta de 4-6 luni	Alimentum Aptamil HA Nutrilon-Pepti
III. Preparate dietetice pe bază de proteine din soia și fără lactoză, indicat în tratamentul IPLV peste vârsta de 4-6 luni	Isomil Humana SL Milupa-SOM Nutrilon Soya
IV. Preparate hipoantigenice	Aptamil Hypoantigen
Sunt preparate pe bază de lapte, slab hidrolizate, folosite în prevenirea IPLV	Beba HA Hipp HA

b. În cazurile grave de intoleranță la laptele de vacă unde în patogeneză este implicată reacția de hipersensibilitate de tipul I este indicată folosirea unor medicamente profilactice ca Ketotifenul sau cromoglicatul de sodiu per oral;

c. *Lactobacillus casei*, folosit ca tratament adjuvant dietei de eliminare, are efecte bune. Studiile au arătat că *Lactobacillus casei* favorizează regenerarea funcției de barieră a mucoasei intestinale.

BIBLIOGRAFIE

- 1 THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION WORKING GROUP FOR THE DIAGNOSTIC CRITERIA FOR FOOD ALLERGY - Diagnostic criteria for food allergy with predominantly intestinal symptoms, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995; 14:108-112
- 2 CSERHATI E - A tejérékenység helye az allergiás megbetegedésekben. In: Tehéntej allergia, Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:2-8
- 3 VARKONYI A, BODE M, SZABÓ I - The importance of cow's milk protein intolerance in chronic diarrhoea of children, Acta Paediatr Hung, 1983; 24:169-174
- 4 ARATO A - A tehéntej allergia patogenézise és diagnosztikája. In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:12-17
- 5 BURKS AW, WILLIAMS LW, CASTEL HB et al - Antibody response to milk protein in patients with milk-protein intolerance documented by challenge, J Allergy Clin Immunol, 1990; 85:921-927
- 6 HILL DJ, FIRER MA, SHELTON MJ, HOSKING CS - Manifestation of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings, J Pediatr, 1986; 109:270-276
- 7 RUUSKA T - Occurrence of acute diarrhea in atopic and nonatopic infants, the role of prolonged breast-feeding, J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1992; 14:27-33
- 8 HIDVÉGI E - A tehéntej allergia klinikai tünete. In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:9-11
- 9 VARKONYI A, BODA MÁRTHA - Kronikus csecsemőkori hasmenés és nutritív allergia. In: Cserhati E, Voith V - Csecsemő- és gyermekkori allergiás megbetegedések, Milupa Ges.m.b.H, Budapest, 1992:81-88
- 10 OSVÁTH E, MICSKEI E, KELENHEGYI K - Az ételallergia profilaktikus kezelése, Gyermekgyógyászat, 1988; 39:466-472
- 11 KJERLMANN NIM, JOHANSSON SGO - Soy versus cow's milk in infants with biparental history of atopic disease and immunoglobulins from birth to 4 year of age, Clin Allergy, 1979; 9:347-358
- 12 BOKAY J - A tehéntej allergia terápiaja. In: Gyakorlati Gyermekgyógyászat, 1996:18-23
- 13 SAWATZKI G, GEORGY G - Technical and immunological prerequisites for protein hydrolyzates used in hypoallergenic formulas. In: Koletzko B, Okken A, Rey G et al - Recent advances in infant feeding, Thieme Verlag, Stuttgart- New York, 1992:80-86

Metoda ultrasonografică Doppler transcranială în afecțiunile cerebrovasculare

Ioan Macavei¹, Ion Pascu²

Metoda Doppler transcranială permite măsurarea vitezelor de debit sanguin în arterele bazale intracraniene. De asemenea, metoda este utilă pentru detectarea stenozelor și ocluziilor intracraniene, precum și a vasospasmului produs de hemoragia subarahnoidiană. Monitorizarea continuă a vitezei debitului sanguin în artera cerebrală medie a devenit un test util care indică modificările relative ale debitului sanguin prin această arteră în anumite condiții specifice. Prin informațiile continue pe care ni le oferă referitor la modificarea debitului sanguin, dinamica circulației cerebrale poate fi studiată mai detaliat. Metoda mai permite evaluarea autoreglării cerebrale și detectarea directă a microemboliilor circulanți în vasele circulare. Metoda este o investigație neinvazivă, rapidă și cu rezultate în general reproductibile. **Cuvinte cheie:** Doppler transcranial, autoreglare, debit sanguin cerebral, stenoză intracraniană.

Transcranial Doppler allows the recording of blood flow velocities, in the intracranial basal arteries. The method is useful in detecting the intracranial stenosis and occlusions but also in detection of vasospasm induced by subarachnoid haemorrhage. Continuous monitoring of the blood flow velocity in MCA (middle cerebral artery) became an useful test showing changes of the blood flow in MCA in specific status. By providing continuous information on blood flow changes the dynamics of cerebral circulation can be studied in more detail. Also this allows the assesment of cerebral autoregulation and detection of microemboli in the intracranial arteries. Assuming that one is able to make a good exploration, this metod is a noninvasive and quick investigation and practivable as often as one needs.

Key words: Transcranial Doppler, autoregulation, cerebral blood flow, intracranial stenosis

Ultrasonografia Doppler transcranială (DTC) este o metodă de investigare neinvazivă arterială ce permite obținerea de informații în timp real asupra stării arterelor bazale intracraniene. Timp de mai mulți ani s-a considerat că poziția anatomică particulară a acestor artere, în interiorul cutiei craniene, ar fi un obstacol imposibil de depășit pentru ultrasunete.

În anul 1982 Rune Aaslid pune la punct explorarea Doppler transcranială folosind o frecvență joasă de 2 MHz în emisie pulsată. Metodologia descrisă ulterior a devenit cunoscută sub numele de ultrasonografie Doppler transcranială (DTC), reprezentând un progres notabil în investigarea circulației sanguine din vasele mari ale creierului.^{1,2}

Avantajele oferite de DTC se referă la posibilitatea evaluării hemodinamicii intracraniene în leziuni arteriale cu sediu cervical, la detectarea

stenozelor și ocluziilor arterelor intracraniene, a spasmului arterial, precum și a circulației sanguine prin colateralele poligonului Willis.⁴

DTC și-a dovedit utilitatea și în timpul intervențiilor chirurgicale. Monitorizarea în timp real a debitului sanguin cerebral (DSC), intraoperator poate îmbunătăți starea pacientului, prin scăderea riscului de ischemie cerebrală.

În timpul chirurgiei cardiovasculare, monitorizarea circulației intracraniene prin DTC poate să detecteze în mod eficient microemboli cerebrali și să furnizeze date în mod real asupra modificărilor relative ale DSC.

Acest referat trece în revistă principiile DTC și pune în discuție importante cercetări și aplicații clinice.

PRINCIPIILE ULTRASONOGRAFIEI DOPPLER

Explorarea ultrasonografică a fost fundamentată teoretic încă din anul 1942 de fizicianul austriac Christian Doppler și a fost confirmată experimental la puțin timp după elaborarea ei. Aplicațiile medicale ale principiului Doppler se rezumă la utilizarea lui în domeniul ultrasunetelor.

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

²Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Primit la redacție: 15.07.1998

Adresa pentru corespondență: Ion Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Ultrasunetele (US) sunt sunete cu frecvența de peste 20.000 cicl/secundă (Hz), superioară limitei audibilității umane care se situează între 20-20.000 cicl/sec.

US utilizate în scop diagnostic au în general frecvențe cuprinse între 2 și 10 MHz și sunt produse prin fenomenul de piezoelectricitate. Piezoelectricitatea este proprietatea unor cristale de a se polariza electric dacă sunt supuse unor solicitări mecanice exterioare și invers, de a suferi o deformare sub acțiunea unui câmp electric exterior. Deformarea se însoțește de emisii de US.^{1,5}

În aplicațiile medicale, dispozitivele care transformă energia electrică în energie acustică (mecanică) și invers sunt denumite transductori.

Conform principiului Doppler, US dirijate către un reflectant în mișcare se vor întoarce la emițător sub forma unui ecou cu frecvență diferită de cea inițială.

Acest principiu este utilizat în clinică pentru detectarea circulației sanguine, diferențierea dintre o venă și o arteră, depistarea unei obstrucții vasculare și determinarea debitelor circulatorii de la nivelul cavităților cordului.

Detectarea fluxului sanguin cu US depinde de principiul Doppler expus anterior. Gradul de schimbare a frecvenței este determinat de viteza și direcția de mișcare a celulelor sanguine, mișcările rapide spre transductori crescând frecvența și invers.

Analiza frecvenței Doppler defazate permite calcularea vitezei și direcției relative ale curgerii sângelui conform ecuației $f_d = 2 V (\cos \theta) f / C$ unde: f_d - frecvența Doppler defazată; V - viteza de mișcare a sângelui; θ - unghiul dintre fasciculul de ultrasunete și direcția fluxului; f - frecvența ultrasunetelor; C - viteza ultrasunetelor.

În orice examinare Doppler, frecvența US și viteza sunt constante iar frecvența Doppler depinde de aceea de viteza sângelui și unghiul θ fascicul-vas. Viteza maximală se obține atunci când axul de examinare este în prelungirea vasului insonat. Aceasta înseamnă că unghiul θ este de 0° , $\cos \theta$ va fi 1, obținându-se astfel frecvența Doppler maximă. Orice unghi diferit de cel de 0° va duce la măsurarea unei viteze mai mici. În examinarea clinică nu va fi niciodată o singură frecvență Doppler. Sângele este compus din mai multe particule decât fasciculul reflectat și de obicei întreaga suprafață de secțiune a arterei este eșantionată. Rezultatul este un număr mare de frecvențe diferite, ilustrate într-un profil parabolic al fluxului din vasul sanguin. Analiza spectrală este folosită pentru codificarea puterii semnalului fiecărei componente, care este apoi afișată sub forma profilului vitezei, într-o gamă de gri sau color. Un număr mare de indici sunt folosiți

frecvent pentru expunerea grafică a informației despre frecvența Doppler. Această evaluare poartă numele de analiză spectrală. Evaluarea curbei spectrale Doppler se face prin interpretarea formei unde și analiza componentelor spectrale (Figura 1).



Figura 1. Spectrul vitezei normale în ACM la un subiect voluntar sănătos (unitățile sunt exprimate în cm/sec)

EXAMINAREA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Examinarea ultrasonografică DTC folosește transductor de 2 MHz în emisie pulsată (PW). Aceasta permite o bună penetrare a US prin osul temporal, în comparație cu frecvențele înalte folosite pentru vasele periferice.^{2,6}

Ceea ce a adus în plus această modalitate pulsată este posibilitatea selecționării unei anumite adâncimi sau așa-numitul „eșantion de volum” și efectuarea măsurătorii frecvenței Doppler doar pentru această alegere.⁷ Într-un anumit interval de timp de la impulsul ultrasonic emis vor fi recepționate semnale selectiv despre un anumit domeniu de adâncime stabilit la alegerea examinatorului: ecourile care sosesc prea repede, deci de deasupra eșantionului, respectiv de la adâncimi mai mari, nu vor fi luate în considerare. Această caracteristică este necesară datorită densității mari a vaselor de la baza creierului.^{5,8}

O altă caracteristică este reprezentată de posibilitatea de determinare a direcției fluxului sanguin și capacitatea de a măsura și viteza fluxului cu direcție inversă. Acestea ajută la identificarea vaselor și de asemenea la localizarea bifurcațiilor vasculare. Totodată este generată continuu și o componentă audio.

Examinarea arterelor bazale intracraniene poate fi realizată prin diferite „ferestre” naturale craniene, care sunt în număr de trei: transtemporală, transorbitală și occipitală.^{1,2,9}

Fereastra transtemporală permite examinarea sau insonarea următoarelor artere: porțiunea terminală a arterei carotide interne (ACI), artera cerebrală medie (ACM), artera cerebrală anterioară (ACA), artera cerebrală posterioară (ACP), artera comunicantă anterioară (ACmA) și posterioară (ACmP).

Sifonul carotidian, artera oftalmică (AO) și ACA ipsi și controlaterale sunt explorate transorbital cu protejarea antisonică a globului ocular. Arterele vertebrale (AV) și artera bazilară (TB), precum și arterele cerebrale posterioare (ACP) sunt abordate transoccipital.

Identificarea vaselor poate fi realizată astfel prin luarea în considerație a ferestrei craniene, a adâncimii volumului eșantion, a direcției de curgere a sângelui față de sondă, a relației spațiale a vasului față de bifurcația ACI, a vitezei relative de curgere a sângelui și a răspunsului la manevrele de compresiune. Pentru a facilita identificarea vaselor, care poate fi problematică uneori în special la subiecți cu variante anatomice, a fost dezvoltată o tehnică de cartografiere a fluxului.^{1,6} Această tehnică permite reconstruirea din coordonate tridimensionale a unei hărți computerizate a vascularizației. Un alt avantaj recent, de ajutor în identificarea vasculară, este introducerea în tehnica Doppler a imaginii color a fluxului.²

Aparatura modernă, dotată cu analiză spectrală rapidă Fourier și prelucrare computerizată complexă permite afișarea instantanee a vârfului vitezei sistolice (V_s), atribuită vitezei maxime din timpul sistolei unui ciclu cardiac, vitezei diastolice (V_d) și a vitezei medii (V_m) care reprezintă media în unitatea de timp a vitezelor maxime pe parcursul unui ciclu cardiac.¹⁰ În figura 2 este ilustrată originea acestor valori din alura undei.

Indicele de pulsilitate (PI), definit de Gosling,³ se calculează după formula următoare: $PI = (V_s - V_d)/V_m$, unde V_s = viteza sistolică, V_d = viteza diastolică și V_m = valoarea medie în unitatea de timp a vitezei. Indicele pulsilit este o încercare de a folosi analiza formei undei în evaluarea rezistenței din sistemul vascular periferic. Indicele poate fi foarte larg influențat de

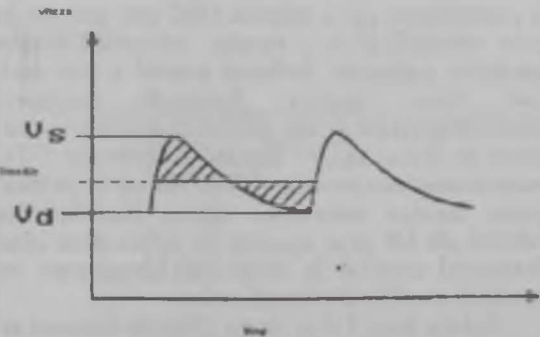


Figura 2 Ilustrează metoda de determinare a vitezei sistolice (V_s), diastolice (V_d) și a vitezei medii în unitatea de timp (V_m), din semnalul spectral de ieșire

numeroși factori, incluzând contractilitatea cardiacă, dar în general va fi crescut odată cu creșterea rezistenței vasculare în vasele distale și scăzut odată cu scăderea rezistenței vasculare distale. Fiecare arteră modifică complexul velocimetric în funcție de propriile sale particularități care depind în mod esențial de trei parametri: calibrul vasului, elasticitatea peretelui vascular și tipul de sector arteriolo-capilar căruia îi este destinat DS.

Valorile normale ale V_s , V_d , precum și ale unor indicatori la nivelul unor artere intracraniene au fost înregistrate de mai mulți autori la grupuri de subiecți tineri sănătoși. Variații ale valorilor de bază pot apare datorită unor factori anatomici cum ar fi unghiul vascular, diametrul vasului, teritoriul de perfuzie al vasului și de asemenea datorită unor factori fiziologici cum ar fi vârsta, sexul, hematocritul și alți factori care afectează debitul sanguin cerebral (DSC).

STENOZELE ARTERIALE

Una dintre cele mai utile caracteristici ale DTC este abilitatea de identificare neinvazivă a stenozelor arteriale intracraniene. Stenozele arterelor bazale intracraniene pot apare datorită unei varietăți de condiții patologice. Unele dintre aceste condiții includ ateroscleroza, tromboembolismul intraluminal, disecția arterială, vasospasmul datorat hemoragiei subarahnoidiene, boala moyamoya și vasculitele.^{1,11,12} Stenoza unei artere intracraniene produce o creștere marcată a vitezei DS, totuși, modificările precise ale vitezei ce apar într-o anumită arteră intracraniană stenozată pot fi influențate de o varietate de factori. Un factor important este gradul în care s-a produs reducerea fluxului, care poate fi influențat de lungimea stenozei ca și de circulația colaterală distală. Figura 3 ilustrează efectul unei leziuni stenotice asupra vitezei.

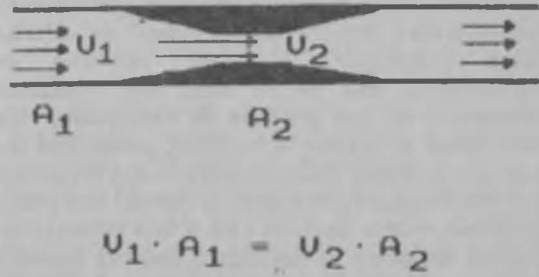


Figura 3. Accelerarea vitezei care trebuie să apară prin stenoză pentru menținerea constantă a debitului sanguin. În condiții de debit constant, produsul vitezei (V) și al ariei de secțiune transversală (A) în porțiunea de influx a vasului trebuie să fie egal cu produsul vitezei și al ariei de secțiune transversală din regiunea de stenoză

Dacă fluxul este menținut prin această leziune stenotică este nevoie ca viteza DS să crească proporțional cu scăderea ariei de secțiune transversală a vasului.

Deplasarea lichidelor omogene într-un sistem canalicular rigid poate fi evaluată prin formula Hagen-Poiseuille care stabilește că fluxul sau debitul volumetric (Q) este proporțional cu presiunea diferențială (P), cu raza vasului la puterea a patra (r^4) și invers proporțional cu lungimea (L) și vâscozitatea (η):

$$Q = \Delta P \times \frac{1}{\eta} \times \frac{r^4}{L} \times \frac{\pi}{8}$$

Legea lui Poiseuille poate fi aplicată strict curgerii laminare la fluide simple cum ar fi apa, în tuburi rigide de calibr uniform. În circulația sanguină aceste condiții nu se întâlnesc deoarece sângele este un lichid complex care datorită prezenței celulelor în suspensie și proprietăților sale fizico-chimice, în special a vâscozității, diferă în funcție de condițiile de curgere și mai ales de viteza de curgere, se comportă ca un lichid nonnewtonian, iar vasele sanguine nu sunt tuburi rigide, ci au capacitatea de a-și modifica diametrul datorită atât unor mecanisme intrinseci, cât și unor influențe extrinseci.^{13,14} O variantă a ecuației Hagen-Poiseuille pentru aprecierea rezistenței poate fi scrisă sub forma:

$$R = \frac{8}{\pi} \times \eta \times \frac{L}{r^4}$$

Rezistența (R) în termenii acestei formule este direct proporțională cu lungimea sistemului (L), vâscozitatea lichidului (η) și invers proporțională cu raza la puterea a patra (r^4).

Pentru o stenoză dată, rezistența va fi influențată de lungimea stenozei ca și de gradul de îngustare. Acest concept este bine de luat în considerare când la examinarea angiogramelor se demonstrează stenoze intracraniene de diferite cauze patologice. Stenozele produse de ateroscleroză tind să fie mult mai localizate comparativ cu cele produse de vasospasm, care sunt destul de extinse în lungime, producând un grad de rezistență mult mai mare. Când rezistența la debit atinge un nivel critic și debitul este redus progresiv, viteza crescută care a fost produsă de stenoză va începe să descrească datorită limitării severe a debitului. Acest efect este ilustrat în figura 4, care este de fapt o diagramă furnizată de Spencer și Reid asupra efectului stenozelor în artera carotidă. În timpul majorității aplicațiilor clinice, creșterea în viteza DS va fi corelată cu gradul de stenoză a arterei intracraniene.¹⁶ Totuși, este important să fim preveniți de efectul reducerilor

severe ale DS asupra vitezei la grade extreme de stenozare.

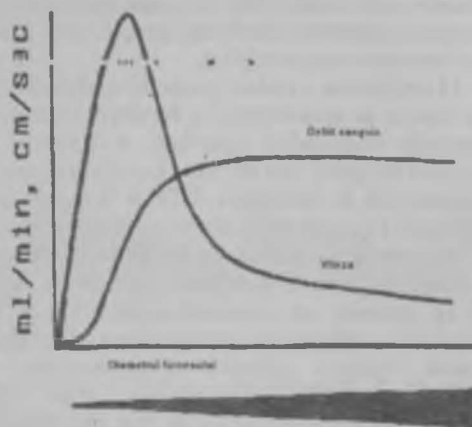


Figura 4. Efectul reducerii progresive în diametrul lumenului asupra vitezei și a DS. Odată cu scăderea în diametrul lumenului se constată o creștere în viteză până când punctul critic de reducere a DS apare, urmat de o reducere progresivă a vitezei odată cu apropierea DS de valoarea zero

DEBITUL SANGUIN CEREBRAL (DSC)

Măsurarea DSC a fost problematică datorită unor numeroase motive, incluzând complexitatea arterelor cu distribuție cerebrală, ca și datorită dificultății accesului la nivel cerebral prin diferite tehnici. Pentru evaluarea DSC s-au încercat tehnici care măsoară debitul tisular sau tehnici alternative care evaluează influxul arterial sau efluxul venos. Atunci când se folosește o tehnică care măsoară influxul arterial printr-un singur vas pentru a reflecta în termeni mult mai generali schimbările DSC se presupune că teritoriul de perfuzie rămâne constant sub influența unor diferite interferențe externe. Tehnicile de măsurare a DS tisular au anumite avantaje cum ar fi posibilitatea de a măsura DSC per unitate de țesut cerebral și de a furniza informații asupra perfuziei regionale. Influxul arterial a fost mult mai bine evaluat folosind fluxmetre electromagnetice și are avantajul furnizării continue de informații.^{6,15} Avantajele metodei DTC sunt că aceasta este neinvazivă; totuși, în prezent poate furniza informații asupra modificărilor relative ale DS prin canalele de influx doar când diametrul arterial la locul de înregistrare nu prezintă modificări semnificative.

Relația între DS și viteza DS prin sistemul arterial de influx a fost comparată prin măsurarea simultană a doi parametri. Lindegaard și colab., folosind un fluxmetru electromagnetic, au măsurat

simultan viteza DS în ACI extracranială și ACM găsim prin regresie analitică o foarte strânsă corelație ($r = 0,94$) între cele două măsurători în timpul modificărilor fluxului datorate variației presiunii sanguine. Corelațiile între DS și viteză ca răspuns la un număr limitat de medicamente au fost de asemenea testate. Nitroglicerina pare să producă o vasodilatație foarte puternică a vaselor, făcând astfel viteza un indice nesemnificativ al DS ca răspuns la acest medicament.¹⁶ Experimentele pe animale (câini) au indicat că viteza și DSC se modifică asemănător relativ la administrarea agentului anestezic sufentanil. Studiile pe animale au indicat de asemenea că viteza în vasele bazale și DSC sunt influențate similar de creșterea presiunii intracraniene (PIC). Studiile la om indică faptul că vasopresina nu produce modificări semnificative ale diametrului ACM.^{6,17} Au fost necesare studii ulterioare pentru a compara răspunsul vitezei DSC la alte medicamente. Dacă aceste corelații au fost stabilite, TCD poate reprezenta o metodă neinvazivă pentru studierea răspunsului DSC la aceste medicamente.

MONITORIZAREA MODIFICĂRILOR RELATIVE ALE DSC

Pentru a realiza o monitorizare continuă a hemodinamicii cerebrale cu ajutorul DTC poate fi fixată o sondă ultrasonică cu ajutorul unui sistem de susținere ajustabil. Este obținut apoi un semnal din artera intracraniană dorită, de obicei ACM, și înregistrarea unui traseu continuu. Pentru a păstra informațiile spectrale care pot fi folositoare în detectarea embolilor, poate fi asamblat, de exemplu, un video recorder cu bandă magnetică sau un sistem computerizat digital. Dacă scopul monitorizării este de a reflecta schimbările relative ale DSC, atunci semnalul analog al liniei spectrale poate fi înregistrat. Acesta poate fi apoi înregistrat pe hârtie gradată sau convertit în informații digitale și înregistrat cu ajutorul unui computer.¹²

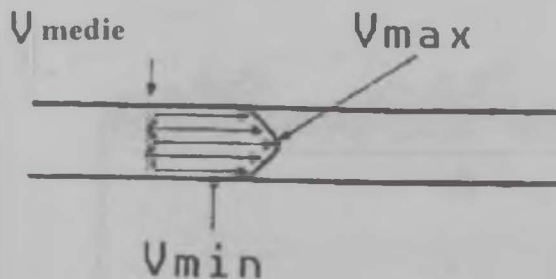


Figura 5. Figura ilustrează vitezele relative în diferite puncte din arteră în condițiile unui flux laminar. Vm sau viteza de secțiune transversală se referă la media vitezelor tuturor celulelor sanguine în acel eșantion, transecțională prin arteră

Este folositoare examinarea derivației semnalului monitorizat (Figura 5). În condițiile unui flux laminar care normal apare în ACM în absența turbulenței sau a ramificațiilor arteriale excesive, profilul fluxului în arteră este de formă parabolică. Viteza maximă a fluxului (V_{max}) apare în centrul arterei și este reflectată sub forma liniei maxime pe traseul spectral. Viteza minimă a fluxului (V_{min}) apare lângă peretele arterial. Viteza medie a secțiunii transversale (V_{medie}) reflectă media tuturor vitezelor dintr-un anumit volum eșantion din suprafața transversală de secțiune a unei artere. Aceasta trebuie diferențiată de ceea ce este în mod normal înțeles prin viteză medie, care este media în timp de-a lungul unui ciclu cardiac pe traseul spectral sau V_{max} . Această medie în timp este cea care este normal calculată de cele mai multe instrumente Doppler și este reprezentată de valorile la care s-au referit majoritatea examinatorilor. Viteza maximă (V_{max}) sau linia spectrală poate fi apoi considerată ca un semnal analog și folosită pentru reflectarea schimbărilor relative ale vitezei DS.

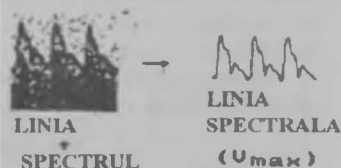


Figura 6. Derivația liniei spectrale a semnalului V_{max} . Acest semnal de ieșire poate fi înregistrat continuu în diferite scopuri de monitorizare și este folosit ca un indicator al DSC

Experimentele au confirmat că această valoare poate fi folosită pentru a reflecta schimbările relative în DS în timpul scăderilor rapide ale presiunii de perfuzie cerebrală (PPC), la fel ca și în timpul variațiilor spontane de durată ale presiunii sanguine și schimbărilor concentrației CO_2 . Această valoare a fost folosită și ca un indicator al schimbărilor relative în DS prin ACM, prin monitorizări în timpul endarterectomiei, bypass-ului cardiac, intervențiilor de clampare vasculară, a testelor de reactivitate la CO_2 , în creșterea PIC, autoreglare, modificări în DS, la fel ca și modificări spontane ale DSC. Cercetări suplimentare au în vedere determinarea efectului posibil al schimbărilor diametrului ACM asupra valorilor DS folosind acest indicator.^{6,18}

MONITORIZAREA EMBOLIILOR CEREBRALE

Embolia cerebrală este una dintre cauzele majore de ACVI.¹⁹ Detectarea embolilor în arterele intracraniene reprezintă o nouă și

interesantă utilitate a DTC. Recent s-a demonstrat valoarea DTC de a detecta microemboli dintr-o varietate de surse. În contrast cu monitorizarea modificărilor relative ale DSC, unde este folosit semnalul liniei spectrale, monitorizarea embolilor cere ca întreaga informație spectrală să fie înregistrată. Detectarea microembolilor folosind ultrasonografia DTC a fost realizată pentru prima dată de către Spencer și colab.¹² S-a observat că după decompresia din condițiile hiperbarice, microembolii pot fi detectați în vasele sanguine mari la om și la animalele de experiență. Embolia gazoasă a fost de asemenea detectată în vasele mari la oameni în timpul bypass-ului cardio-pulmonar și la pacienți neurochirurgicali în poziție șezândă.

Când DTC a fost folosit la monitorizarea pacienților care au suferit endarterectomie carotidiană și bypass cardio-pulmonar, au fost detectați emboli gazoși și alte elemente formatoare în arterele intracraniene.¹⁹ Ulterior acestor observații inițiale, microembolii formați au fost observați la pacienți cu ulceratii pe bifurcația carotidiană, distal de alte leziuni intraarteriale, la pacienții cu valve aortice și la cei cu fibrilație atrială.

Un experiment pe animale a fost dezvoltat de către Russell și colab.,⁶ care au demonstrat că

microemboli compuși din sânge coagulat, trombocite, material uman ateromatos, grăsimi și aer, pot fi detectați intraarterial folosind DTC. Detectarea particulelor embolice în sânge este bazată pe faptul că mărirea și impedanța acustică a particulelor este diferită de sângele din vecinătate. Când o particulă embolică trece prin zona de înregistrare, un „blip” caracteristic sau un „ciripit” este auzit prin difuzor. Traseul spectral arată un semnal caracteristic, scurtat, de intensitate înaltă, care este datorat creșterii puterii cauzată de particulă. Spencer și colab.¹² au subliniat că embolii sunt în mod caracteristic semnale scurte tranzitorii, de obicei cu durată mai scurtă de 0,1 sec., unidirecționale, cu intensitate de 3-60 dB peste spectrul de fond. Ei apar la întâmplare în timpul ciclului cardiac și de obicei își modifică viteza când trec prin volumul eșantion. Acestea pot fi diferențiate de artefactele „zgomotoase” care sunt simultane cu mișcările transductorului, mai puternice în rândul frecvențelor scăzute, sunt bidirecționale și au o calitate zgomotoasă a sunetului în contrast cu „ciripitul” scurt și tare auzit la un embol. Figura 7 ilustrează un artefact tipic și un microembol intraarterial tipic.

În prezent sunt necesare îmbunătățiri în tehnologie pentru a fi posibil să se numere elec-

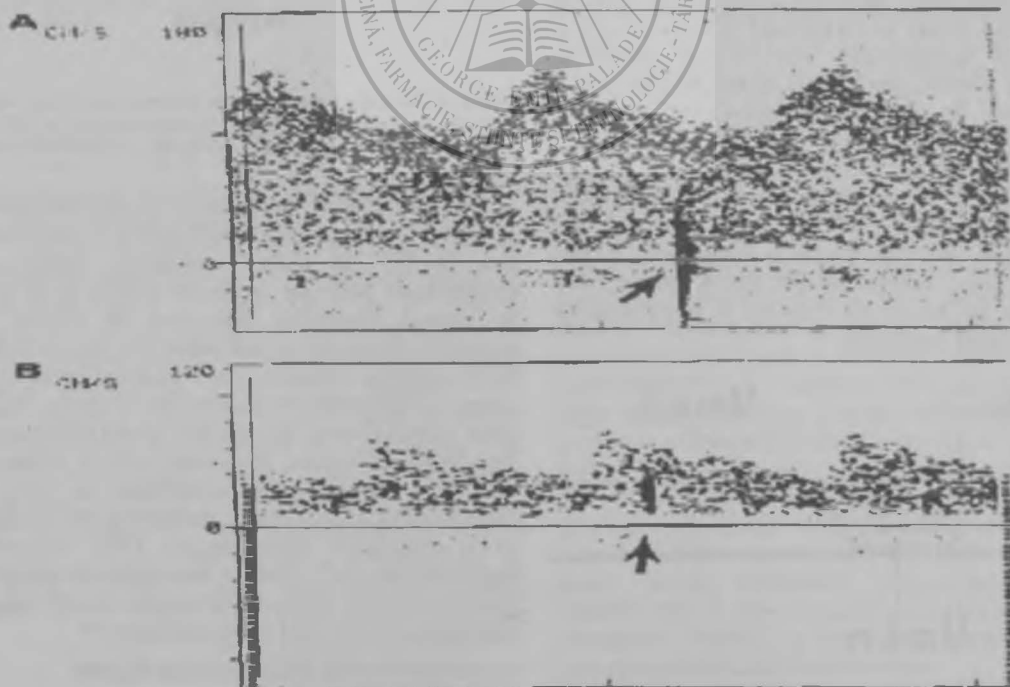


Figura 7. (A) Ilustrarea unui artefact tipic datorat mișcării transductorului, suprapus pe desenul spectral. Semnalul de intensitate ridicată apare în ambele părți ale liniei de bază și este cel mai puternic în apropierea acestuia și apoi se șterge treptat în zona frecvenței crescute. (B) Ilustrarea unui microembol intraarterial arătând un semnal scurt unidirecțional de intensitate ridicată, suprapus peste desenul spectral

tronic embolii și de asemenea să se determine mărimea și caracteristicile lor. Datele clinice adunate până acum despre embolii cerebrali par să indice că majoritatea microembolilor sunt asimptomatici, dar detectarea lor poate conduce la determinarea originii acestora, care poate avea implicații în tratamentul pacienților cu ACVI.

AUTOREGLAREA DEBITULUI SANGUIN CEREBRAL

DSC se menține relativ constant prin mecanisme de autoreglare în centrul cărora se găsesc modificările rezistenței arterelor cerebrale. Rezistența vasculară cerebrală presupune existența unor mecanisme miogene care pun în joc vasoconstricția sau vasodilatația, după cum PPC este crescută sau scăzută. Evaluarea autoreglării cerebrale la oameni a fost în primul rând realizată măsurând gradul de modificare a DSC în raport cu modificarea presiunii arteriale.²⁰ Pentru măsurarea modificărilor DSC s-au folosit mai multe metode cum ar fi cea cu xenon, Doppler laser și difuzia

termică. DTC este acum folosit ca o alternativă la aceste măsurători tehnice.^{1,15} Posibilitatea unor măsurători continue oferă capacitatea de a evalua componenta dinamică a autoreglării la fel ca și componenta statică. Aaslid și colab.¹² au raportat rezultatele autoreglării dinamice testând voluntari normali și folosind metoda DTC. Această metodă examinează modificarea vitezei în ACM ca un indice al modificării relative a DSC în raport cu o scădere tranzitorie a PPC. Figura 8 arată un răspuns de autoreglare intact la o scădere tranzitorie a PPC indusă de o deflație a manșetelor fixate la nivelul membrilor inferioare bilateral și care au fost umflate la presiune suprasistolice timp de două minute.

Eficacitatea acestui răspuns dinamic a fost clar influențată de concentrația PaCO_2 la voluntari normali, studiu efectuat de Aaslid și colaboratorii (Figura 9). Hiperventilația a făcut ca răspunsul dinamic de autoreglare să apară mult mai rapid, cu o tentă oscilantă, pe când inhalarea CO_2 a cauzat un răspuns dinamic de autoreglare întârziat.

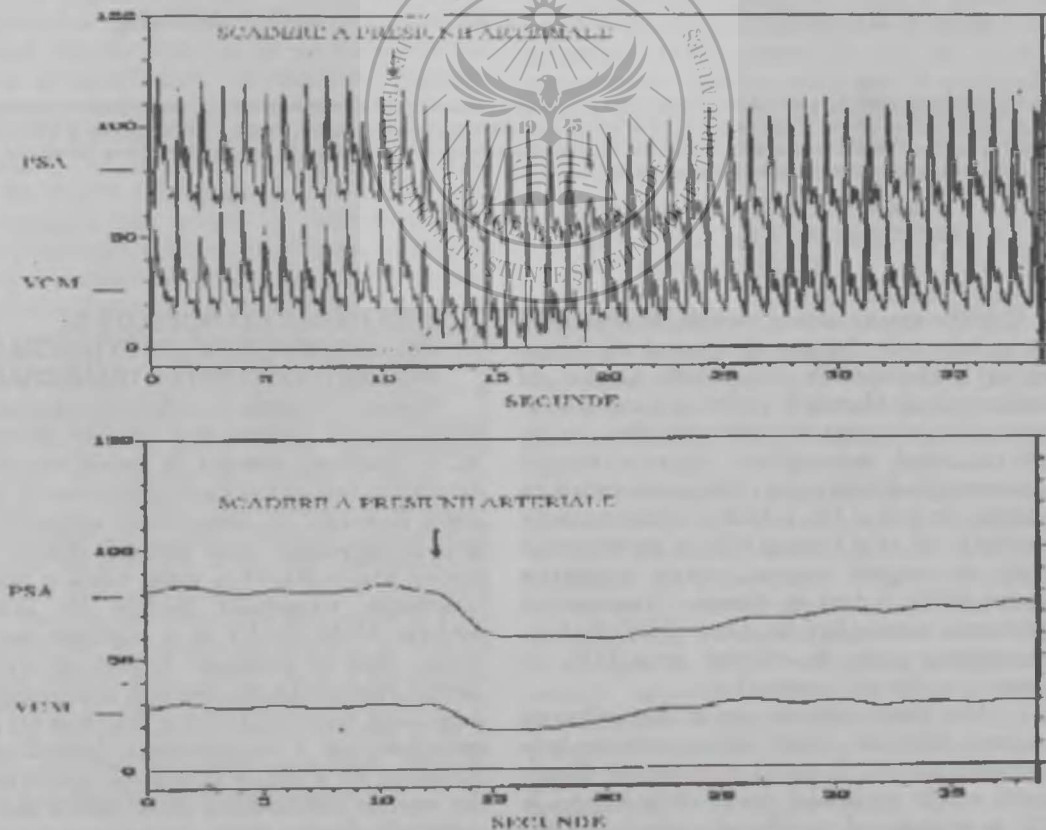


Figura 8 (A): Traseu nefiltrat al profilului unei presiuni sangvine arteriale (PSA) și linia spectrală a vitezei cerebrale medii (VCM) în raport cu o scădere tranzitorie a presiunii sângelui indusă de o rapidă deflație a manșoanelor membrului inferior. (B): Același traseu, dar filtrat la 0,3 Hz ilustrează mai clar răspunsul de autoreglare așa cum este evidențiat de o reîntoarcere la linia de bază a vitezei în ACM bine realizată, înainte ca presiunea sângelui să se reîntoarcă la linia de bază.

TRANSCRANIAL DOPPLER

133

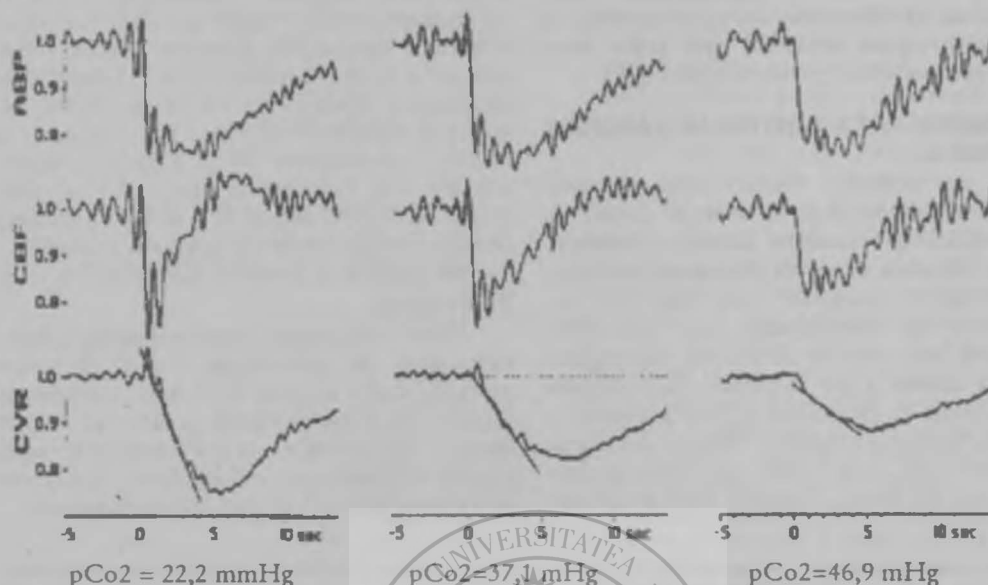


Figura 9. Ilustrarea efectului schimbării concentrației CO_2 asupra răspunsului dinamic autoreglator, evidențiată printr-o „cădere” rapidă a presiunii sangvine. Căderea presiunii arteriale este ilustrată la vârful figurii, viteza în ACM ce indică DSC relativ se găsește la mijlocul figurii iar jos este prezentată rezistența cerebrovasculară calculată, indicând mărimea rezistenței care ar trebui să se modifice pentru a cauza ajustarea DSC

Criticile asupra acestei metode de evaluare a autoreglării au fost stârnite de ideea că alți factori cum ar fi modificările diametrului vaselor de conductanță sau efectele benefice ale patului cerebrovascular pot cauza schimbări de viteză ce nu sunt rezultatul autoreglării.¹ Recenta dovadă experimentală obținută prin compararea vitezei cu un indice derivat al DS, folosind ultrasonografia Doppler la fel ca și comparările cu înregistrările vitezei de curgere venoasă, susțin validitatea metodei DTC. A fost de asemenea demonstrată diminuarea autoreglării în cazul TCC închise. Autoreglarea poate fi evaluată prin DTC la oameni și în alte stări patologice.

Una dintre reacțiile care au fost măsurate la oameni folosind această tehnică este cuplarea metabolică a DSC.^{1,2} Aaslid și colab. au descris această reacție măsurând modificările vitezei în ACP, ca un indice al modificărilor relative a DSC în relație cu activarea metabolică a cortexului vizual prin stimulare vizuală. Deși acest răspuns nu e denumit autoreglare, dinamica reacției e similară cu cea a autoreglării.

EVALUAREA STENOZELOR ȘI OCLUZIILOR ARTERELOR EXTRACRANIENE PRIN METODA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Stenoza și ocluzia arterelor extracraniene care vascularizează creierul sunt asociate frecvent cu ACVI. Etiologia acestora, în această situație, este datorată în mare parte unui embol arterial dintr-o arteră stenozată sau unei ocluzii arteriale cu sau fără acompanierea unei embolii distale.⁴ AIT preced adesea ACVI și astfel oferă o șansă de intervenție terapeutică înainte de instalarea acestuia. Multe ACVI au o etiologie embolică; totuși, când se evaluează la pacienți atacul ischemic regresiv (AIR), poate fi uneori dificil de determinat dacă riscul cel mai mare este din partea embolului sau a compromiterii hemodinamicii. Abilitatea de a obține informații hemodinamice din arterele intracraniene poate indica dacă căile colaterale adecvate există, pentru a asigura o PPC suficientă la nivelul creierului. Reducerea vitezei medii, a pulsilității sau a reactivității la CO_2 în ACM, poate indica o reducere a rezervei hemodinamice.^{1,21}

Anumiți pacienți cu aceste constatări prezintă riscul de a suferi un infarct cerebral în baza unui DSC scăzut și ca atare pot beneficia de terapie medicală sau chirurgicală, direcționată spre îmbunătățirea PPC. A fost de asemenea evidențiat experimental faptul că un embol cerebral poate cauza AVC major în situația unei reduceri a PPC.⁶ Tehnica DTC poate furniza informații clinice utile în acest caz; totuși, în vederea determinării utilității clinice adevărate a informației hemodinamice sunt necesare mai multe date despre antecedentele fiziologice ale bolnavilor cu PPC scăzută.

STENOZELE ARTERELOR INTRACRANIENE

Metoda DTC reprezintă o extindere a ultrasonografiei în studiul circulației cerebrale intracraniene. DTC prezintă un înalt grad de acuratețe, confirmat prin angiografie, în evaluarea leziunilor arteriale intracraniene.⁶ DTC detectează stenozele arteriale mai mari de 60% cu o sensibilitate raportată la 91%. DTC este util și ca metodă complementară, față de angiografie, când gradul de stenoză este mic, aceasta cauzând o creștere locală a vitezei de curgere a sângelui. În acest caz metoda poate să fie un indicator mai sensibil al modificărilor în diametrul vascular chiar decât și angiografia.

A fost dovedită valoarea DTC în evaluarea pacienților cu atac cerebrovascular ischemic acut (ACVI).^{4,22} Etiologia exactă a ACVI acut nonhemoragic este variată și include ocluzia arterei proximale, ocluzia arterei intracraniene cu trombi sau emboli și infarctul lacunar. Procesul este adesea dinamic, cu embolizare inițială în ACM și reperfuzie ulterioară prin dizolvarea și migrarea distală a embolului. DTC este util pentru a ne documenta asupra acestui proces și poate oferi informații de prognoză la pacienții cu ACVI acut, indicând gradul și rapiditatea reperfuziei în cazurile de ocluzie a ACM. La pacienții cu ocluzie carotidiană, informațiile hemodinamice pot indica riscurile ulterioare și prognoza nefavorabilă. Una din incertitudinile care există folosind această metodă de evaluare a ACVI acut este de a determina dacă eșecul în a găsi un semnal din ACM este un indicator al ocluziei sau este datorat unei calități slabe a semnalului. Constatările în legătură cu absența unui semnal în ACM au fost corelate cu ocluzia acesteia, la fel ca vitezele crescute prin vasele colaterale, indicând dovezi pozitive pentru această entitate.¹

EVALUAREA VASOSPASMULUI CEREBRAL PRIN METODA DOPPLER TRANSCRANIALĂ

Vasospasmul consecutiv hemoragiei cerebrale subarahnoidiene (HSA) prin ruptura intracraniană

de aneurisme este o cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții care inițial au supraviețuit rupturii aneurismului. DTC oferă posibilitatea de a constata momentul instalării, a regresiei vasospasmului prin detectarea creșterii vitezei DS care apare în această condiție și oferă posibilitatea monitorizării în mod neinvaziv a evoluției acesteia în timp.²³ Aproximativ jumătate din pacienții care au dezvoltat vasospasm semnificativ vor deveni simptomatici cu manifestări neurologice de focar. Cele mai multe deficite motorii la pacienții cu HSA se datorează vasospasmului. A fost observat că o rapidă progresie a vasospasmului poate indica o tendință de a dezvolta un deficit neurologic complet (IC). DTC are un înalt grad de sensibilitate și specificitate pentru spasmul ACM care este cel mai adesea implicat, dar este mai puțin sensibil și specific pentru spasmul altor vase datorită schimbărilor vitezei DS care pot apare din cauza rolului lor de canale colaterale, cât și a localizării lor ceva mai dificile.²⁴ Este de asemenea insensibil în determinarea spasmului vaselor distale care poate să apară în anumite cazuri. În ciuda acestor dificultăți DTC poate fi util în conduita tratamentului pentru vasospasm la pacienții cu HSA și poate să aibă un rol important pentru viitor în determinarea efectului agenților farmacologici indicați pentru reducerea spasmului vascular.^{23,25}

EVALUAREA HEMODINAMICII CEREBRALE ÎN TRAUMATISME CRANIOCEREBRALE

Evaluarea circulației intracraniene consecutiv unor traumatisme craniocerebrale (TCC) este subiectul multor investigații. S-a dovedit că o varietate de disfuncții în DSC pot duce la leziuni secundare după TCC. Tabelul I ilustrează câteva din modificările hemodinamice care pot apare după TCC, care pot fi detectate cu ajutorul DTC. Creșterea vitezei DS a fost înregistrată frecvent la pacienți cu TCC.²⁵ Cauzele cele mai comune ale acestui fenomen sunt creșterea DSC sau hiperemia și vasospasmul. Pentru diferențierea acestor două condiții când sunt detectate creșteri ale vitezei DS, s-a sugerat ca valorile vitezei DS să se înregistreze și pe porțiunea extracraniană a arterei carotidei interne (ACI) în timpul examinărilor. Poate fi stabilită o relație între viteza DS pe ACM și viteza DS pe ACI exprimată ca V_{mca} / V_{aci} pentru corectarea efectelor DSC asupra vitezei. Un raport $V_{mca} / V_{aci} > 3$ indică vase îngustate, pe când creșterea vitezei cu un raport mai mic decât 3 poate indica hiperemie. Creșterea PIC poate apare în mod frecvent consecutiv TCC și poate cauza leziuni secundare creierului.

Tabelul I. Modificări asociate traumatismului cranio-cerebral

Spectrul condițiilor înregistrate traumatisme craniene	Corelarea cu DTC
Vasospasm	↗ viteza, Vmca/Vaci > 3
Hiperemie	↗ viteza, Vmca/Vaci < 3
Disecție/ocluzie arterială extracraniană	Semnale intermitente de frecvență înaltă
Emboli	Reduceri marcate sau absența vitezei în trunchiul arterial
Ocluzie arterială intracraniană	↗↗ viteza în artera carotidă ipsilateral de fistulă
Fistulă cavernoasă carotidiană	↗↗ viteza în sifonul carotidian, cu turbulență marcată
	↗ viteza în venele oftalmice
	↗ Pulsatilitatea
	Viteza diastolică scade
Rezistență vasculară distală crescută	↗ Pulsatilitatea; viteză diastolică absentă sau inversată; vârfuri sistolice mici; semnale absente
Vasoconstricție datorată hiperventilației sau metabolismului cerebral scăzut	
Valori crescute ale presiunii intracraniene	
Oprirea circulației cerebrale	

Prin modificările caracteristice înregistrate cu DTC au fost demonstrate creșterea PIC, inclusiv creșteri ale pulsatilității, scăderea progresivă a VD și scăderea VM.¹² Aceste schimbări pot indica efectele compresiei extrinseci pe circulația cerebrală care crește rezistența cerebrovasculară. La o PIC extrem de ridicată, care produce tamponadă cerebrală, modificările DTC caracteristice pot fi observate și acesta poate fi extrem de sensibil și specific în determinarea opririi circulației cerebrale.^{1,25}

Folosind DTC la pacienții cu traumatisme cerebrale se poate realiza detectarea anomaliilor în autoreglarea cerebrală. Monitorizarea continuă a dezvoltării de asemenea fluctuații spontane în DSC relativ asociate cu unde B ale presiunii intracraniene. Dezvoltarea suplimentară a acestei tehnologii, ce va include simultan două canale Doppler, pare a fi promițătoare pentru studiul pacienților cu traumatisme craniene, permițând investigații detaliate.

EVALUAREA PARAMETRIILOR HEMODINAMICI ÎN MALFORMAȚIILE ARTERIO-VENOASE CEREBRALE

Malformațiile arterio-venoase cerebrale (MAV) reprezintă anomalii de dezvoltare care sunt compuse din directă conexiune între circulația arterială și cea venoasă. Aceste leziuni pot fi reprezentate clinic prin: cefalee, crize convulsive, sângerări și variate semne de focar. Hemodinamic, arterele hrânitoare ale MAV prezintă presiune intravasculară scăzută, viteză de circulație crescută, rezistență periferică scăzută și o foarte slabă reactivitate vasomotorie. DTC oferă

posibilitatea de a evalua hemodinamica cerebrală în MAV, care prin modificarea unor parametri permite depistarea acestora în mod neinvaziv. Examinarea DTC la pacienții cu MAV a scos în evidență modificări importante ale vitezelor DS și ale indicelui de pulsatilitate (IP). IP a fost permanent mai mic la tipul venos de MAV. Aceste rezultate indică utilitatea DTC în diagnosticarea neinvazivă a MAV cerebrale. Descreșterea imediată a vitezei și creșterea în pulsatilitate au fost demonstrate ca fiind consecutive unor embolizări sau excizii chirurgicale.^{1,26,27} O normalizare mai gradată a parametrilor hemodinamici a fost demonstrată după radioterapie.

MONITORIZAREA HEMODINAMICII CEREBRALE ÎN ENDARTERECTOMIA CAROTIDIANĂ

Monitorizarea circulației cerebrale în timpul endarterectomiei carotidiene (EC) constituie una din aplicațiile metodei DTC.²⁸ Complicațiile potențiale în timpul și după EC cum ar fi: hipoperfuzia în timpul clampării, embolizarea distală după recirculare, hiperperfuzia postoperatorie și în anumite cazuri de tromboză carotidiană pot fi detectate de asemenea utilizând DTC.¹⁸ În această situație metoda DTC poate oferi informații în plus și completează alte metode de evidențiere a PPC adecvate în timpul clampării. Unul dintre obiectivele investigației a fost de a încerca dacă determinarea gradului descreșterii vitezei în ACM, înregistrată în timpul clampării arterei carotide, poate fi utilizată în depistarea unei nevoi de șunt intraluminal. Majoritatea pacienților vor menține perfuzia adecvată în

de evidențiere a PPC adecvate în timpul clampării. Unul dintre obiectivele investigării a fost de a încerca dacă determinarea gradului descreșterii vitezei în ACM, înregistrată în timpul clampării arterei carotide, poate fi utilizată în depistarea unei nevoi de șunt intraluminal. Majoritatea pacienților vor menține perfuzia adecvată în timpul clampării transversale, dovedind că timpul de clampare nu este prelungit în mod neobișnuit. Limita exactă cea mai joasă acceptată pentru viteză în ACM, pentru o perfuzie adecvată, nu este cunoscută. Aceasta se datorează mai multor factori. Unul dintre aceștia este că mecanismele compensatorii, cum ar fi capacitatea colaterală leptomeningeală, autoreglarea și presiunea sanguină, la fel și timpul de clampare, pot fi variabile. Studiile comparând DSC cu viteza de DS în ACM indică faptul că monitorizarea vitezei în această arteră poate reflecta cu o acuratețe mai mare perfuzia în structurile profunde ale creierului, mai degrabă decât perfuzia corticală.¹

În anumite cazuri, DS poate fi foarte scăzut prin trunchiul ACM și perfuzia corticală poate fi adecvată datorită suprafeței colateralelor și autoreglării. Limitările acestei metode includ incapacitatea de a localiza în puține dar semnificative cazuri ACM a pacientului și probleme în menținerea poziției sondei în ciuda acestor limitări, monitorizarea vitezei în ACM în timpul și după endarterectomie a fost de valoare pentru chirurgii care au utilizat procedura.

BIBLIOGRAFIE

1. AASLID R, NEWELL DW - *Transcranial Doppler*, Raven Press, New York 1992
2. AASLID R - *Transcranial Doppler sonography*, Springer-Verlag, Wien, New York 1996
3. FRANCESCHI C - *L'investigation vasculaire par Ultrasonographie Doppler*, Masson, Paris 1977
4. HARTL WH, FURST H - *Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease: Comparative analysis of different hemodynamic variables*. Stroke 1995; 26:2293-2297
5. BADEA R, VĂLEANU A, MIRCEA P, DUDEA S - *Bazele ecografiei clinice*, Ed Medicală București, 1995; 9-24
6. NEWELL DW, AASLID R - *Transcranial Doppler: Clinical and experimental uses*. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1992; 4:122-143
7. ARNOLDS BJ, KUNZ D, VON REUTERN GM - *Spatial resolution of transcranial pulsed Doppler technique in vitro evolution of the sensitivity distribution of the sample volume*. Ultrasound Med Biol, 1989; 15:729-35
8. BRAY JM, SAUMET JL, LEFTHERIOTIS G - *Le Doppler pulse transcranien et pratique quotidienne*. Concours Med, 1992;1759-1766
9. BERNARD J, GHEHARD M - *Transcranial Doppler sonography examination technique and normal reference values*. Ultrasound Med Biol, 1986; 12:115-126
10. NJEMANZE PC, BECH OJ, GOMES CR - *Fourier analysis of the cerebro vascular system*. Stroke 1991; 22:721-726
11. CRAIG DR, NEGRO K, WATRIDGE C et al - *Intracranial internal carotid artery stenosis*. Stroke 1982; 13:825-826
12. SPENCER NP, NEGRO K, WATRIDGE C et al - *Intracranial internal carotid artery stenosis*. Stroke 1982; 13:825-826
13. PAPADOPOULOS S - *Tulburările de hemodinamică*, Ed Medicală București, 1971:17-30
14. VASILESCU V, NAGY I - *Ultrasonetele în medicină și biologie*, Ed Medicală București, 1984:22-24
15. AASLID R, LIDEGARD KF, SORTEBERG W, NORNES H - *Cerebral Autoregulation dynamics in humans*. Stroke 1989; 20:45-52
16. DAHL A, RUSSELL D, NYBERG-HANSEN R et al - *Effect of nuroglycerin on cerebral circulation measured by transcranial and SPECT*. Stroke 1989; 20:1733-1736
17. BISHOP CC, POWELL S, RUTTH D - *Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study*. Stroke 1986; 17:913-915
18. POWERS AD, SMITH RR - *Hyperfusion syndrome after carotid endarterectomy: a transcranial Doppler Evaluation*. Neurosurgery, 1990; 26:56-60
19. SPENCER NP, THOMAS GL, NICHOLLS SC et al - *Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography*. Stroke 1990; 21:415-423
20. AASLID R, NEWELL DW, STOOSS R et al - *Simultaneous arterial and venous transcranial Doppler assessment of cerebral autoregulation dynamics*. Stroke 1991; 22:1148-1154
21. KELLY RE, NAMON RA, JUANG SH - *Transcranial Doppler ultrasonography of the middle cerebral artery in the hemodynamic assessment of internal carotid artery stenosis*. Arch Neurol, 1990; 47:960-964
22. HALSEY JH - *Prognosis of acute hemiplegia estimated by transcranial Doppler sonography*. Stroke 1988; 19:648-649
23. LENNIHAN L, PETTY GW, FINK ME - *Transcranial Doppler detection of anterior cerebral vasospasm*. J Neurol; Neurosurg Psih, 1993; 56:906-909
24. AASLID R, HUBER P, HORNES H - *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound*. J Neurosurg, 1984; 60:37-41
25. MEYER JS - *Regulation of cerebral hemodynamics in health and disease*. Eur Neurol, 1983; 22:47-26
26. LINDEGAARD KF, GROLIMUND P, AASLID R - *Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound*. J Neurosurg 1986; 65:335-44
27. MAST H, MOHR JP, THOMPSON JL et al - *Transcranial Doppler ultrasonography in cerebral arteriovenous malformations. Diagnostic sensitivity and association of flow velocity with spontaneous hemorrhage and focal neurological deficit*. Stroke 1995; 26:1024-1027
28. BASS A, KRUPSKY WC, SCHNEIDER PA et al - *Intraoperative transcranial Doppler: limitations of the method*. J Vasc Surg 1989; 10:549-553

Conceptii actuale asupra hiperreactivității bronșice

Moldovan Dumitru, Vass János - Róbert

Scopul acestui articol este de a sintetiza datele recente din literatura medicală de limbă engleză cu privire la reactivitatea bronșică. Reactivitatea bronșică nu se corelează direct proporțional cu gradul de severitate al nici unei boli pulmonare. Cauzele hiperreactivității bronșice nu sunt clarificate, dar există și alți factori în afara inflamației, deoarece hiperreactivitatea poate să apară fără evidența microscopică a acesteia. Hiperreactivitatea nu pare să fie atât de sensibilă sau specifică în diagnosticul astmului cum s-a crezut până nu demult. Este prezentă în multe circumstanțe, ca de exemplu poluarea atmosferică, dar sunt necesare studii viitoare pentru a elucida aceste legături.

Cuvinte cheie: reactivitate bronșică, inflamație, astm, poluare atmosferică

The purpose of this article is to review bronchial reactivity. Recent studies on human subjects in the English language medical literature provided the latest data in the field. Bronchial reactivity isn't directly related to the degree of severity of any pulmonary disease. It is not clear what causes hyperreactivity of the airways, but there must be other factors besides inflammation as bronchial hyperreactivity can occur without microscopic evidence of inflammation. Hyperresponsiveness does not appear to be as sensitive or specific for the diagnosis of asthma as previously thought. It can be found in many circumstances such as air pollution but further studies are needed to elucidate this relationship.

Key words: bronchial reactivity, inflammation, asthma, air pollution

Căile respiratorii sunt considerate deseori tuburi rigide deoarece o mare parte a arborelui traheobronșic cuprinde în structurile sale unele cartilaginoase care previn colapsul acestuia în decursul variațiilor de presiune. De fapt, ele sunt structuri dinamice care la nevoie își pot modifica semnificativ calibrul.

Ca răspuns la stimuli interni și externi musculatura netedă bronșică, împreună cu plexurile vasculare lumenale și ale peretelui exterior, este capabilă să-și modifice rapid diametrul.¹ Capacitatea căilor aeriene de a se îngusta și dilata la diverși stimuli a fost denumită 'reactivitate bronșică', iar răspunsul excesiv 'hiperreactivitate bronșică' (HRB).

Articolul de față intenționează să prezinte date recente cu privire la acest fenomen, incluzând metode de determinare, fiziopatologia și rolul hiperreactivității bronșice în inițierea și întreținerea afecțiunilor bronșice, efectul poluării industriale și de mediu asupra reactivității bronșice.

MĂSURAREA HIPERREACTIVITĂȚII BRONȘICE

Tradițional, măsurarea HRB a fost utilizată pentru identificarea indivizilor cu astm sau a celor cu risc crescut pentru afecțiuni bronhoobstructive. Mai recent, determinarea HRB este folosită și în aprecierea implicării stimulilor industriali sau de mediu în declanșarea simptomelor respiratorii.

Pentru determinarea HRB sunt folosite diferite teste de provocare bronșică. Stimulii de provocare bronșică sunt redați în tabelul I. Pentru fiecare există protocoale standardizate.² Trebuie subliniat că nici unul dintre aceste teste nu detectează toți pacienții cu risc. Fiecare aduce informații inerent diferite și de aceea interpretarea lor nu este identică.

Dintre acestea, cele mai bine validate sunt testele la histamină și metacolină. Între ele există o concordanță strânsă.³ Sunt ușor de efectuat, nu necesită echipament special și au puține contraindicații.

A treia metodă de provocare bronșică în ordinea frecvenței utilizării este testul de efort. Nu este aplicabil handicapatilor motori, bolnavilor cardiaci și bătrânilor. Acest dezavantaj a fost înlăturat prin introducerea testului de hiperventilație izocapnică cu aer rece sau uscat. Se

Tabelul 1. Testele de provocare bronșică

Curente	Experimentale
Histamină	AMP
Metacolină	Leucotriene
Apă distilată	Factor de agregare plachetar
Soluții hipertone	Bradikinină
Alergeni	Bioxid de sulf
Efort	Tahikinină
Hiperventilare cu aer rece sau uscat	
Sensibilizant/întanși industriali	
Propranolol	

consideră că aceasta acționează prin aceleași mecanisme ca efortul fizic. Deoarece efortul și hiperventilația sunt fenomene cotidiene, aceste două probe au relevanță clinică mare. Răspunsul bronșic la efort și hiperventilație se corelează bine cu testele la histamină și metacolină.⁴

Unele laboratoare de explorări funcționale respiratorii recomandă utilizarea aerosolilor nonizotoni ca agenți bronhoconstrictivi. Aceste teste se efectuează cu apă distilată sau soluție salină 2,7%, 3,6% sau 4,5% nebulizată ultrasonic. Valoarea lor este limitată, fiind relevante numai în cazurile cu HRB marcată.⁵

Testele de provocare bronșică cu antigeni (denumite și specifice) nu se efectuează de rutină. Sunt utilizate în cercetarea fundamentală și rar pentru documentarea medico-legală în afectarea profesională a aparatului respirator. Antigenele pot induce pe lângă reacție imediată, reacție tardivă în 50% a cazurilor, precum și HRB persistentă. În trecut creșterea HRB a fost corelată cu prezența reacției tardive. Studii ulterioare au demonstrat că HRB poate debuta deja la 45 minute după provocarea antigenică.⁶

Medicația antiinflamatorie steroidiană și nonsteroidiană (cromoglicat, indometacin) influențează diferit prezența reacțiilor imediate, tardive și a HRB.⁷

Provocarea bronșică cu agenți profesionali oferă date și mai puțin concordante între HRB și prezența reacțiilor astmatice imediate și tardive. Există raportări de creștere a reactivității bronșice fără răspuns astmatic tardiv și invers, fără HRB după reacție astmatică tardivă. Un studiu recent, care analizează provocările bronșice cu sensibilizant profesional, evidențiază 22% reacții atipice pe lângă reacții imediate, tardive și combinate. Acești subiecți au dezvoltat reacții progresive, imediate prelungite sau un tip particular de reacție denumit reacție de undă pătrată ('square wave reaction'), în care între reacția imediată și tardivă parametrii funcționali respiratori nu revin la valorile bazale dinaintea

provocării. Oricare agent sensibilizant profesional poate induce reacție atipică. Dacă aceasta apare, HRB este mai pronunțată decât în cazul reacțiilor tipice.⁸

În general, aceste studii nu demonstrează rolul determinant al răspunsului astmatic tardiv în inducerea și/sau întreținerea HRB. Faptul că HRB poate să apară fără să fie precedată de reacție astmatică tardivă sau o reacție tardivă nu implică neapărat HRB și că diferitele medicamente pot modula intensitatea fiecărui tip de reacție în mod independent, sugerează că această legătură este mai complexă decât s-a crezut inițial.

Modificările spirometrice induse de stimulii din tabelul 1 sunt exprimate de obicei ca procent al scăderii volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS) față de valorile bazale. Luarea în considerare a altor indici spirometrici sau ai curbei expiratorii maxime flux-volum, ca de exemplu VEM_{25-75%}, oferă puține avantaje. Sensibilitatea testului de provocare bronșică poate fi crescută prin măsurarea conductanței sau rezistenței specifice la flux, deoarece acești parametri reflectă reducerea calibrului căilor respiratorii înaintea scăderii VEMS. Din păcate însă, aceștia nu îmbunătățesc selectivitatea de fond a testului de provocare.⁹

Cei trei parametri folosiți mai frecvent în cuantificarea magnitudinii răspunsului sunt concentrația de agent bronhoconstrictor care induce o scădere stabilită a funcției pulmonare (cel mai frecvent 20% scădere a VEMS), panta curbei doză-răspuns și doza de atingere a platoului. Dintre acestea, primul parametru este încetățenit iar celelalte două sunt în stadiu de cercetare. Răspunsul este exprimat fie prin doza (PD₂₀), fie prin concentrația substanței bronhoconstrictoare (PC₂₀). Prima reprezintă doza cumulativă iar a doua concentrația administrată printr-un nebulizator reglat la un debit standard. Amândouă măsoară același fenomen. În unele laboratoare aceste valori sunt exprimate în unități respirate, o unitate respirată fiind echivalenta unei inhalări din soluția de 1 mg/ml de histamină sau metacolină. Valorile de PC₂₀ ≤ 8 mg/ml sau PD₂₀ ≤ 7,8 mmol histamină sau metacolină au semnificație de HRB. Aceste limite însă nu sunt foarte stricte.^{1,2,3}

DISTRIBUȚIA POPULAȚIONALĂ A REACTIVITĂȚII BRONȘICE

La individul normal, reactivitatea bronșică este o componentă esențială a homeostaziei. Reactivitatea bronșică se poate modifica atât la subiecții normali cât și la astmatici. Aceasta crește după infecții virale ale tractului respirator, după expunerea la ozon și bioxid de azot. Infecțiile bacteriene, particulele poluante și bioxidul de sulf

nu produc acest efect. La pacienții astmatici, reactivitatea bronșică poate crește după expunere la alergenii.¹⁰

La subiecții normali, fluctuațiile circadiene ale calibrului bronșic sunt asimptomatice și nedecelabile, cu excepția expunerilor la concentrații excesive de substanțe toxice. În aceste cazuri, simptomul dominant este tusea. În afecțiunile căilor respiratorii superioare și/sau inferioare (de exemplu, rinita, astmul, bronșita cronică, fibroza chistică, bronșiectazia) controlul calibrului bronșic este alterat și fluctuațiile diametrului sunt mai mari. Efectul evident este creșterea reactivității arborelui traheobronșic la stimuli la care înainte reacția era minimă. Creșterea progresivă a reactivității se poate manifesta prin tuse și dispnee, iar dacă distribuția efectului asupra căilor respiratorii nu este uniformă, prin wheezing.¹⁰

Nu este clar dacă indivizii cu reactivitate bronșică crescută, de exemplu astmaticii, reprezintă o populație separată de indivizi sensibili sau extrema distribuției normale. În prima eventualitate nu există șansa dispariției HRB iar acești indivizi reprezintă, prin definiție, un grup distinct cu caracteristici unice. În cazul celei de-a doua eventualități, există posibilitatea ca acești indivizi să se deplaseze pe scara reactivității bronșice spre zona normală spontan sau în urma tratamentului. Datele disponibile sugerează că reactivitatea căilor respiratorii prezintă o distribuție unimodală sau gaussiană în care indivizii astmatici ocupă polul hiperreactiv.^{1,10}

Reactivitatea bronșică crescută poate fi întâlnită la mulți subiecți fără anamneză de astm. Date recente sugerează că la rudele de gradul întâi ale subiecților astmatici care nu au astm prevalența acestui fenomen poate depăși 75% și persistă mai mulți ani fără apariția simptomelor. HRB se întâlnește și la subiecți atopici nonastmatici, mai ales în timpul expunerilor sezoniere sau în laborator după provocare specifică cu antigeni. Atopia poate fi un factor important predispozant.¹¹

Subiecții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) fără astm pot deasemenea prezenta HRB. Într-un grup de pacienți cu BPCO, 27 din 59 (46%) au avut test pozitiv la histamină cu $PD_{20} < 3,9 \mu\text{mol}$. Verma și col. a comparat reactivitatea bronșică la două grupuri cu BPCO: cu bronșită cronică fără emfizem, respectiv emfizem fără bronșită cronică. Toți subiecții au prezentat reactivitate crescută la histamină, fără diferență statistic semnificativă între media celor 12 din grupul cu bronșită ($PC_{20} = 0,56 \text{ mg/ml}$) și media celor 13 cu emfizem ($PC_{20} = 0,28 \text{ mg/ml}$). Alți autori au găsit rezultate similare la testul cu metacolină.¹²

HRB este prezentă și la subiecții cu bronșiectazie, chiar cu excluderea celor cu aspergiloză bronhopulmonară și fibroză chistică. În aceste cazuri interpretarea HRB este însă îngreunată de modificările calibrului de repaus al căilor respiratorii, fiind demonstrat că pentru același grad de reactivitate conductele înguste preiau o cantitate mai mică de substanță constrictoare decât cele largi.¹³

HRB poate fi demonstrată și la subiecți cu afecțiuni pulmonare care nu au o componentă obstructivă evidentă, ca de exemplu în sarcoidoză, plămânul de fermier. HRB a fost demonstrată și în boli în care se consideră că nu există coafectare bronșică. Sasaki și col. au demonstrat reactivitate bronșică crescută la acetilcolină în 70% dintr-un lot de pacienți cu afecțiuni cronice ale inimii stângi. Date similare au fost publicate la provocare bronșică cu alți stimuli la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă.^{14,15}

Chiar și indivizii normali pot prezenta HRB. Casale și col. au observat scăderea cu cel puțin 20% a VEMS după provocare cu metacolină până la 25 mg/ml în 28% dintr-un lot de adulți normali. În acest studiu 10% dintre subiecți au prezentat valori întâlnite la astmatici ($PD_{20} \leq 8 \text{ mg/ml}$). Același autori au demonstrat HRB la 30% dintr-un lot de subiecți fumători atopici asimptomatici.¹⁶

Alte rezultate demonstrează însă că nu toți astmaticii simptomatici prezintă HRB. Stănescu și col. descriu nouă subiecți astmatici adulți fără HRB la acetilcolină.⁹⁰ Patru dintre ei au avut valori normale înainte, în timpul și după exacerbări ale astmului. Studii epidemiologice pe grupuri mari de copii au relevat rezultate similare.¹⁸

Specificitatea și sensibilitatea relativă de confirmare diagnostică în astm depind de caracteristicile populației studiate, tipul de agent bronhoconstrictiv, parametrul de măsurare al răspunsului (VEMS sau rezistență la flux) și valoarea considerată ca limită de separare a normalului de hiperreactivitate. În general, factorii de risc asociați cu HRB sunt vârsta (cu prevalență mai mare la tineri), prezența atopiei și fumatul.¹⁹

Pentru susținerea sau excluderea diagnosticului de astm au indicație de provocare bronșică pacienții cu wheezing, tuse și/sau dispnee și spirometrie normală și fără răspuns bronhodilatator. Deseori există o discordanță semnificativă între impresia diagnostică a medicului și prezența HRB. Astfel de discordanțe au fost raportate de Alderorth și col. în 39% din 51 de pacienți îndrumați spre o clinică de pulmonologie pentru simptome respiratorii. Dintre aceștia 26% au avut diagnostic clinic de

astm cu valori normale ale pragului de provocare bronșică, iar 14% fără diagnostic de astm au prezentat HRB. Autorii au concluzionat că demonstrarea HRB a contribuit semnificativ la stabilirea diagnosticului de astm.¹⁹ Alți autori au publicat impresii similare. Aceste concluzii se bazează pe supoziția că prezența HRB confirmă diagnosticul de astm, iar absența acesteia îl exclude. Având în vedere pluricauzalitatea HRB și faptul că subiecți astmatici simptomatici pot avea valori normale, această premisă pare să nu mai fie justificată.

Un grup de cercetători a constatat că la bolnavii cu simptome respiratorii nespecifice prezența HRB nu se corelează cu nivelul seric al eozinofilelor, IgE totale, variația diurnă a valorilor debitului expirator de vârf sau datele din anamneză.²⁰ Muller și col. publică rezultatele urmăririi de termen lung (3-8 ani) a 78 de pacienți simptomatici cărora li s-au efectuat teste de reactivitate bronșică. Cele două grupuri (cu test pozitiv, respectiv negativ) au prezentat o diferență mică, dar statistic semnificativă. Totuși, testele de provocare au avut valoare predictivă individuală limitată, în special în cazurile în care simptomul dominant a fost tusea.²¹

Cu scopul de a completa anamneza în stabilirea diagnosticului în boli respiratorii, măsurarea HRB a fost utilizată și în studii epidemiologice. În general, răspunsurile la chestionarele cu privire la aparatul respirator au fost predictorii slabi ai HRB, iar prezența acesteia nu a facilitat separarea indivizilor astmatici de neastmatici.²² În prezent, rolul testelor de provocare bronșică în stabilirea sau excluderea diagnosticului de astm, în special în prezența simptomelor respiratorii nespecifice, este discutabil.

CORELAȚIILE CLINICE ALE HRB

În general se consideră că în astm modificările reactivității bronșice au echivalent clinic direct: când reactivitatea crește simptomele se agravează, iar necesarul de medicamente, fluctuația diurnă a funcțiilor ventilatorii și răspunsul acut la bronhodilatatoare cresc.^{1,10} Numeroase articole se bazează tacit pe ipoteza că HRB determină severitatea bolii, dar aceasta este departe de a fi stabilită fără echivoc.

Dacă severitatea clinică a astmului, stabilită prin necesarul de medicamente, monitorizarea fluxului maxim expirator și examenul clinic ar fi într-adevăr corelată strâns cu gradul reactivității bronșice, atunci această observație ar trebui să fie aplicabilă și grupurilor de astmatici ale căror date clinice și reactivitate bronșică au fost determinate pentru alte scopuri de studiu. Smith și McFadden²³ au evaluat lucrările publicate în ultimii 10 ani în care au fost înregistrate datele clinice, VEMS de referință și provocarea bronșică

a subiecților care au intrat în studii cu corticosteroizi inhalativi comparați cu placebo sau alte medicamente inhalative. Analiza a cuprins 17 studii care au totalizat un număr de 602 subiecți astmatici. Examinarea atentă a acestor date relevă faptul că nu există corelație între reactivitatea bronșică și severitatea astmului, respectiv necesarul de medicamente. Reactivitatea bronșică variază pe o scară de 10^3 la subiecții cu astm ușor, respectiv 10^2 la subiecții cu astm moderat, cu o suprapunere semnificativă în cele două grupuri. Aceste date nu sprijină observațiile lui Juniper și col.²⁴ care sugerează o corelație strânsă a reactivității bronșice cu modificarea simptomelor și necesarul de medicamente.

La fel de importantă este constatarea că în urmărire longitudinală corelația statistică dintre reactivitatea bronșică și simptomele astmului este slabă. Într-un studiu cu o durată de 18 luni asupra 20 de subiecți astmatici, HRB (definită ca $PD_{20} \leq 12,8 \mu\text{mol metacolină}$) a fost absentă la 9 pacienți cel puțin o dată, de mai multe ori la 7, uneori chiar în timpul exacerbărilor acute.²⁵ Variația diurnă a fluxului expirator maxim a fost folosită ca indicator al severității astmului și al reactivității bronșice. În populații randomizate variabilitatea fluxului expirator maxim a prezentat o distribuție continuă, fără o delimitare netă între subiecții cu astm și cei fără astm.²⁶ Un studiu recent efectuat timp de mai mulți ani pe copii a demonstrat că în majoritatea cazurilor fluctuațiile variației medii zilnice ale fluxului maxim pe de o parte și reactivitatea la metacolină, scorul simptomelor sau necesarul de medicamente pe de altă parte nu se corelează semnificativ.²⁷ Corelația între variația fluxului expirator maxim și indicii de severitate ai astmului a fost prea modestă pentru a fi utilă în aprecierea individuală. Într-un alt studiu care a urmărit prospectiv 183 de copii timp de 12 luni prin apreciere clinică și test la metacolină o dată pe lună s-a constatat o slabă legătură temporară între PD_{20} , la metacolină și severitatea individuală a astmului, atât pentru simptome clinice cât și pentru modificările fluxului expirator maxim.²⁶

În prezent este acceptat faptul că indivizii astmatici pot prezenta simptome în prezența valorilor normale ale PC_{20} și că evoluția clinică a oricărui pacient se poate deteriora sau ameliora fără o reflectare concomitentă în reactivitatea bronșică.^{23,24,25,26,27} Determinarea reactivității bronșice nu are rolul asumat mai demult în verificarea diagnosticului de astm și nici în confirmarea severității sau stabilirea prognosticului.

HRB ȘI INFLAMAȚIA BRONȘICĂ

În prezent este acceptată ipoteza că multe dintre caracteristicile clinice și fiziopatologice ale astmului sunt datorate inflamației bronșice. Sub

influența unor stimuli, celulele care populează căile respiratorii pot elibera și produce o serie de mediatori ca histamină, leucotriene, prostaglandine, factor de agregare plachetar, bradikinină. În combinație cu alți mediatori ca factorii de eliberare ai histaminei, citokine și chimokine, aceștia facilitează expresia moleculelor de adeziune, atrag alte celule inflamatorii și activează mecanisme neurogene. Rezultatul este constricția musculaturii netede, secreția de mucus, edemul mucoasei, leziuni distructive ale epitelului bronșic și alterarea funcției mucociliare.²⁸ Este interesant de remarcat că nici unul dintre mediatorii inflamației cu importanță semnificativă în patogeneza astmului nu alterează reactivitatea bronșică. S-a sugerat ipoteza că factorul de agregare plachetar ar putea avea acest efect chiar și la indivizii normali, dar nu a fost confirmată prin studii ulterioare.²⁹ Mulți cercetători consideră că în astm inflamația bronșică este responsabilă de HRB. Astfel, ar fi de așteptat ca intensitatea inflamației să se coreleze cu gradul hiperreactivității.

Majoritatea datelor publicate în ultimii 10 ani care au urmărit legătura dintre gradul reactivității bronșice și diferiți markeri ai inflamației detectați prin biopsie bronșică au constatat lipsa corelării dintre reactivitatea bronșică și infiltratele celulare specifice, denudarea epitelială sau îngroșarea membranei bazale.²⁹ Câteva dintre studiile pozitive prezintă inconsecvențe care fac dificilă interpretarea datelor.

În studiile care au cercetat legătura dintre reactivitatea bronșică și markerii inflamației obținuți prin lavaj bronhoalveolar se remarcă o variabilitate mult mai mare a concluziilor. Mulți cercetători nu au constatat o corelație între numărul de celule, ca de exemplu eozinofile, mastocite, celule epiteliale și reactivitatea bronșică. Câțiva din cei care au relatat corelații pozitive au ajuns la concluzii constestabile din diverse motive.^{30,31}

Markerii inflamației obținuți prin biopsie bronșică se corelează evident mai slab cu HRB decât cu cei din lavaj bronhoalveolar. Explicația acestei diferențe nu este clară. Datele disponibile indică o corelație slabă între celularitatea lichidului de lavaj bronhoalveolar și cea din biopsiile endobronșice recoltate concomitent.³²

Un alt studiu recent a comparat indicii inflamației bronșice, necesarul de medicamente, frecvența crizelor și modificările funcțiilor mecanice pulmonare, inclusiv PC₂₀. Deși la subiecții astmatici s-a constatat creșterea numărului total de celule inflamatorii, în special eozinofile și limfocite, îngroșarea membranei bazale în comparație cu subiecții normali, nici una dintre modificările morfopatologice nu s-a corelat cu severitatea bolii. În particular, gradul HRB nu

s-a corelat cu severitatea clinică sau vreun parametru de biopsie.³³

În majoritatea datelor publicate, anumite trăsături histologice pot diferenția subiecții normali de astmatici, dar nu apreciază severitatea clinică și nu se corelează suficient cu HRB. Celulele inflamatorii și mediatorii pot fi demonstrați și la subiecți cu rinită alergică fără astm. Acest fapt sugerează că inflamația este un marker mai mult al atopiei decât al astmului. Lipsa de corelație semnificativă între intensitatea inflamației, numărul celulelor inflamatorii și/sau concentrația mediatorilor și gradul HRB compromite serios ipoteza conform căreia HRB este determinată numai de inflamație și pune problema altor factori importanți în geneza acesteia.^{34,35}

POLUAREA CU FOTOOXIDANȚI ȘI HRB

Concentrații ridicate ale ozonului (O₃) și bioxidului de azot (NO₂) pot produce efecte toxice severe manifestate ca bronhospasm și edem pulmonar. În studii ulterioare apare aspectul clasic de bronșiolită obliterantă.³⁶

Mecanismele posibile prin care fotooxidanții pot crește reactivitatea bronșică sunt: provocarea de leziuni epiteliale cu creșterea permeabilității și activarea receptorilor iritanți, influxul de mastocite și/sau mediatorii, scăderea producerii de interferon, activarea macrofagelor, a celulelor mononucleare sanguine periferice și creșterea producerii radicalilor liberi de oxigen, enzime cu rol major în apărarea locală.³⁷

Rădă în prezent sunt puține studii publicate cu privire la acțiunea O₃ și a NO₂ asupra reactivității bronșice la subiecții sănătoși. Întrebarea importantă dacă la concentrații mici ale fotooxidanților reactivitatea bronșică și funcțiile pulmonare se modifică rămâne deocamdată nerezolvată, în parte din cauza dificultății comparării studiilor cu nivele diferite ale expunerii și a criteriilor diferite de selecție ale loturilor. Studiile funcțiilor pulmonare din ultimul deceniu pe voluntari sănătoși și cu afecțiuni respiratorii oferă date contradictorii. Astfel, Beil și col. au observat o creștere a reactivității bronșice la acetilcolină după expunere timp de 2 ore la 7,5 ppm NO₂, fără modificări între 2,5 și 5 ppm.³⁸ Mohsenin și col. au publicat creșteri ale reactivității la metacolină după expunerea timp de o oră la 2,0 ppm NO₂ a 18 voluntari sănătoși, concluzionând că valori măsurate în interior pot afecta căile respiratorii normale.³⁹ Frampton și col. au demonstrat la sănătoși că expunerea la 1,5 ppm NO₂ timp de 3 ore crește reactivitatea bronșică, în timp ce expuneri repetate scurte de câte 15 minute la 2,0 ppm nu o modifică.⁴⁰

Rolul poluării în creșterea incidenței atopiei și a astmului este incriminat tot mai frecvent, dar până în prezent lipsesc studii convingătoare.

CONCLUZII

Astmul este considerat o afecțiune inflamatorie a căilor respiratorii, în care inflamația este responsabilă de HRB. În prezent există numeroase controverse în legătură cu acest concept.

Deși HRB este asociată tradițional cu astmul, nu reprezintă o condiție *sine qua non* a acestuia. Astfel, există astmatici simptomatici cu reactivitate bronșică în limitele normalului și HRB în alte afecțiuni respiratorii. HRB nu se corelează constant nici cu severitatea astmului.

Corelația dintre HRB și fenomenele inflamatorii de la nivelul mucoasei bronșice nu este nici ea echivocă, iar reducerea inflamației prin medicație topică cu corticosteroizi nu reduce neapărat HRB, mortalitatea și morbiditatea prin astm fiind în creștere în pofida tratamentelor antiinflamatorii îndelungate.

Rolul factorilor poluanți de mediu în modificările HRB încă nu a fost stabilit cu precizie.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BOUSHEY HA, HOLTMAN MJ, SHELTER JR, ET AL - *Bronchial hyperactivity*. Am Rev Respir Dis 1980; 21:389-413
- 2 CHAI H, FARR RS, FROELICH LA, ET AL - *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures*. J Allergy Clin Immunol 1975; 56:323-327
- 3 STERK PJ, FABBRI LM, QUANJER PHH, ET AL - *Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults*. Eur Respir J 1993; 6(Suppl 16):53-83
- 4 PHILLIPS VY, JAEGER JJ, LAUBE BL, ROSENTHAL RR - *Eucapnic voluntary hyperventilation of compressed gas mixture*. Am Rev Respir Dis 1985; 131:31-35
- 5 BELCHER NG, LEE TH, REES PJ - *Airway response to hypertonic saline, exercise and histamine challenges in bronchial asthma*. Eur Respir J 1989; 2:44-48
- 6 DURHAM SR, CRADDOCK CF, COOKSON WO, BENSON MK - *Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced late asthmatic responses*. J Allergy Clin Immunol 1988; 82:764-770
- 7 COCKCROFT DW, MCPARLAND CP, O'BYRNE PM, ET AL - *Beclomethasone given after the early asthmatic response inhibits the late response and the increased methacholine responsiveness and cromolyn does not*. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:1163-1168
- 8 PERRIN B, CARTIER A, GHEZZO H, ET AL - *Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents*. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:630-639
- 9 POPA V, SINGLETON J - *Provocation dose and discriminant analysis in histamine bronchoprovocation. Are the current predictive data satisfactory?* Chest 1988; 94:466-475
- 10 COCKCROFT DW, FEH - *Airway hyperresponsiveness: definition, measurement, and clinical relevance*. In:

- Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, ed. *Asthma its pathology and treatment*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1991; 51-72
- 11 HOPP RJ, BEWTRA AK, BIVEN R, ET AL - *Bronchial reactivity pattern in nonasthmatic parents of asthmatics*. Ann Allergy 1988; 61:184-186
- 12 VERMA VK, COCKCROFT DW, DOSMAN JA - *Airway responsiveness to inhaled histamine in chronic obstructive airways disease*. Chest 1988; 94:457-461
- 13 VARPELA E, LAITINEN LA, KESKINEN H, ET AL - *Asthma, allergy, and bronchial hyperactivity to histamine in patients with bronchiectasis*. Clin Allergy 1978; 8:273-280
- 14 BOULET LP, MILOT J, LAForge J, LAVIOLETTE M - *Lymphocytic alveolitis and airway responsiveness in recently diagnosed sarcoidosis*. Sarcoidosis 1992; 9:43-48
- 15 SASAKI F, ISHIZAKI T, MIFUNE J, ET AL - *Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure*. Chest 1990; 97:534-538
- 16 CASALE TB, RHODES BJ, DONNELLY AL, ET AL - *Airway reactivity to methacholine in nonatopic asymptomatic adults*. J Appl Physiol 1988; 64:2558-2561
- 17 STANESCU DC, FRANS A - *Bronchial asthma without increased airway reactivity*. Eur J Respir Dis 1982; 63:5-12
- 18 PATTEMORE PK, ASHER MI, HARRISON AC, ET AL - *The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms*. Am Rev Respir Dis 1990; 142:549-554
- 19 ADELROTH E, HARGREAVE FE, RAMSDALE EH - *Do physicians need objective measurements to diagnose asthma?* Am Rev Respir Dis 1986; 134:704-707
- 20 BRITTON J, TATTERSFIELD AE - *Does measurement of bronchial hyperactivity help in the clinical diagnosis of asthma?* Eur J Respir Dis 1986; 68:233-238
- 21 MULLER BA, LEICK CA, SUELZER M, ET AL - *Prognostic value of methacholine challenge in patients with respiratory symptoms*. J Allergy Clin Immunol 1994; 94:77-87
- 22 DATES RE, ERNST P, HANLEY JA, ET AL - *Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptom questionnaire*. Am Rev Respir Dis 1987; 135:817-821
- 23 SMITH L, MCFADDEN ER - *Bronchial hyperactivity revisited*. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:454-469
- 24 JUNIPER EF, FRITH PA, HARGREAVE FE - *Airways responsiveness to histamine and metacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma*. Thorax 1981; 36:575-579
- 25 JOSEPHS LK, GREGG I, HOLGATE ST - *Does non-specific bronchial hyperresponsiveness indicate the severity of asthma?* Eur Respir J 1990; 3:220-227
- 26 JOSEPHS LK, GREGG I, MULLEE MA, ET AL - *Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma: a longitudinal study*. Am Rev Respir Dis 1989; 140:350-357
- 27 CHHABRA SK, GAUR SN, KHANNA AK - *Clinical significance of nonspecific bronchial hyperresponsiveness in asthma*. Chest 1989; 96:596-600
- 28 DJUKANOVIC R, WILSON JW, BRITTON KM, ET AL - *Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma*. Am Rev Respir Dis 1992; 145:669-674
- 29 KAY AB - *Asthma and inflammation*. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:893-910
- 30 BENTLEY AM, MENZ G, STORZ CHR, ET AL - *Identification of T lymphocytes, macrophages, and activated eosinophils in the bronchial mucosa in intrinsic asthma. Relationship*

- to symptoms and bronchial hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:500-506
- 31 JEFFERY PK, WARDLAW AJ, NELSON FC, ET AL - *Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperactivity.* *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-1753
 - 32 FORESI A, BERTORELLI G, PESCI A, ET AL - *Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission.* *Chest* 1990; 98:528-535
 - 33 SEDGWICK JB, CALHOUN WJ, GLEICH GJ, ET AL - *Immediate and late airway response of allergic rhinitis patients to segmental antigen challenge: characterization of eosinophil and mast cell mediators.* *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1274-1281
 - 34 HOLGATE ST - *Asthma: past, present and future.* *Eur Respir J* 1993; 6:1507-1520.
 - 35 ÄDELROTH E, O'BYRNE - *Inflammatory mechanisms in airway hyperresponsiveness.* In: Busse WW, Holgate ST, ed. *Asthma and rhinitis.* Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995:1067-1074
 - 36 GONG HG JR - *Health effects of air pollution.* *Occupational Lung Dis* 1992;13:201-214
 - 37 KIENAST K, KNORST M, LUBJUH S, et al - *Nitrogen dioxide-induced reactive oxygen intermediates production by human alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells.* *Arch Environ Health* 1994; 49:246-250
 - 38 BEIL M, ULMER WT - *Wirkung von NO₂ im MAK-Bereich auf Atemmechanik und bronchiale acetylcholinempfindlichkeit bei normalpersonen.* *Int Arch Occup Environ Health* 1976;38:31-44
 - 39 MOISENIN V - *Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects.* *Arch Environ Health* 1988; 43:242-246
 - 40 FRAMPTON MW, MORROW PE, COX C, et al - *Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans.* *Am Rev Resp Dis* 1991;143:522-527



Histologia, ultrastructura și biologia moleculară a paraganglioamelor extraadrenale

Pavai Zoltán, Ludovic Seres-Sturm

Tumorile paraganglionare sunt o entitate relativ rară în practica clinică. În lucrarea de față am trecut în revistă aspectele morfologice generale normale și patologice ale acestui sistem și am discutat metodele și posibilitățile unui diagnostic complet și corect.

Cuvinte cheie: paragangliom, imunohistochimie, morfologie

The paragangliomas are relatively rare tumours in pathological practice and diagnosis. This paper presents de general aspects of normal and pathologic morphology of the paraganglionic system. The complete and efficient diagnostical methods are also discussed.

Key word: paragangliomas, immunohistochemistry, morphology

Sistemul paraganglionar este componenta majoră a sistemului neuroendocrin difuz. În timp ce sistemul paraganglionar, celulele C tiroidiene și melanocitele provin din celulele progenitoare ale creștei neurale, alte componente ale SND precum insulele pancreatice, corpusculii neuroepiteliali pulmonari, celulele neuroendocrine individual dispersate ale tractului gastrointestinal și ale plămânului, par să provină din neuroectoderm. Sistemul paraganglionar se divide în medulo-suprarenală și sistemul paraganglionar extraadrenal.

Împărțirea anatomică a sistemului paraganglionar extraadrenal a fost făcută de Grimley și Glenner (1974):

- branchiomic, care include corpusculul carotidian, jugulo-timpanic, subclavicular, laringian, coronar, aortico-pulmonar și orbital;

- paraganglionul intravagal;

- paraganglionii aorticosimpatici asociați de sistemul simpatic. Acest grup este axial și se extinde de la arcul aortic până la vezica urinară și include corpusculul Zuckerkandl.

Tumorile provenite din sistemul branchiomic și vagal sunt de obicei necromafine, cele aorticosimpatice sunt de obicei cromafine și secretă catecolamine la fel ca și feocromocitomul medulosuprarenalei.

ASPECTE HISTOLOGICE

Sistemul paraganglionar extraadrenal este compus predominant din celule principale (tip I), aranjate în cuiburi celulare compacte (Zellballen).

Celulele principale sunt rotunde sau ovale, au un nucleu central și ultrastructural conțin vezicule cu "sâmbure" electrodens, delimitate de membrană sau granule neurosecretorii cu diametrul de 100-200 nm. Desmosomii lipsesc, uneori pot fi identificate mici joncțiuni primitive sau joncțiuni nerv-celulă (Grimley și Glenner, 1967). În jurul celulelor principale sunt celulele sustentaculare (tip II) asemănătoare celulelor satelite din ganglionii autonomi. La microscopia de rutină sunt greu de identificate deoarece seamănă foarte mult cu pericitele. Ele sunt fuziforme, cu procese citoplasmice prelungite care înconjoară celulele de tip I, rezultând un aranjament mult compartimentat. Alte elemente sunt pericitele vasculare, celulele endoteliale și ocazional fibrele nervoase.

Recunoașterea coexistenței celulelor principale și sustentaculare este fundamentală pentru înțelegerea patologiei hiperplaziilor și tumorilor paraganglionare.

ASPECTUL HISTOLOGIC GENERAL AL PARAGANGLIOAMELOR

Din punct de vedere histologic majoritatea paraganglioamelor extraadrenale imită structura glandei normale (Grimley și Glenner 1974), iar aspectul este o proliferare uniformă a celulelor rotunde sau poligonale, aranjate în cuiburi compacte, pe un fundal mult vascularizat. Celulele neoplazice sunt de obicei mai mari și neregulate la margini și pot apare multe atipii față de celulele principale. Prezintă citoplasmă amfofilă, eozinofilă sau clară. Nucleii pot fi centrali și la fel de mari sau mai mari decât ai celulelor normale. Aspectul cromatinei poate fi de

la fin dispersat la hiperchromic. Hiperchromazia nucleară și celulele multinucleate se văd mai ales în regiunile ischemice. S-au descris și tipuri arhitecturale trabeculare, pseudoglandulare sau pseudorosetiforme, cu aspect carcinoid, de carcinom neuroendocrin sau tumoare neuroblastică. Unele tumori prezintă diferențiere cu celule fuziforme, tip denumit sarcomatoid (Lack și col.1979). Celule gangliocitare sunt văzute adesea în tumori duodenale sau de măduvă; ele sunt denumite paraganglioame gangliocitare. Deseori se poate observa o scleroză fibroasă de intensitate variabilă. Unele tumori, mai ales cele din regiunea jugulotimpanică, au un aspect mai puțin organoid și mai mult trabecular; adesea se observă invazia intracraniană sau infiltrarea structurilor vitale adiacente. Activitatea mitotică este probabil singurul criteriu care prezintă importanță prognostică.

ASPECTE CLINICE ȘI GENETICE ALE PARAGANGLIOAMELOR

Paragangliomele extraadrenale produc foarte rar simptome clinice. Majoritatea lor sunt solitare dar sporadic pot fi multiple și este cunoscut și tipul familial. Pot apare ca și componente ale sindroamelor endocrine multiple, iar susceptibilitatea familială pare să fie transmisă în mod autozomal dominant (Zaslav și col.1995). S-au evidențiat două regiuni implicate ale cromosomului 11 la locusurile 11q23 (PGL1) și 11q13.1 (PGL2). Tumoarea apare cu aproximativ 5 ani mai repede la copii decât la părinți (Baysal și col.1997). Nu apare sau se prezintă foarte rar la descendenții mamelor purtătoare (van-Gils și col.1992). Bazat pe studii familiale detaliate, în paragangliomele glomului carotidian există o evidență puternică pentru presupunerea unei mutații în două etape cu inițializarea și promoția dezvoltării tumorii, similar mecanismului din retinoblastomul pigmentar (Parry și col. 1982). Pot fi importanți factorii de mediu cum ar fi hipoxia cronică patologică sau fiziologică sau altitudinea deoarece există o incidență crescută a paragangliomelor la indivizii care trăiesc la înălțimi mari.

În cazul unei urmăririi îndelungate, raportul incidenței malignizării diferă după localizare: la paragangliomul retroperitoneal 28-42%, la tumori laringiene 25%, la tumori ale corpusculului vagal 21%, pentru tumori aortico-pulmonare 13%, pentru tumori toracice 7%, pentru tumoarea jugulotimpanică 6%, pentru tumoarea vezicii urinare 5% și pentru paragangliomul glomului carotidian 2-9%.

METODE DE INVESTIGARE ȘI IDENTIFICARE A PARAGANGLIOAMELOR

Una dintre primele metode folosite pentru identificarea granulelor neurosecretoare din

celulele neuroendocrine a fost tehnica argentafină Masson. Reacția argentafină are loc în celulele care conțin substanțe ca și serotonina, capabile să reducă argintul amoniacal în argint metalic; rezultatele sunt similare cu cele din tehnica cromafină. Reacția argirofilă necesită un agent reductor extern deoarece aminele sau peptidele din granulele neurosecretoare reduc doar în mică măsură și încet argintul în argint metalic. Metoda argirofilă identifică celulele argentafine și argirofile, iar metoda argentafină nu identifică celulele argirofile. Modificări ale tehnicii argirofile au fost făcute de Churukian-Schenk (1979), Pascual (1976) și Grmelius (1968). Noile tehnici au o sensibilitate relativă de 79-97% față de metoda Fontana -Masson (51%) (Smith și Haggitt 1983). Paragangliomele extraadrenale de obicei sunt argirofile și rareori argentafine.

Studiile mai recente au demonstrat că tehnica Grmelius (argirofilă) se corelează cu imunoreacția Chromogranina A și reprezintă reacția histochimică pentru proteinele granulare structurale (Varndel și col. 1984).

Tehnica argirofilă de determinare a regiunilor organizatorice nucleare (AgNOR) poate fi utilă în diferențierea tumorilor solitare nerecurente de celelate tipuri cu o prognoză mai precară, dar nu are valoare concretă în diferențierea fină al cazurilor mai complicate (Mimi S. Gee și col. 1992).

MICROSCOPIA ELECTRONICĂ

Literatura prezintă niște aspecte relativ constante pentru diferențele comparative între paragangliomul benign, hiperplastic, neoplazic și malign. Paragangliomul (ca și paraganglionul) este compus din celule ovale, poligonale, cu nuclei centrali, formând cuiburi compacte; celulele pot fi de tip deschis (Figura 1) sau de tip întunecat (Figura 2). De asemenea, au fost descrise joncțiuni de tip desmosomal care arătau a tonofilamente. Acestea sunt probabil tight-junctions modificate și nu desmosoame adevărate. Studiile imuno-histochimice au arătat absența citokeratinei și proteinelor specifice desmosomelor cum ar fi desmoplakina. Au fost descrise filamente intermediare. Mai des au fost descrise glicogen intracitoplasmatic, corpusculi polisomali lamelari și uneori incluzii nucleare (Gordon și col.1983, Hull și col.1982). Aspectul diagnostic constant este prezența granulelor neurosecretoare. În cazurile neoplazice granulele sunt mult mai pleomorfe decât în celulele netumorale, cu o mărime între 40-400 nm (Grimley și Glenner 1967, Capella și Solcia 1971). Microscopia electronică poate fi foarte folositoare la studiul pieselor necrotice sau prost fixate deoarece granulele neurosecretoare sunt foarte rezistente la

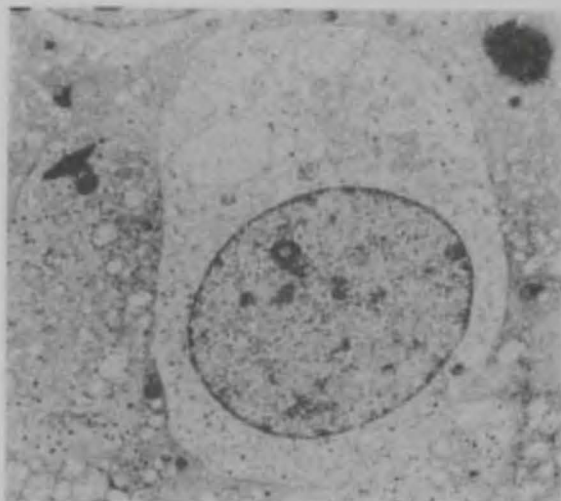


Figura 1. Chemodectom. Celulă tip deschis. 3400x

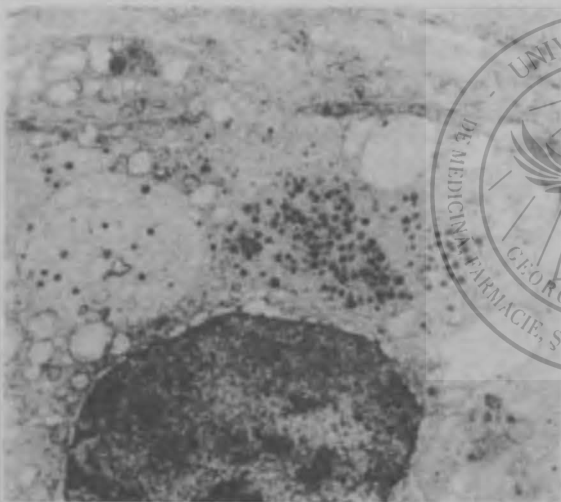


Figura 2. Chemodectom. Celulă tip întunecat, cu granule neurosecretore. 3400x

fixarea greșită, în timp ce imunohistochimia necesită o fixare optimă.

Prezența celulelor sustentaculare în paragangliomele benigne, nemetastazante, este discutată și au fost raportate ca și frecvente (Nabarra și col. 1977), nefrecvente (Glenner și Grimley 1974) sau absente (Capella și Solcia 1971). Această discrepanță indică lipsa organitelor diagnostice cum ar fi granulele neurosecretore, numărul redus al celulelor sustentaculare, confuzia lor cu alte celule, mai ales pericite și fixarea greșită. În cazuistica lor, Kliewer și Cochran au găsit celule sustentaculare în marea majoritate a cazurilor nemetastazante, respectiv

nu au fost menționate celulele de tip doi în cazurile maligne (Kliewer și col. 1989). În contrast, în hiperplazia glomului carotidian sau la subiecții vârstnici se găsește un număr crescut de celule sustentaculare și celule Schwann (Hurst și col. 1985). Dezavantajul major al microscopiei electronice este insensibilitatea sa la detectarea celulelor rare (în neoplazii) în absența unor organite specifice, factori ce contribuie la marile discrepanțe din literatură.

TEHNICI IMUNOHISTOCHIMICE

Tehniciile imunohistochimice pe de o parte au simplificat diagnosticul paragangliomelor, iar pe de altă parte furnizează niște informații care nu au fost accesibile cu tehnici pur morfologice. Bateria anticorpilor monoclonali și policlonali ne ajută la identificarea tumorilor, hormonilor și peptidelor specifice, oferind o nouă șansă în biologia paragangliomelor și în prevederea comportamentului clinic.

Există reagenți pentru identificarea celulelor de tip I și tip II. Markerii celulelor principale se pot divide în: 1) markeri enzimatici- ex. *enolaza neuronală specifică* (NSE), 2) proteine specifice granulelor, ex. *chromogranina* și antigena *HISL-19*, 3) proteinele veziculelor presinaptice ex. *sinaptofizina*, 4) proteine citoscheletale ex. *neurofilamentul*, 5) catecholamine și indolamine *adrenalina*, *noradrenalina*, *dopamina* și *serotonina*, 6) neuropeptide ca *enkefalina*, *VIP*, și *corticotropina*, 7) proteine cu rol necunoscut ca *proteina produsă de gena 9,5* și *glycoproteina asociată mielinei Leu-7*. Celulele sustentaculare sunt mai simple și pot fi identificate prin 1) *proteina S100*, o proteină ce leagă calciul intranuclear și intracitoplasmatic, cu rol necunoscut, 2) *proteina citoscheletală GFAP* *proteina acidă glial fibrilară*, 3) *proteina neuroreceptoare nerve growth factor receptor* (NGF-R) (Kliewer și Cochran 1989).

Unul din primii markeri utilizați în identificarea sistemului neuroendocrin difuz a fost enzima glicolică *NSE* (Vinores și col. 1984). Intensitatea colorației se corelează direct cu diferențierea în țesut neural sau neuroendocrin. *NSE* se găsește în celulele principale și intensitatea sa este mai mare în paragangliomele benigne și scăzută în tumorile maligne (Kliewer și col. 1989). Anticorpilor monoclonali sunt mai specifici și au și sensibilitatea necesară pentru identificarea tumorilor slab diferențiate.

Chromogranina este o proteină structurală în granulele neurosecretore ale celulelor principale, este mai puțin sensibilă decât *NSE* dar este specifică pentru celulele neuroendocrine. *Chromogranina* este o familie de trei proteine cu funcția de a stabili matricea granulelor secretorii. Deoarece *chromograninele* sunt

proteine granulo-specifice, ele sunt indicatori excelenți ai diferențierii neuroendocrine; la fel, tumorile bine diferențiate conțin de obicei mai multe granule decât cele slab diferențiate. Folosirea sa este limitată din cauza sensibilității scăzute față de NSE, mai ales în tumorile slab granulare. Klierer și col. (1989) au găsit că folosirea paralelă a NSE și chromograninei are o sensibilitate ce se apropie de 100%.

Synaptofizina este o glicoproteină membranară integrală, are rol în eliberarea calciului dependentă a moleculelor neurotransmițătoare. Varianta monoclonală este un marker foarte sensibil și specific pentru tumorile neuroendocrine (Gould și col. 1987). Este un marker neuroendocrin, mai bine exprimat decât chromogranina și nu este limitat de gradul de diferențiere a tumorii. Spre deosebire de NSE, ea nu se poate detecta în tumorile provenite din alte țesuturi decât cele neurale sau neuroendocrine.

Filamentele intermediare sunt proteine citoscheletale ubiquitare care au cinci clase majore: citokeratina în celulele epiteliale, vimentina în celulele mezenchimale, desmina în mușchi, neurofilamentul în celulele nervoase și G-FAP în celulele gliale. Deși inițial au fost evidențiate separat, în țesuturile normale și tumorale a fost demonstrată coexpresia unor. S-a propus ca tumorile SND să fie grupate în: 1) tumori neuroendocrine neurale care exprimă numai neurofilament și 2) tumori neuroendocrine epiteliale care pe lângă neurofilament coexpresază citokeratină și desmoplakină (Gould 1988). Faptul că paragangliomalele expresează neurofilament dar sunt negative pentru citokeratină și desmoplakină este foarte folositor în diferențierea lor de carcinoide și carcinoame neuroendocrine. Este surprinzător că acest fapt nu este suficient exploatat în literatură. Un studiu s-a apropiat de această problemă în cazul tumorilor laringiene (Googe și col. 1988). Neurofilamentul este compus din combinații variate ale unor subunități biochimice și imunologice distincte, are trei subunități majore.

În paragangliomalele extraadrenale secreția de catecolamine este mică față de feocromocitoame. Există o corelație între locul tumorii și secreția de catecolamine. Tumorile catecolamin - secretoare se localizează cu incidență crescută în vezica urinară, inimă și regiunea para-aortică. Tumorilor din regiunea jugulotimpanică sau a glomului carotidian rar li se asociază simptome clinice.

Pe lângă catecolamine, paragangliomalele sintetizează un număr mare de hormoni și neuropeptide. Multe neuropeptide au funcții specifice și acționează ca și neurotransmițători și hormoni endocriini/paracriini; de aceea le considerăm peptide reglatoare.

Peptidele pot fi eutopice și ectopice, depinzând de faptul că se sintetizează sau nu în organul normal. Metenkefalina, leukenkefalina, VIP și SP au fost identificate în corpusculul carotidian normal. Deși VIP și substanța P sunt localizate în fibrele nervoase din glanda normală, există o imunoreactivitate paradoxală a celulelor principale în neoplazii. Hormonii ectopici ai sistemului paraganglionar extraadrenal sunt: corticotropina, hormonul alfa-melanocitar stimulator, bombesina, calcitonina, gastrina, colecistokinina, glucagonul, insulina, molluscum cardioexcitatory peptid, neurotensina, neuropeptida Y, polipeptida pancreatică, somatostatina. În unele studii extinse expresia neuropeptidelor variază în următorul fel: metenkefalina 73-75%, leukenkefalina 50-76%, VIP 0-43% (Figura 3), substanța P 31-39%, corticotropina 0-28%, hormonul alfa-melanocitar stimulator 11%, bombesina 11-23%, calcitonina 0-11%, gastrina 0-39%, colecistokinina, glucagonul, insulina, molluscum cardioexcitatory peptid, neurotensina 15%, neuropeptidul Y 0-32%, polipeptidul pancreatic 51-80%, somatostatina 28-90% (Figura 4) (Warren și col. 1985, Linnoila și col. 1988; Büchler și col. 1985).

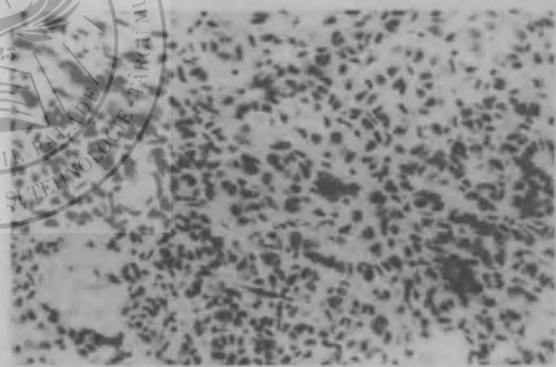


Figura 3. Tumoră paraganglionară, celule producătoare de VIP. 400x, Tehnica ABC, cromogen AEC

Paragangliomalele pot coexpresa catecolamine și peptide sau mai multe peptide în mod simultan. Linnoila și col. (1988) au demonstrat că paragangliomalele clinic maligne expresează semnificativ mai puține neuropeptide, cam două pe tumoare, în comparație cu paragangliomalele benigne care prezintă cam cinci pe tumoare. A fost demonstrată colorarea redusă pentru metenkefalina în tumorile maligne.

Proteina produsul de genă 9,5 este o proteină solubilă de 27 kd cu funcție necunoscută. Este localizată difuz citoplasmatic; ca și NSE nu este dependentă de granule și este independentă de NSE (Rode și col. 1985).



Figura 4. Tumoare paraganglionară retroperitoneală, celule producătoare de somatostatină. 200x, Tehnica ABC, cromogen DAB

HISL-19, anticorpus monoclonal pentru celule insulare umane a fost găsit pozitiv în tumorile SND, localizat în compartimentul solubil al granulelor neurosecretorii (Krisch și col. 1985).

Anticorpus monoclonal *HNK-1* (anti-Leu-7), marker pentru limfoblastul T uman în unele cazuri, a fost găsit pozitiv în tumori paraganglionare (Caillaud și col. 1984).

Dacă *PCNA*, antigenul nuclear al celulelor proliferative, prezintă o rată de 5% sau mai mare, împreună cu scăderea numărului celulelor pozitive la cromogranină A și S100 este un factor de rea prognoză (Garcia-Rojo și col. 1993).

Există însă rare excepții în care celulele principale prezintă proteina S100 sau celule fuziforme asemănătoare cu cele sustentaculare reacționează cu markerii celulelor principale, cum ar fi NSE, *pgp9,5* sau neurofilamentul în unele paragangliome gangliocitare duodenale.

Proteina S100 este o proteină de 21-kd care leagă calciul și care a fost izolată prima dată din sistemul nervos (Moore 1965). În celulele de tip II este localizată în procesele citoplasmice și nucleu. Prezența unui număr mare de celule tip II conferă prognostic bun paragangliomului (Achilles și col. 1991).

Proteina fibrilară glială este un filament intermediar de 49-kd, inițial izolat din plăci de scleroză multiplă (Eng și col. 1970). În sistemul nervos periferic este localizată în celulele Schwann, glia enterică, celulele satelite ganglionare, celulele de tip doi în paragangliome.

TGF-alfa- transforming growth factor alfa este un polipeptid care se leagă de receptorul EGF (epidermal growth factor) și stimulează creșterea celulelor; este probabil ca în tumorile neuroendocrine să regleze creșterea celulelor tumorale prin mecanism autocrin (Nillson și col. 1995).

Factorul VIII- von Willebrand se poate utiliza pentru detectarea densității microvascularizației, angiogeneza corelând cu nvazivitatea tumorii (Liu și col. 1996).

HIBRIDIZAREA ACIZILOR NUCLEARI

Tehnica de ADN recombinat și hibridizarea in situ au devenit rapid populare în rândul patologiilor. Aplicarea acestor tehnici este încă la început dar probabil vor da rezultate în viitor.

Din tumori neuroendocrine, prin prezența mARN-ului au fost detectate cromogranina A, neuropeptida precursoră de tirozină, CGRP, propiomelanocortina, insulin-like growth factor.

Rolul oncogenelor în tumorigeneza umană la fel este intens studiat. Mecanismele propuse pentru acțiunea protooncogenelor sunt rearanjamentul genetic ilegal, translocării cromozomiale cu pierderea reglării normale, mutații de punct și amplificarea protooncogenelor. Unele protooncogene și produsul lor au fost implicate în tumorigeneza neuroendocrină, de exemplu c-myc și N-myc care codifică nucleoproteine (proteine ce leagă ADN), c-ras care codifică proteina ce leagă guanozintrifosfatul, c-src care codifică tirozinkinaza.

S-au depistat modificări în raportul oncogenelor c-myc, bcl-2, c-jun, mai puțin c-erb-2, c-erb-3 (Wang și col. 1996)

BIBLIOGRAFIE

- GLENNER GG, GRIMLEY PM - Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1974; 2(pt 9):1-90
- GRIMLEY PM, GLENNER GG - Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas: comparison with the normal gland. Cancer, 1967; 20:1473-1488
- LACK EE, CUBILLA AL, WOODRUFF JM - Paragangliomas of the head and neck region: a pathologic study of tumors from 71 patients. Hum Pathol, 1979; 10:191-218
- PARRY DM, LI FP, STRONG LC, ET AL - Carotid body tumors in humans: genetics and epidemiology. JNCI, 1982; 68:573-578
- CHURUKIAN CJ, SCHENK EA - A modification of Pascual's argyrophil method. J Histotechnol, 1979; 2:102-103
- PASCUAL JSF - A new method for easy demonstration of argyrophil cells. Stain Technol, 1976; 51:231-135
- GRIMELIUS L - A silver nitrate stain for alpha-2 cells in human pancreatic islets. Acta Soc Med Ups, 1968; 73:243-278
- SMITH DM JR, HAGGITT RC - A comparative study of generic stains for carcinoid secretory granules. Am J Surg Pathol, 1983; 7:61-68
- VARNDELL IM, BISHOP AE, LLOYD RV, ET AL - Chromogranin A and Grimelius argyrophilia: a possible correlation. Dig Dis Sci, 1984; 29(suppl):935. Abstract
- GEE MIMI S, KLIEWER KE, HINTON DR, - Nucleolar organizer regions in paragangliomas of the head and neck. Arc Otolaryngol Head Neck Surg, 1992; 118:380-383
- ZASLAV AL, MYSSIOREK D, MUCIA C, FOX JE - Cytogenetic analysis of tissues from patients with familial paragangliomas of the head and neck. Head-Neck, 1995; 17: 102-107
- VAN GILS AP, VAN DER MEYER AG, HOOGMA RP, et al - MRI screening of kindred at risk of developing paragan-

- gliomas: support of genomic imprinting in hereditary glomus tumours. *Br J Cancer*, 1992; 65: 903-907
- 13 BAYSAL BE, FARR JE, RUBINSTEIN WS, GALUS RA ET AL - Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q23; *Am J Hum Genet*, 1997; 60:121-132
 - 14 GORDON RE, TAFF ML, SCHWARTZ IS, KLEINERMAN J - Malignant retroperitoneal paraganglioma: unusual light and electron microscopy and biochemical assay. *Mt Sinai J Med*, 1983; 50:507-513
 - 15 GOULD WE, WIEDEMANN B, LEE I, ET AL - Synaptophysin expression in neuroendocrine neoplasms as determined by immunocytochemistry. *Am J Pathol*, 1980; 126:243-257
 - 16 HULL MT, ROTH LM, GLOVER JL, EALKER PD - Metastatic carotid body paraganglioma in von Hippel-Lindau disease: an electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med*, 1982; 106:235-239
 - 17 NABARRA B, SONSINO E, ANDRIANARISON I - Ultrastructure of a polysome-lamellae complex in a human paraganglioma. *Am J Pathol*, 1977; 86:523-532
 - 18 CAPELLA C, SOLCIA E - Optical and electron microscopical study of cytoplasmic granules in human carotid body tumours, and glomus jugulare tumours. *Virchows Arch B*, 1971; 7:37-53
 - 19 KLIEWER KE, WEN DR, CANCELLA PA, COCHRAN AJ - Paragangliomas: assesment of prognosis by histological, immunohistochemical and ultrastructural techniques. *Hum Pathol*, 1989; 20:29-39
 - 20 HURST G, HEATH D, SMITH P - Histological changes associated with aging of the human carotid body. *J Pathol*, 1985; 147:181-187
 - 21 KLIEWER KE, COCHRAN AJ - A review of the histology, ultrastructure, immunohistologz, and molecular biology of extra-adrenal paragangliomas. *Arch Pathol Lab Med*, 1989; 113:1209-1218
 - 22 VINOES SA, BONNIN JM, RUBINSTEIN LJ, MARANGOS PJ ET AL - Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues. *Arch Pathol Lab Med*, 1984; 108:536-540
 - 23 GOULD VE - Neuroendocrine tumours. *Pathol Res Pract*, 1988; 183:117-118
 - 24 GOOGE PB, FERRY JA, BHAN AK, DICKERSIN GR, et al - A comparison of paraganglioma, carcinoid tumor, and small cell carcinoma of the larynx. *Arch Pathol Lab Med*, 1988; 112:809-815
 - 25 WARREN WH, LEE I, GOULD VE, MEMOLI VA, JAO W - Paragangliomas of the Head and neck: ultrastructural and immunohistochemical analysis. *Ultrastruct Pathol*, 1985; 8:333-343
 - 26 LINNOILA RI, LACK EE, STEINBERG SM, KEISER HR - Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*, 1988; 19:41-50
 - 27 BUCHLER M, MALFERTHEINER P, NBACYAKO K, et al - A metastatic endocrine-neuroendocrine tumor of the ampulla of Vater with multiple endocrine immunoreaction: malignant paraganglioma. *Digestion*, 1985; 31:54-59
 - 28 RODE J, DHILLON AP, DORAN JF, et al - PGP 9.5, a new marker for human neuroendocrine tumors. *Histopathology*, 1985; 9:147-158
 - 29 KRISCH K, BUXBAUM P, HORVATH G, ET AL - Monoclonal antibody H1SL-19 as an immunocytochemical probe for neuroendocrine differentiation: an application in diagnostic pathology. *Am J Pathol*, 1986; 123:100-108
 - 30 CAJLAUD J-M, BENJELLOUN S, BRAHAM K, LIPINSKI M - HNK-1-defined antigen detected in paraffin embedded neuroectoderm tumors and those derived from cells of the amine precursor uptake and decarboxylation system. *Cancer Res*, 1984; 44:4432-4439
 - 31 GARCIA RM, MARTINEZ GM, GAMALLO AC, PATRON RM - New histopathologic data of prognostic value in extra-adrenal paragangliomas. *Med Clin Barc*, 1993; 101:327-332
 - 32 MOORE BW - A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965; 19:739-744
 - 33 ACHILLES E, PADBERG BC, HOLL K, et al - Immunocytochemistry of paragangliomas, value of staining for S100 protein and glial fibrillary acid protein in diagnosis and prognosis. *Histopathology*, 1991; 18:153-158
 - 34 ENG LE, GERSTL B, VANDERHAEGHEN JJ - A study of proteins in old multiple sclerosis plaques. *Trans Am Soc Neurochem*, 1970; 1:42. Abstract
 - 35 NILSSON O, WANGBERG B, KOLBY L, et al - Expression of transforming growth factor alpha and its receptor in human neuroendocrine tumours. *Int J Cancer* 1995; 60:645-651
 - 36 QIANG LIU, DJURICIN G, STAREN ED, et al - Tumor angiogenesis in pheochromocytomas and paragangliomas. *Surgery*, 1996; 120:938-943

Endogenous and exogenous vulnerability in major depressions associating hypochondriac syndrome

Aurel Nireştean, Mihai Ardelean

Pornind de la premisa comorbidităţii dintre hipocondrie şi depresie, studiul actual abordează situaţia particulară a depresiilor majore, care asociază sindromul hipocondriac confirmat ca un element de prognostic agravat. S-a urmărit stabilirea rolului personalităţii premorbide şi pe cel al terenului familial în etiologia şi dinamica fenomenologiei menţionate. Studiul include un grup de pacienţi spitalizaţi în Clinica Psihiatrică Târgu-Mureş în anii 1994-1995, care au fost incluşi în categoria de referinţă conform celor mai recente clasificări nosologice. Ei au fost evaluaţi clinic, anamnesic şi psihometric, atât intra cât şi extraspitalicesc, într-un interval de 6 zile. Rezultatele confirmă contribuţia etiopatogenetică a tulburărilor de personalitate de tip afectiv, obsesiv-compulsiv, isteric-narcisic, evitant şi dependent precum şi pe aceea a unor factori perinatali şi de dezvoltare de tip afectiv şi expresiv. Ei pledează pentru o vulnerabilitate mixtă endo-exogenă în depresiile majore care asociază sindromul hipocondriac.

Cuvinte cheie: sindrom hipocondriac, personalitate premorbidă, teren familial

Starting from the premise of comorbidity between hypochondria and depression, this study takes into consideration the particular case of major depression the picture of which includes the hypochondriac syndrome which has been revealed as a worsening element of prognosis. We have intended to set the role of the premorbid personality and that of the family background in the etiology and evolution of the mentioned phenomenology. The study includes a group of patients hospitalized in the Psychiatric Clinic of Târgu-Mureş between 1994-1995 who could be included in the reference category according to the most modern nosologic systems. They were evaluated clinically, anamnestically and psychometrically as inpatients and outpatients during an interval of 6 months. The results are a confirmation of etiopathogenetic contribution of personality disorders of the affective, obsessive-compulsive, hysteric-narcissic, avoidant and dependent type as well as that of some perinatal and developmental factors of the affective and expressive type. They plead for both endogenous and exogenous vulnerability in major depressions which associate with the hypochondriac syndrome.

Key words: hypochondriac syndrome, premorbid personality, family background

The present study views the adaptation of the vulnerability concept to the nosologic field created through the associations between the hypochondriasis and depressive states. It is part of the modern psychiatric tendencies trying to define the bio-psychical "markers" for the psychopathological vulnerability.^{1,4,9,10,11,13,16,20}

Somatoform disturbances have a special place between medicine and psychiatry, often benefiting from a non-psychiatric treatment. Their nosologic delimitation as well as some etiopathogenetic and therapeutic particularities is not fully elucidated and/or unanimously recognised. Therefore they are studied in combination with major depressions.

Hypochondriasis associated with depressive states, mostly of a reactive and involutive type, is

motivated psycho-dynamically through the fact that the pain and physical suffering can represent in a self-punishment modality for past real or imaginary guilts a micromanic patient.^{2,3}

In a socio-cultural perspective, there is a low tolerance to physical discomfort of the depressive patient, with the tendency of exaggerating the symptoms as well as giving negative significance to self perception and self definition.^{2,13} In a metaphysical sense, the depressive hypochondriac connection is confirmed through the common source of the black bile and melancholic symptoms is in the right hypochondrium.

Irrespective of ethiological context, hypochondriasis, mostly the secondary type, quantitatively dominant, is an aggravating factor of depression.^{3,18}

Reference to the personality is compulsory, it also being the endogenous component of vulnerability and favouring the adjustment of relations between diagnostic axes I and II.

Personality is also a major co-determinant of exogenous vulnerability, which is increased circumstantially by supraliminary stressing factors or by diminishing the social support network.^{6,14,17,19} In this context the perinatal life events can be considered elements of the personality exogenesis. Mulder et al.¹⁵ described the relation between temperament and the precocious parental protection in depressions with or without co-morbidity.

The approach of the premorbid personality-depressions, hypochondriasis, is justified also by the fact within the co-morbidity for axis I in depressions, the somatoform disturbances hold an ambiguous place while in the case of axis II, the personality disorders have the first place - 50-61%.^{17,21} Another argument is the reactualisation of the vulnerable personality for psychosis by Coryell et al.,¹⁵ Dubovsky et al.,⁷ Akiskal, Von Zersen et al., mentioned by,^{13,16} that being able to be not only pathologic but also, apparently normal. In the same context we can place Gunderson's⁸ recent studies that describe the non-specific character of hypochondriasis for personality disorders, predisposing to depression.

MATERIAL AND METHOD

246 patients hospitalised in the Psychiatric Clinic Tg.Mureş were studied between 1st of January-30th of June 1995. All of the needed antidepressive treatment for one or more major depressive episodes diagnosed according to DSM-IV and ICD criteria. There were only patients that accepted the investigation schedule and patients who are excluded from mental retardation, schizophrenic or non-schizophrenic psychoses.

The patients were divided according to the primary or secondary type of depression and the presence or absence of the hypochondriac syndrome, it lasted for about 6 months.

The difficulty of differentiating somatoform disorders from the organic disorders motivates the study of secondary depressions.

The depressive-type patients without hypochondriac syndrome were examined as a reference group.

The complex and yet insufficiently elucidated ethiopathogenesis of hypochondriasis suggested the study of premorbid personality and of the precocious life events, the period and the length of their action during the personogenesis being appreciated.

We used the anamnesis, the heteroanamnesis and the clinical and psychological examinations. The heteroanamnesis involved mostly the colleagues, friends and neighbours as the depressive patients, either hospitalised or not. It tends to de-

scribe more personality deficiencies than heteroanamnesis provides, thing also described in recent studies of Zimmermann.²¹ We also made use of the temperamental test, the Hamilton's scale for anxiety and depression with a minimum accepted score of 14 and a ten-question questionnaire.

The investigation schedule also included biographical data, the presence or absence of psychotic elements and their interference with the hypochondriac syndrome, the frequency and length of hospitalisation, its reaction modalities to the chemotherapeutic, psychotherapeutic and electroconvulsive treatment applied to 20% of patients.

The professional and socio-familial remission and the prognosis factors were also appreciated.

RESULTS

Among the 246 patients examined, 198 are with major primary depression - out of which 42 with hypochondriac syndrome and 48 with secondary major depression out of which 25 are with hypochondriac syndrome. The first category includes 20 patients with depressions of an involutive melancholiform type, 16 with unipolar depressions and 6 with major reactive depressions. The secondary major depressions appear in a decreasing order in arterial hypertension, cerebral atherosclerosis vasculopathy and diabetic vasculopathy, and Parkinsonism.

On the whole but also at the level of the described categories the feminine patients have a dominant position -75%, the urban ones-62%, the 5th and 6th age decades ones-36%, the housewives-11%, the unemployed and jobless ones-5%.

The comorbidity study on axis II in primary major depressions with hypochondriac syndrome shows the presence of personality disorders in personalities of an affective type-30%, of a hysteric and narcissic type-20%, of an avoidant type-7%, and of an obsessive-compulsive-type-5% (2 patients).

In the case of secondary major depressions with hypochondriac syndrome, comorbidity on axis II. I can be described in 80% of cases (20 patients), obsessive-compulsive type of personality in 35%, narcissic-type in 20%, dependent-type in 15%, avoidant and affective-depressive type in 5% each.

The study of childhood life-events is relevant in the case of 13 patients from the first category and 9 from the second one. They are as follows: repeated psychotraumas due to intrafamilial conflicts-8 cases; affective deficiencies through the prolonged or definitive parting up with one of the parents-5 cases; major frustrations in the educational process motivated economically or conjuncturally-3 cases; vicious comportamental models due to hyperexpressivity, demonstrability

Table I. Composition of group according to nosologic criteria

Diagnostic	With hypochon- driac syndrome associated	Without hypochon- driac syndrome associated	T o t a l
Major primary depression	156	42	198
Major secondary depression	25	23	48

Table II. Composition of group according to nosologic criteria

Diagnostic	Subtypes	Nr.of cases
Major	Melancholiform-involutive	20
Primary	Unipolar	16
Depression	Reactive	6
Major	Arterial hypertension	14
Secondary	Diabetic and atherosclerotic vasculopathies	8
Depression	Parkinsonism	3

Table III. Composition of group according to biographical criteria

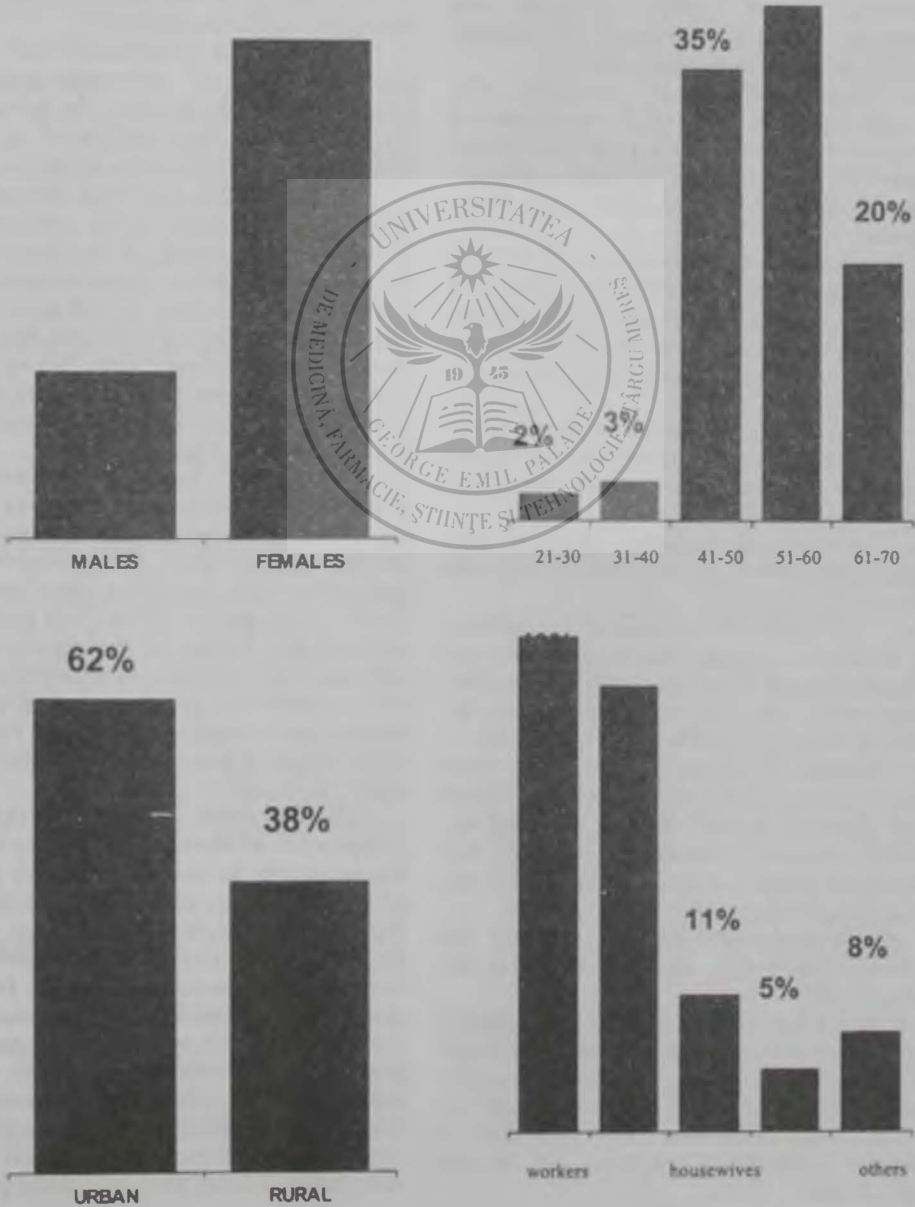


Table IV. Comorbidity between axis I and II

Axis I	Axis II (personality)					Total
	Affective	Hysteric narcissic	Dependent	Avoidant	Obsessive compulsive	
Major						
Primary Depression	30%	20%	-	7%	5%	62%
Major						
Secondary Depression	5%	20%	15%	5%	35%	80%

and suggestibility from the personal style of first-degree relatives in 6 cases. Excepting the psychotraumas, we have considered only the life-events with a length of minimum 6 months.

The delirant-hallucinatory psychotic elements congruent with depression are present in the case of 35% patients with primary depressions and 15% patients with secondary depressions, the hypochondriac delirium being present in 5 patients.

The hospitalisation frequency which in 80% of cases corresponds to that of recurrences is 20 times higher than the reference group particularly for the tardive-melancholiform depressions, unipolar depressions and secondary depressions in arterial hypertension.

As compared to non-psychotic depressions, in the case of the psychotic ones, the recurrences tend to have a psychotic character too regardless of the hypochondriac syndrome.

The obsessive-compulsive characteristics favour the recurrences irrespective of the presence of psychotic elements.

The 1 / 2 length of hospitalized depressions was 3,5 weeks for primary depressions and 4,2 weeks for secondary depressions which associate hypochondriasis, exceeding with 5 and 6 days respectively the values from the reference group.

The remissional phases particularities were appreciated after an intra and extra hospitalised treatment. For all the studied categories, the hypochondriac element dominates the pre- and post-psychotic phases, associating also the panic attacks in 60% of the cases.

In tardive melancholiform depressions the onset is even disguised by the hypochondriac elements sometimes.

In 80% of the patients, the psychopathologic remission was evidently inferior as compared to the reference group, the quality of the aggravating factor of the hypochondriasis for depression being confirmed. The same fact is valid for the professional remission but not for the familial one.

DISCUSSIONS

Our study reconfirms the dominance of the secondary hypochondriasis.

It shows the preferential and biologically, psycho-socially and spiritually multi-motivated involvement of the females, the urban people, of the adult and preinvolutionary period, as well as those with low or uncertain socio-economic status.

The personality disorders dominate in hypochondriasis associated with secondary depressions, this act pleading for the character of severity due to association of personological and organic etiologic factors, as well as for the relationship between hypochondriasis and the endogenous-type of vulnerability. We also found 12-30% more premorbid personality disorders caused by the hypochondriac elements compared with the reference group.

On the other hand, if in primary major depressions the personality disorders of affective-depressive and hysteric type dominate, in the case of the other category, the obsessive-compulsive narcissistic and dependent types are significant. Some characteristics of the latter prove to be also vulnerability factors for the hypertensive, atherosclerotic and metabolic vasculopathies. The hysteric, narcissistic, avoidant and dependent-type elements are sometimes associated and favour persistent major depressions irrespective of their primary or secondary character.

The frequency of the life-events implied as components of the exogenous-type of vulnerability, is double in comparison with the reference group. Factors as affective maternal or paternal-type deficiencies, the limitation of self-independence by stress and hyperexpressive-demonstrative conducts perceived as model, favour depressions associated with hypochondriasis.

The psychotic symptoms congruent with depression are present mostly in the primary type pleading for the predominantly endogenous character of the depressive-hypochondriac phenomenology. It has been found that there is a positive correlation among the premorbid personality of

affective-depressive type, affective familial antecedents and the psychotic character of the major depressions, a statement also confirmed by recent studies.^{12,20}

Hypochondriasis determines an increase of the length of the depressive episodes and of their frequency.

Hypochondriac symptoms seem to be a sign of pre- and also post-psychotic periods being also involved in the family type of remission. This one being dependent on the temperamental particularities and sometimes on the hereditary somatical morbidity of a micro-group centered and/or dominated by the patient's person proved to be quantitatively and qualitatively superior especially in the secondary depressions versus the psychopathologic and professional remissions.

CONCLUSIONS

In major depressions associating hypochondriac syndrome, the favourable prognosis factors are as follows: a harmonious premorbid personality and precocious and acute onset, the belonging to males and rural area, the absence of somatic diseases and adequate social-economic status.

The proposed markers of the vulnerability for the depressions aggravated by hypochondriasis are: temperamental features of hysteric, narcissistic-avoidant, dependent and obsessive-compulsive type as well as the tendency towards dramatization, imaginative richness, the vital need to be accepted by the others even in the position of a suffering one, lack of self confidence, rigidity and meticulousness in self-evaluating one's body. In the same context some types of life events that act hazardingly in the first 6 years of the institutionalised educational process and of the proper socialisation could be involved.

Familial affective and comportamental type of factors are involved both in the premorbid and rehabilitative phases of the disease.

Regarded as a chronic obsessive patient or as a false depressive one, the hypochondriac patient still remains an enigmatic character but certainly dependent on personality and affective pathology.

BIBLIOGRAPHY

- ALNAES R, TORGRESEN S - *Personality and personality disorders among patients with major depression in combination with dysthymic or cyclothymic disorders*. Acta Psychiatr Scand 1989; 79:363-369
- ATHANASIU A - *Elemente de psihologie*, Ed Academiei, București, 1985
- BARSKY DJ - *Somatoform disorders*. In Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive textbook of Psychiatry, Vol I, 1009-1028, Williams and Co, Wilkins, 1989
- CLARK LA, WATSON D, MINEKA S - *Temperament, personality and the mood and anxiety disorders*. J Abnorm Psychol, 1994; 103:103-106
- CORYELL W, KELLER M, LAVORI O, ENDICOTT J - *Affective syndromes, psychotic features and prognosis*. Arch Gen Psychiatry, 1990; 47:651-657
- COSTELLO CG - *Social factors associated with a depression: a retrospective community study*. Psychol Med, 1982; 12:329-339
- DUBOVSKY SL, THOMAS M - *Psychotic depression: advances in conceptualisation and treatment*. Hosp Community Psychiatry, 1992; 43:1189-1198
- GUNDERSON JG, PHILLIPS KA, TRIEBWASSER J, HIRSCHFELD RMA - *The diagnostic interview for depressive personality*. Am J Psychiatry, 1994; 151:1300-1311
- HIRSCHFELD RMA, KLERNAN GL, ANDREASEN NC, CLAYTON PJ, KELLER MB - *Psycho-social predictors of chronicity in depressed patients*. Br J of Psychiatry, 1986; 148:648-654
- KENDLER KS, EAVES LJ - *Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness*. Am J Psychiatry, 1986; 143:279-289
- KENDLER SK, KESSLER RC, WALTERS EE, MACLEAN C, NEALE MC, HEATH AC, EAVES LJ - *Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women*. Am J Psychiatry, 1995; 152:833-842
- KENDLER KS, ROY MA - *Validity of diagnosis of lifetime major depression obtained by personal interview: versus family history*. Am J Psychiatry, 1992; 149:1608-1614
- LAZARESCU MC - *Psihopatologie clinică*. Ed Helicon, Timișoara, 1994
- MAIER W, LICHTERMAN D, MINGES J, HEUN R - *Personality traits in subjects at risk for unipolar major depression - a family study perspective*. J Affect Disord, 1992; 24:153-164
- MULDER RT, JOYCE PR, CLONINGER CR - *Temperament and early environment influence comorbidity and personality disorders in major depressions*. Compr Psychiatry, 1994; 35:225-233
- PERRIS H, VON KNORRING L, PERRIS C - *Generic vulnerability for depression and life events*. Neuropsychobiology, 1982; 8:241-247
- PHILLIPS KA, GUNDERSON JG, HIRSCHFELD RMA, SMITH LE - *A Review of the depressive personality*. Am J Psychiatry, 1990; 147:830-837
- POLLITT J - *The relationship between genetic and precipitating factors in depressive illness*. Br J Psychiatry, 1972; 121:67-70
- SANDERSON WC, WETZLER S, BECK AT ET AL - *Prevalence of personality disorders in patients with major depression and dysthymia*. Psychiatry Res, 1992; 42:93-99
- SANDS JR, HARROW M - *Vulnerability to psychosis in unipolar major depression: is premorbid functioning involved?* Am J Psychiatry, 1995; 152:1009-1015
- ZIMMERANN M, PFOHL B, CORYELL W, STANGL D, CORENTHAL C - *Diagnosing personality disorder in depressed patients; a comparison of patient and informant interviews*. Arch Gen Psychiatry, 1988; 45:733-737

Ultrastructural modifications occurring during the growing period of the rat's infrapatellar synovial membrane

Lucian Bogdan Solomon, Ludovic Seres-Sturm¹

Lucrarea descrie modificările structurale înregistrate la nivelul membranei sinoviale infrapatelare de șobolan între vârsta de 3 săptămâni și cea de 3 luni. Studiul optic și electronmicroscopic a demonstrat că în cursul perioadei de creștere are loc o scădere a numărului global de sinoviocite și a matricei intersinoviocitare împreună cu dezvoltarea unui strat fibros între intimă și stratul grăsos subiacent. De asemenea a fost înregistrată o scădere a numărului de capilare fenestrate și nefenestrate. Cu excepția unei reduceri a volumului vacuolelor din sinoviocitele bordante ale spațiului articular, nu au fost înregistrate modificări în ultrastructura sinoviocitelor și în proporția dintre diferitele tipuri sinoviocitare. Aceste diferențe înregistrate între cele două grupe de vârstă sugerează dezvoltarea unei creșteri a rezistenței mecanice a membranei sinoviale în detrimentul ratei de schimb dintre sânge și sinovie.

Cuvinte cheie: membrană sinovială, șobolan, creștere

We describe the optic and electron microscopic modifications that occur in the rat infrapatellar synovial membrane from three weeks of age (when they are in a developmental stage equivalent to the human newborn), until the age of three months (adulthood). Our findings demonstrated during this growing period an overall reduction of the intimal cell population with a decrease of the matrix volume, and the development of an intermediate fibrous layer between the intima and the subjacent fat cells. Both the fenestrated capillaries and the total number of synovial blood vessels decreased. The morphology and the proportion between the different synoviocytic types remained mostly unchanged. The only noticeable difference was the reduction in the size of the vacuoles of the cells facing the joint cavity. These morphological changes during the growing period of the rat infrapatellar synovial membrane, suggest the gain of more mechanical strength in the detriment of the blood-synovial-synovium exchange rate.

Key words: synovial membrane, rat, growing

Very few reports describe the age related modifications that occur in the synovial membrane.^{2,3,7,10} Most of these papers examined the synovial membrane from only one area of the knee joint: the infrapatellar fat pad,^{3,7} or the suprapatellar bursa.² It is known that the synovial cell population differs from one type of synovial membrane to the other and that the different types of synovial membrane are predominant in the different parts of the knee joint.⁵ In our previous report,¹⁰ we analyzed the optic microscopic age related modifications in the human knee synovial membrane on samples prelevated at autopsy from different areas of the joint: infrapatellar fat, suprapatellar bursa and medial collateral ligament. Even if the synovial tissue had a normal macroscopic aspect and none of the patients had any recorded joint pathologic event, it is difficult to state the lacking of any previous pathology,

which are known to produce ultrastructural changes like the modification in the proportion of the type A and B synoviocytes.⁹ As the rat model is one of the mostly used in the study of experimental arthritis, and the only other report on rat synovial membrane aging is examining the suprapatellar bursa, we tried to evaluate the modifications that occur in the rat infrapatellar synovial membrane from the age they open their eyes, equivalent to the developmental stage of the human newborn, until adulthood.

MATERIAL AND METHODS

We used ten Sprague-Dawley rats divided in two age groups (five in each): three weeks, and three months old. The animals were killed by decapitation and the knee capsules between the two collateral ligaments were removed "en block" (including patella) from both sides through an antero-median approach and were immediately immersed in freshly prepared 4% glutaraldehyde in 0.2 M collidine buffer. After 20 min the synovial membrane from the infrapatellar fat pad was

Department of Anatomy, University of Sibiu School of Medicine

¹Department of Anatomy, Medical University of Târgu-Mures, Romania

Primit la redacție: 24. 03. 1997

Adresa pentru corespondență: Lucian Bogdan Solomon, Department of Anatomy, University of Sibiu School of Medicine

removed from the capsules under a dissecting microscope, minced in 1 mm³ blocks and refixed in glutaraldehyde for an additional hour. Secondary fixation was done in a solution of 2% OsO₄ and 3% potassium ferrocyanide for two hours. The synovial blocks were dehydrated in up graded ethanols and embedded in Epon. Thick sections were cut with a glass knife, stained with toluidine blue, and examined under a Zeiss Axiophot light microscope. Thin sections were cut with a diamond knife, mounted on copper grids, stained with uranyl acetate and lead citrate, and examined under a JEOL 2000 electron microscope operated at 42-60 kV. The synovial intima was photographed as a hole at a low power magnification. As its structure appeared uniform we then photographed individually the first thirty cells containing a nucleus, from each side of one section.⁸ The synoviocytes were classified according to Barland: type A cells cytoplasm contains a large number of vesicles and vacuoles, a moderate to high represented Golgi complex and little granular endoplasmic reticulum; type B cells cytoplasm contains mainly rough endoplasmic reticulum with little to no vesicles, vacuoles and Golgi complexes. Type AB cells have an intermediate structure.¹ The cytoplasmic organelles in each photographed cell were graded on a scale from 0 to 3 (0-absent; 1-scarce; 2-moderately represented; 3-highly represented).⁷ The same scale was used to appreciate the lining vascular density, and the fenestration of the capillaries. The statistical analysis and data comparison were done with the Student's t test.⁴

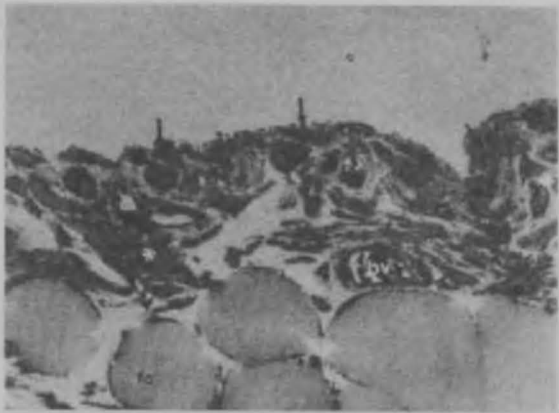


Figure 1. Gross appearance of the infrapatellar synovial membrane in three month old rats. Arrows - synoviocytes (note the apparent membrane discontinuity between the synoviocytes); Arrow heads - fibroblasts; Asterix - collagen bundles (note the abundant fibrous tissue that separates the lining from the fat cells); fc - fat cell; bv - blood vessel. Toluidine blue, X 630.

increase in the mean distance between the synoviocytes and the blood vessels (Table 1).

Table 1. Lining capillary density, percentage of fenestration and mean distance between the vessels and the synoviocytes.

Age group	Density	% of fenestrated capillaries	Mean distance
3 weeks	2.1 +/- 0.3	75	4 +/- 0.6 ^μ
3 month	1.7 +/- 0.3	63	7 +/- 0.5

RESULTS

The light microscopy demonstrated the synovial lining covering the Hoffas' fat pad. In the three week old rats the synovial lining was formed by 3-4 rows of cells. The subsynovial layer was formed predominantly by large fat cells surrounded by connective matrix and an equal amount of other cell types. In the three month old rats the synovial lining was formed by 1-2 rows of cells, and when examined with the light microscope it appeared to be discontinuous (Figure 1). In this group of rats the lining was separated from the subsynovial fat by a fibrous layer of collagen bundles and fibroblasts, at least as thick as the lining. From place to place the lining was separated from this fibrous layer by areas of subintimal cavitation. Changes were observed as well in the configuration of the infrapatellar fat pad which was more dense with little or no matrix, and the fat cells in close contact with each other. The number of blood vessels decreased during the examined period, and we also noticed a reduction of the fenestrated capillaries and an

The electron microscopic examination confirmed all the light microscopic findings but the one, regarding the discontinuity of the lining in the adult rats. We could not find any area of discontinuity, and the apparent discontinuous lining in the light microscopic examination proved to be formed by thin irregular digitiform extensions of the nearby synovial cells (Figure 3). The low power electron-microscopic photographs demonstrated the synoviocytes presenting very irregular shapes with long interdigitating cytoplasmic extensions. Only two fifth of the sectioned cells contained a nucleus. The majority of the cellular sections not containing a nucleus were situated, in both groups, along the surface of the lining. In the three week old rats the synoviocytes were close to each other towards the surface of the lining and more loose, deeper where they were separated by large amounts of collagen fibers (Figure 2B). All the cellular sections along the surface of the membrane corresponded to the type A synoviocytes.^{1,6,8} This

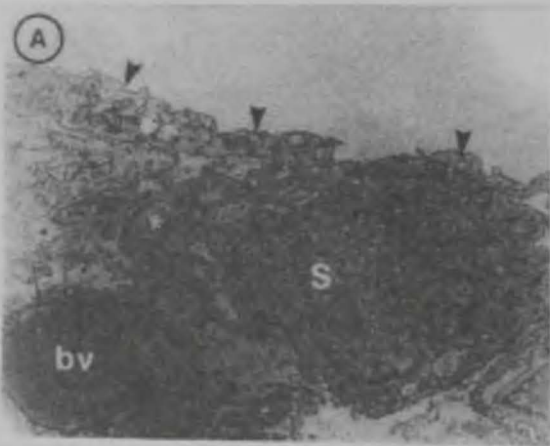


Figure 2A



Figure 2B

Figure 2 A and B. Electron-microscopic appearance of the infrapatellar synovial membrane in the three week old rats. Arrowheads - cytoplasmic extensions lining the articular space; S - synoviocytes (the marked synoviocyte in Figure A represents a type A synoviocyte; in Figure B the upper marked represents an unclassifiable synoviocyte and the lower marked one, a type B synoviocyte); Asterix - large vacuoles in the cells facing the articular space; White arrows - abundant collagen bundles in the matrix surrounding the type AB and B synoviocytes; bv - capillary with; Black arrows - fenestrations in the capillary wall. X 5000.

aspect changed towards the type B synoviocytes^{1,6,8} when moving towards the deeper layers of the lining. We noted a large number of capillaries between the synoviocytes, close to the articular space, all of them presenting numerous fenestrations and demonstrating a high exchange rate (Figure 2A). In the three month old rats the aspect was similar with respect to the stratigraphic distribution of the two types of synoviocytes, type A facing the articular space and type B towards the subsynovial layer. The major difference as marked also by the light microscopic examination was the decreased number of cells, arranged in just one to two layers, and the interposition of a thick fibrous layer between the lining and the infrapatellar fat pad. No major difference could be noticed between the synoviocytes in the two groups with the exception of the aspect of the vacuoles in the synoviocytes facing the articular cavity, these being much larger and numerous in the three week old animals (Figures 2 and 3; Table 2). The synovial blood vessels in the adult group presented a thicker wall with a lesser number of fenestrations. Even if the distance between most of these vessels and the articular cavity did not change much due to the reduction of the lining thickness, we could not encounter any capillary in the close vicinity of any synoviocyte, all of these vessels being “embedded” in the new developed fibrous layer.

Table II. Percentage of the different types of synoviocytes in the two animal groups

Animal group	Type A cells	Type B cells	Type AB cells	Unidentifiable cells
3 week old animals	32 +/- 3.7	25 +/- 2.8	41 +/- 4.2	2 +/- 0.35
3 month old animals	34 +/- 5.3	23 +/- 4.3	42 +/- 3.3	1 +/- 0.8

DISCUSSION

The light microscopic examination of the rat infrapatellar synovial membrane in these two groups demonstrated an overall reduction of the lining cellularity (confirming other studies^{2,3}), with a reduction from 3-4 cell rows to 1-2 cell rows. In parallel, the thinning of the lining was associated with the development of a strong subsynovial fibrous layer, rich in fibroblasts (Figure 1). Other modifications included a reduction of the intercellular matrix with an increase of the cellular and fibrillar density; and a reduction in the number of synovial blood vessels. The electron microscopic examination presented

Table III. Cytoplasmic organelles in the different synoviocytic types in the two age groups. The numbers express means of findings according to the scale from 0 to 3: 0-absent; 1-scarce; 2-moderate; 3-highly represented

Synovio/ Organelles	3 week old rats			3 month old rats		
	Type A	Type B	Type AB	Type A	Type B	Type AB
Rough end. reticulum	0.6	2.5	1.6	0.7	2.4	1.9
Golgi complexes	2.2	0.4	1.7	2.5	0.6	1.8
Lisosomes	1.6	1.8	1.8	1.7	1.6	1.7
Mitochondria	2.4	1.2	1.5	2.3	1.4	1.5
Pinocytic vesicles	2.5	2.4	2.4	2.4	2.5	2.3
Vacuoles	2.7	0.3	1.8	2.6	0.4	1.7

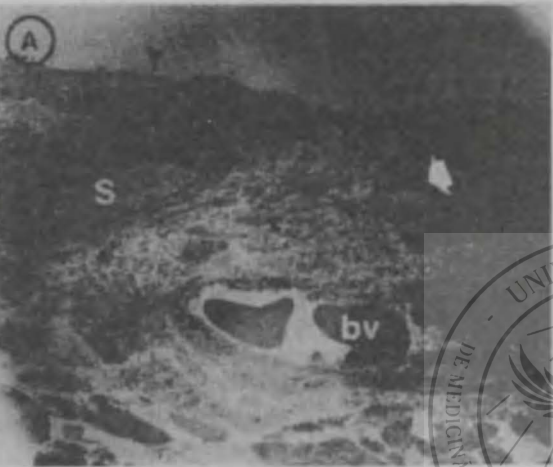


Figure 3A



Figure 3B

Figure 3 A and B. Electron-microscopic appearance of the infrapatellar synovial membrane in the three month old rats. Arrowheads - cytoplasmic extensions lining the articular space; S - synoviocyte (type AB); bv - blood vessel; Arrows - collagen bundles located deep to the synoviocytes. Figure A - X 2000; Figure B - X 5000.

some interesting features: No significant difference ($p<0.01$) was found between the proportion of the different synoviocytic types in the two age groups (Table 2). Even more, with the exception

of the reduction in size of the vacuoles of the type A synoviocytes facing the articular cavity in the adult animals, there was no morphological difference ($p<0.01$) between the different synoviocytes in the two groups (Table 3). The majority of the cells were of AB type. As opposed to other reports,³ even in the 3 week old animals we found the type A synoviocytes more frequently than the type B ones. All these cell counts and their morphological examinations were done for the cell sections containing a nucleus. The majority of the cell sections represented cellular prelongations, with no nuclear content (3/5). These were located mainly in contact with the articular surface (Figures 2 and 3) and because most of them could not be traced to their main cellular body they were not considered when analyzing these data. However, a number of serial sections demonstrated that they represented mainly digitiform extensions of the first two rows of synoviocytes, and they also represented evidence of the potential change of the aspect of the same synoviocyte from one type to the other. This argument was also presented by others studies.^{3,6} It is interesting to observe in both groups, that all the lining cell sections facing the articular space had type A synoviocytic features, and all the lining cell sections facing the subsynovial layer had type B synoviocytic features. As opposed to other structural reports^{2,3,7} on synovial membrane, we could not find any area of lining discontinuity, even in the adult rats. Even if the cellular characteristics have not changed from one group to the other but only the number of cells diminished, this was associated with changes in the intercellular substance. The matrix between the synoviocytes diminished bringing the cells closer to each other. The abundant collagen fibers located between the synoviocytes in the three week old animals (Figure 2), appeared to move towards the newly developed fibrous layer (Figures 1 and 3), as if the deep located type B synoviocytes are synthesizing more and more collagen which will gradually form a fibrous layer. Overall, these morphological changes cre-

ated the impression that the deeper layers of synoviocytes in the three weeks old rats differentiated into the fibrous tissue located between the lining and the infrapatellar fat pad in the three month old rats. This strengthening of the membrane appears logical from the mechanical point of view of the increased chance of laceration of the membrane between the femur and the tibia in the adult animals. A possible proof for this potential tearing of the membrane is the intrainitmal and subintimal cavitation observed in the adult animals. It is also worth noting the change that occurred in the synovial vessels. Even if there is a small decrease in the total number of vessels of the synovial membrane, and in the number of fenestrated capillaries, the biggest difference appears to be the almost doubling of the mean distance between the capillaries and the nearby synovocytes. This suggests two things: first, that the exchange rate between the blood and the synovium decreases (suggested also by the diminishment of the size of vacuoles in the type A synoviocytes facing the articular space); and second, that the synoviocytes in the examined area are either reducing their metabolism, or they increase the use of synovium as a nutrient source. In conclusion, our findings suggest that during the growing period the rat infrapatellar synovial membrane undergoes the following changes: an overall reduction of the lining cell population with the development of an intermediate subsynovial fibrous layer, and a reduction of the vascularisation of the membrane.

BIBLIOGRAFY

- 1 BARLAND P, NOVIKOFF AB - *Electron microscopy of the human synovial membrane*. J Cell Biol, 1962; 14:207-220
- 2 BRIZZI E - *Ultrastructural aspects of the synovial membrane of newborn and adult rats*. Sperimentale, 1967; 1117, 5:315-339
- 3 JILANI M, GHADIALY FN - *An ultrastructural study of age-associated changes in the rabbit synovial membrane*. J Anat 1986; 146:201-215
- 4 KNAFF GR, MILLER MC - *Clinical Epidemiology And Biostatistics*, Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins III, 1992
- 5 LUKOSHEK M, ADDICKS K - *Histologische, morphometrische Untersuchung der menschlichen Synovialmembran*. Z Orthop, 1991; 129:136-140
- 6 MOELLER GRAABAER P - *Ultrastructural evidence for two distinct types of synoviocytes in rat synovial membrane*. J Ultrastruct Res 1982; 78:321-339
- 7 PASQUALI-RONCHELLI I, FRIZZIERO L, GUERRA D, et al - *Agng of the human synovium: An In Vivo and Ex Vivo Morphological Study*. Sem Arth Rheum 1992; 21, 6:400-414
- 8 ROY S, GHADIALY FN - *Ultrastructure of normal rat synovial membrane*. Ann Rheum Dis 1967; 26:26-37
- 9 ROY S, GHADIALY FN, CRANE WAJ - *Synovial membrane in traumatic effusion. ultrastructure and autoradiography with tritiated leucine*. Ann Rheum Dis 1966; 25:259-271
- 10 SOLOMON LB, SERES-STURM L, COSTACHE M - *Corelatii morfologice si microvascularizatiei membranei sinoviale umane*. Acta Anatomica Romanica, 1996; 2, 1:64-65

Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice (MH 29511)

Ábrám Zoltán, Péter Mihály, Máthé János

Studiul a fost comparativ, urmărind efectele diferitelor concentrații de crom(VI) în comparație cu citotoxicitatea altor metale (crom trivalent și mercur). Pentru analizele citotoxice in vitro efectuate am utilizat ca substrat biologic o tulpină levurică și un mediu lichid. Rezultatele s-au prezentat sub formă de curbe de supraviețuire unde valorile 100% reprezintă numărul de pornire al coloniilor de levuri. Pe baza lor am ajuns la următoarele concluzii mai importante: 1. Cromul (VI) reduce viabilitatea celulelor tulpinii levurice folosite direct proporțional cu creșterea concentrației. 2. Experiențele noastre comparative folosind soluții cu 0,05 mg/l Cr^{6+} respectiv Cr^{3+} arată diferență semnificativă dintre cele două efecte ($p < 0,05^*$) în favoarea cromului hexavalent. 3. Mercurul este mai citotoxic decât cromul hexavalent ($p < 0,01^{**}$). 4. Magneziul, adăugat în concentrație identică la soluțiile metalelor analizate (0,05 mg/l), reduce inhibarea viabilității celulelor tulpinii levurice. 5. Prin studiul nostru am încurajat folosirea metodelor citotoxicologice in vitro. **Cuvinte cheie:** efect citotoxic, crom hexavalent, tulpină levurică

This comparative study has observed the effects of various concentrations of chromium (VI) in comparison with the cytotoxicity of other metals (trivalent chromium and mercury). As biological substrate, a fungus culture was used in our "in vitro" cytotoxic analyses. The results were presented in the form of survival curves, where the value of 100% refers to the starting number of the viable cells. The most important conclusions of this experiment are the following: 1. Chromium (VI) reduces the viability of the fungus culture cells directly related to the increase of the concentration. 2. Our comparative experiments with solutions of 0.05 mg/l Cr^{6+} and Cr^{3+} , respectively, show a significant difference between the two effects ($p < 0.05^$) in the benefit of hexavalent chromium. 3. Mercury is more cytotoxic than hexavalent chromium ($p < 0.01^{**}$). 4. Magnesium, added in an identical concentration to the solutions of the analysed metals (0.05 mg/l), reduces the inhibition of the cell viability of the fungus culture. 5. The application of "in vitro" cytotoxicological methods has been encouraged by this study.*

Key words: cytotoxic effect, hexavalent chromium, fungus culture

Citotoxicologia este un nou domeniu de cercetare aflat în rapidă expansiune. În majoritatea cazurilor, identificarea și evaluarea riscului au la bază experimente pe animale. Progresul biotehnologiei moderne a dus la elaborarea de metode in vitro ce utilizează culturi celulare de origine animală și umană ca substrat biologic pentru analiza toxicologică. Testele citotoxicologice sunt proiectate ca metode complementare și/sau alternative pentru testele in vivo.^{1,2}

Pentru urmărirea efectelor cromului hexavalent se pot folosi teste citotoxicologice in vitro, luând în considerare avantajele și dezavantajele, utilitatea și aplicabilitatea lor.³ Sunt încă puține studii care folosesc modelele biologice celulare/tisulare pentru evidențierea toxicității cromului.

Katz și Salem au urmărit citotoxicitatea compușilor solubili și insolubili de crom hexavalent la fibroblaști și au constatat că intensitatea toxicității este de 100-1000 ori mai mare decât în cazul compușilor de crom trivalent.⁴ Szabo și colaboratorii au făcut experiențe cu diferite metale grele determinând măsura intensității efectelor ionilor de metale în reducerea integrității membranelor eritrocitelor.⁵ Christensen a urmărit efectul in vitro al cromului (VI) asupra macrofagilor de șoareci și a constatat efect citotoxic peste 2,5 mM Cr(VI) , care s-a accentuat după creșterea concentrației.⁶ Pepi și Baldi au cercetat rezistența la crom hexavalent a unor specii de *Candida* provenite din reziduurile industriale.⁷

Se cunoaște faptul că magneziul exercită un efect protector în cazul intoxicației cu metale, diminuând citotoxicitatea lor. Astfel, mai mulți autori au urmărit efectul inhibitor al ionilor de Mg^{2+} după administrarea de diferite metale: nichel, cadmiu, cobalt, aluminiu, plumb, crom.^{8,9,10}

Concluzia finală comună este că în cantitate adecvată clorura/sulfatul de magneziu diminuează efectul citotoxic al metalelor urmărite.

Pornind de la utilitatea metodelor citotoxicologice in vitro, am întreprins cercetări celulare privind toxicitatea cromului hexavalent și efectul protector al magneziului. Studiul a fost comparativ, urmărind efectele diferitelor concentrații de crom(VI) în comparație cu citotoxicitatea altor metale (crom trivalent și mercur).

MATERIAL ȘI METODĂ

Metoda aplicată este originală și se bazează pe cercetările anterioare ale lui Peter M. și Peter Z. privind persistența unor fungi condiționat patogeni în ape de diferite calități.^{11,12}

Pentru analizele citotoxice efectuate am utilizat ca substrat biologic tulpina levurică MH 29511 și un mediu lichid AD. Am folosit următoarele substanțe chimice: $K_2Cr_2O_7$, $Cr(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, $HgCl_2$, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

În prima fază de lucru s-au preparat soluțiile de concentrații adecvate și matorul într-o cantitate de 5 ml în fiecare eprubetă, fiind respectate condițiile de muncă aseptice. În faza următoare la fiecare eprubetă s-a adăugat 0,1 ml dintr-o suspensie conținând 6×10^8 celule levurice/ml suspensie. Tuburile test și matorii au fost bine agitați și incubați la 37°C timp de 5 zile.

La pornire, imediat după administrarea suspensiei, am determinat numărul celulelor levurice vii din fiecare tub, efectuând, în continuare însămânțări zilnice pe mediu de cultură Sabouraud solid. Însămânțările s-au făcut cu o ansă calibrată cu diametru de 2,5 mm, adică într-un volum de 0,001 ml. După o incubare de 48 ore a mediilor Sabouraud, am numărat unitățile formatore de colonii (UFC), adică numărul total al coloniilor dezvoltate de tulpina levurică aplicată s-a raportat la volumul ei (număr colonii de levuri / μ l).

Rezultatele obținute sunt prezentate sub formă de curbe de supraviețuire unde valorile 100% reprezintă numărul de pornire al coloniilor de levuri. Datele experiențelor au fost comparate și prelucrate statistic cu ajutorul metodei ANOVA.

Detalii privind specia tulpinii levurice folosite precum și compoziția mediului AD nu se comunică cu această ocazie, deoarece va fi subiectul unei lucrări viitoare.

REZULTATE

În experiențele noastre am urmărit efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice în mai multe împrejurări:

1. S-au făcut diferite diluții de bicromat de potasiu, soluțiile pregătite conținând următoarele concentrații de Cr^{6+} : 30 mg/l; 3 mg/l; 0,3 mg/l și

0,03 mg/l. Pe baza efectului inhibitor asupra viabilității celulelor levurice s-au desenat curbele de supraviețuire care sunt reprezentate grafic (Figura I). Se observă că procentajul relativ al celulelor vii scade deja în prima zi la toate probele și ajunge treptat la 0%. Această schimbare este mai rapidă și mai accentuată la proba cea mai concentrată (30 mg crom(VI)/l soluție) și mai lentă în cazul concentrației minime (0,03 mg crom/l).

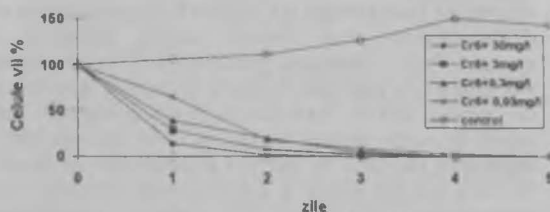


Figura I. Efectul citotoxic al cromului hexavalent asupra unei tulpini levurice

2. În aceste experiențe am aplicat concentrații identice de Cr^{6+} (3 mg/l) împreună cu două concentrații de sulfat de magneziu (100 mg Mg^{2+} /l, respectiv 1 mg Mg^{2+} /l), una mai mare și cealaltă mai mică decât concentrația cromului. Curbele de supraviețuire arată o scădere în prima zi la o treime a valorii de pornire la toate probele, după care se observă o creștere treptată a celulelor vii în eprubeta în care s-a adăugat 100 mg Mg^{2+} /l (Figura II).

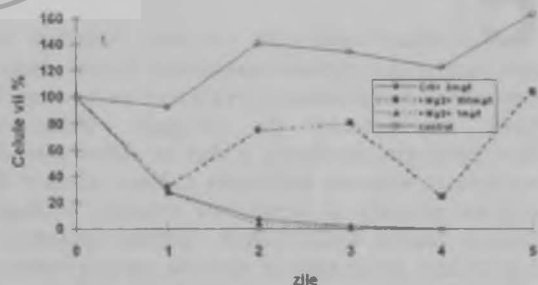


Figura II. Efectul Cr^{6+} asupra unei tulpini levurice în prezența ionilor de Mg^{2+}

3. Intensitatea efectului citotoxic al cromului hexavalent se exprimă mai explicit dacă se compară cu efectul altor substanțe, experiențele fiind efectuate în condiții absolute identice (concentrație comună de 0,05 mg/l). Astfel, se compară diminuarea viabilității celulelor tulpinii levurice utilizate în cazul cromului hexavalent, cromului trivalent și mercurului. Este evident efectul inhibitor al tuturor substanțelor utilizate,

existând diferențe semnificative față de control. Curbele de supraviețuire arată diferențe între intensitatea și ritmul efectului toxic al celor trei substanțe folosite (Figura III).

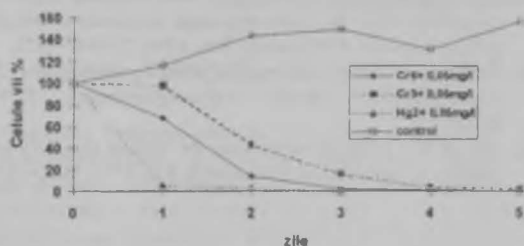


Figura III. Compararea efectului citotoxic al unor metale asupra unei tulpini levurice

4. În cadrul experiențelor în care am comparat efectul citotoxic al Cr^{6+} , Cr^{3+} și Hg^{2+} , am urmărit paralel și efectul inhibitor al magneziului. De data aceasta am folosit concentrații identice de ioni de metal și ioni de magneziu (0,05 mg/l). Se observă că viabilitatea celulelor scade după prima zi la fiecare probă, după care se menține la aproximativ același nivel timp de două zile și apoi crește – apropiându-se de valoarea controlului – în cazul cromului trivalent și hexavalent sau chiar depășește curba controlului și crește brusc în ultima zi în cazul mercurului (Figura IV).

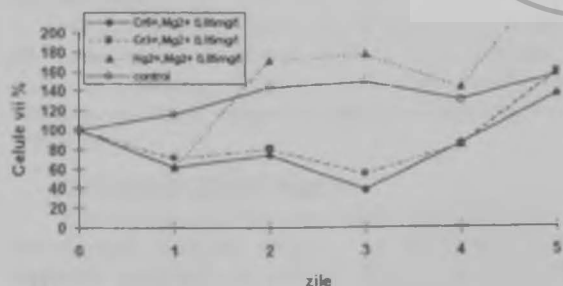


Figura IV. Efectul comparativ al unor metale asupra unei tulpini levurice în prezența ionilor de Mg^{2+}

Pentru interpretarea valorilor curbelor de supraviețuire și pentru compararea lor am folosit calculul statistic ANOVA (analiza computerizată). Dacă rezultatul este semnificativ, atunci se notează * pentru $p < 0,05$; ** pentru $p < 0,01$; *** pentru $p < 0,001$.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

1. Ipoteza noastră de cercetare a fost confirmată: cromul (VI) reduce viabilitatea

celulelor tulpinii levurice folosite direct proporțional cu creșterea concentrației. Intensitatea inhibării activității celulare s-a găsit direct proporțională cu creșterea concentrației toxicului, existând diferență semnificativă între efectul concentrației minime și maxime folosite de bicromat de potasiu ($p < 0,05^*$).

2. Experiențele noastre comparative folosind soluții cu 0,05 mg/l Cr^{6+} respectiv Cr^{3+} , arată diferență semnificativă între cele două efecte ($p < 0,05^*$) în favoarea cromului hexavalent, dar de ordin mai mic decât cea așteptată. Se presupune că ionii de Cr^{6+} , datorită valenței și volumului mai mare, penetrează relativ mai greu membrana celulară, trec mai greu de canalele ionice decât Cr^{3+} cu o masă mai mică.

3. Mercurul este mai citotoxic decât cromul hexavalent ($p < 0,01^{**}$). În experiențe anterioare^{13,14} s-a arătat neurotoxicitatea superioară a acetatului de mercur față de bicromatul de potasiu, care se poate generaliza: citotoxicitatea mercurului este mai mare decât a cromului (VI).

4. Magneziul, adăugat în concentrație identică la soluțiile analizate (0,05 mg/l), inhibă reducerea viabilității celulelor tulpinii levurice. Nu se observă diferență semnificativă între efectul cromului hexavalent și al cromului trivalent în prezența ionilor de magneziu în concentrație similară. Efectul inhibitor al magneziului asupra mercurului este foarte accentuat, așa încât curba de supraviețuire depășește în mod surprinzător curba de control descrisă.

Studii preliminare arată că magneziul poate regla transportul pasiv prin închiderea/deschiderea canalului ionic.¹⁵

5. Cercetările citotoxicologice in vitro au mai multe avantaje față de studiile in vivo pe animale sau om, fapt pentru care utilizarea lor devine din ce în ce mai răspândită. Prin studiul nostru se încurajează folosirea acestor metode.

BIBLIOGRAFIE

1. BALLS M, FENTEM JH - *The use of based cytotoxicity and target organ toxicity tests in hazard identification and risk assessment*. ATLA, 1992; 20:368-388
2. IONIȚA I - *Testarea toxicității bazale, in vitro, pe culturi celulare*. Bacteriologia, Virusologia, Paraziologia, Epidemiologia, 1995; 40:181-185
3. RENZI D ET AL - *The evaluation of a multi-endpoint cytotoxicity assay system*. ATLA, 1993; 21:89-96
4. KATZ SA, SALEM H - *The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: a review*. J Appl Toxicol, 1993; 13:217-224
5. SZABÓ E, PAST T, SZABÓ L ET AL - *Szabadgyok reakciók tanulmányozása ulelő vorosvénest szuszpenzióban*. Gyógyszerészet, 1995; 39:195-198

- 6 CHRISTENSEN MM, ERNST E, ELLERMANN S - Cytotoxic effects of hexavalent chromium in cultured murine macrophages. Arch Toxicol, 1992; 66:347-353
- 7 PEPI M, BALDI F - Modulation of chromium (VI) toxicity by organic and inorganic sulfur species in yeasts from industrial wastes. Biometals, 1992; 5:179-185
- 8 LI W, ZHAO J, CHOU IN - Mg²⁺ antagonism on Ni²⁺-induced changes in microtubule assembly and cellular thiol homeostasis. Toxicol Appl Pharmacol, 1996; 136:101-111
- 9 BEYERSMANN D - Interactions in metal carcinogenicity. Toxicol Lett, 1994; 72:333-338
- 10 BALLA A, KISS AS - Magnezium a biológiában, magnezium a gyermekgyógyászatban. Csikszerecs, Pro Print Kiadó, 1996; 52-56, 192-205
- 11 PÉTER M, PÉTER Z - Experimentelle Studien bezüglich der Persistenz einiger fakultatv pathogener Pilze im Flußwasser. Zentralbl Mikrobiol, 1988; 143:523-528
- 12 PÉTER Z, PÉTER M - Experimental studies on the persistence in distilled water of certain conditional pathogenic fungi. Arch Roum Path Exp Microbiol, 1989; 48:275-282
- 13 ÁBRÁM Z, KÖRÖSSY S - Presynaptic and postsynaptic effects of mercuric ions on guinea-pig ileum longitudinal muscle strip preparation. Neurochem Res, 1994; 19:1467-1472
- 14 ÁBRÁM Z - Higany- és krómvegyületek preszinaptikus és posztiszinaptikus hatásai. Egészségtudomány, 1996; 40:389-395
- 15 MITANI K - Effect of magnesium on calcium influx by restriction of ion channel. Magnesium Res, 1992; 5:203-213



Formarea osoasă heterotopică în miozita osificantă traumatică

Klara Brânzăniuc, Ludovic Seres-Sturm, Cristina Hajdu, Cosmin Adam

Formarea heterotopică de os în țesuturile moi ale unei extremități poate să împiedice mobilitatea articulației învecinate. Manipularea pasivă a articulațiilor este folosită pentru a îmbunătăți mobilitatea acestora, dar a fost implicată în dezvoltarea miozitei osificante. Modelul experimental de studiu al formării de os ectopic în mușchiul quadriceps femural l-am adaptat după modelul descris de Michelsson și Riska.¹² În acest model, imobilizarea în extensie combinată cu mobilizarea forțată a dus la formarea de os ectopic în două săptămâni. Am adaptat acest model de a induce a unui proces de osificare similar cu miozita osificantă la un lot experimental de 15 iepuri albi în greutate de 2-2,5 kg și 80 de șobolani albi maturi.

Cuvinte cheie: formare osoasă heterotopică

Heterotopic bone formation in soft tissues of an extremity may impair mobility of the adjacent joint. Passive manipulation of joints is employed in improving their mobility but has itself been implicated in the development of ossificant myositis. Michelsson and Riska described a model that reliably induces heterotopic bone similar to ossificant myositis. We used this model to make an experimental study on 15 white rabbits with the posterior extremity immobilized for 3 weeks and their knees forcefully manipulated for 5 minutes every day. The experimental group was divided into a control group and a group treated with NSAIDs. After two weeks, heterotopic ossifications in the quadriceps muscle in the control group were observed. The same results were reproduced in a group of 80 white rats.

Key words: heterotopic bone formation

Osteoinducția este definită prin abilitatea de a produce țesut osos nou printr-un proces de neoosteogeneză, pornind de la celulele osoase sau celulele stem.

Michelsson și Riska au descris un model de a induce a osificării heterotopice similare miozitei osificante. Pornind de la acest model am efectuat un studiu experimental pe iepuri albi și șobolani.

MATERIAL ȘI METODĂ

Animalele au fost imobilizate la articulația membrului inferior drept cu genunchiul în extensie maximă și șoldul liber timp de 3 săptămâni. Pentru imobilizare s-au folosit bandaje cu rășini sintetice.

O dată pe zi această imobilizare a fost îndepărtată și genunchiul a fost manipulat 4-5 minute în toate direcțiile de mișcare. După manipulare, imobilizarea s-a refăcut în aceeași modalitate, timp de 3 săptămâni repetându-se imobilizarea și manipularea. Jumătate din fiecare lot de animale a fost tratat pe perioada

experimentului cu antiinflamatoare nesteroidice (NSAIDs) (Diclofenac de sodiu).

După 3 săptămâni atât lotul martor cât și cel tratat cu antiinflamatoare s-a împărțit în câte două grupe: grupul A remobilizat prin mișcare pasivă continuă timp de 2 săptămâni și grupul B - mișcare liberă în cușcă. În acel moment s-a administrat timp de 3 zile consecutiv tetraciclină la toate animalele în doze de 0,1 grame pe kg corp, administrarea reluându-se după 10 zile pentru încă o săptămână. Tetraciclină s-a folosit pentru marcarea vitală a osului nou format pe perioada ultimelor 3 săptămâni (se poate aprecia intensitatea de creștere și mineralizarea osului nou format).

Lotul A₁ cuprinde jumătate din lotul A (5 iepuri și 20 șobolani) tratat cu NSAIDs după primele 3 săptămâni de experiment, respectiv lotul B₁ cuprinde jumătate din lotul B (20 șobolani) tratat în mod identic.

Sacrificări: Din cele 4 loturi de animale (lotul A - 10 iepuri și 40 șobolani, din care jumătate au fost tratați cu antiinflamatoare nesteroidice - lotul A₁; lotul B - 5 iepuri albi și 40 șobolani, din care jumătate au fost tratați cu antiinflamatoare nesteroidice - lotul B₁), sacrificările s-au făcut în următoarea manieră:

Tabelul I. Structura lotului experimental

Lot experimental - număr animale experiență	Iepuri	Șobolani	Total
Lot A (imobilizare 3 săptămâni cu manipulare forțată 4-5 min/zi, urmat de 2 săptămâni remobilizare prin mișcare pasivă continuă)	10	40	50
Lot B (imobilizare 3 săptămâni cu manipulare forțată 4-5 min/zi, urmat de 2 săptămâni mișcare liberă în cușcă)	5	40	45
Total	15	80	95

Tabelul III. Osificare ectopică indusă experimental - rezultate

Rezultate	Fără osificări	Osficări ușoare	Osficări medii	Osficări grave	Total
Lot A	25	8	10	7	50
din care lot A ₁	25	-	-	-	-
Lot B	20	7	10	8	45
din care lot B ₁	20	-	-	-	-
Total Lot A + lot B	45	15	20	15	95

fibropar (fibrocite, celule inflamatorii de tip limfocitar) predominând și în structurile histologice din săptămâna a 3-a.

La sfârșitul săptămânii a 5-a în țesutul muscular apar lamele osoase necrozate ce au în centrul lor o structură medulară hematogenă. Adiacent acestor structuri apare în continuare o intensă proliferare de țesut fibros (Figura 1, 2).

Tabel II. Sacrificarea animalelor de experiență

Sacrificări	Lot A		Lot A ₁		Total (A + A ₁)		Lot B		Lot B ₁		Total (B + B ₁)	
	I	S	I	S	I	S	I	S	I	S	I	S
Săpt.1	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.2	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.3	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.5	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Săpt.10	1	4	1	4	2	8	1	4	-	4	1	8
Total	5	20	5	20	10	40	5	20	-	20	5	40

- 1/5 din animale în săptămânile 1- 2-3
- 1/5 din animale la sfârșitul săptămânii 4-5-a
- 1/5 din animale la sfârșitul săptămânii 8-10-a

REZULTATE

Pentru verificarea repartițiilor între grupele studiate (lot A și lot B) am folosit metoda χ^2 . Am acceptat ipoteza nulă la 0,01, p fiind 0,05; rezultă că cele două repartiții nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic, deci cele două loturi sunt comparabile.

Prelucrare histologică: Preparatele histologice au fost fixate în alcool 40° (pentru determinarea fosfatazei alcaline și pentru evidențierea țesutului osos nou format marcat cu tetraciclină) respectiv formol și bicromat de potasiu pentru evidențierea țesutului osteoid (prin colorația cu roșu de Congo la cele care nu au primit tetraciclină, primele 3 săptămâni de experiment).

Preparatele histologice prelucrate după prima sacrificare (săptămâna 1 a experimentului) evidențiază apariția fenomenelor inflamatorii și a structurilor fibroase în țesutul muscular.

În săptămâna a 2-a se evidențiază un număr mare de fibroblaști în structurile musculo-adipoase, fenomenele inflamatorii și țesutul



Figura 1. Mușchi, HEx100. Apariția osificării encondrale cu țesut osos, cartilaj, țesut osteoid și măduvă hematogenă

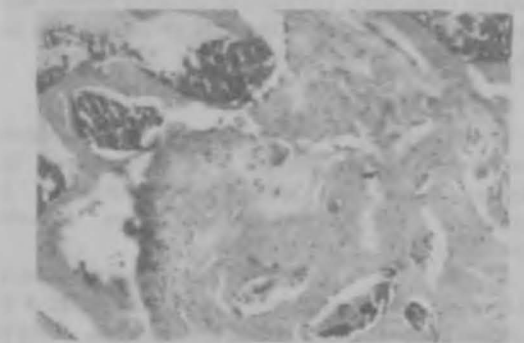


Figura 2. Mușchi, HEx100. Apariția osificării encondrale cu țesut osos, cartilaj, țesut osteoid și măduvă hematogenă

După 10 săptămâni se pune în evidență în structura musculară țesut fibros, țesut cartilagos, țesut osteoid specific pentru osificarea encondrală. (Figura 3, 4).

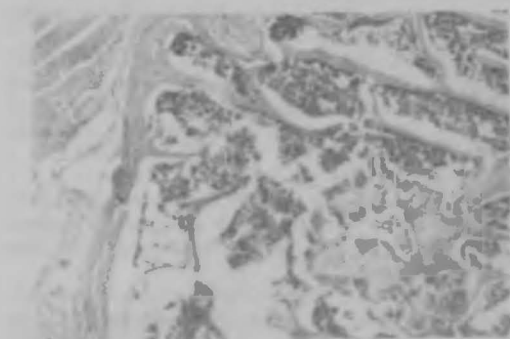


Figura 3. Mușchi, HEx100. Osificare encondrală. Lame osoase, osteoide cu măduvă hematogenă



Figura 4. Mușchi, HEx200. Detaliu

La animalele tratate cu antiinflamatoare nesteroidice, atât în lotul A, cât și B, țesutul muscular, grăos și fibros este fără modificări pe toată durata experimentului.

Secțiunile transversale au arătat grade diferite de osificare heterotopică în special în zona vastului intermediar ce s-a transformat într-un țesut osos lamelar acoperind partea anterioară a cortexului femural la 5 săptămâni după începerea experimentului.

În zona exterioară a osificării s-a format os matur calcificat aproape lamelar, în zona mijlocie țesut osteoid mai puțin organizat iar central proliferare granulară și fibroasă acoperind cortexul femural. Osul calcificat pare că s-a format direct din periost care s-a ridicat din femur elevând mușchiul vast intermediar.

Pe alocuri s-a observat și cartilaj în zona exterioară, reprezentând osificare encondrală.

Osificarea heterotopică a apărut prima oară în preparatele recoltate de la animalele ce au fost imobilizate și manipulate cel puțin 4 săptămâni; la sfârșitul celei de a 3-a săptămâni toți iepurii și 80% din șobolani arătau osificare (30% osificări ușoare, 40% medii și 30% avansate). După o perioadă de remobilizare de 2 săptămâni nu s-a

evidențiat o diferență în progresia osificării heterotopice între grupuri. Toți iepurii și-au menținut același grad de osificare ca înainte de remobilizare, doar că acum osul ectopic apărea mai organizat și atașat feței anterioare a femurului.

DISCUȚII

Mulți autori au folosit modelul Michelsson pentru a studia dezvoltarea și prevenirea osificării heterotopice la animale.^{3,4,5,6,7} Acest model a dus la formarea de os în mușchii extensori la iepure și șobolan. Autorii scandinavi (Susante și colab.⁸) au adaptat acest model și au descris apariția osului heterotopic pentru prima oară în săptămâna a 2-a de imobilizare, la sfârșitul celei de a 3-a săptămâni obținând osificări heterotopice la 80% din animalele de experiență.

Mobilizarea repetată a unei articulații inițial imobilizată pare să inducă formarea heterotopică de os și se crede că și periostul participă în acest proces într-o oarecare măsură datorită inserțiilor musculare. Modelul experimental este similar morfologic cu miozita osificantă la oameni.^{9,10} De aceea, el oferă o bază bună pentru a determina dacă mișcarea pasivă continuă a unui membru traumatizat poate provoca sau crește osificarea ectopică. Rezultatele noastre nu au dus la creșterea osificării ectopice într-un membru traumatizat prin mișcare pasivă continuă.^{4,5,6} În acest studiu s-a făcut mișcare pasivă continuă doar pentru 2 săptămâni iar urmărirea consecințelor nu a durat mai mult de 5-6 săptămâni. Mișcarea pasivă continuă are utilitatea de a stimula reparația diferitelor țesuturi articulare și periarticulare și este deseori folosită după fracturi articulare, rolul exercițiului pasiv al articulațiilor imobilizate la om fiind încă controversat. Pentru că în unele studii clinice mobilizarea pasivă a articulațiilor a fost dăunătoare (miozită osificantă), fizioterapia, masajul și mobilizarea unei articulații a fost evitată după traumatisme.

Deși Michelsson a observat progresie marcată a osificării heterotopice de la a 3-a până la a 5-a săptămână când manipularea a fost continuată și, dacă manipularea pasivă cu MPC a avut efect stimulant similar asupra formării de os,¹ ne-am așteptat cel puțin la o progresie a osificării. Studiul nostru nu stimulează dezvoltarea și progresia formării osoase heterotopice la iepurii cu traumatisme musculare la care s-au administrat antiinflamatoare nesteroidice. Histologia a arătat că osificarea a fost într-adevăr strâns legată de fața anterioară a femurului și maturarea țesutului osos a fost clar vizibilă de la periferie spre centru. Această maturare cu țesut osos lamelar pe exterior și țesut de granulație activ în centru

poate fi interpretată ca "fenomen zonal" observat la oameni ca miozită osificantă.

Din punct de vedere al interacțiunii osului cu mușchiul în neoformarea de os, sunt interesante observațiile experimentale ale lui Michelsson.^{1,11} Izolarea osului de mușchi previne dezvoltarea experimentală a osului heterotop asemănător calusului.

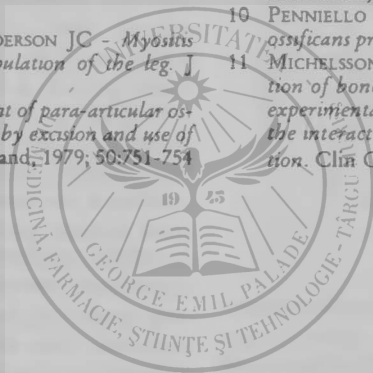
Osul heterotop a fost indus experimental în profunzimea mușchiului vast intern la iepure, prin imobilizare și manipulare forțată. Izolând femurul iepurelui adult de mușchi printr-o membrană permeabilă, respectiv impermeabilă s-a studiat interacțiunea os, periost și mușchi.

Osul heterotop s-a dezvoltat sub dar nu dincolo de membrană dacă izolarea s-a făcut înainte de perioada imobilizare-manipulare.

În concluzie, contactul direct și extins între os și mușchi este esențial în apariția osificării ectopice.

BIBLIOGRAFIE

- 1 MICHELSSON J, GRANROTH G, ANDERSON JC - *Myositis ossificans following forcible manipulation of the leg*. J Bone Joint Surg, 1980; 62A:811
- 2 RISKA EB, MICHELSSON JE- *Treatment of para-articular ossification after total hip replacement by excision and use of free fat transplants*. Acta Orthop Scand, 1979; 50:751-754
- 3 AHO HJ, ARO H, JUNTUNEN S et al - *Bone formation in experimental myositis ossificans: light and electron microscopic study*. APMIS 1988; 96:933-40
- 4 BRÂNZANIUC KLARA, SERES-STURM L, ENCIULESCU C et al - *Dinamica osteogenezei normale și patologice la iepuri și șobolani - modele experimentale*. Acta Anatomica, vol 2, 1:83. Al II-lea Simpozion Național de Anatomie, București, 17-1 oct 1996
- 5 BRÂNZANIUC KLARA, ENCIULESCU C, DORGO C et al - *Studii experimentale cu privire la inducerea osificărilor heterotopice și a posibilităților de influențare a acestora*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1996; 42:supl 1:106
- 6 BRÂNZANIUC KLARA, SERES-STURM L, CRISTINA HAJDU et al - *Osificarea heterotopică traumatică în mușchiul quadriceps femural - Studiiu experimental și clinic*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1997; 43, supl 3:36-37
- 7 SERES-STURM L, BRÂNZANIUC KLARA, ȚILEA I, PAVAI Z - *Evoluția grefonului osos implantat heterotopic*. Revista de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1994; 40:125
- 8 SUSANTE VAN JOB LC, BUMA P, KIM HKW, SALTER R - *Traumatic heterotopic bone formation in the quadriceps muscle*. Acta Orthop Scand, 1996; 67(5):450-454
- 9 HATT G, BOSWICK JA JR, STONE NH - *Heterotopic bone formation secondary to trauma (myositis ossificans traumatica)*. J Trauma, 1970; 10:405-411
- 10 PENNIELLO MJ, CHAPON F, OLIVIER D et al - *Myositis ossificans progressiva*. Arch Ped, 1995; 2(1):34-38
- 11 MICHELSSON JE, PETTILA M, VALTAKARI T et al - *Isolation of bone from muscles prevents the development of experimental callus-like heterotopic bone. A study of the interaction of bone and muscle in new bone formation*. Clin Orthop, 1994; 302:266-72



Acțiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac și asupra activității enzimei Ca^{2+} -ATP-ază a reticulului sarcoplasmatic de iepure

Domahidi Ioan, Hála Otto¹, Jakab Györgyi¹

Unul din factorii importanți de reglare a activității fibrei musculare este cantitatea de Ca^{2+} și distribuția acestuia în compartimentele celulare. Eliberarea de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic este inițiată de potențialul de acțiune al membranei celulare producând deschiderea canalelor de Ca^{2+} ryanodin. Creșterea concentrației de Ca^{2+} intracelular induce contracția fibrei musculare. După faza de activare scăderea Ca^{2+} citoplasmatic se datorează activării Ca^{2+} -ATP-azei ducând la relaxarea fibrei musculare. Metolul este utilizat la dezvoltarea filmelor și hârtiilor fotosensibile. Efectul său asupra activității mușchiului papilar VD de iepure se manifestă prin creșterea tensiunii de repaus. Datorită creșterii tensiunii de repaus scade amplitudinea și durata contracției mușchiului papilar. Valoarea medie a concentrației metolului la care apare acest efect este $10,1 \pm 0,44 \mu\text{mol}$. Creșterea tensiunii de repaus datorită acumulării Ca^{2+} citoplasmatic în faza de repaus a fibrei musculare este produsă de inactivarea enzimei Ca^{2+} -ATP-ază RS. Efectul metolului asupra Ca^{2+} -ATP-azei în soluție EGTA cu concentrația de CaCl_2 constantă cât și în varianta de EGTA cu concentrații de CaCl_2 diferite este inhibare în funcție de creșterea concentrației. Activitatea maximă a Ca^{2+} -ATP-azei RS de iepure apare la concentrația de $0,45 \text{ mmol CaCl}_2$ și este de $3,15 \mu\text{mol Pi/mg.minut}$. La concentrația de $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ metol această activitate este 2,510; la $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ este de 1,670 iar la $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ este de 1,080, motiv pentru care am încadrat metolul în grupa inhibitorilor acestei enzime.

Cuvinte cheie: metol, fibră musculară, contracții musculare, Ca^{2+} , Ca^{2+} -ATP-ază, mușchi papilar

One of the main factors in regulating the activity of the muscular fiber is the quantity of Ca^{2+} and the distribution of this in the cellular compartments. The releasing of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum (SR) is initiated by the action potential of the cellular membrane producing the opening of the ryanodine Ca^{2+} channels. The increasing of the intracellular Ca^{2+} concentration induces the contraction of the muscular fiber. After the activation phase the decreasing of cytoplasmic Ca^{2+} is due to activation of Ca^{2+} -ATP-ase leading to the relaxation of the muscular fiber. Methol is used in developing photosensitive films and papers. The effect of methol on the activity of papillary VD muscle of rabbit is evidenced by the increase of the resting tension. According to the increase of the resting tension the amplitude and duration of papillary muscle contraction decreases. The mean value of the concentration of the methol at which this effect appears: $10,1 \pm 0,44 \text{ mikroM}$. The increase of the resting tension owing to the cytoplasmic Ca^{2+} accumulation in resting phase of the muscular fiber is produced by the inactivation of Ca^{2+} -ATP-ase enzyme. The effect of methol on Ca^{2+} -ATP-ase in EGTA solution with a constant concentration of CaCl_2 as well as in the case of EGTA with different CaCl_2 concentrations is inhibition determined by the increase of the methol concentration. The maximal activity of Ca^{2+} -ATP-ase in rabbit SR appears at the $0,45 \text{ mM CaCl}_2$ concentration and it is of $3,15 \text{ mikroM Pi/mg.minute}$. At the concentration of $6 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ methol this activity is 2,510; at $1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ is 1,670 and at $2 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ is 1,080, reason for which we placed the methol in the group of inhibitors of this enzyme.

Key words: methol, muscular fiber, muscle contraction, Ca^{2+} , Ca^{2+} -ATP-ase, papillar muscle

Unul dintre factorii importanți de reglare a activității celulei musculare este cantitatea de Ca^{2+} și distribuția acestuia în compartimentele celulare.⁴ În mușchii striati eliberarea rapidă de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic (RS) este inițiată de potențialul de acțiune al membranei. Potențialul de acțiune prin sistemul tubular

ajunge în interiorul fibrei musculare producând deschiderea canalelor eliberatoare de Ca^{2+} ^{9,18} prin activarea receptorilor ryanodin de la acest nivel, urmată de contracție. Cuplarea excitație - contracție în mușchiul cardiac este dependentă de Ca^{2+} extracelular, intrarea Ca^{2+} în celulă determină creșterea concentrației de Ca^{2+} citoplasmatic și deschiderea canalelor de Ca^{2+} ryanodin. Observații recente confirmă ideea reglării duble a canalelor eliberatoare de Ca^{2+} din RS "voltaj și Ca^{2+} dependente".¹³ După faza de activare a celulei musculare scăderea Ca^{2+} citoplasmatic se

datorează activării enzimei $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-ază}$.^{3,5,6,12} Scăderea Ca^{2+} citoplasmatic determină relaxarea musculară.

Lucrarea de față studiază acțiunea metolului asupra activității mușchiului cardiac de iepure, precum și efectul metolului asupra activității enzimei $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-ază}$ a RS de iepure.

MATERIALE ȘI METODE

Metol: (methyl-4-aminophenolsulphate), $(\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3)_2\text{H}_2\text{SO}_4$, greutatea moleculară 344,38, Reanal Budapesta Hungary. Cristalele de culoare albă se dizolvă ușor în apă.

Soluția Locke's: NaCl 7,50 g, NaHCO_3 1,70 g, KCl 0,30 g, CaCl_2 0,20 g, MgCl_2 0,04 g, glucoză 1,98 g la 1000 ml apă distilată.

Prepararea mușchiului papilar VD de iepure: s-au utilizat 10 animale adulte. După administrarea intravenoasă a 5000 UI heparină animalele au fost sacrificate și s-a extirpat inima. Mușchiul papilar al ventriculului drept s-a preparat împreună cu baza de inserție și cu tendoanele. Preparatul este suspendat într-un vas de 50 cm^3 umplut cu soluție Locke, porțiunea bazală a preparatului s-a fixat de fundul vasului iar tendonul s-a legat de traductorul aparatului. S-a aplicat o forță de întindere de 0,2 mN urmată de 40 minute repaus; impulsurile electrice s-au aplicat prin doi microelectrozi.

$\text{Ca}^{2+}\text{ATP-aza}$ RS: izolarea se face din mușchi dorsali ai iepurelui adult prin tocarea mușchiului curățat de țesut adipos, cu omogenizator MSE, urmat de centrifugare diferențiată repetată pentru îndepărtarea resturilor. Cu ajutorul diferiților detergenți se solubilizează $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-aza}$ din membrana RS.^{11,14} După îndepărtarea detergentului, enzima spălată formează vezicule care prin energia provenită din ATP au capacitatea de a transporta activ Ca^{2+} .

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Acțiunea metolului asupra mușchiului papilar de iepure: soluția de metol s-a adăugat cumulativ în vasul cu preparat, timpul de contact fiind de 10 minute pentru fiecare concentrație. Înregistrările s-au făcut automat, parametrii înregistrați fiind: tensiunea de repaus, timpul de atingere a tensiunii de vârf și de relaxare, forța maximă de întindere, amplitudinea maximă de contracție, rata maximă a relaxării, durata contracției. Prelucrarea datelor s-a făcut computerizat. S-a calculat tonusul muscular, amplitudinea contracției și durata contracției (Figurile 1,2). Creșterea tensiunii de repaus și scăderea amplitudinii contracției apare la concentrația de $10,1 \pm 0,44$ microM v.m. (10 microM la 7 preparate, 11 microM la 2 preparate și 9 microM la 1 preparat).

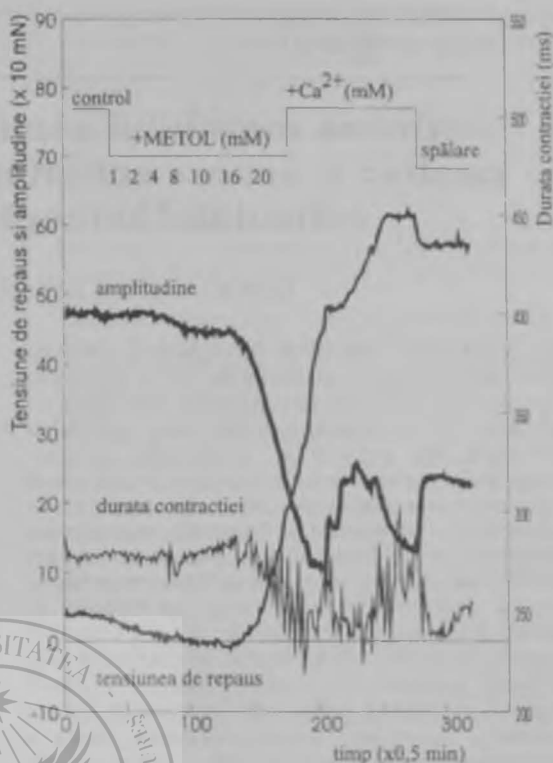


Figura 1. Efectul metolului asupra activității mușchiului papilar VD de iepure stimulat electric (1 Hz, 40 V)

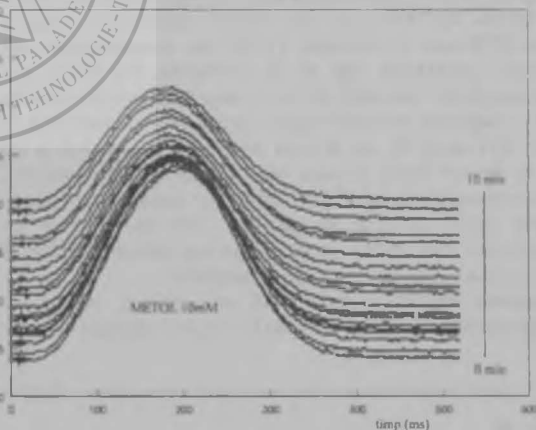


Figura 2. Efectul metolului asupra activității mușchiului papilar VD de iepure stimulat electric (1 Hz, 40 V)

Acțiunea metolului asupra activității enzimei $\text{Ca}^{2+}\text{ATP-ază}$ RS de iepure în prezența de 0,5mM EGTA: acest efect s-a studiat pentru elucidarea locului de acțiune a metolului asupra fibrei musculare. Obținerea soluției de bază EGTA: 25 ml imidazol (20 mM), 10 ml KCl (0,5 M), 5 ml MgCl_2 (50 microM), 250 microl EGTA (etilenglicol-bis-/eter aminoetil-/N,N,N',N' -tetraacidaceticglacial).

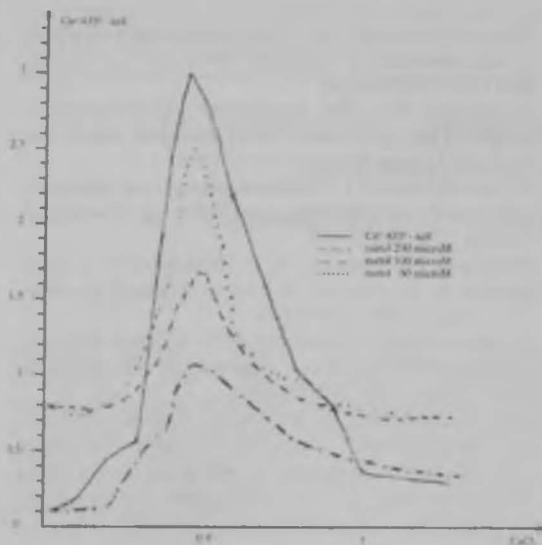


Figura 3. Efectul metolului asupra activității specifice a enzimei Ca^{2+} ATP-azei în prezența diferitelor concentrații de CaCl_2

A. Variația activității enzimei Ca^{2+} ATP-azei RS de iepure în funcție de concentrațiile de metol pe lângă concentrațiile constante de CaCl_2 (0,45 mM).

Tabelul I

Sol. bază EGTA microl	Imidazol 10 mM microl	Metol 10 mM microl	Conc. finală metol mM
4025	945	30	0,06
4025	935	40	0,08
4025	925	50	0,10
4025	900	75	0,15
4025	875	100	0,25

Obținerea soluției de bază EGTA cu concentrații diferite de metol: (Tabelul I). Mersul determinării este același pentru fiecare soluție de bază cu concentrație diferită de metol ca și pentru soluția martor:

I. 1 ml sol. de bază (Tabelul I), 10 microl ionofor (2 microM), 10 microl RS (20 microG), incubare 15 minute la 22°C ;

II. 4,4 microl CaCl_2 (0,1 M);

III. incubare 10 minute la 22°C ;

IV. 50 microl ATP (0,1 M);

V. incubare 5 minute la 22°C ; VI. oprirea reacției cu 1 ml TCA 5%; VII. măsurarea cantității de fosfor anorganic (din fiecare probă se fac 2-3 determinări). Proba de control nu conține metol și reprezintă activitatea enzimatică totală a Ca^{2+} ATP-azei. Soluția de bază EGTA nu conține metol nici Ca^{2+} și reprezintă activitatea de bază

(Mg^{2+}) a enzimei Ca^{2+} ATP-ază. Urmează citirea fotocolorimetrică a probelor iar valorile se determină de pe curba de calibrare în funcție de extincție. Se calculează activitatea totală ($\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$) urmată de calcularea activității bazale (Mg^{2+}), iar diferența dintre activitatea totală și cea bazală ne dă activitatea enzimatică a Ca^{2+} ATP-azei activat de Ca^{2+} (TCA = acid triclor -acetic) (Tabelul II).

Din tabelul II reiese că metolul inhibă în funcție de concentrație activitatea enzimei Ca^{2+} ATP-ază.

Tabelul II. Activitatea enzimei Ca^{2+} ATP-ază RS de iepure în funcție de concentrația de metol pe lângă concentrație constantă de CaCl_2 (0,45 mM)

Conc. de METOL (M)	Activitatea enzimei ATP - azei		Inhiba- re %	Activi- tate %
	TOTAL microMOL Pi/mg.minut	EGTA Ca^{2+} ATP		
Control	4,10	0,516	3,50	100
$6 \cdot 10^{-5}$	3,03	0,516	2,51	71
$8 \cdot 10^{-5}$	3,70	0,516	2,18	62
$1 \cdot 10^{-4}$	2,25	0,516	1,73	50
$1,5 \cdot 10^{-4}$	1,87	0,516	1,33	39
$2,5 \cdot 10^{-4}$	1,61	0,516	1,09	31

B. Variația activității enzimei Ca^{2+} ATP-ază RS de iepure în funcție de concentrația de CaCl_2 și metol în prezența EGTA (0,5 mM).

Prepararea soluțiilor, ca și mersul determinării este același ca mai înainte, iar rezultatele sunt trecute în tabelul III.

Tabelul III. Activitatea enzimei Ca^{2+} ATP-ază în prezența diferitelor concentrații de CaCl_2 și metol și 0,5 mM EGTA (microMOL Pi/mg.minut)

Proba	EGTA cu dif. conc. CaCl_2 (mM)	Activi- tate Ca^{2+} ATP -ază	METOL		
			$6 \cdot 10^{-5}$ M	$1 \cdot 10^{-4}$ M	$2 \cdot 10^{-4}$ M
			Activitate Ca^{2+} * ATP - a z ă		
1.	0,0	0,012	0,774	0,774	0,060
2.	0,045	0,050	0,774	0,774	0,060
3.	0,1	0,100	0,774	0,774	0,060
4.	0,2	0,400	0,774	0,838	0,064
5.	0,3	0,540	1,090	0,838	0,440
6.	0,4	2,600	—	—	—
7.	0,45	3,150	2,510	1,670	1,080
8.	0,5	2,900	2,510	1,740	1,080
9.	0,6	2,200	1,290	1,220	0,880
10.	0,7	1,600	—	—	—
11.	0,8	—	0,960	0,838	0,516
12.	0,9	0,800	—	—	—
13.	1,0	0,300	0,774	0,709	0,380
14.	1,1	0,280	—	—	—
15.	1,3	0,250	0,709	0,709	0,310

Metolul este folosit la dezvoltarea filmelor și hârtiilor fotosensibile (efectul dezvoltării crește în urma iradierii cu lumină verde),¹⁵ la determinarea vitaminei B₁,¹⁷ la determinarea fructozei din semințe,⁸ la marcarea coloidelor de aur.²¹ Este un alergizant cu potențial scăzut de sensibilizare,⁷ crește tonusul mușchiului striat și neted.² Studiind efectul metolului asupra activității mușchiului cardiac am ajuns la același rezultat. Creșterea tonusului muscular se datorează stocării Ca²⁺ în citoplasma fibrei musculare în repaus. Inhibitorii pompei de Ca²⁺ RS din țesutul muscular neted blochează reumplerea depozitelor de Ca²⁺ intracelular^{1,16} și o contracție susținută a mușchiului neted vascular.¹⁹ Aceste substanțe produc inhibarea relaxării mușchiului neted al aortei de iepure produs de vasodilatatoare GNP ciclic (nitroglicerina și factorul natriuretic) fără să afecteze creșterea conținutului de GNP ciclic.¹⁰ Inhibitorii Ca²⁺ATP-azei opresc creșterea celulară, golirea rezervei de Ca²⁺ menține celula într-o stare de repaus asemănător Go. După reumplerea rezervei ciclul celular este reluat.²⁰ Rezultatul simpozionului Soc. Farma. japoneze cu privire la inhibitorii selectivi al ATP-azei RSD și endoplasmatic: tapsigargina, acidul ciclopiazonic, 2,5-di-(tert-butil)-1,4-benzohidrochinona, 3'3",5'5" tetraiodosulfoftaleina afectează funcțiile celulelor musculare netede și striate și anume contracția, concentrația ionică, excitabilitatea membranei și reglarea concentrației de Ca²⁺ intracelular.²² Studiile noastre arată că metolul inhibă în funcție de concentrație activitatea Ca²⁺ATP-azei de iepure, încadrând metolul în grupa inhibitorilor acestei enzime.

CONCLUZII

Metolul crește tensiunea de repaus, scade amplitudinea și durata contracției mușchiului papilar de iepure și scade activitatea enzimei Ca²⁺ATP-azei RS de iepure în funcție de creșterea concentrației.

BIBLIOGRAFIE

- DARBY PJ, KWAN CY, DANIEL EE - *Use of calcium inhibitors in the study of calcium regulation in smooth muscle*. Biol Signals 1993; 2:293-304
- DOMAHIDI I - *Efectul metolului, hidrochinonei și a soluției revelator alb-negru Azomureș asupra activității musculare*. Revista de Medicina și Farmacie Târgu - Mureș 1997; 43:40
- DUX L, MARTONOSI AN - *The regulation of ATP-ase - ATP-ase interactions in sarcoplasmic reticulum membrane*. J Biol Chem 1983; 258:1896-11907
- EBASHI S - *Regulation of muscle contraction the Croonian lecture*. Proc R Soc 1980; 207:259-286
- FISKUM G, LEHNINGER AL - *The mechanism and regulation of mitochondrial Ca²⁺ transport*. Proc Fed Am Soc Exp Biol 1980; 39:2432-2436
- HASSELBACH W - *The sarcoplasmic calcium pump. A model of energy transduction in biological membrane*. Topics in Current Chem. 1979; 78:1-56
- JARISCH R, SANDOR I - *Standard epicutaneous testing: 5-year results and their effects on future examinations*. Z Hautkr 1978; 53:462-470
- JUNGREIS E, NECHAMA M, PAZ G, HOMONNAI T - *A simple spot test for the detection of fructose deficiency in semen*. Int J Androl 1989; 12:195-198
- KOVÁCS L, RIOS E, SCHNEIDER MF - *Calcium transients and intramembrane charge movement in skeletal muscle fibers*. Nature 1979; 279:391-396
- LUO DL, NAKAZAWA M, ISHIBASHI T, KATO K - *Putative, selective inhibitors of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ pump ATP-ase inhibit relaxation by nitroglycerin and atrial natriuretic factor of the rabbit aorta contracted by phaeylephrine*. J Pharmacol Exp Ther 1993; 265:1187-1192
- MACLENNAN DH, YIP CC, ILES GH, SEAMAN P - *Isolation of sarcoplasmic reticulum proteins*. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1972; 37:469-478
- MARTONOSI AM - *Transport of calcium by sarcoplasmic reticulum in calcium and cell functions. III*. WY Cheung Academic Press 1982:37-102
- MEISSNER G - *Ryanodine receptor/Ca²⁺ release channels and their regulation by endogenous effectors*. Annu Rev Physiol 1994; 56:485-508
- NAKAMURA H, JILKA RL, BOLAND R, MARTONOSI AM - *Mechanism of hydrolysis by sarcoplasmic reticulum and the role of phospholipids*. J Biol Chem 1976; 251:5414-5423
- PESCHEL G, POPESCU T - *A nonclassical radiation process (Camorosan effect) studied by a photographic technique*. Physiol Chem Phys Med NMR 1987; 19:271-274
- ROHACS T, BAGO A, DEAK F, HUNYADY L, SPAT A - *Capacitative Ca²⁺ influx in adrenal glomerulosa cells: possible role in angiotensin II response*. Am J Physiol 1994; 267:1246-1252
- SANE RT, DOSHI VJ, JUKAR S, JOSHI SK - *Simple colorimetric method for determination of thiamine hydrochloride in pharmaceuticals*. J Assoc Anal Chem 1985; 68:83-85
- SCHNEIDER MF, CHANDLER WK - *Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling*. Nature 1973; 242:244-246
- SHIMAMOTO H, MAJARAIS IL, SHIMAMOTO Y, KWAN CY - *Role of sarcoplasmic reticulum in the contractile function of vascular smooth muscle as studied by 2,5-di-(tert-butil)-1,4-benzohydroquinone*. Biol Signals 1992; 1:182
- SHORT AE, BIAN J, GOSH TK - *Intracellular Ca²⁺ pool content is linked to control of cell growth*. Proc Nat Acad Sci 1993; 90:4986-4990
- STIERHOF YD, HUMBEL BM, SCHWARZ H - *Suitability of different silver enhancement methods applied to 1 nm colloidal gold particles: an immunoelectron microscopic study*. J Electron Microscop Tech 1991; 17:336-343
- WATANABE M, SHIGEKAWA M - *Physiological functions of endoplasmic and sarcoplasmic reticulum calcium pump and pharmacology of inhibitors of the pump*. Nippon Yakurigaku Zasshi 1993; 102:171-180

Új módszer gyógyszerek felszívódásának „in vitro” tanulmányozására: a háromfázisú „folyadék - alagút” modell

Ferencz László

Modelul trifazic „punte de lichid” Doluisio-Swintosky are mai multe dezavantaje: standardizarea greoaie din cauza formei complicate a vasului și condițiile greu reproductibile. Din aceste motive am elaborat un nou model, modelul „tunel de lichid”, care elimină principalele inconveniente ale modelului amintit. Noul model folosește ca barieră lipidică acetofenonă care simulează bine proprietățile membranelor biologice și are o tensiune interfacială apropiată n-octanolului.

Cuvinte cheie: biodisponibilitate, modelul Doluisio-Swintosky, acetofenonă

The Doluisio-Swintosky triphasic “liquid-bridge” model has many disadvantages. It can be hardly standardized and conditions are hard to be reproduced. For these reasons we developed a new “liquid-tunnel” model, which eliminates the “liquid-bridge” model’s disadvantages. The new model uses acetophenone as lipid barrier, an alternative for n-octanol, which simulates biologic membranes and has an interfacial tension similar to that of n-octanol.

Key words: biodisponibility, Doluisio-Swintosky model, acetophenone

A biodisponibilitás in vitro meghatározására elterjedten használt háromfázisú Doluisio-Swintosky „folyadék-híd” modell,^{1,2} egy apoláris vagy gyengén poláris, a biológiai membránt szimuláló szerves folyadék rétegen keresztül történő mesterséges diffúzió alapul. A rendszer az A rekeszben szimulált gyomorsavat ($pH = 1,4$), a C rekeszben szimulált vérplazmát tartalmaz ($pH = 7,4$), melyekre a szerves folyadékot (membránt) rétegezzük (B rekesz). A méréseket általában $37^{\circ}C$ -on végezzük percenként 10 fordulattal.

A módszernek, előnyei mellett, számos hátránya is van:

- nehezen reprodukálható körülmények
- bonyolult formájú edény
- nem egyértelműen meghatározott keverési (rázási) módszer
- nagy térfogatú oldatok használata
- túlzott vastagságú membrán
- körülményes mintavétel az A és C fázisokból
- szabad oldószerfelület

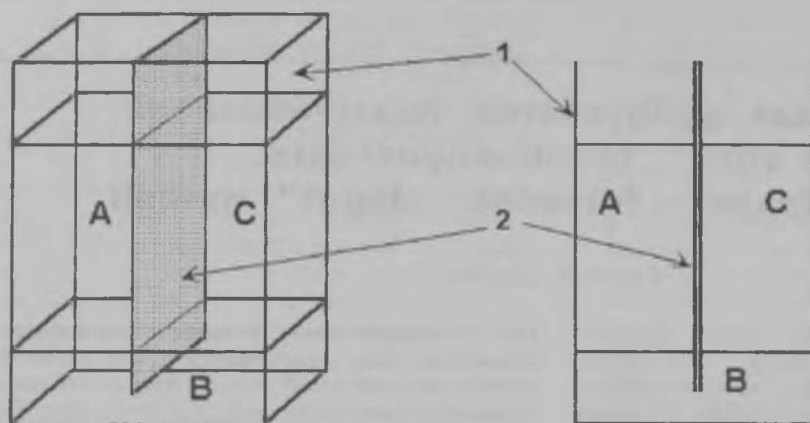
A módszer beállításakor tapasztalt nehézségek ösztönöztek egy új, hatékonyabb

modell kidolgozására, a fent említett hátrányok kiküszöbölése érdekében.

MÓDSZER

Az edény bonyolult formájából adódó problémák megoldhatók, illetve a méretek szabványosíthatók egyszerűbb mértani forma használatával. Elválasztórékessel két részre osztott, téglalap alapú egyenes hasáb ideális ebből a szempontból. A két rekesz az edény alsó részén kialakított résen közlekedik, kommunikál egymással. A membrán ebben az esetben az edény alsó részére kerül, a két vizes fázis pedig föléje, a két rekeszbe. A rés körül csak a szerves folyadék (membrán) található, így a vizes fázisok nem érintkeznek, illetve nem keveredhetnek egymással. A szerves és vizes fázisok relatív helyzete miatt, illetve a Swintosky-modell analógiájára a berendezést „alagút-modellnek” neveztem el.

Az edény üvegből készül, az elválasztófal az edény két szemközti falához ragasztható, a fenéktől 3-4 mm távolságra. A két rekesz térfogata elég kell legyen ahhoz, hogy belőlük a mintavétel az ártiteli állandók számításánál az oldatok térfogatát lényegesen ne módosítsa. Miniatur változatban az edény a spektrofotometriás mérésekhez használt üvegvüetákből is kialakítható, számottevően leegyszerűsítve a méréseket. Ebben az esetben a két fázis koncentrációváltozása fotometrián közvetlenül követhető, próbavételre nincs



1. ábra. Az "alagút-modell" nézetben és metszetben: 1 - edény, 2 - elválasztófal; A, C - vizes fázisok; B - membrán (szerves fázis)

az I. táblázatban adottak.

$$P = \frac{M}{d} \cdot \sigma^{1/4} \quad (1.)$$

A táblázatból látható, hogy a felületi feszültségek gyakorlatilag az oktanoléval egyenlők, de mindenik oldószert sűrűsége 1-nél nagyobb. A javasolt oldószerek szerkezeti szempontból is hasonlóan az oktanolhoz (7 vagy 8 szén-atom, egy oxigéntartalmú

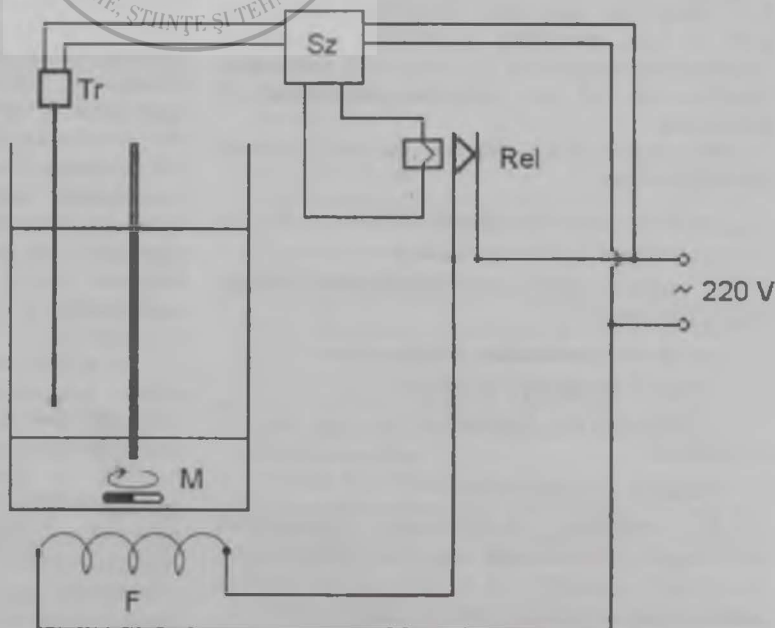
szükség. Csupán arra kell vigyázni, hogy a mérőszög csak az egyik rekeszen haladjon át (A vagy C); ez a küvetatartónál kisebb (feleakkora) küvetta használatával könnyen megoldható.

A membránként használt szerves folyadék sűrűsége természetesen 1 g/cm³-nél (pontosabban a vizes fázisok sűrűségénél) nagyobb kell legyen. Ez a háromfázisú folyadékhíd modellekben használt oldószerekre (n-oktanol, heptán, benzol stb.) nem érvényes. Azonban, amint arra egy korábbi dolgozatban rámutattam,⁵ az oktanolt helyettesíthetjük olyan oldószerekkel, amelyek vízre vonatkozó interfaciális feszültsége⁴ az oktanoléhoz közeli. Az említett dolgozatban szoros korrelációt állapítottam meg az átviteli sebességi állandó és az interfaciális feszültség között. Ezt felhasználva javasoltam többek között az acetofenont az oktanol helyettesítésére ($\gamma = 9,22 \times 10^{-3}$ N/m szemben az oktanol $12,08 \times 10^{-3}$ N/m értékével). Az acetofenon sűrűsége 1,033 g/cm³, tehát a vizes fázisok alatt fog elhelyezkedni.

Más, az oktanoléhoz közeli felületi feszültséggel rendelkező szerves folyadékok a benzaldehid és a benzilalkohol. Ezek kísérleti parachor értékeiből,^{5,6} az (1.) egyenlettel számolt felületi feszültségei

I. táblázat

Oldószert	Parachor (P)	Molekulatömeg (M)	Sűrűség (d) g/cm ³	Felületi feszültség (σ) · 10 ⁻³ N/m
n-Oktanol	394,1	130,22	0,827	39,24
Acetofenon	293,8	120,14	1,033	40,72
Benzaldehid	256,2	106,12	1,046	40,66
Benzilalkohol	259,6	108,13	1,043	39,32



2. ábra. Termosztátát és kevert berendezés: F-fűtőtest, M-mágneskavaró, Tr-hőérzékelő transzduktor- (laboratoriumi kontakthőmérő), Rel- jelfogó (relé), Sz-szabályozó

poláros funkciós csoport). A benzaldehid, redukáló hatása miatt, könnyen redukálódó anyagok felszívódásvizsgálatára nem alkalmas.

Az A és C rétegeket kis adagokban, felváltva szükséges feltölteni, elkerülve ezáltal a két vizes fázis összekeveredését. Célszerű ilyen értelemben nagyobb térfogatú acetofenont betölteni, amelynek egy részét a vizes fázisok feltöltése után pipettával leszívhatjuk.

Az edény rázása a Doluisio-Swintosky modellhez hasonlóan elektromotor segítségével történhet, forgó-bólogató mozgást közvetítve a rendszernek. Reprodukálhatóbb viszont egy vízszintes vagy függőleges rázómozgás, esetleg a szerves fázis keverése kisméretű mágneskavaráó segítségével. Ez utóbbi esetben a rendszer futése (termosztatálása) is könnyebben megoldható (fűtőasztalos mágneses keverőt és laboratóriumi kontakthőmérőt használva).

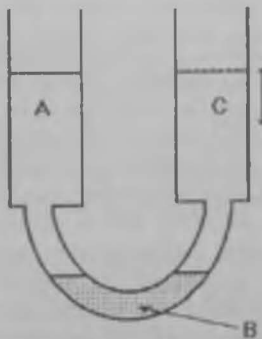
Az F fűtőtest kisteljesítményű ($50 \div 200$ W) kell legyen, mivel a nagyteljesítményű krómnikkel huzalok termikus inerciája nagy.

A rendszer tájékoztató jellegű méretei, illetve a mérés körülményei az alábbi táblázatban adottak:

II. táblázat

	Mértékegység	Méret	Megjegyzés
Szélesség	mm	45	belső méret
Vastagság	mm	35	belső méret
Magasság	mm	70	belső méret
Rés			
magassága	mm	4	az edény aljától
Vizes fázisok			
térfogata	ml	35	-
Szerves fázis			
térfogata	ml	10	-
Mágnes			
fordulatszáma	fordulat/perc	~ 200	szabályozható

Ha a szerves fázis rétegvastagságának és térfogatának csökkentésére törekszünk, az alábbi modell jó eredményt nyújthat:



3. ábra A „kapilláris-alagút” modell

Ebben az esetben a két tartályt összekötő cső átmérője – és ezáltal a membrán térfogata-minimálisra csökkenthető. Ez jobban megfelel a valóságnak, mivel a szervezetben létező lipoproteikus membránok vastagsága $50 \div 100$ Å. A „kavarás” az egyik tartály (A vagy C) függőleges mozgatásával is megoldható, ha a tartályokat összekötő cső hajlékony műanyagból (polietilénből) készül. A függőleges mozgás hatására a kapillárisból, illetve a kapillárisba áramló folyadék (vizes fázis) hatékony turbulens kavarást biztosít. A mozgás amplitúdóját és a cső hosszát úgy kell megválasztani, hogy a membrán a kapillárisban maradjon.

Az előzetes vizsgálatok a modell funkcionalitását bizonyítják. Részletes eredményekről egy következő dolgozatban számolunk be.

KÖVETKEZTETÉSEK

A vázolt modellnek számos előnye van a háromfázisú „folyadék-hid-modellhez” képest:

- szabványosítható méretek,
- reprodukálható körülmények,
- egyszerű mintavétel (a pipetta nem szennyeződik oldószerekkel),
- kisebb térfogatú membrán (a farmakon nem halmazódik fel benne).

IRODALOM

1. LEUCUTA S - *Introducere în biofarmacie*. Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1975; 109-118, 143-156
2. DOLUISIO JT, SWINTOSKY JV - *Biopharmaceutics. Factors influencing drug distribution in the body. Penetration of drugs through biological membranes-storage and elimination-factors influencing routes of drug administration*. Am J Pharm Sci Support Public Health 1965; 137(4):144-168
3. FERENCZ L - *Az interfaciális feszültség felhasználása gyógyszerek lipid membránokon való áthaladásának modellezésében*. Rev med farm, 1997; 43:73-75
4. STERNBERG S ÉS MTSI - *Chimie fizică*, Ed Didactică și pedagogică, București, 1981; 325-326
5. *** - *Manualul inginerului chimist*. Ed Tehnică, București, 1951; II:1885-1857
6. PREISICH M - *Vegyeszék zsebkönyve*. Műszaki könyvkiadó, Budapest, 1959; 144-145

Unele valențe medico-legale în infracțiunile de viol

Hecser László,¹ Viorel Hădăreanu,¹ Elena - Emilia Olaru,² H Jung²

Autorii au analizat constatările și concluziile medico-legale în 220 examinări la femei, solicitate pentru viol. Vârsta persoanelor a fost de 5 - 83 ani (Mp 19,43 (1,17)±17,95 ani); coeficientul de variație (±89,91%) demonstrează, prin magnitudinea dispersiei la eșantion, că agresiunea sexuală la femei nu are predilecție pentru o anumită vârstă și poate atinge oricare categorie. Incidența a fost însă mai mare la 11 - 20 ani (77,72%). Examenul genital (42,35%) a constatat în 93 cazuri o stare de virginitate anatomică, din care în 29 cazuri (31,18%) s-a opiniat pentru un himen complezant (eazy-hymen), stare ce permite un raport sexual complet. În 17 cazuri (7,72%) femeile care au reclamat violul au fost multipare. Deflorarea recentă s-a constatat în 45 cazuri (20,45%), iar în 82 cazuri (37,27%) s-a constatat o deflorare veche. Autorii au observat marea incidență a deflorării vechi la categoria de 11-15 ani (16,25%) și la 16-20 ani (38,46%), ceea ce probează o viață sexuală în timp consumată. Examenul secreției vaginale s-a efectuat în 105 cazuri. Spermatozoidii s-au pus în evidență în 26 cazuri (24,76%). În 92 cazuri (41,82%), femeile examinate au prezentat semne fizice externe de violență. În nici un caz timpul de îngrijiri medicale acordat pentru vindecare nu a depășit 20 zile. La eșantionul de femei examinate s-a găsit în 8 cazuri (3,63%) o retardare mintală (oligofrenie), din acestea 3 femei au fost virgine, 2 au avut himen complezant și doar într-un caz s-a constatat deflorare recentă. Observațiile subliniază valoarea examinării medico-legale în caz de viol sau în caz de viol „reclamat” și utilitatea acestuia în justiție, ca probă materială.

Cuvinte cheie: viol, examinare medico-legală

The authors analyzed the medico-legal conclusions they drew after having examined 220 women who had been raped. Their age ranged between 5-83 (Mp = 19.43 [1.17] ±17.95 years), the variation coefficient (±89,91%) proved that sexual aggression doesn't depend on age. Still, the incidence was increased in the age group of 11 - 20 years (77.72%). The genital examination in 93 cases (42.35%) showed a state of anatomic virginity. 29 of these cases (31.18%) showed an eazy-hymen that permitted a complete sexual intercourse. 17 of these women were multipara. Recent defloration was found in 45 cases (20.45%) while 82 cases (37.27%) presented old defloration. The authors noticed the great incidence of old defloration in the age groups of 11-15 years (16.25%) and 16 - 20 years (38.46%) which proves an early sexual life. This was also sustained by the examination of the vaginal secretion. This examination was done in 105 cases. The spermatozoa were evident in 26 cases (24.76%). In 92 cases (41.82%) the women presented signs of physical aggression. None of the cases needed more than 20 days' medical assistance. There were 8 cases of women with oligophrenia in the studied group: 3 of them were virgin, 8 had an eazy-hymen and only one had undergone a recent defloration at the time of the rape. The conclusions underline the importance of medico-legal examination in the case of rape as solid evidence in the Law Courts.

Key words: rape, medico-legal examination

Infracțiunile privitoare la viața sexuală din Codul penal (C.p.) cuprind: violul (art.197 C.p.), raportul sexual cu o minoră (art. 198 C.p.), seducția (art. 199 C.p.), homosexualitatea (art. 200, C.p.), perversiunea sexuală care produce scandal

public (art. 201 C.p.), corupția sexuală (art. 202 C.p.), actele cu caracter obscen săvârșite asupra unor minori sau în prezența unui/unor minori), incestul (art. 203, raporturile sexuale între rude în linie directă sau între frați și surori). Art. 204 C.p. stipulează că „tentativa infracțiunilor prevăzute la art. 197-198, art. 200 - 203 se pedepsește”.

Violul este infracțiunea sexuală cea mai pernicioasă și constă în raport sexual prin constrângere fizică sau psihică cu o persoană de sex feminin sau profitând de neputința ei de a se apăra sau de a-și exprima voința. Sub acest aspect

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, Facultatea de Medicină, Disciplina de Medicină Legală

²Institutul de Medicină Legală „Prof. dr. Mina Minovici” - Laboratorul exterior Târgu - Mureș

Primit la redacție: 10.12.1996

Adresa pentru corespondență: Hecser László, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

„a poseda cu forța este a tăgădui o persoană”.¹ De altfel, acesta este și sensul etimologic al cuvântului viol (*vis lat.* a forța, sau violare *lat.* a maltrata, a ataca, a produce vătămare), actul de viol fiind o infracțiune a alterității, în care victima este redusă la o stare de obiect sexual prin disocierea instinctului de afectivitate.¹ În final, el exprimă o tăgăduire a victimei ca persoană, un atentat grav la libertatea de persoană, a ceea ce are mai specific uman, de lezare a intimității. Această formă a sexualității este antiumană; agresorul realizează un instinct ancestral cu violență - instinctul sexual - prin lipsa inhibiției și afectivității. Legea penală prevede factori agravanți în această infracțiune și anume: vârsta sub 14 ani a victimei (minori), violul săvârșit de mai mulți agresori (viol în grup), dacă violul a fost săvârșit de o persoană în calitatea de tutore, de curator, educator-profesor, medic sau de îngrijire, în cazul în care s-a cauzat vătămare, vătămare gravă a sănătății persoanei violate. Forma cea mai gravă a violului este cea urmată de moartea victimei.

Violul este considerat de justiția tuturor țărilor ca o infracțiune gravă, un act antisocial sever: în cele 3 forme pedepsa, stipulată în Codul Penal Român, este de 2-7 ani, 3-10 ani și 7-15 ani de privațiune de libertate.² Trebuie precizat că infracțiunea de viol și deflorare nu se suprapun și că deflorarea nu constituie un criteriu juridic de încadrare în infracțiunea de viol și nu constituie nici factor agravant juridic.

Agresorii nu aparțin întotdeauna patologicului, după cum victimele nu sunt întotdeauna „inocente”; destul de frecvent, în cazul „victimelor” apare un comportament provocator, incitativ, cu o acceptare tacită a actului sexual, și numai ulterior - pentru a se justifica în fața anturajului, a societății sau pentru obținerea unor beneficii (patrimoniale mai ales) apare acuzația de viol. Acuzația de viol nu poate fi susținută în lipsa datelor concrete la examinare medico-legală (lipsa unor leziuni care să argumenteze comportamentul agresiv al celui care a „forțat-o” și a celor care să dovedească „luptă”, apărarea față de agresor). De multe ori aceste persoane cu comportament provocator sunt „victime” nu ale unor bolnavi psihici, ci ale unor indivizi normali - care devin prin întreaga procedură juridică în care sunt angajați ei înșiși, „victime”.³

Examinarea medico-legală a părții vătămate - victimei actului de viol -, concluzia medico-legală formulată constituie o probațiune materială în justiție.^{3,4}

Lucrarea analizează unele aspecte și valențele constatării medico-legale într-o cazuistică concretă de viol.

MATERIAL, METODĂ, REZULTATE

În perioada 1992-1994, la IML Târgu-Mureș s-au întocmit 9920 acte medico-legale care au inclus 7467 cazuri (75,27%) în care s-au eliberat certificate medico-legale (la cererea persoanelor fizice) și 2453 (24,73%) rapoarte de constatare medico-legală (la solicitarea poliției, parchetelor, instanțelor de judecată). Incidența anuală a certificatelor este de $2489 \pm 49,75$ cazuri ($Cv = \pm 13,99\%$), iar a rapoartelor de constatare de $817,66 \pm 28,64$ cazuri ($Cv = \pm 3,5\%$).

În perioada studiată, în 220 cazuri examinarea medico-legală s-a solicitat pentru infracțiunea de viol, ceea ce reprezintă o incidență de 2,21%. În 110 cazuri examinarea s-a efectuat la solicitare personală (incidența de 1,47% în categorie), iar în 110 cazuri aceasta a fost solicitată, prin rezoluție motivată, de organele de cercetare penală, de urmărire sau supraveghere penală (incidența în această categorie a fost de 4,47%).

Vârsta persoanelor examinate a variat între 5-83 ani, Mp fiind de $19,43 (1,17) \pm 17,95$ ani ($Cv = \pm 89,91\%$), demonstrând marea inomogenitate a eșantionului studiat care susține de fapt că pentru victimele unor acte de viol, vârsta este un criteriu nepreferențial.

În legătură cu categoriile de vârstă, se poate constata predominanța la categoria 11-20 ani, cu o incidență de 77,72%; la categoria 16-20 ani incidența este de 41,36% (91 cazuri), la categoria 11-15 ani de 36,36% (80 cazuri).

Tabloul 1

Vârsta	Virgine		Deflorare recentă		Deflorare veche		Total	
ani	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
1 - 5	1	(1,07)	0		0		1	(0,45)
6 - 10	8	(8,60)	2	(4,44)	0		10	(4,54)
11 - 15	47	(50,53)	20	(44,44)	13	(15,85)	80	(36,36)
16 - 20	35	(37,63)	21	(46,66)	35	(42,68)	91	(41,36)
21 - 25	1	(1,07)	2	(4,44)	14	(17,07)	17	(7,72)
26 - 30	1	(1,07)	0		4	(4,87)	5	(2,28)
31 - 35	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
36 - 40	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
41 - 45	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
46 - 50	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
51 - 55	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
56 - 60	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
61 - 65	0		0		0		0	
66 - 70	0		0		3	(3,65)	3	(1,36)
71 - 75	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
76 - 80	0		0		1	(1,21)	1	(0,45)
81 - 85	0		0		2	(2,43)	2	(0,90)
Total	93		45		82		220	

Predomină cele din mediul urban (123 cazuri - 55,9%) față de mediul rural (97 cazuri - 44,09%); raportul U/R este de 1,26.

Examinarea genitală a vizat constatarea virginității, a deflorării recente și a deflorării vechi, în funcție de vârsta persoanelor.

Analiza datelor scoate în relief următoarele:

-Din cele 220 examinări, în 93 cazuri (42,35%) persoanele au fost virgine anatomic; deflorarea recentă s-a constatat în 45 cazuri (20,45%), iar în 82 cazuri (37,27%) persoanele examinate au avut o viață sexuală anterioară evenimentului reclamat (deflorare veche).

-La categoria de vârstă 11 - 15 ani, din 80 de examinări în 13 cazuri (16,25%) s-a constatat o deflorare veche. În 47 cazuri (58,75%), persoanele examinate au fost virgine, iar în 20 de cazuri (25,6%) s-a constatat o stare de deflorare recentă.

-La categoria de vârstă 16 - 20 ani, din 91 persoane examinate, 35 femei au avut o stare de deflorare veche (38,46%). La această categorie s-a stabilit virginitatea anatomică în 35 cazuri (38,46%), iar în 21 cazuri (23,07%) o deflorare recentă.

-La categoria de vârstă 21 - 25 ani, din 17 persoane examinate, virginitatea a existat într-un caz (5,88%); în 14 cazuri s-a constatat deflorare veche (82,35%) și în 2 cazuri (11,76%) deflorare recentă.

-La categoria 26 - 30 ani, din 5 persoane examinate, o persoană a fost virgină (20,0%) și nu s-a constatat nici un caz de deflorare recentă.

-La fetele examinate, în categoria 1 - 5 ani și 6 - 10 ani, din totalul de 11 cazuri, în 9 (81,81%) s-a constatat virginitate, stare ce a exclus un raport sexual vaginal complet și în 2 cazuri (18,18%) a existat deflorare recentă.

Trebuie precizat că noțiunea de deflorare veche se referă la vindecarea leziunilor himenale, de deflorare - prin epitelizare și nu cicatrizare - proces ce durează cel mult 12 - 14 zile. De asemenea, în nici un caz de deflorare recentă, documentația medicală nu a semnalat episoade complicate (hemoragii, rupturi vagino-perineale etc.) în afara celor două fete minore.

Raportul virginitate/deflorare veche este de 1,47 în mediul urban și de 0,87 în mediul rural, deci cu incidență mai mare a virginelor examinate ce reclamă viol, din mediul urban. Incidența deflorării U/R este de 2:1.

Din cele 93 cazuri de femei cu virginitate anatomică (himen intact, fără deflorare recentă sau veche), la 29 cazuri (31,18%) s-a diagnosticat un himen complezant (eazy-hymen), cu posibilitatea unui raport sexual complet fără deflorare. Criteriul s-a bazat pe elasticitatea himenului și gradul de dilatare la tracțiune medie a orificiului himenal.

Himenul complezant s-a constatat la 1 - 15 ani în 13 cazuri (44,82%), la 16 - 20 ani în 14 cazuri (48,27%) și în câte un caz la 21 - 25 ani și 26 - 30 ani. În ce privește incidența himenului complezant în raport cu categoria de virgine, aceasta este la 11 - 15 ani de 27,65% (13 cazuri din 47 examinări) și de 40,0% la 16 - 20 ani (14 cazuri din 35 examinări).

Examenul biocriminalistic a fost constituit de examinarea secreției vaginale efectuată în 105 cazuri (47,72%). Prezența spermatozoizilor în secreția vaginală argumentează un raport sexual vaginal consumat, complet. Prelevarea secreției vaginale în funcție de data violului reclamat se prezintă în tabelul II.

Tabelul II

Ora de prelevare de la viol reclamat	Prezența de spermatozoizi			Total	
	+	++	+++	nr.	%
sub 24 ore	4	3	12	19	(73,07)
	21,05%	15,79%	63,15%		
25 - 48 ore	2	1	2	5	(19,22)
	40,0%	20,0%	40,0%		
49 - 72 ore	0	0	2	2	(7,69)
			100,0%		
peste 72 ore	0	0	0	0	

Prezența spermatozoizilor (structuri întregi) s-a evidențiat în 26 cazuri (24,76%).

Din cele 41 cazuri la care prelevarea secreției s-a efectuat la mai puțin de 24 ore de la violul reclamat, în 19 cazuri (46,34%) s-au găsit spermatozoizi întregi. Din cele 26 cazuri la care prelevarea secreției s-a efectuat la 25 - 48 ore, prezența spermatozoizilor s-a confirmat în 5 cazuri (19,23%), diferențele fiind statistic semnificative ($\chi^2=5,08$; $p=0,02$). Din cele 18 cazuri la care intervalul dintre violul reclamat și prelevarea secreției a fost de 49 - 72 ore, doar în 2 cazuri (11,11%) s-au găsit spermatozoizi în secreția vaginală. În cele 29 cazuri, de himen complezant, în 3 cazuri spermatozoizii au fost vizibili în secreție (Tabelul III).

Tabelul III

Himen complezant 29 cazuri (31,18%)				Virgine d.p.d.v. anatomic 64 cazuri (68,81%)
a	b	c	d	a. examinare tardivă
15	3	2	8	b. spermatozoizi
51,72%	10,34%	6,89%	27,58%	c. capete spermatozoizi
				d. lipsa spermă

În 64 cazuri (29,1%) de virginitate anatomică, raportul sexual vaginal reclamat nu s-a putut realiza obiectiv.

Din cele 220 examinări, în 92 cazuri (41,82%) persoanele examinate au avut leziuni traumatiche obiectivizabile. În ce privește localizarea, cele mai multe leziuni s-au găsit la nivelul extremităților pelvine (60 cazuri - 28,7%) și la nivelul extremității cefalice (52 cazuri - 24,88%) (Tabelul IV).

Tabelul IV

Localizarea	Certificate	Constatări	Total*
Cap	23 (22,11%)	29 (27,61%)	52 (24,88%)
Reg. cervicală	7 (6,73%)	9 (8,57%)	16 (7,65%)
Torace	10 (9,61%)	15 (14,28%)	25 (11,96%)
Abdomen	1 (0,96%)	0	1 (0,47%)
Membru sup.	19 (18,26%)	18 (17,14%)	37 (11,70%)
Membru inf.	32 (30,76%)	28 (26,66%)	60 (28,70%)
Reg. genitală	2 (1,92%)	6 (5,71%)	8 (3,82%)

* (leziuni cumulate)

În mecanismul de producere al leziunilor, se reține lovirea directă cu un corp contondent (80 cazuri - 60,15%) (Tabelul V).

Tabelul V

Mecanismul de producere a leziunilor traumatiche	Nr. cazuri	%
Lovire directă cu corp dur	80	(60,15%)
Comprimare între două planuri	25	(18,79%)
Zgâriere	15	(15,27%)
Lovire indirectă (cădere și lovire)	12	(9,02%)
Arsuri prin corp incandescent (țigară)	1	(0,75%)

(leziuni și mecanisme cumulate)

Tipul de îngrijire medicală pentru vindecare nu a depășit la nici un caz examinat 20 de zile (Tabelul VI).

Tabelul VI

Timpu de îngrijire medicală, de vindecare	Certificate	Constatări	Total
sub 5 zile	13 (43,33%)	9 (25,00%)	22 (33,33)
6 - 10 zile	14 (46,66%)	22 (61,11%)	36 (54,54)
peste 10 zile	3 (10,00%)	5 (13,88%)	8 (12,12)

În eșantionul studiat, 8 persoane au avut deficiențe psihognoștice de tipul oligofreniei (3,63%). Persoanele au avut vârsta de 11-22 ani. În 6 cazuri examinarea medico-legală a fost solicitată de părinți, în 2 cazuri de organele de cercetare penală. Examinarea genitală a constatat stare de virginitate în 3 cazuri, himen complexant

în 2 cazuri, deflorare veche în 2 cazuri și deflorare recentă doar într-un caz. Examinarea secreției vaginale a evidențiat prezența lichidului seminal doar într-un caz (cazul de deflorare recentă). Două persoane (virgine) au prezentat leziuni traumatiche externe.

DISCUȚII

Legea penală precizează că acțiunea penală pentru fapta săvârșită prevăzută la alin.1 art.197 (viol) se pune în mișcare la plângerea prealabilă a persoanei vătămate. Faptele prevăzute la alin.1 și 2 (art.197 C.p.) nu se pedepsesc în cazul în care intervine căsătoria dintre autor și victimă înainte ca hotărârea judiciară să fie definitivă, iar în caz de participație, dacă a intervenit căsătoria dintre victimă și oricare dintre participanți. Această cauză de nepedepsire produce efecte față de toți participanții.

Art. 131 alin.1 C.p. stipulează că în cazul infracțiunilor pentru care punerea în mișcare a acțiunii penale este condiționată de introducerea unei plângeri penale prealabile (denunț penal) de către persoana vătămată, lipsa acestei plângeri înăltură răspunderea penală. Retragerea plângerii penale înainte de hotărârea judecătorească definitivă înăltură de asemenea răspunderea penală. Alin.2, art.131 C.p. arată că în cazul în care cel vătămat este o persoană lipsită de capacitatea de exercițiu ori capacitatea de exercițiu este restrânsă, acțiunea penală se pune în mișcare și din oficiu. Această situație se întâmplă în cazul oligofrenelor. Art.132 alin.1 C.p. stipulează că împăcarea părților în cazurile prevăzute de lege înăltură răspunderea penală și stinge și acțiunea civilă. Împăcarea este personală și produce efecte numai dacă intervine până la luarea definitivă a hotărârii judecătorești. În alin.2, art. 132 C.p. se arată că pentru persoanele lipsite de capacitatea de exercițiu, împăcarea se face numai de reprezentanții lor legali. Împăcarea produce efecte și în cazul în care acțiunea penală a fost pusă în mișcare din oficiu. Am prezentat aceste referințe juridice din două considerente principale: pe de o parte pentru a explica numărul relativ redus de cazuri care ajung la sentințe penale și civile, existând posibilitatea retragerii denunțului penal, a împăcării, mai ales cu compensație patrimonială, iar de pe altă parte pentru a sublinia, pe baza datelor prezentate, solicitarea constatării medico-legale și încadrarea juridică a reclamației de viol, atunci când această posibilitate se exclude cu certitudine, cum este starea de virginitate anatomică în care raportul sexual vaginal cu intromisiune de penis este imposibil.

Cea mai frecventă formă de viol este cel al unei femei de către un bărbat. În unele legislații se include în infracțiunea de viol (Germania de

pildă) și raportul sexual prin constrângerea fizică sau morală a soției de către soț. De asemenea, violul comis de femei asupra unui bărbat nu este inclus în Codul Penal și nici în patologie, deși problema este evident mediatizată.⁶ S-a vorbit de viol în stare de inconștiență provocată de alcool sau de droguri, în stare de hipnoză, înșelăciune, prin substituirea sofului de către agresor.⁷ Aceste situații necesită un element juridic de certitudine.

Se încearcă să se reconsidere violul, fiind catalogat drept o agresiune și nu neapărat un act sexual. În acest caz, nu mai are importanță dacă persoana care a fost violată a „cooperat” și nici dacă s-a produs intromisiunea vaginală a organului sexual masculin.

Incidența cazurilor de viol în diferitele grupuri de populații este variată. Schei și colab.¹³ au investigat un grup de 1322 studenți din Trondheim (Norvegia), din care 19% au menționat că au fost victimele unui abuz sexual înaintea vârstei de 18 ani și din care 5% au fost victimele unui viol sau a unei tentative de viol.

Într-un studiu japonez efectuat de Yoshima și Sorenson⁸ la un eșantion de 796 femei având vârsta medie de 43,5 ani, se declară în peste 25% din cazuri cel puțin un act sexual săvârșit cu violență din partea soților.

Beeb și colab.⁹ au raportat că aproximativ 15% dintre persoanele de sex feminin investigate au fost victimele unui act sexual violent; 8% au susținut o tentativă de viol și 5,3% contacte sexuale neacceptate, forțate. În 41,4% din cazurile de viol, femeile au fost victime ale unor raporturi sexuale violente repetate. Este de menționat că doar 24% din victimele violului și tentativei de viol au raportat incidentul infracțional poliției, 18,2% au solicitat îngrijire medicală și 21% au solicitat consultații (sfaturi) socio-juridice.

În statistica lui Uuman și Siegel¹⁰, 14,5% dintre femeile investigate au trăit o agresiune sexuală în viața adultă. Agresiunile au fost comise de persoane cunoscute, din anturajul familiei sau persoane apropiate, intime. Studiul a evidențiat o dependență liniară directă între gradul de intensitate a violenței agresorului și gradul de relație victimă-agresor.

O problemă particulară se referă la abuzul sexual săvârșit asupra persoanelor cu retardare mintală, care ajunge la 37% din cazuri.¹¹ Majoritatea persoanelor sunt de sex feminin

(72%), victimele de regulă nu prezintă alterarea semnificativă a capacității comunicării verbale, au un grad redus de invaliditate sau chiar minim. O parte din agresiuni au fost săvârșite de bărbați retardați mintal, de alți membri de familie sau de către persoanele de îngrijire.

Cramer și McFarlane¹² au abordat corelația folosirii materialelor pornografice și abuzurile fizice asupra femeilor. Din eșantionul studiat, 40% au raportat că partenerul lor a folosit odată sau în repetate ori aceste metode, o parte dintre ele au fost obligate prin forță (bătăie), după aceasta vizionare, la act sexual cu violență.

Din punct de vedere medico-legal precizările se referă la examinarea somatică generală, genitală și efectuarea examinărilor complementare, aprecierea stării și capacității psihice a victimei. Încadrarea juridică este exclusiv de competența instituțiilor de drept, sarcină deloc ușoară în cazuri concrete, ce subliniază opinia lui Voltaire „un viol este mai ușor de săvârșit decât de dovedit”.

BIBLIOGRAFIE

1. SCRÎNCĂRU GH - *Medicina legală*. Ed Didactică și pedagogică SA, București, 1993
2. CODUL PENAL ROMÂN. CONSILIUL DE STAT, București, 1973
3. BELIS V - *Tratat de Medicină Legală*, vol. II, Ed Medicală, București, 1995
4. COD DE PROCEDURĂ PENALĂ. CONSILIUL DE STAT, București, 1973
5. GORGOS C - *Dicționar Enciclopedic de Psihiatrie*, vol. I. Ed Medicală, București, 1987
6. GORGOS C - *Dicționar Enciclopedic de Psihiatrie*, vol. IV. Ed Medicală, București, 1992
7. UNGUREANU MANDRU MARIA - *Sex și sexologie*, Ed Medicală SA, București, 1994
8. YOSHIMA M, SORENSON SB - *Physical, sexual and emotional abuse by male intimates: experience of women in Japan*. Violence Victims, 1994; 1:63-77
9. BEEB DK, GULLEDGE KM, LEE CH, REPLAGE W - *Prevalence of sexual assault among women patients seen in family practice clinics*. Fam Pract Res, 1994; 3:223-228
10. UUMAN SE, SIEGEL IM - *Victim - offender relationship and sexual assault*. Violence Victims, 1993; 2:121-134
11. FUREY EM - *Sexual abuse of adults with mental retardation: who and where*. Ment Retard, 1994; 3:173-180
12. CRAMER E, MCFARLANE J - *Pornography and abuse of women*. Public Health Nurs, 1994; 4:268-272
13. SCHEI B, MUUNS KM, BENDIXEN M, FOREKOMST AV - *Seksuelle overgrep blant studenter i Trondheim*, Tidsskr Norv Laegeforen, 1994; 25:2491-2494

Studiul unor parametri hemodinamici și de reactivitate vasculară cerebrală pe un lot de subiecți sănătoși prin ultrasonografia Doppler transcranială

Ioan Macavei¹, Ion Pascu²

Pentru a evalua reactivitatea vasomotorie a arterelor cerebrale indusă de CO_2 , modificările relative ale vitezelor de debit sanguin au fost măsurate prin ultrasonografia transcranială Doppler (DTC) la nivelul arterelor cerebrale medii în timpul normocapniei și diverselor grade de hipercapnie și hipocapnie. Studiul s-a efectuat pe un lot de 28 de subiecți sănătoși. Sistemul DTC pulsant a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici separat pentru fiecare emisferă: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM), indicele pulsant (IP). S-a confirmat existența unei asimetrie acceptabile a vitezelor de circulație în cele 2 artere cerebrale medii ($IA = 13 \pm 9\%$), indice de asimetrie interemisferică comparabil cu cel din literatură ($IA = 7,2 \pm 6,4\%$). S-a demonstrat deci existența unei asimetrie și în ceea ce privește reactivitatea vasomotorie, exprimată prin indicele de asimetrie vasomotorie ($IAV = 11 \pm 8\%$). Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie emisferică (IA), respectiv a indicilor de asimetrie vasomotorie (IAV) în jurul valorilor medii. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetrie de debit și de reactivitate stânga-dreapta.

Cuvinte cheie: reactivitate la bioxid de carbon, Doppler transcranial, index de asimetrie inter emisferică

To evaluate the vasomotor reactivity induced by CO_2 in cerebral arteries the relative changes of the blood flow velocities were measured by transcranial Doppler in middle cerebral arteries during the normocapnia, hypocapnia and hypercapnia. We used a group consisting of 28 normal subjects in order to measure the following parameters: systolic velocity, mean velocity and pulsatility index. We confirmed an acceptable asymmetry of blood flow velocities in both middle cerebral arteries ($IA = 13 \pm 9\%$, asymmetry index comparable with other studies ($IA = 7,2 \pm 6,4\%$). We also demonstrated an asymmetry for vasomotor reactivity too. Vasomotor reactivity was evaluated by asymmetry index $IAV = 11 \pm 8\%$. We obtained a great dispersion for interemispheric asymmetry index and vasomotor asymmetry index in the range of mean values. This shows that the basic principle is the asymmetry both in blood flow and left-right reactivity. **Key word:** Carbon dioxide reactivity, Transcranial Doppler, Inter hemispheric asymmetry index

Capacitatea vaselor cerebrale de a schimba debitul sanguin cerebral (DSC) și volumul sanguin cerebral (VSC) prin modificarea calibrului vascular este esențială pentru menținerea stabilității perfuziei și reducerea presiunii intracraniene. Presiunea intracraniană (PIC) urmează modificările de volum produse de vasoconstricția sau dilatarea vaselor de rezistență pe măsură ce acestea răspund la stimularea capnică.^{1,2,3}

Primele cercetări despre reactivitatea cerebrovasculară (RCV) au folosit ca stimul fiziologic CO_2 , mai târziu fiind preferată acetazolamida (Diamox).^{4,5,6} În clinică, această reactivitate este definită drept modificarea debitului sanguin cerebral (DSC) ca răspuns la variațiile presiunii arteriale a CO_2 (Pa CO_2).

Studii clinice au demonstrat că reactivitatea este corelată cu prognosticul clinic. Pe loturi de subiecți sănătoși valoarea medie a RCV la CO_2 a fost de $85,6 \pm 15,9\%$.^{6,7,8} La pacienții cu leziuni vasculare și la cei cu boli cerebrovasculare RCV a fost semnificativ mai mică. Abilitatea vaselor de a se dilata e diminuată și în emisfera afectată de o leziune de masă. Aceasta concordă cu o reactivitate redusă și cu un prognostic neurologic slab.^{11,12}

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș

²Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Primit la redacție: 15.07.1998

Adresa pentru corespondență: I. Macavei, Disciplina de Fiziopatologie, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr.38

O evaluare RVM ar trebui să fie practicabilă în orice stare clinică. Aceasta necesită procedee neinvazive, rapide, ușor de efectuat, accesibile, de acuratețe și necostisitoare. Metoda mai trebuie să fie și reproductibilă. De aceste deziderate se apropie metoda Doppler transcranial (DTC). Dezavantajul acesteia constă în faptul că modificările de DSC pot fi evaluate doar indirect prin intermediul variațiilor vitezelor de debit sanguin (DS). Ori aceasta presupune invariabilitatea diametrului vasului sonorizat pe toată durata efectuării testului.^{13,14,15}

Studiul prezent ia în discuție răspunsul vasomotor cerebral (reactivitatea CO₂) la un lot de subiecți sănătoși, folosind metoda TCD.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 28 de subiecți sănătoși (15 F și 13 B) cu vârste cuprinse între 21-30 ani. Subiecții studiați nu au prezentat factori de risc cardiovascular, nu au avut antecedente de boli cerebrovasculare, iar examenul clinic și neurologic efectuat înaintea studiului a fost normal.

Măsurarea fiecărui parametru la subiecții din lot a fost determinată cu un aparat Medasonics - CDS care utilizează metoda ultrasonografică Doppler pentru a obține date asupra dinamicii vasculare. Măsurarea vitezei debitului sanguin s-a efectuat prin metoda Doppler transcranial la nivelul arterelor cerebrale medii (ACM) la adâncimi de 48-58 mm transtemporal în condiții de normocapnie (respirație în laborator), hipercapnie (apnee 30-60/sec) și hipocapnie (hiperventilație 30-60/sec). Sistemul Doppler pulsant a permis pentru fiecare subiect măsurarea următorilor parametri hemodinamici separat pentru fiecare emisferă: viteza sistolică (VS), viteza medie (VM), indicele pulsant (IP), viteza medie în hipercapnie (VM₁) și hipocapnie (VM₂) și răspunsul vasomotor cerebral (RVM).

Parametrii menționați mai sus au fost măsurați pe display-ul aparatului cu ajutorul unui cursor, după "înghețarea" imaginii. În plus, am calculat 2 indici care urmăresc compararea celor 2 emisfere între ele din punct de vedere vascular. Primul este indicele de asimetrie interemisferică (IA) cunoscut deja din literatură¹⁵ fiind dat de formula:

$$I_A = \frac{VMd - VMs}{VMD + VMS/2} \times 100(\%)$$

unde VMd reprezintă viteza medie în artera cerebrală medie dreaptă (ACM) și VMs în ACM stângă

Acest indice compară procentul vitezelor medii ale ACM de cele 2 părți. Indicele de asimetrie interemisferică (IA) și VM au fost studiate de

către autorii italieni pe un număr de 67 de subiecți sănătoși la nivelul ACM. Valorile înregistrate au fost pentru VM = 55,4 ± 8,8 și IA = 13,6%, valori concordante cu cele ale altor cercetători. Aceștia au considerat că valori de peste 20% sunt patologice, ele denotând în lipsa unei stenozări extracraniene, o stenoză sau o tromboză a uneia sau mai multor ramuri ale ACM cu viteză medie mai scăzută.

Al doilea indice este introdus de noi sub numele de indice de asimetrie vasomotorie (IAV) și compară între ele cele două emisfere din punctul de vedere al reactivității la CO₂ conform formulei:

$$IAV = \frac{RVMd - RVMs}{RVMd + RVMs/2} \times 100(\%)$$

REZULTATE

Tabelele I și II cuprind valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vasomotorie obținuți pentru emisfera stângă, respectiv pentru emisfera dreaptă la subiecții studiați.

Tabelul I arată valorile obținute pentru emisfera stângă iar tabelul II pentru emisfera dreaptă.

Tabelul I. Valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vasomotorie obținuți pentru emisfera stângă

Nr.	SEX	VÂRSTA			STÂNGA			
		VS	VM	IP	VM1	VM2	RVM	
1.	F	24	107	77	0.76	94	42	55%
2.	F	21	99	61	0.95	82	36	55%
3.	F	28	101	66	0.86	94	45	51%
4.	F	20	99	61	0.87	71	44	47%
5.	F	24	78	59	0.56	83	28	65%
6.	F	26	102	74	0.71	99	48	50%
7.	F	30	88	64	0.59	81	38	52%
8.	F	30	110	78	0.68	107	55	48%
9.	F	22	119	83	0.85	113	53	54%
10.	F	21	135	102	0.65	126	56	55%
11.	F	28	100	74	0.82	93	42	54%
12.	B	27	75	50	0.85	82	31	61%
13.	B	28	83	52	0.8	64	34	46%
14.	B	28	101	71	0.71	96	34	64%
15.	F	25	110	83	0.67	101	44	56%
16.	F	26	97	70	0.62	72	19	73%
17.	F	29	75	45	0.97	73	27	62%
18.	F	21	89	61	1.08	96	42	55%
19.	B	23	63	42	0.67	53	17	66%
20.	B	26	95	71	0.53	119	31	74%
21.	B	24	77	48	0.99	63	29	52%
22.	B	29	89	64	0.67	96	48	49%
23.	B	30	75	41	1.23	69	25	63%
24.	B	27	86	53	1.36	85	42	50%
25.	B	24	94	59	0.85	93	29	67%
26.	B	24	101	69	0.9	107	31	70%
27.	B	29	119	75	1.31	101	31	68%
28.	B	25	126	85	0.74	102	33	67%

MEDIA VALORILOR	96.2	65.6	0.83	89.9	36.9	58%
DEVIATIA STANDARD	16.6	14.1	0.21	17.3	10	8%

Tabelul II. Valorile parametrilor hemodinamici și de reactivitate vasomotorie obținuți pentru emisfera dreaptă

Nr	SEX	VÂRSTA	DREAPTA			
			VS	VM	IP VM1 VM2	RVM
1.	F	24	85	59	0.7	75 34 54%
2.	F	21	102	64	0.92	83 39 52%
3.	F	28	80	54	0.81	93 34 62%
4.	F	20	99	59	0.93	82 31 61%
5.	F	24	93	59	0.97	112 38 65%
6.	F	26	104	77	0.64	115 48 57%
7.	F	30	88	62	0.72	85 38 55%
8.	F	30	124	93	0.67	112 63 43%
9.	F	22	123	80	0.84	99 41 58%
10.	F	21	129	86	0.83	105 34 67%
11.	F	28	124	80	0.82	95 55 42%
12.	B	27	75	45	1.02	95 39 59%
13.	B	28	80	45	1.05	58 29 48%
14.	B	28	99	65	0.84	72 22 86%
15.	F	25	116	86	0.68	124 45 63%
16.	F	26	119	91	0.64	126 37 70%
17.	F	29	85	53	0.97	94 26 71%
18.	F	21	94	64	0.86	87 38 58%
19.	B	23	73	52	0.67	69 27 60%
20.	B	26	94	73	0.55	119 33 72%
21.	B	24	101	64	0.92	80 28 64%
22.	B	29	101	75	0.59	102 44 56%
23.	B	30	88	53	1.23	74 23 68%
24.	B	27	110	69	0.92	96 64 42%
25.	B	24	110	71	0.9	105 42 59%
26.	B	24	105	72	0.7	110 33 70%
27.	B	29	97	58	1.15	101 36 64%
28.	B	25	143	90	0.86	126 40 67%
MEDIA VALORILOR			102	67.8	0.84	96.2 37.9 60%
DEVIATIA STANDARD			17.1	13.6	0.16	17.9 10.9 10%

După cum reiese din cele două tabele, valorile găsite de noi pentru parametrii hemodinamici sunt similare cu cele oferite de literatură.

Pentru fiecare parametru în parte s-a calculat media valorilor și deviația standard. Deviațiile standard cele mai mici au fost observate la calculul vitezelor medii. Astfel, urmărirea vitezelor medii ale DS reprezintă un criteriu mult mai fidel de apreciere a modificărilor hemodinamice decât ale vitezei sistolice. Vitezele medii au importanță fiziologică cea mai mare datorită faptului că ele depind mai puțin de factorii cardiovasculari centrali cum ar fi: frecvența cardiacă, contractilitatea, rezistența periferică totală sau complianța aortică decât vitezele sistolice și diastolice care depind într-o măsură destul de mare de acești factori.

Pentru fiecare subiect din loturile de studiu s-au mai calculat indicii de asimetrie interemisferică (IA) și de asimetrie vasomotorie (Tabelul III). Din definirea acestor indici se remarcă obținerea unor valori pozitive atunci când emisfera dreaptă are viteza medie, respectiv reactivitatea vasculară la CO_2 mai mare decât cea stângă și invers, valori negative ale indicilor de asimetrie interemisferică și asimetrie vasomotorie

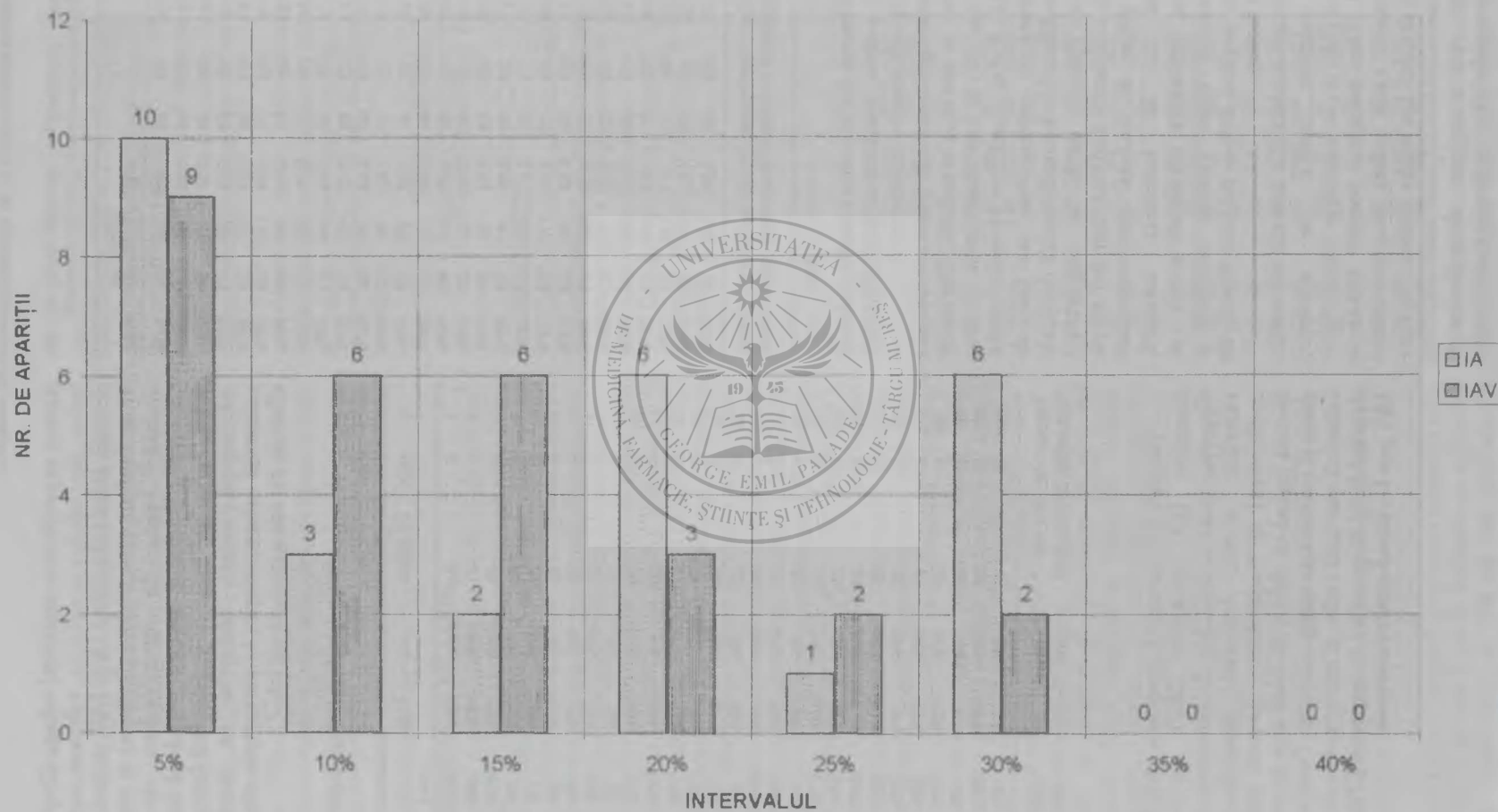
denotă superioritatea emisferei stângi. După cum reiese din tabel s-a calculat valoarea medie și deviația standard pentru IA și IAV, ținând seama de semnul acestora (valori algebrice) și respectiv neținând seama de semn (valori absolute). Calcularea mediei și deviației standard folosind valorile absolute este mai importantă întrucât ne informează asupra asimetriei de mărime a asimetriei interemisferice la persoanele sănătoase aflate în decada a treia de vârstă.

Tabelul III. Valorile indicilor de asimetrie interemisferică și de asimetrie vasomotorie

Nr	SEX	VÂRSTA	IA	IAV	IA	IAV
					(abs)	(abs)
1.	F	24	-26%	-2%	26%	2%
2.	F	21	5%	-6%	5%	6%
3.	F	28	-20%	19%	20%	19%
4.	F	20	-3%	26%	3%	26%
5.	F	24	0%	0%	0%	0%
6.	F	26	4%	13%	4%	13%
7.	F	30	-3%	6%	3%	6%
8.	F	30	18%	-11%	18%	11%
9.	F	22	-4%	7%	4%	7%
10.	F	21	-17%	20%	17%	20%
11.	F	28	8%	-25%	8%	25%
12.	B	27	-11%	-3%	11%	3%
13.	B	28	-14%	4%	14%	4%
14.	B	28	-9%	29%	9%	29%
15.	F	25	4%	12%	4%	12%
16.	F	26	26%	-4%	26%	4%
17.	F	29	16%	14%	16%	14%
18.	F	21	5%	5%	5%	5%
19.	B	23	21%	-10%	21%	10%
20.	B	26	3%	-3%	35%	3%
21.	B	24	29%	21%	29%	21%
22.	B	29	16%	13%	16%	13%
23.	B	30	26%	8%	26%	8%
24.	B	27	26%	-17%	26%	17%
25.	B	24	18%	-13%	18%	13%
26.	B	24	4%	0%	4%	0%
27.	B	29	-26%	-6%	26%	6%
28.	B	25	6%	0%	6%	0%
MEDIA VALORILOR			4%	3%	13%	11%
DEVIATIA STANDARD			16%	13%	9%	8%

Tabelul IV prezintă gruparea indicilor de asimetrie (IA, respectiv IAV). Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie în jurul valorilor medii, fenomen cuantificat prin coeficientul de variabilitate. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetria de debit și reactivitate stânga-dreapta. Gradul acestei asimetrii este însă redus și inomogen; orice valori de până la 22 % pentru IA, respectiv 19% pentru IAV pot fi considerate ca normale.

GRUPAREA INDICILOR DE ASIMETRIE



CONCLUZII

Concluziile care se desprind din acest studiu sunt următoarele:

Valorile găsite de noi pentru parametrii hemodinamici studiați sunt similare cu cele oferite de literatură cu excepția reactivității vasomotorii, la care s-au obținut valori mai scăzute datorită faptului că nu s-a folosit acetazolamida I.V. ca stimulent ci doar simpla hipercapnie prin apnee de durată medie. În plus, nu s-au determinat presiunile parțiale ale CO_2 pentru a obiectiva rezultatul apneei.

S-a confirmat existența unei asimetrii acceptabile a vitezelor de circulație în cele 2 artere cerebrale medii (IA=11±9%), IA comparabil cu cel din literatură (IA=7,2±6,4%).

S-a demonstrat existența unei asimetrii și în ceea ce privește reactivitatea vasculară la sănătoși exprimată prin indicii de asimetrie vasomotorie (IAV = 11±8%). Reactivitatea mai bună a fost de partea dreaptă, fie de cea stângă la fel ca și debitul mai crescut, dar fără nici o legătură între ele.

Se constată dispersia mare a indicilor de asimetrie (IA, respectiv IAV) în jurul valorilor medii, fenomen cuantificat prin coeficientul de variabilitate $C_v = \text{DS}/\text{IA}$ mediu $\times 100 = 9/13 \times 100 = 69\%$ pentru IA și $C_v = \text{DS}/\text{IAV}$ mediu $\times 100 = 8/11 \times 100 = 73\%$ pentru IAV. Această constatare denotă faptul că regula de bază este asimetria de debit și de reactivitate stânga-dreapta. Gradul acestei asimetrii este însă redus și inomogen, orice valori de până la 22% pentru IA, respectiv 19% pentru IAV putând fi considerate ca normale.

Reactivitatea vasomotorie la CO_2 , normală la persoanele sănătoase, denotă că acestea sunt posesoare ale unui sistem vascular suplu și elastic.

Ultrasonografia TCD este o metodă neinvazivă care permite evaluarea reactivității vasomotorii a arterelor cerebrale și poate fi utilă pentru identificarea cazurilor în care aceasta este modificată.

Concluziile de până acum sunt doar niște rezultate preliminare pe un lot sănătos de persoane aflate în decada a treia de vârstă. Urmează să extindem studiul asupra unor subiecți cu vârste și afecțiuni cerebrale diferite și utilizând urmărirea mai exactă a unor parametri respiratori și sanguini (PaCO_2 , Astrup, etc.).

BIBLIOGRAFIE

1. AASLID R - *Physiological testing of vasomotor reserve in* Newell D W, Aaslid R. - Transcranial Doppler, Raven Press, New York, 1992:83-99
2. RINGELSTEIN E B, SIEVERS C, ECKER S et al - *Noninvasive assessment of CO_2 - Induced Cerebral Vasomotor Response in Normal Individuals and Patients With Internal Carotid Artery Occlusions*, Stroke, 1988; 19, 8:963-969
3. KLEISSER B, SCHOLL D, WIDDER B - *Assessment of cerebrovascular reactivity by Doppler CO_2 and diamox testing: which is the appropriate method?*, Cerebrovascular Dis, 1994; 4:134-138
4. RINGELSTEIN EB, VAN EYCK S, MERTENS I - *Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO_2 to acetazolamide*, J Cereb Blood Flow Metab, 1992; 12:162-168
5. WIDDER B, PAULAT K, HACKSPACHER J et al - *Transcranial Doppler CO_2 test for detection of hemodynamically critical carotid artery stenoses and occlusions*, Eur Arch Psychiatry Neurol Sci, 1986; 236:162-168
6. MAEDA H, MATSUMOTO M, HANDA N - *Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: evaluation by the transcranial Doppler method*, Stroke, 1993; 24:670-675
7. BISHOP CC, POWELL S, RUTT D - *Transcranial doppler measurement of middle Cerebral artery blood flow velocity: a validation study*, Stroke, 1986; 17:913-915
8. MARKUS HS, HARRISON MJ - *Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus*, Stroke, 1992; 23:669-673
9. DIEHL RR, HENKES H, NAHSE HC et al - *Blood flow velocity and vasomotor reactivity in patients with arteriovenous malformations - A Transcranial Doppler Study*, Stroke, 1994; 25:1574-1580
10. WIDDER B, KLEISSER B, KRAPE H - *Course of cerebrovascular reactivity in patients with carotid artery occlusions*, Stroke, 1994; 25:1963-1967
11. HARTL WH, FÜRST H - *Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease*, Stroke, 1995; 26:2293-2297
12. HUBER P, HANEDA J - *Effect of contrast material hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries - angiographic determination in man*, Invest Radiol, 1967; 2:17-32
13. BRAY JM, SAUMET JL, LEFERJOTS G - *Le Doppler pulse transcranien en pratique quotidienne*. Concours Med, 1992:1759-1766
14. KLEISSER B, SCOLL D, WIDDER B - *Doppler CO_2 and Diamox test: decreased reliability by changes of the vessel diameter?* Cerebrovasc Dis, 1985; 5:397-401
15. VIOLA S, TENAGLIA MG, DE LEONARDIS E et al - *Acute hemispheric stroke: correlation between three-dimensional transcranial Doppler, MR-angiography, CT and clinical findings*, Ital J Neural Sci, 1993; 14:225-232
16. VISSER GH, HUFFELAN VAN AC, WIENEKE GH et al - *Bilateral increase in CO_2 reactivity after unilateral carotid endarterectomy*, Stroke, 1997; 28:899-905

Considerații asupra unor malformații renale, cauze de hipertensiune arterială la copil

Cristina Oana Mărginean¹, Constantin Rusnac²

Autorii au investigat prin metode radiologice și ecografice 63 de copii cu hipertensiune arterială persistentă, punând în evidență la 23 copii (36,5%) diferite malformații renale și ale căilor urinare. Cele mai frecvente anomalii, în ordinea descrescătoare a frecvenței, au fost: rinichi hipoplazici, rinichi unici, rinichi polichistici, rinichi ectopici, mal rotații, stenoze pielo-ureterale cu hidronefroză și reflux pielo-renal. Mecanismele de producere a hipertensiunii arteriale au fost: prin suferință parenchimală, prin anomalii vasculare și prin infecție (pielonefrită cronică). Asocierea dintre unele malformații renale și ale căilor urinare cu hipertensiunea arterială face obligatorie efectuarea de investigații radio-urologice și nefrologice la toți copiii cu hipertensiune arterială secundară, ca și efectuarea de intervenții chirurgicale cu rezultate favorabile în sensul normalizării tensiunii arteriale.

Cuvinte cheie: copil, hipertensiunea arterială, malformații renale

The authors have explored with radiologic and echographic methods 63 children with persistent HTA, putting in evidence in 23 cases (36,5%) some different renal malformations. The most frequent abnormalities in decreasing order of frequency were: hypoplastic kidneys, single kidneys, polycystic kidneys, ectopic kidneys, malrotation kidneys, pieloureteral stenosis with hidronephrosis and pieloureteral reflux. The HTA's mechanism of production were through parenchymal suffering, through vascular abnormality and through infection (chronic pielonephritis). The association between some renal malformations and urinary ways with HTA makes compulsory the radio-urologic and nephrologic investigations to all the children with secondary HTA. Surgical interventions with favorable results, having in view of a normal arterial tension.

Key words: child, arterial hypertension, renal malformation

Se știe că și la copil hipertensiunea arterială (HTA) poate fi esențială (foarte rară) și secundară (mai frecventă), iar aceasta din urmă poate avea cauze renale, respectiv reno-vasculare și extrarenale.^{1,2,3} Deși HTA secundară de origine renală și reno-vasculară este cel mai des întâlnită în copilărie (80% din totalul cazurilor de HTA), puține studii s-au ocupat de relația dintre malformațiile renale și HTA.^{4,5,6}

Lucrarea de față urmărește studiarea acestei relații cu scopul de a surprinde cât mai precoce acele malformații renale care evoluează cu HTA la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 63 copii cu HTA persistentă (37 fete și 26 băieți, cu vârsta cuprinsă între 4 și 16 ani), internați în Clinicile de Pediatrie nr.1 și 3 din Târgu - Mureș în perioada 1.I.1994-30.IX.1995.

Măsurarea tensiunii arteriale s-a efectuat cu manometrul cu coloană de mercur folosind

metoda indirectă ascultatorie Korotkoff, manșete de lăime adecvată vârstei și condițiile recomandate de grupul de experți O.M.S. pentru copii.⁷ S-a considerat HTA valoarea presiunii arteriale depășind percentilul 95 al cifrelor normale ale presiunii arteriale sistolice și/sau diastolice pentru vârsta respectivă.²

Diagnosticul malformațiilor renale a fost stabilit pe baza unor investigații de specialitate: radiografie abdominală simplă, urografie endovenoasă, uretrocistografie micțională și ecografie renală.⁵ Bineînțeles, pe lângă aceste investigații speciale, bolnavii au beneficiat și de examenele de laborator și paraclinice de rutină în HTA.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cei 63 copii cu HTA persistentă, un număr de 23 (36,5%) au prezentat malformații renale. În tabelul I sunt prezentate atât tipurile de malformații cât și unele caractere ale HTA, inclusiv semnele și simptomele asociate hipertensiunii.

Așa după cum reiese din acest tabel, HTA la copiii noștri s-a întâlnit cel mai frecvent în categoria malformațiilor renale de volum și anume la bolnavii cu hipoplazie renală (8 copii). Arteriografiile renale efectuate de Georgeta Nestor și colab.⁶ la

¹Clinica de Pediatrie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Clinica de Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 06.12.1995

Adresa pentru corespondență: Cristina Oana Mărginean, Clinica Pediatrie I, Spitalul Clinic Județean

Tabelul 1. Tipul de malformație, valoarea HTA și semnele asociate

Nr. crt.	Tipul de malformație	Nr. caz	HTA	Infecție urinară	Insuficiență renală
1.	Rinichi hipoplazici bilateral	5	medie	prezentă	absentă
2.	Rinichi hipoplazici unilateral	3	medie	prezentă	absentă
3.	Rinichi unic congenital	3	ușoară	prezentă	absentă
4.	Rinichi dublu bilateral	2	ușoară	absentă	absentă
5.	Rinichi polichistici	2	medie	prezentă	absentă
6.	Stenoză pieloureterală cu hidronefroză	2	severă	prezentă	prezentă
7.	Pensă vasculară cu pielectazie secundară	2	ușoară	prezentă	absentă
8.	Reflux pielorenal	2	severă	prezentă	prezentă
9.	Mal rotație a rinichiului	1	ușoară	absentă	absentă
10.	Ectopie renală	1	ușoară	absentă	absentă

bolnavi adulți cu HTA și hipoplazie renală au pus în evidență artere renale gracile, hipoplazice, cu vascularizație intrarenală sărăcăcioasă, cauze probabile de ischemie renală și deci de HTA, ca și în cazul copiilor noștri, hipoplazia respectiv displazia renală figurând drept cauză de HTA secundară și la vârsta copilăriei.^{8,9} Nefrectomia efectuată la unii dintre acești bolnavi cu rinichi hipoplazici a fost eficace, în sensul normalizării tensiunii arteriale, lucru dovedit și la 5 din cazurile noastre și la adulți.⁶

În categoria malformațiilor numerice, HTA a dominat net la copiii cu rinichi unic congenital (3 cazuri) și rinichi dublu bilateral (2 cazuri). De menționat că nu toți acești bolnavi au avut în antecedente infecții urinare de tip pielonefrită acută sau cronică cu semne de insuficiență renală, ca să putem incrimina în mecanismul HTA afectarea interstițiului. În schimb, în cazul rinichilor polichistici și mai ales al celor hidronefrotici (4 cazuri), infecțiile urinare au fost prezente și persistente, la cei 2 copii cu

hidronefroză secundară unor stenoze pieloureterale fiind prezente și semne de insuficiență renală (densitate urinară scăzută, retenție azotată), inclusiv HTA.

Suferința parenchimală poate explica și HTA la bolnavii cu pielectazie secundară unor pense vasculare, explicația putând fi găsită în aceste vase aberante care comprimă rinichiul producând ischemie, ca și în cazul rinichilor malrotați sau ectopici (2 cazuri) la care Georgeta Nestor⁶ (efectuând arteriografii renale la adulți) a găsit anomalii vasculare ce ar putea produce o ischemie secundară.

În sfârșit, la cei doi copii cu reflux pielorenal de grad mare (IV și V), cauza HTA constă, după cum se știe, și a dovedit-o și la copii Brumariu,¹⁰ în existența nefropatiei de reflux cu semne de insuficiență renală, inclusiv HTA.

Cât privește caracterul HTA la copiii noștri cu malformații renale, pe lângă faptul că ea a fost persistentă și cu o durată între 2 și 10 ani, HTA a fost ușoară (TA diastolică depășind ușor valorile normale) la 9 copii din 23, medie (între valorile pentru HTA ușoară și severă) la 10 copii și severă (TA sistolică peste 180 mmHg, cea diastolică peste 110 mmHg) la restul de 4 copii. Modificări EKG sau radiologice de hipertrofie ventriculară stângă sau modificări la examenul fundului de ochi (edem papilar și vasoconstricție a arteriolelor retiniene) nu s-au întâlnit decât la cei 4 copii cu HTA severă și persistentă, cu o durată între 8 și 10 ani.

Faptul că infecția urinară a fost prezentă și, de asemenea, persistentă sau recidivantă nu trebuie să surprindă în măsura în care cele mai multe dintre cazurile noastre se încadrează în categoria uropatiilor obstructive foarte agreate de infecția urinară.^{11,12,13}

Nefrectomia, efectuată la 5 dintre bolnavii noștri cu rinichi hipoplazici și la 4 bolnavi cu rinichi polichistic, respectiv hidronefrotic, ca și diverse alte intervenții chirurgicale de rezolvare a sindroamelor joncționale sau a refluxului pielorenal (1 caz din cele două) sau a pielectaziilor prin pense vasculare, au fost eficace în sensul normalizării TA, argument în plus în favoarea originii renale a HTA la copiii noștri.

În sprijinul observațiilor noastre prezentăm 4 microfotografii după filme radiologice (urografii intravenoase), efectuate la copii cu HTA.

CONCLUZII

Investigarea prin metode imagistice (radiologice și ecografice) a 63 cazuri de HTA la copii a pus în evidență la 23 bolnavi diverse malformații renale cu care am putut stabili o relație de cauzalitate.

Pe primul loc ca și frecvență și importanță s-au situat cazurile de hipoplazie respectiv



Radiografia 1. P.S., 6 ani. HTA, infecție urinară. Urografie i.v.: rinichi stâng ectopic.



Radiografia 2. M.C., 10 ani. HTA, infecție urinară. Urografie i.v.: hidronefroză dreaptă, rinichi stâng malrotat.



Radiografia 3. K.M., 12 ani. HTA. Urografie i.v.: rinichi polichistic drept, megaureter drept.

Radiografia 4. C.B., 13 ani. HTA. Urografie i.v.: hipoplazia rinichiului drept și hiperplazie compensatorie a celui stâng

displazie renală, urmate de cazurile de rinichi unic congenital, rinichi polichistic, hidronefrotic și reflux pielorenal.

Hipertensiunea arterială la copiii cu malformații renale pare să rezulte fie din suferința parenchimală, fie din malformațiile vasculare asociate, fie din complicațiile de tip infecțios (afectare interstițială).

Posibilitatea existenței unor malformații renale în cazurile de HTA la copil ridică

problema efectuării, în toate cazurile, a unor investigații nefrologice și, cel puțin în unele cazuri, a unor intervenții de chirurgie urologică, cu rezultate bune în sensul normalizării tensiunii arteriale.

BIBLIOGRAFIE

- 1 MORARU D - *Hipertensiunea arterială la copil. Aspecte epidemiologice și etiologice.* Pediatria, 1992; 41:17-26
- 2 POPESCU V - *Hipertensiunea arterială (HTA) la copil.* Pediatria, 1993; 42:120-126
- 3 COODY DK, ZETMAN RJ, PORTMAN RJ - *Hypertension in children.* J Ped Health Care, 1995; 9:3-11
- 4 FUMERON C - *Rein et hypertension chez l'enfant.* Cardiologie Pratique, 1993; 237:14-15
- 5 KOURILSKY O - *Explorations néphrologiques dans l'hypertension artérielle.* Canal Press, 1993; 22:5-7
- 6 NESTOR GEORGETA, ANTONESCU C, FOTIADE B et al - *Malformații renale și hipertensiunea arterială.* Viața Medicală, 1981; 28:203-207
- 7 RUSNAC C - *Sindromul hipertensiv.* În: Sindroame în Pediatrie, vol2, Ed Medicală, București, 1992:107-134
- 8 MORARU D - *Hipertensiunea arterială la copil. Mecanisme patogenice implicate în hipertensiunea arterială și corelații terapeutice.* Pediatria, 1992; 41:46-60
- 9 KHALIL A, SINGH TP, ARORA R ET AL - *Pediatric hypertension clinical profile and etiology.* Indian Pediatrics, 1991; 2882:141-146
- 10 BRUMARIU O - *Refluxul vezico-ureteral, cauză de hipertensiune arterială la copil.* Pediatria, 1988; 37:81-83
- 11 FELEA DOINA - *Studiul prospectiv al hipertensiunii arteriale la copil.* Teză de Doctorat, U.M.F. Iași, 1996:63-68, 72-77
- 12 INGELFINGER JR - *Pediatric hypertension.* Curr Op Pediat, 1994; 6:198-206
- 13 SCHARER K - *Hypertension renale chez l'enfant,* Ann Nestle, 1994; 42:1-19



Klinikai tanulmány a Sepsiszenyörgyön élő, két évesnél kisebb gyermekek vérszegénységéről

Molnár Mária¹, Pap Zoltán²

Anemia feriprivă este cea mai frecventă boală hematologică a sugarului și copilului mic. Studiul efectuat de Ministerul Sănătății și UNICEF în douăzeci de județe și în municipiul București a indicat o prevalență crescută a anemiei în toate zonele țării. Prevalența globală a anemiei la copiii sub 2 ani a fost de 49,7%. În municipiul Sfântu-Gheorghe am examinat 1236 copii proveniți din familii, leagăne de copii și spital, la care am determinat hemoglobina și sideremia. În 70,8% din cazuri am constatat prezența anemiei. Am încercat să găsim cauzele favorizante și cele determinante ale apariției acestei boli.

Cuvinte cheie: anemie feriprivă, copil

The authors have examined 1236 small children under the age of two, coming from different families, orphanages and hospitals, and they made known the clinic symptoms, the hemoglobin and the iron level in blood. They have found 70,46% of the children suffering from anemia. They have tried to reveal the causing factors of anemia for the sake of an effective therapy.

Key words: anemia, child

A vérszegénység a csecsemő és kisgyermek leggyakoribb hematológiai megbetegedése.¹ Az ebben a korban előforduló vérszegénységek 90%-át a vashiányos anémia teszi ki.² A vashiányos anémia hypochrom és microcyter.³ Az UNICEF és az Egészségügyi Minisztérium közösen egy tanulmányt készített Románia 20 megyéjében és Bukarestben, és a két évesnél kisebb gyermekek 49,7%-át találta vérszegénynek⁴: a hemoglobin értéke az elfogadott normálérték alatt volt.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Ismerve a vérszegénység fontosságát¹ és gyanítva gyakoriságát, érdemesnek találtuk Sepsiszenyörgyön megvizsgálni és követni a két évesnél kisebb gyermekeket. Megvizsgáltunk 1236, két évesnél kisebb gyermeket és követtük időben a hemoglobin (Hgb), szérum vas szintet, valamint a klinikai tüneteket. A gyermekek közül 1025-t ambulánsan vizsgáltunk a városi orvosos segítségével, 92 árvaházi gyermek és a többi 119 beutalt volt a megyei kórház gyermekosztályára különböző akut megbetegedéssel.

EREDMÉNYEK

A vizsgált gyermekek életkora és neme a következőképpen oszlott meg:

I. táblázat

életkor	lány	fiú	összesen
1-6 hó	72	12	84
7-12 hó	360	420	780
1 év, 2 év	180	192	372
összesen 2 év alatt	612	624	1236

II. táblázat

hányadik szülés	család	árvaház	kórház	összesen
első	492	17	39	548
második	431	8	35	474
harmadik	87	19	21	127
negyedik	11	10	9	30
ötödik	3	4	7	14
hatodik	1	5	3	9
hetedik	-	12	5	17
ismeretlen	-	17	-	-

Táblázatba foglaltuk, hogy a vizsgált gyermekek hányadik szülésből származnak, így bepillantást nyerhettünk bizonyos mértékben a családjukba: 70 gyermek az ötödik, hatodik és hetedik a családban, az árvaháziak közül 17-ről nincsenek adataink. A vizsgált gyermekek közül három ikerpár és 227 különböző fokú disztrófiás volt.

¹Sepsiszenyörgyi Megyei Kórház, Gyermekosztály

²Marosvásárhelyi, 2. számú Gyermekklinika

³Szerkesztőségbe érkezett: 1997.08.13

⁴Levélcím: Molnár Mária, Sepsiszenyörgy, Megyei Kórház

A helytelen táplálás nagy fontossággal bír a vérszegénység kialakulásában.^{2,6} A követett gyermekek közül 325 természetesen táplált, 394 vegyesen és a többi 517 mesterségesen - ide tartozik az összes intézetbeli is. A vegyesen és mesterségesen táplált gyermekek nagy része (481) tejporthoz (Lacto, Lactosan, Gluvilact, tejpor, stb.) és a többi tehéntejet. Egy másfél éves gyermek evett egy éves koráig kizárólag tehéntejet, több mint egy literes napi adagban. Ennél a gyermeknél az anémiának nyilvánvaló klinikai és laboratoriumi tüneteit észleltük.

Mindenik esetben meghatároztuk a hemoglobint értékét nyilvántartásba vételkor, aztán esetenként megismételtük. Az első eredmények a következők:

III. táblázat

Hgb g/100 ml	család	árvaház	kórház	összesen
< 10	421	44	72	537
10 - 11	275	26	33	334
> 11	329	22	14	365

Ha elfogadjuk a hemoglobin első normál értékének a 11 g/100 ml-t, akkor 871 gyermek ennél kisebb értékkel rendelkezik. Tehát a vizsgált gyermekek 70,46% vérszegény. Ezen esetek megoszlása a következő:

- a családban vizsgált 1025 gyermek közül 696 anémiás (67,81%),
- az árvaházban vizsgált 92 gyermek közül 70-en (76,07%) vérszegények,
- a kórházba beutalt 119 gyermek közül 105 (88,23%) anémiás.

Ha a születési súly és az anémia közti kapcsolatot keressük, nyilvánvaló, hogy a vérszegénység gyakorisága fordítottan arányos a születési súllyal. A normál születési súlyúak 68,36%-a, az első fokú koraszülöttek 70,5%-a, a másodfokú koraszülöttek 88,46%-a anémiás.

A gyermekek közül 42-nél meghatároztuk a szérumsavas szintet a vizsgálat kezdetén és a tanulmány során később többször. Az első meghatározások értékeit a IV. táblázat mutatja.

IV. táblázat

szérumsav: $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	esetek száma
< 30	3
30 - 40	15
40 - 50	9
50 - 60	3
> 60	12

Megemlítjük, hogy a megyei kórház laboratóriumában a szérumsavas normál értékei: $46,3\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ - $184,14\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Tehát a szérumsavas szint az esetek 42,8%-ban alacsony volt.

MEGBESZÉLÉS

Összefüggést kerestünk a gyermekekről kapott információk és a vérszegénység között, hogy feltárhassuk az elsősegítő tényezőket.

- az árvaházi gyermekek 76,07%-ban vérszegények:

1. a gyermekek 43,69%-a koraszülött (és 23-nak nem ismerjük a születési súlyát),
2. egy ikerpár,
3. mindannyian mesterségesen táplálták és legtöbbjük helytelenül az intézetbe jutás előtt,
4. a gyermekek 69,56%-a különböző fokú disztrófiás,
5. a gyermekek 71%-nál gyakoriak voltak a különböző akut megbetegedések: légúti, bél és bőrfertőzések;

- a kórházba beutalt gyermekek 88,23%-a vérszegény. Mindannyian akut megbetegedés miatt kerültek az egészségügyi intézménybe, amely mellett a következő tényezők segíthettek elő az anémia megjelenését:

1. az esetek 32,25%-a koraszülött,
2. 92,43%-a vegyesen és mesterségesen táplált, és ennek több mint a fele helytelenül,
3. másod- és harmadfokú disztrófiás a gyermekek 26,05%-a,
4. 59,66%-uk gyakran részesült ambuláns vagy kórházi kezelésben különböző akut megbetegedés miatt,
5. egy gyermek anyja a terhesség alatti nagyfokú vérszegénységére tartós kezelésben részesült;

- az ambulánsan, családban követett gyermekek 61,87%-a anémiás. Ezen esetek kialakulásának elősegítő tényezői a következők lehetnek:

1. koraszülöttség: 20,39%,
2. két ikerpár,
3. 67,17% vegyesen és mesterségesen táplált,
4. különböző akut megbetegedésben esett át 6,04%.

KÖVETKEZTETÉSEK

Bizonyosságot nyert az a tény, hogy, habár a gyermekek különböző társadalmi körülményekkel, családi és személyi előzményekkel rendelkeznek két éves kor alatt nagyon gyakori az anémia Sepsiszengyörgyön. Az UNICEF által közölt felmérés eredményéhez viszonyítva (49,7%) nálunk több (70,46%) az anémiás gyermek, de az okok és az elősegítő tényezők hasonlóak.

IRODALOM

- 1 ANCA I - *Urgențe în pediatrie*, Ed Medicală, București, 1996:40
- 2 BJÖRN - RASMUSSEN E - *Iron absorbtion - present knowledge and controversies*. Lancet, 1983; 1:914
- 3 EWERBECK H - *Gyermekekori elkülönülő diagnosztika*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1989:106
- 4 GEORMĂNEANU M - *Pediatrie*, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1983:364
- 5 GEORMĂNEANU M - *Ghid de diagnostic în pediatrie*, Ed Medicală, București, 1993: 138
- 6 HALLBERG L - *Iron nutrition and food iron fortification*, Semin Hematol, 1982; 19:31
- 7 SCHULER D - *Gyermekegyógyászat*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1992:273
- 8 STUDIUL NAȚIONAL DE NUTRIȚIE - *Raport final 1993*. Lucrare editată cu sprijinul Reprezentanței UNICEF în România, ediția a 2-a, p. 21-24
- 9 MAJORESCU M, IACOB CONSTANȚA, CIREA ANTOANETA - *Elemente de nutriție pediatrică*, Ed Medicală, București, 1987:138, 145, 152, 306
- 10 MORARU D, CIRDEI E, MĂDĂLINA TULUC, BURLACU M - *Anemiile hemolitice ereditare la copil*, Progrese recente în pediatrie, AMR, Soc Română de Pediatrie București, 1996:668
- 11 PAP ZOLTÁN - *Vashiányos anaemia*, Gyermekgyógyászat II Kötet, 1997:185
- 12 RICHARD E BERRMAN, ROBERT KLEGMAN - *Essentials of pediatrics* Nelson, 1990:80, 81, 500, 501



Evaluarea funcției mecanice a atriului stâng după conversia fibrilației atriale

Cristian Muntean¹, Eugen Panțuru⁴, Laurențiu Cozlea³, Ionuț Țilea², Dan Fărcaș³,
Cristina Șandor², Dan Bratu²

Funcția mecanică a atriului stâng la bolnavii cu fibrilație atrială are implicații în conduita terapeutică medicală sau chirurgicală și monitorizarea tratamentului anticoagulant. Scopul lucrării a fost studiul activității mecanice a atriului stâng după defibrilare electrică sau medicamentasă la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică. S-au comparat două loturi de pacienți: lotul A 10 pacienți cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, cu vârsta medie de 54,8 ani având ca substrat etiologic: valvulopatii mitroaortice (4), cardiopatie ischemică (3) și 3 cazuri fără substrat etiologic care au fost converțiți în ritm sinusal și lotul B constând din 20 de bolnavi cardiovasculari în ritm sinusal. S-au studiat parametrii de contractilitate ai atriului stâng: volum telesistolic, telediastolic (ecocardiografie 2D), viteza undei A, undei E, raport vit A/vit E, care la lotul A au fost evaluați la 24 ore, 7 zile și 4 săptămâni de la conversia în ritm sinusal. Rezultate: volumele telesistolic și telediastolic ale atriului stâng determinate la pacienții din lotul A au fost similare la 24 h și 7 zile după conversia în ritm sinusal (93,3±4,32 ml, respectiv 73,5±5,46 ml), dar au fost modificate semnificativ la 4 săptămâni (89,1±4,2 ml, respectiv 69,2±5 ml), cu valori apropiate cu ale pacienților din lotul B (85±5 ml, respectiv 65±4 ml). Viteza undei A (44,3±2,21 cm/s) și raportul Vit A/Vit E (0,54±0,07) determinate la 24 h după cardioversie nu au fost modificate semnificativ față de valorile obținute la lotul B (46±4 cm/s, respectiv 0,6±0,05) demonstrând reluarea activității mecanice a atriului stâng în primele 4 săptămâni la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile. Concluzii: Scăderea în dinamică după defibrilare a volumelor atriale poate constitui un marker al stabilității ritmului sinusal și prognosticului. Scăderea graduală a volumelor atriale ridică problema cauzalității în relația dimensiunile atriului stâng - fibrilație atrială. Dinamica reluării activității mecanice a atriului stâng având ca marker viteza undei A și raportul Vit A/Vit E permite evaluarea mecanismelor de contractilitate atrială stângă post conversie și implicațiile sale privind monitorizarea tratamentului anticoagulant, studiul parametrilor de performanță ai ventriculului stâng.

Cuvinte cheie: fibrilație atrială paroxistică, funcție atrială, volum atrial, ecocardiografie

Mechanical left atrial function in patients with atrial fibrillation has implications in the management of medical or surgical treatment and the guiding of anticoagulant therapy. Objective: to assess the mechanical left atrial activity after electric or pharmacological conversion of paroxysmal atrial fibrillation. Patients and methods: we compared two groups of patients: the group A - 10 patients with paroxysmal AF (≤7 days duration), mean age 54.8 years, who have in etiological terms: left-sided valvular heart disease (4), ischaemic cardiopathy (3) and lone atrial fibrillation (3), who were converted to sinus rhythm. The second group - 20 patients with cardiovascular disease in sinus rhythm. The endsystolic, enddiastolic left atrial volumes, the peak atrial systolic (A), peak early diastolic (E) velocities and their ratio (A/E) were measured for both groups. In patients of group A, all measurements were carried out within the first 24 h, on day 7 and after 4 weeks postconversion of AF to sinus rhythm. The endsystolic, enddiastolic LA volumes in patients of group A were similar at 24 h and 7 postconversion in sinus rhythm (93.3±4.32 ml and 73.5±5.46 ml) but showed a significant difference at 4 weeks postconversion (89.1±4.2 ml and 69.2±5 ml) with close values those carried out in patients of group B (85±5 ml and 65±4 ml). There was no significant difference between peak values. A velocity (44.3±2.21 cm/s) and the ratio A/E (0.54±0.07) in patients of group A at 24 h and values obtained in patients of group B (46±4 cm/s and 0.6±0.05), suggesting recovery of mechanical left atrial in group B (46±4 cm/s and 0.6±0.05), also suggesting recovery of mechanical left atrial activity within the first 4 weeks postconversion in sinus rhythm in patients with paroxysmal AF (≤7 days duration). Dynamic decreases of left atrial volumes postconversion could be a good marker of prognostic value for the maintenance of sinus rhythm. Gradual decrease of left atrial volumes raise the problem of determination in the relationship of left atrial size to atrial fibrillation. Dynamics of the recovery of mechanical left atrial activity, having as markers peak A velocity and ratio A/E, allows the evaluation of left atrial contractility mechanism after cardioversion and its implications in the management of anticoagulant therapy.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation, atrial function, atrial volume, echocardiography

Evaluarea funcției mecanice a atriului stâng (AS) a parcurs mai multe etape în funcție de diferitele metode de explorare paraclinice care în

prezent sunt capabile să ofere date referitoare la anatomia AS și a urechii stângi, a dinamicii modificării volumelor atriale în timpul diastolei și să evalueze funcția sistolică atrială în afecțiunile primare și/sau secundare ale acesteia. Modificările anatomo-hemodinamice ale AS oferă informații și despre parametrii de performanță ai ventriculului stâng (VS). Metodele inițiale de explorare

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, Clinica Medicală II

²Centrul Medical de Servicii de Sănătate și Conducere Târgu - Mureș

³Direcția Sanitară a Municipiului Târgu-Mureș

Primit la redacție: 15.04.1997

Adresa pentru corespondență: Cristian Muntean, Clinica Medicală II, UMF Târgu - Mureș

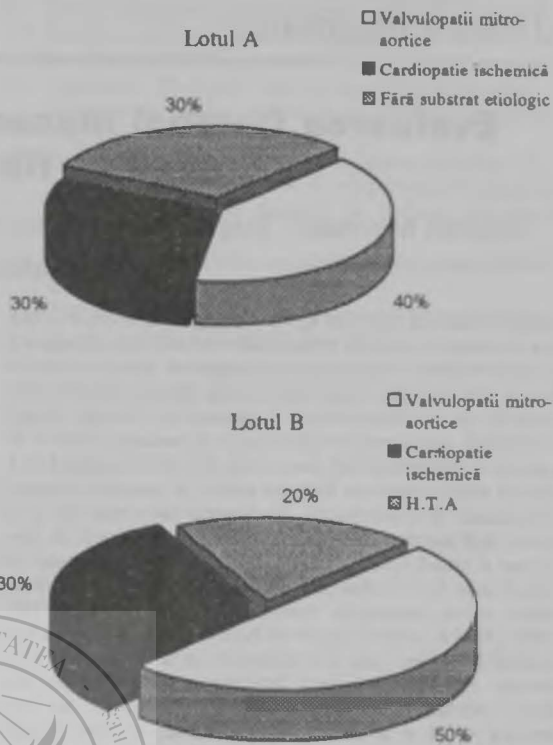
neinvazivă ale AS (apexocardiograma VS) sunt înlocuite în prezent de tehnici deosebite (ecocardiografia Doppler în flux color transtoracică și transesofagiană, angiocardiografia radioizotopică și cine-computer tomografia) care actualmente oferă mai multe informații anatomice decât metoda invazivă clasică - angiocardiografia.

Scopul lucrării de față reprezintă studiul activității mecanice a atriului stâng după conversia electrică sau medicamentoasă la pacienții cu fibrilație atrială (FA) paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, având ca marker volumele atriale stângi și raportul velocităților undă A / undă E din fluxul doppler transmitral obținuți printr-un examen ecocardiografic.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1 noiembrie 1995 - 1 februarie 1997 s-au luat în studiu două loturi de bolnavi: lotul A constând din 10 pacienți (4 bărbați și 6 femei) cu o vârstă medie de 54,8 ani care au prezentat o fibrilație atrială paroxistică cu o durată mai mică sau egală cu 7 zile având ca substrat etiologic: valvulopatii mitro-aortice (4), cardiopatie ischemică (3) și 3 cazuri fără substrat etiologic. Acești pacienți au fost convertiți în ritm sinusal: 8 prin cardioversie electrică și 2 prin cardioversie medicamentoasă. Bolnavii din lotul A au fost comparați cu un lot B constând din 20 de bolnavi cardiovasculari (8 bărbați și 12 femei) în ritm sinusal cu o vârstă medie de 56,4 ani având ca substrat etiologic: valvulopatii mitro-aortice (10), cardiopatie ischemică (6), HTA (4).

Pentru determinarea volumelor atriale stângi am utilizat un aparat eco-Doppler INTERSPEC cu un transducer de 3 Mhz. S-a realizat un studiu



Grafic 1 - Substratul etiologic al FA paroxistice pentru bolnavii din lotul A, respectiv substratul etiologic pentru bolnavii cardiovasculari în RS din lotul martor.

Tabel I. Caracteristicile bolnavilor (FA - fibrilație atrială, RS - Ritm sinusal)

	Lotul A	Lotul B
	Bolnavii în FA paroxistică cu durată mai mică sau egală cu 7 zile	Bolnavii cardiovasculari în RS
Nr. bolnavi	10	20
Bărbați	4	8
Femei	6	12
Vârstă medie	54,8 ani	56,4 ani
Substrat etiologic:		Substrat etiologic:
- valvulopatii mitro-aortice	4	- valvulopatii mitro-aortice 10
- cardiopatie ischemică	3	- cardiopatie ischemică 6
- fără substrat etiologic	3	- HTA 4

ecocardiografic Doppler complet la toți subiecții examinați efectuându-se o examinare în mod M, bidimensional (din incidențele parasternal ax lung, apical 4 camere, apical 2 camere) în două faze ale ciclului cardiac - telesistolic (vârful undei T) și telediastolic (înaintea undei R). Imaginile au fost stocate în memoria calculatorului și s-a selectat secțiunea cu aria cea mai mare a AS, aria cea mai mică pentru VS (telesistolic), respectiv secțiunea cu aria cea mai mică a AS și cea mai mare a VS (telediastolic) (figurile 1,2). Volumele atriale au fost calculate în cele două faze ale ciclului cardiac după formula elipsoidului:

$$V = \frac{4 \cdot \pi}{3} \cdot \frac{L}{2} \cdot \frac{D_1}{2} \cdot \frac{D_2}{2}$$

unde:

L - diametrul longitudinal al AS în incidența apical 4C,
D₁ - diametrul latero-median al AS în incidența apical 4C
D₂ - diametrul antero-posterior al AS în incidența parasternal ax-lung)

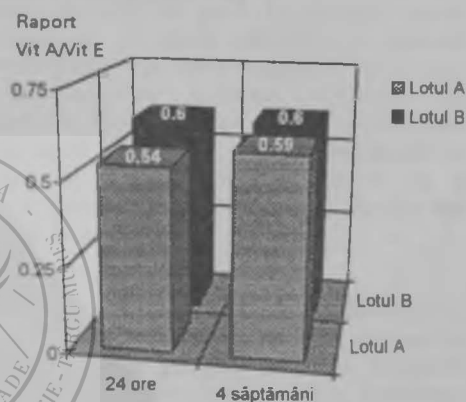
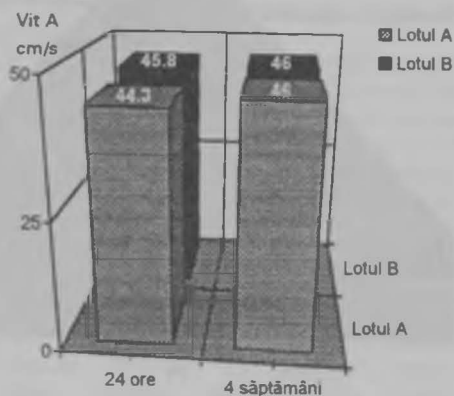
În paralel am efectuat o înregistrare a fluxului transmițial din secțiunea apical 4C cu volumul de eșantionaj așezat între vârfulurile valvelor mitrale. Toate înregistrările s-au efectuat la bolnavii aflați în decubit lateral stâng și în expir. S-au măsurat vitezele maxime ale unde E, unde A, respectiv raportul Vit A/Vit E (figura 3).

Toate valorile obținute din măsurătorile Doppler au fost calculate ca o medie a datelor obținute din 5 cicluri cardiace succesive.

Toate datele au fost exprimate ca o valoare medie $\pm$ deviația standard. Pentru analiza statistică s-a utilizat testul t Student. Valori ale $p < 0,01$ au fost considerate semnificative.

REZULTATE

La toți bolnavii cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală de 7 zile la care s-a efectuat conversia în ritm sinusal s-a detectat o undă A la 24 de ore după conversie. Viteza acestei unde cât și viteza unde E la 24 de ore după conversie nu au fost modificate semnificativ față de valorile obținute la lotul B. Același lucru se poate spune și despre raportul Vit A/Vit E. Astfel, la 24 de ore am găsit pentru Vit A ($44,3 \pm 2,21$ cm/s), Vit E ($77,1 \pm 4,84$ cm/s) și raportul Vit A/Vit E ($0,54 \pm 0,07$), față de valorile obținute la lotul B: Vit A (46 ± 4 cm/s), Vit E (72 ± 4 cm/s) și raportul Vit A/Vit E ($0,6 \pm 0,05$). La măsurătorile efectuate la 4 săptămâni după cardioversie s-au obținut pentru Vit A, Vit E și raportul Vit A/Vit E valori aproximativ egale cu cele găsite la lotul B.



Grafic 2. Dinamica reluării activității mecanice a AS având ca marker viteza unde A și raportul Vit A/Vit E

Tabelul II. Relația timp-velocități undă A, undă E, respectiv raport Vit A/Vit E la bolnavii cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală de 7 zile converțiți în RS

	24 ore	4 săptămâni
Vit A (cm/s)		
- lotul A	$44,3 \pm 2,21$	$45,8 \pm 2,25$
- lotul B	$46,4 \pm 4$	46 ± 4
Vit E (cm/s)		
- lotul A	$77,1 \pm 4,84$	73 ± 3
- lotul B	72 ± 4	72 ± 4
Raport Vit A/Vit E		
- lotul A	$0,54 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,06$
- lotul B	$0,6 \pm 0,05$	$0,6 \pm 0,05$

Tabelul III. Relația timp-volum AS la bolnavii cu FA paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile converțiți în RS

	24 ore	7 zile	4 săptămâni
Volum telesistolic (ml)			
- lotul A	$93,3 \pm 4,32$	$93,3 \pm 4,32$	$89,1 \pm 4,2$
- lotul B	85 ± 5	85 ± 5	85 ± 5
Volum telediastolic (ml)			
- lotul A	$73,5 \pm 5,46$	$73,5 \pm 5,46$	$69,2 \pm 5$
- lotul B	65 ± 4	65 ± 4	65 ± 4

Pentru volumele telesistolic și telediastolic ale AS determinate la pacienții din lotul A la 24 de ore și 7 zile după conversia în RS au fost găsite valori similare ($93,3 \pm 4,32$ ml, respectiv $73,5 \pm 5,46$ ml) și care erau mărite față de cele de la bolnavii din lotul B (85 ± 5 ml, respectiv 65 ± 4 ml). În schimb, la 4 săptămâni de la cardioversie, pentru

bolnavii din lotul A au fost găsite valori modificate semnificativ ($89,1 \pm 4,2$ ml, respectiv $69,2 \pm 5$ ml) care se apropie de valorile găsite la lotul martor.

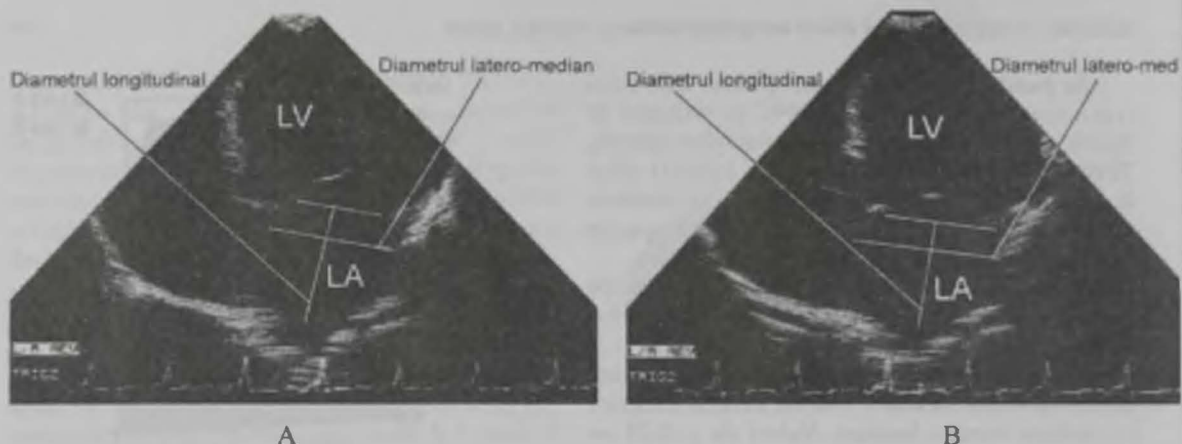


Figura 1. Determinarea diametrelor AS în incidența apical 4camere
(A - telediastolic, înainte unde R, respectiv B - telesistolic, vârful unde T)



Figura 2. Determinarea diametrului antero-posterior al AS în incidența parasternal ax - lung

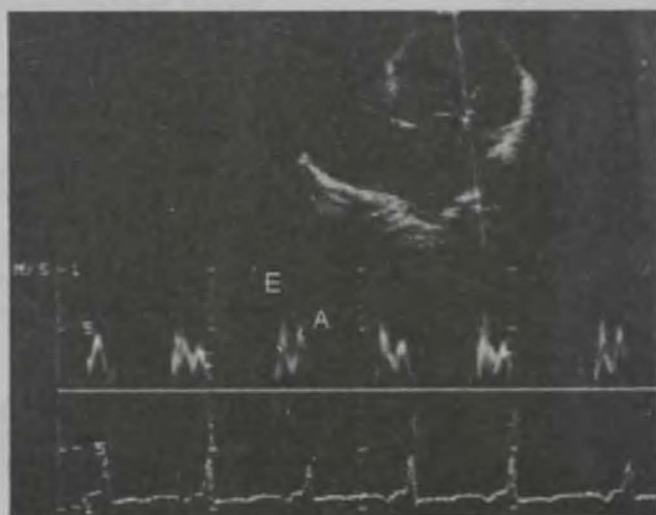
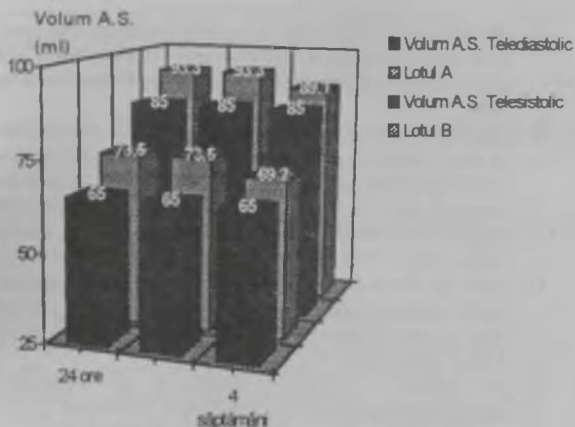


Figura 3. Determinarea vitezei unde A, respectiv unde E din fluxul mitral diastolic



Grafic 3. Scăderea graduală a volumelor AS la pacienții cu FA paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile converșiți în RS

DISCUȚII

Cardioversia fibrilației atriale se realizează la bolnavii în fibrilație atrială în scopul ameliorării stării hemodinamice și a diminuării riscului de formare de trombi. Cardioversia care se realizează la acești bolnavi se poate însoți de complicații tromboembolice. Aceasta s-ar datora mobilizării unui trombus atrial prezent în atriu în momentul cardioversiei^{1,2} dar complicații tromboembolice au fost semnalate la mai multe săptămâni după cardioversie la bolnavi la care ritmul sinusal s-a menținut.^{3,4,5} Studii recente au sugerat faptul că există o perioadă de disociație electromecanică atrială este afectată în ciuda existenței unui ritm sinus normal pe EKG^{6,7,8} Timpul în care AS își reia funcția mecanică ar depinde de durata fibrilației atriale.^{9,10} În cursul studiului efectuat de noi am observat că în cazul unei fibrilații atriale paroxistice cu durată mai mică sau egală cu 7 zile, unda A își face apariția încă din primele 24 de ore, rezultate ce sunt identice cu alte studii efectuate.^{11,12} Viteza undei A, determinată la 24 de ore după cardioversia fibrilației atriale paroxistice, are valori semnificativ apropiate de valorile obținute la lotul B, același lucru putându-se spune și de viteza undei E și raportul Vit A/Vit E. În timp, viteza undei A și raportul Vit A/Vit E cresc gradat,^{13,14} astfel încât valorile lor la 4 săptămâni după cardioversie au fost similare cu cele obținute la lotul martor. Această creștere gradată a vitezei undei A și a raportului Vit A/Vit E constituie un bun marker al reluării activității mecanice a AS.

Evaluarea reluării activității mecanice a AS are un rol important deoarece este necesar ca atâta timp cât activitatea mecanică și electrică a

AS sunt deprimare să se asigure un tratament anticoagulant.^{3,15}

Diminuarea volumelor AS telesistolic și telediastolic la 4 săptămâni de la conversia în RS la valori apropiate de cele obținute la lotul martor demonstrează reluarea activității mecanice a AS în primele 4 săptămâni la pacienții cu fibrilație atrială paroxistică mai mică sau egală cu 7 zile, reprezentând în același timp un bun marker pentru menținerea în RS.

Pentru calcularea volumelor AS am utilizat formula elipsoidului, dar prin această metodă se obțin valori care sunt subevaluate în comparație cu rezultatele obținute cu ajutorul angiocardiografiei, aceasta datorându-se imperfecțiunii metodei de calcul. Acest lucru poate fi corectat în prezent prin utilizarea formulei arie - lungime care are un grad de corelație foarte bun comparativ cu datele obținute cu ajutorul angiocardiografiei și cine-computer tomografiei.¹⁶ În ceea ce privește definirea FA paroxistice ca fibrilația atrială cu durată mai mică sau egală cu 7 zile, aceasta comportă o modificare, în prezent considerându-se ca și fibrilație atrială paroxistică FA cu o durată mai mică de 72 de ore.

CONCLUZII

Scăderea în dinamică după cardioversie a volumelor atriale poate constitui un marker al stabilității RS și al prognosticului. Scăderea gradată a volumelor atriale ridică problema cauzalității în relația dimensiunile atriului stâng - fibrilație atrială. Dinamica reluării activității mecanice a atriului stâng având ca marker viteza undei A și raportul Vit A/Vit E permite evaluarea mecanismelor de contractilitate atrială stângă post cardioversie și implicațiile sale privind monitorizarea tratamentului anticoagulant, studiul parametrilor de performanță ai ventriculului stâng.

BIBLIOGRAFIE

- O'NEILL PG, PUELO PR, BOLLO R - Return of atrial mechanical function following electrical conversion of atrial dysrhythmias. *Am Heart J*, 1990; 120:353-359
- INGELA SCHNITTGER - Value of transoesophageal echocardiography before DC cardioversion in patients with atrial fibrillation: assessment of embolic risk. *Br Heart J*, 1995; 73:306-309
- FRANKLIN D, KUCHAR DL, THORBURN CW - Transoesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23:307-316
- MANNING WJ, LEEMAN DE, GOTCH PJ - Pulsed doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; 1989; 13:617-623

- 5 LARDOUX H, LECHAT PH, ISNARD R - *Reduction de la fibrillation auriculaire. Nouveaux concepts, nouvelles strategies*. Presse Med, 1995; 24:1820-1823
- 6 SHAPIRO EP, EFFRON MB, LIMA S, QUANG P - *Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm*. Am J Cardiol, 1988; 62:1202-1207
- 7 XIONG C, SONNHAG, NYLANDER E - *Atrial and ventricular function after cardioversion of atrial fibrillation*. Br Heart J, 1995; 74:254-260
- 8 MANNING WJ, KANNAM JP - *Modifications anatomiques et fonctionnelles de l'oreillette apres regularisation d'une fibrillation auriculaire*. L'information cardiologique, 1995; 19:345-353
- 9 PEREZ Y, CACHIN JC - *L'échographie cardiaque dans la fibrillation auriculaire*. La revue du cardiologue praticien, 1995; 7:237-244
- 10 MANNING WJ, SILVERMAN DI, KATZ SE, RILEY MF - *Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol, 1994; 23:1535-1540
- 11 MATTIOLI AV, TARABINI CASTELLANI E, VIVOLI D - *Restoration of atrial function after atrial fibrillation of different etiological origins*. Cardiology, 1996; 87:205-211
- 12 MANNING WJ, SILVERMAN DI - *Atrial anatomy and function postcardioversion: insights from transthoracic and transoesophageal echocardiography*. Prog Cardiovasc Dis, 1996; 39:33-46
- 13 Szyszka A, Trojnarowska O, Paluszkiwicz L - *Restoration of mechanical atrial function after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation in patients after surgical treatment of mitral valve disease - Hemodynamic effects and prognostic value of maintenance of sinus rhythm*. Cardiology, 1996; 87:98-103
- 14 JOVIĆ A, TROSKOT R - *Recovery of atrial systolic function after pharmacological conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm: a doppler echocardiographic study*. Heart, 1997; 77:46-49
- 15 JC CACHIN, Y PEREZ - *Indication des traitements antithrombotiques dans la fibrillation auriculaire*. La revue du cardiologue praticien, 1995; 7:245-249
- 16 VANDENBERG BF, WEISS RM, KINZEY J - *Comparison of left atrial volume by two - dimensional echocardiography and cine-computed tomography*. Am J Cardiol, 1995; 75:754-757



Insuficiența cronică a trompei lui Eustachio

Bianca Oltean, Constantin Drașoveanu

Acest studiu se referă la un lot de 78 de copii cu vârste între 3 și 14 ani, cu insuficiență cronică tubară, otită medie recurentă și hipoacuzie de transmisie, la care postadenoidectomie se restabilește respirația nazală fiziologică, iar la 90 % dintre aceștia se obține auz normal la un interval de maxim 90 de zile postoperator. Având în vedere faptul că postoperator episoadele de otită medie recurentă nu au recidivat, este demn de menționat rolul profilactic în paralel cu cel terapeutic al adenoidectomiei în otita medie recurentă și insuficiența cronică tubară. În paralel, autorii iau în discuție posibilitatea efectuării unui șunt timpanofrontal sau timpanonazofaringian la unele cazuri de adulți cu insuficiență cronică tubară.

Cuvinte cheie: insuficiența cronică tubară, otita medie recurentă, adenoidectomie, șunt timpanofrontal și timpanonazofaringian.

This study is about 78 children between 3 and 14 years old, with chronic Eustachian tube insufficiency, recurrent otitis media, conductive hearing loss. After adenoidectomy, the physiological nasal air way is completely recovered and in 90 % we obtained a normal audiogram in not more than 90 days after adenoidectomy. Knowing that after adenoidectomy the recurrent otitis media did not appear again, it is important to observe both the prophylactic and therapeutical role of the adenoidectomy in recurrent otitis media and chronic Eustachian insufficiency. The authors also discuss about the opportunity of the tympano-frontal and tympano-nasopharyngeal shunt in some cases of chronic Eustachian tube insufficiency in adults.

Key words: chronic Eustachian insufficiency, recurrent otitis media, adenoidectomy tympano-frontal and tympano-nasopharyngeal shunt.

Legătura anatomică între nazofaringe și urechea medie prin tuba auditivă este cunoscută de mai bine de 400 de ani, iar funcția de aerisire a urechii medii a fost descoperită de mai bine de 100 de ani. Totuși, rolul extrem de important pe care îl joacă tuba auditivă în menținerea unei funcții normale la nivelul urechii medii a fost subliniat doar în ultimele decenii.

O serie de factori sunt incriminați în producerea de otită medie acută și cronică, disfuncția tubară fiind implicată în ambele. Perturbarea sau abolirea uneia dintre cele două funcții principale ale trompei lui Eustachio (cea echipresivă și cea de drenaj) este disfuncția tubară. A fost demonstrat că în otita medie cronică funcția tubară este adesea afectată.^{2,4} Disfuncția tubară deține rolul cheie al întregii patologii inflamatorii acute și supurative ale urechii medii.⁷

Vegetația adenoidă sau amigdala faringiană, porțiunea centrală a inelului limfatic Waldeyer, se formează deja în luna a V-a a vieții intrauterine, ea crescând după naștere, ajungând la dimensiunile sale maxime în jurul vârstei de 5-6 ani, după care în mod normal regresează. Creșterea în volum a

vegetației adenoidă se datorează în special creșterii expansive a numărului de celule imuno-competente, fiind mai adecvat așadar termenul de hiperplazie. Ea este o cauză comună de obstrucție nazală dar și tubară, în special la copii. Disfuncția tubară la copii se manifestă de obicei prin incompetența funcției sale de protecție, eșuând așadar în apărarea urechii medii de către micro-organismele nazofaringiene. Se știe că la copii caracteristicile anatomice ale trompei auditive, respectiv orizontală și mai scurtă, precum și natura sa cartilaginoasă până la vârsta de 6 ani sunt factori favorizanți ai obstrucției de torus tubarus nasofaringian.^{1,3} Efectul adenoidectomiei în prevenirea recurențelor de otită medie acută a fost examinat de o serie de autori.³

Alimentația artificială exclusivă a sugarului în primul an de viață, excesul de fum de țigară din mediul său de creștere și copiii îngrijiți de un număr mare de persoane sunt asociați cu un risc crescut de otită medie acută recurentă și otită medie cronică seroasă.³ Frecvența mare a insuficienței tubare cronice la copiii ce s-au prezentat în serviciul nostru cu otită medie acută recurentă sau cu otită medie cronică seroasă, cu o obstrucție nazală mai mult sau mai puțin evidentă, dar prezentând toți o hipoacuzie de transmisie, ne-a condus la realizarea acestui studiu.

În paralel, la adulți și la copiii mari, insuficiența cronică tubară îmbracă o etiologie diferită și cu alte implicații patologice, dintre care otoreea cronică, leziunile adezive și timpanosclerotice prezintă o deosebită importanță și frecvență. În încercările autorilor de a restabili funcția tubară normală la adulți, pe lângă înlăturarea factorilor cauzali de vecinătate cum ar fi deviația de sept nazal, hipertrofia cozilor de cornete, polipoza nazală, autorii au în vedere chiar efectuarea unui sunt timpanofrontal sau timpanonazofaringian.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am studiat un grup de 78 de copii cu vârste între 3 și 14 ani, pe o perioadă de 3 ani, respectiv între 1994-1996. Am inclus în acest studiu acei copii care prezentau:

- cel puțin 3 episoade de otită în ultimele 6 luni, sau 4 episoade în ultimele 12 luni cu cel puțin un episod de otită în ultimele 6 luni,
- sindrom de obstrucție nazală și respirație bucală,
- timpan imobil la manevrele Valsalva sau Toynbee,
- prezența de exudat seros în casa medie,
- hipoacuzie de transmisie unilaterală și/sau bilaterală de diferite grade. La toți acești copii, inițial a fost administrat tratament medicamentos asociat cu manevrele de repermabilizare tubară. Simptomatologia a persistat sau a recidivat.

S-au efectuat :

- examenul clinic complet ORL,
- însămânțare bacteriologică din exudatul faringian și secreția nazală pre- și post-adenoidectomie,
- examenul funcției auditive: voce șoptită, timpanometrie, audiometrie tonală liminală, atât pre- cât și postadenoidectomie, la intervale de 2, 3, 4, 8 și 10 săptămâni,
- examinări de laborator uzuale, inclusiv formula leucocitară,
- teste alergologice la copiii cu antecedente personale sau eredocolaterale de alergie, respectiv la cei la care numărul de eozinofile din formula leucocitară a fost crescut.

La toți acești copii a fost efectuată adenoidectomie folosind o premedicație sedativă cu fenobarbital în doză de 4 mg/kg corp și în anestezie locală cu xilocaină spray 10%. Postoperator s-au administrat antialgice și antitermice.

Terapia chirurgicală a fost luată în considerare doar la acei copii la care transudatul seros din casa medie nu s-a resorbit deși s-a efectuat tratament medicamentos iar pierderea de auz a persistat, fiind peste 20 decibeli.

Am măsurat toate vegetațiile extirpate și au fost urmăriți bolnavii lunar maxim 3 luni postoperator.

REZULTATE

Repartiția pe sexe: 35 de cazuri au fost de sex feminin, respectiv 45% și 43 de cazuri au fost de sex masculin, respectiv 55%.

Repartiția pe medii de proveniență: 45 de copii au provenit din mediul rural, respectiv 57% și 33 de copii din mediul urban, respectiv 43%.

Repartiția pe grupe de vârstă: s-a constatat un vârf de frecvență între 5 și 7 ani.

Mărimea vegetațiilor adenoide a variat între 1/0,5/1cm până la 3/2,5/2 cm. 52 de copii au avut vegetații adenoide de dimensiuni mici și medii, respectiv 66% și doar 26 de copii au avut vegetații adenoide hiperplazice, mărite în volum, toți fiind copii cuprinși în grupa de vârstă 4-6 ani.

Postoperator, examinările audiologice repetate la 2, 3, 4, 8 și 10 săptămâni au evidențiat că restabilirea auzului normal a apărut postadenoidectomie la 70 de copii, adică la 90% dintre cazuri, în maxim 30 de zile postoperator. Cele 8 cazuri la care nu s-a obținut restabilirea auzului normal au necesitat miringotomie și plasare de aerator transtimpanic.

Examinările bacteriologice efectuate preoperator au condus la următoarele rezultate:

Germenul cel mai frecvent întâlnit este *Staphylococcus aureus*, în proporție de 61 %, fiind urmat de *Streptococcus pneumoniae* 19%, *Haemophilus influenzae* 15% (cu frecvența maximă la grupa de vârstă 3-5 ani) și *Escherichia coli* în 5% din cazuri. Postoperator, testele s-au negativat la 95% dintre copii, la 5% persistând infecția stafilococică, fiind nevoiți să continuăm terapia antibiotică pînă la vindecare.

La un număr mic de copii, respectiv la 9 copii (11,5% dintre pacienți), testele alergologice au fost pozitive confirmând faptul că frecvența alergiilor la copiii cu otită medie cronică seroasă este semnificativ mai mare față de cei fără otită medie cronică seroasă.³

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Metoda ideală de ventilare a casei urechii medii nu este încă pe deplin cunoscută. Ea ar necesita o permanentă ventilare a urechii medii, funcție de drenaj, o membrană timpanică intactă, fără discomfort permanent, fără risc crescut de infecție, risc neglijabil de complicație chirurgicală, aplicabilitate și la copii, cu posibilitate de supraveghere prin manevre Valsalva, Politzer. În afara metodelor clasice de înlăturare a factorilor cauzali de vecinătate, respectiv la copii adenoidectomia și la adulți rezecțiile de sept și de cornete hipertrofice, polipectomie, literatura de

specialitate descrie o serie de metode de aerare a casei medii cum ar fi șuntul timpanofrontal sau timpanonazofaringian.⁴ În această idee, colectivul nostru are în studiu câțiva bolnavi adulți la care :

- simptomatologia este mai lungă de 4 ani,
- terapia convențională a eșuat,
- funcția tubară este absentă,
- sunt prezente complicații secundare disfuncției tubare cronice: perforație recurentă și retracție timpanică,
- absența simptomelor alergice,
- absența infecției auriculare,
- îndepărtarea factorilor de vecinătate (deviație de sept, hipertrofie de cornete). Toate aceste cazuri ar necesita aerarea casei medii prin efectuarea unui șunt timpanonazofaringian sau timpanofrontal.

Șuntul nazofaringian

- aticeantrotomie extinsă anterior până la vizualizarea mușchiului tensor timpani,
- detașarea tendonului de gâtul ciocanului, îndepărtarea cu freza a jumătății anterioare a canalului osos al tensorului timpanal, îndepărtarea și chiuretarea fibrelor musculare cu jumătatea posterioară rămasă intactă,
- tubul de silicon se introduce în canalul tensorului timpanal până în nazofaringe,
- capătul timpanic al tubului de silicon este ancorat de jumătatea posterioară intactă a canalului tensorului timpanal,
- funcționalitatea se verifică cu soluție Ringer-va ieși în nazofaringe.

Această metodă încearcă să substituie trompa având avantajul realizării unei ventilații auriculare permanente cu păstrarea integrității membranei timpanice. Metoda poate fi aplicată atât la adulți cât și la copii.

Dezavantaje: nu permite efectuarea manevrelor Valsalva și Politzer, iar riscul infecției ascendente, deși mic, nu este de neglijat.

Șuntul timpanofrontal

Metoda necesită un tub de silicon cauciucat, de 12 cm lungime și diametru de 3 până la 5 mm pe o porțiune de 1,5 cm, permițând adaptarea unei seringi de curățire, un conector în unghi drept cu o valvă de silicon cauciucat și un rezervor Rickham - Salmon de 7,5 /2mm.

Metoda inserției:

- radiografie de sinus frontal și de mastoidă, efectuate preoperator,
- mastoidectomie postauriculară urmată de incizie în sprânceană ipsilaterală la nivelul porțiunii laterale a sinusului frontal,
- sinusotomie și introducerea rezervorului Rickham în sinus,
- cu un trocar subțire se face legătura între sinus și incizia mastoidiană, pe sub piele,

-introducerea tubului de silicon în canalul astfel creat și plasarea conectorului în unghi drept cu valva în cavitatea mastoidiană,

- fixarea conectorului și a rezervorului cu sutură,
- drenarea inciziei sinusale și mastoidiene,
- antibiototerapie profilactică,
- control radiologic la 4 săptămâni și testarea șuntului,
- curățarea șuntului cu presiune de aer.

Avantajele metodei: permite păstrarea unei membrane timpanice intacte și se poate efectua împreună cu alte intervenții chirurgicale otologice reconstructive.

Dezavantajele metodei: recurență, obstrucție, infecție, evitarea pătrunderii apei în ureche.

Nici una dintre aceste metode nefiind perfectă, ele rămân un subiect de cercetare și de discuții.

Deoarece considerăm că otitele seroase cronice și chiar supurațiile auriculare cronice sunt urmările unor disfuncții tubare, unele dintre acestea având debutul chiar în copilărie, se impune acordarea unei mai mari atenții metodelor de profilaxie a insuficienței tubare și implicit asupra recurențelor de otită. Se știe că profilaxia medicamentoasă, respectiv antibioterapia, vaccinările polivalente pneumococice, miringotomia cu sau fără aerator timpanic, toate acestea au un rol important în reducerea frecvenței și severității otitei medii.³ Lor li se alătură în mod cert și adenoidectomia.

Studiul nostru confirmă caracterul terapeutic al adenoidectomiei în insuficiența tubară la copil, contribuind la o re aerare a casei medii. Considerând această manevră chirurgicală un pas important al profilaxiei otitelor medii supurate cronice ale adultului, noi dorim prin aceasta să reamintim eficacitatea adenoidectomiei, fără însă a se abuza de această metodă profilo-terapeutică.

În decizia de adenoidectomie au fost luați în considerare mai mulți factori. Așa cum au arătat și rezultatele noastre, mărirea adenoizilor nu a fost un criteriu, majoritatea copiilor operați având vegetațiile adenoide de dimensiuni mici sau medii. Factorul cheie al deciziei de adenoidectomie a fost durata otitei medii seroase și gradul hipoacuziei. Concepția general acceptată este că adenoidectomia se ia în considerare atunci când otita medie seroasă persistă mai mult de 90 de zile după o terapie medicală adecvată și când pierderea de auz este mai mare de 20 db.² Așadar, îndepărtarea vegetațiilor adenoide contribuie la re aerarea casei medii mai degrabă prin îndepărtarea sursei de infecție din nazofaringe decât printr-un efect direct sau indirect asupra tubei auditive. De asemenea, se știe că disfuncția tubară a pacienților cu otită medie seroasă este

localizată în special în porțiunea distală a tubei, lângă orificiul tubar nazofaringian.^{8,9}

Se pune întrebarea dacă și când se folosește aerator, adenoidectomie, miringotomie, sunt nazofaringian sau timpanofrontal. Autorii consideră benefică adenoidectomia la copiii cu forme recurente, iar la unele cazuri de adulți sau copii mari trebuie luate în considerare și celelalte metode de aerare amintite. Insuficiența cronică tubară atât la copii cât și la adulți, prin frecvența și răsunetul său asupra funcționalității urechii medii, este în continuare un subiect de studiu care rămâne în actualitate.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BLUESTONE CD, PARADISE JL, ROGERS KD et al - *Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media, results of a randomized trial*, JAMA 1990; 263:2066-2073
- 2 DRASOVEANU C - *Oto-rino-laringologie*, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1993; 34-36
- 3 GIEBINK GS - *Recent advances in otitis media treatment*, Ann Otolaryngol, 1994; 103:54-59
- 4 GOODE RL, GLASSOCK M - *The tympanofrontal shunt: aprocedure for treatment of chronic Eustachian tube insufficiency*, The laryngoscope, 1975; 85:100-112
- 5 HELMS I - *Modern Aspekte der Tympanoplastik*, Laryngo-Rhino-Otol, 1995; 74:465-467
- 6 MILLER G - *Eustachian tubal function in normal and diseased ears*, Arch Otolaryngol, 1965; 81:41-48
- 7 SARAFOLEANU D, SARAFOLEANU C - *Compendiu ORL*, 1997; 50-55
- 8 SIEDENTROP K, TARDY E, HAMILTON S - *Eustachian tube function*, Arch Otolaryngol, 1968; 88:386-395
- 9 TAKAHASHI H, FUJITA A, HONLO I - *Site of Eustachian tube disfunction patients with otitis media with effusion*, Am J Otolaryngol, 1987; 8:363-365



Particularități clinico-evolutive ale mielomului multiplu

Galaftion Oltean, Smaranda Demian

La 46 bolnavi cu mielom multiplu au fost analizate unele particularități clinico-evolutive. 78,26% dintre pacienți se prezintă cu acuze de debut (dureri osoase, fracturi, compresii nervoase, tulburări de circulație cerebrală) în alte servicii (fizioterapie, neurologie, ortopedie) decât cel de hematologie. În 41,30 % din cazuri debutul bolii este reprezentat de un accident vascular, insuficiență renală sau este o descoperire întâmplătoare (laborator, radiologic). Hiperproteinemia peste 10 g/dl este constatată în 71,73% din cazuri; tipul cu IgG este cel mai frecvent (73,91%) evoluând adesea cu sindrom hemoragipar și prăbușiri vertebrale; proteinuria Bence-Jones însoțește evoluția a 41,30% dintre bolnavi (îndeosebi tipul IgA). Remisiunile complete post-terapeutice sunt obținute într-un timp mai scurt în mielomul IgG decât în cele IgA sau în cele cu prezența proteinuriei Bence-Jones sau a insuficienței renale. Se concluzionează asupra heterogenității manifestărilor clinice de debut, care fac ca bolnavul să apeleze la alte servicii decât cel de hematologie, a faptului că unele complicații (fracturi, accidente cardiovasculare sau neurologice) pot reprezenta prima manifestare a bolii, și asupra unor caracteristici clinico-biologice (tipul cu IgA, cu proteinurile Bence-Jones) care influențează negativ răspunsul terapeutic și supraviețuirea.

Cuvinte cheie: mielom multiplu, imunoglobuline, dureri osoase, supraviețuirea

In 46 patients with multiple myeloma some clinical and evolutive particularities were studied. Most of patients (78,26%) appealed first to other medical services (rheumatology, neurology, orthopedy) instead of hematology. The main symptoms were bone aches, pathological fractures, nerve compressions and cerebral circulation disorders. In 41,30% of cases these manifestations represent the onset of myeloma. Hyperproteinemia (<10 g/dl) was found in 71,73% of cases. IgG myeloma (73,91% of patients) is often characterized by hemorrhagic syndrome and vertebral collapse; Bence-Jones proteinuria was found in 41,30% of the cases (especially in IgA type). Complete posttherapeutic remissions were obtained in a shorter period in IgG type than in IgA myeloma or than in types with Bence-Jones proteinuria and renal failure; in the last forms, the 5 years' survival was significantly lower. Conclusions: The symptoms of multiple myeloma are heterogeneous, the diagnosis was often established after the patients appealed to other medical services than hematology. The first signs of MM may be a pathological fracture, neurological manifestations or cardio-vascular accidents. The IgA forms, those with the presence of Bence-Jones proteinuria or with renal failure have a bad impact on the therapeutical response and survival rate. Key words: multiple myeloma, immunoglobulin, bone aches, survival

Dintre hemopatiile maligne, mielomul multiplu (MM) este afecțiunea care prezintă manifestări clinice dintre cele mai heterogene.^{1,2,3,4} Acușele de debut pot fi reprezentate de durerile osoase, dar frecvent pe prim plan, încă din momentul diagnosticului se află unele complicații ce pot pune în pericol viața acestor bolnavi (o insuficiență renală acută sau manifestări neurologice în contextul unui sindrom de hipervâscozitate).^{5,6} Pe de altă parte, comportamentul proteinelor serice și cel al altor parametri caracteristici MM este diferit de la caz la caz, nu rareori creind dificultăți de diagnostic și de monitorizare a tratamentului.^{7,8,9}

Prezenta lucrare își propune studiul unor particularități clinico-evolutive ale bolnavilor cu MM.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat prospectiv și retrospectiv pe un număr de 46 de bolnavi internați, diagnosticați și tratați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale I cu MM. Datele clinice și paraclinice au fost culese din documentele existente în fișele de observație sau de la pacienți, precum și din examinările periodice ambulatorii. Au fost studiați următorii parametri:

- manifestările clinice de debut și serviciul medical la care au apelat inițial bolnavii,
- comportamentul proteinelor serice în funcție de anumite particularități clinice,

- răspunsul terapeutic al diverselor subtipuri de MM și supraviețuirea bolnavilor în corelație cu acesta.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Tabelul I prezintă manifestările clinice de debut la lotul de bolnavi cu MM.

Tabelul I. Manifestări clinice de debut în MM

Manifestarea	Nr. cazuri
Dureri osoase	39
Compresii nervoase	8
Fracturi patologice	5
Tulburări ale circulației cerebrale	9
Accidente cardiovasculare	7
Insuficiență renală (acută, cronică)	4
Descoperire întâmplătoare (laborator, leziuni osoase)	8

Se observă că pe prim plan se află durerile osoase cu diferite localizări, cel mai frecvent la nivelul coloanei vertebrale. În afara acestor dureri (care nu prezintă nici o specificitate clinică pentru MM), frecvent la debut sunt prezente fracturi patologice (sugestive pentru MM), compresii nervoase sau tulburări de circulație cerebrală (sindrom de hipervâscozitate). În 41,30% din cazuri MM debutează printr-un accident cardiovascular (infarct miocardic acut, embolie, tromboze), prin instalarea unei insuficiențe renale sau este o descoperire întâmplătoare de laborator (VSH crescut, prezența unui gradient M) sau radiologică (focare de osteoliză).

Dat fiind acest polimorfism simptomatic, bolnavii apelează inițial la diverse servicii medicale. Așa după cum este prezentat în tabelul II și bolnavii din lotul studiat de noi au urmat trasee diferite până la confirmarea diagnosticului.

Tabelul II. Proveniența cazurilor de MM

Serviciul de primă solicitare	Nr. cazuri	%
Boli interne	10	21,73
Fizioterapie	24	78,26
Neurologie	7	
Ortopedie	5	
TOTAL	46	100,00

Se observă că 78,26% dintre acești pacienți apelează la servicii de fizioterapie (pentru "spondiloză"), neurologie (pentru compresii ale unor formațiuni nervoase, "discopatie" sau manifestarea unui sindrom de hipervâscozitate) sau ortopedie (pentru fracturi patologice). Solicitarea inițială a serviciului de hematologie sau boli interne este constatată doar în 21,73% din cazuri; de regulă, bolnavii sunt îndreptați înspre

compartimentul de hematologie de la celelalte servicii mai-sus amintite.

Comportamentul proteinelor serice în principalele tipuri de MM este prezentat în tabelul III. Tipul de MM cu imunoglobulină (Ig) G este întâlnit în 73,91% din cazuri, iar cel cu IgA la 26,08% dintre bolnavi. În 71,73% din cazuri MM evoluează cu valori ale proteinelor serice de peste 10 g/dl. La 41,30% dintre MM poate fi evidențiată prezența proteinei Bence-Jones (PBJ) în urină. De remarcat absența acestei proteine la cazurile care se prezintă cu fracturi patologice și incidența sa deosebit de scăzută în cele care evoluează pe prim plan cu manifestări neurologice (25%; 6 din cele 24 de cazuri). PBJ este prezentă însă în toate cazurile în care evoluează cu insuficiență renală (având un important rol patogenic).

Tabelul III. Comportamentul proteinelor serice în MM

Manifestări clinice de debut (Nr.)	Mielom multiplu IgG (Nr.)	PT > 10 g/dl (Nr.)	PBJ + (Nr.)
Dureri osoase (39)	29	10	32
Fracturi patologice (5)	3	2	4
Compresii nervoase (8)	7	1	4
Tulburări circulație cerebrală (9)	8	1	8
Accidente cardiovasculare (7)	5	2	7
Insuficiență renală (4)	3	1	3
Descoperire de laborator sau RTG	7	1	4
TOTAL	34	12	33
Nr. (%)	(73,91)	(26,08)	(71,73)

Complicațiile apărute în evoluția MM sunt de regulă severe (Tabelul IV). Insuficiența renală și infecțiile severe sunt întâlnite mai frecvent în evoluția MM de tip IgA, sindromul hemoragipar și prăbușirile vertebrale în tipul IgG, celelalte complicații (insuficiența medulară) având o incidență similară în ambele tipuri imunologice.

Tabelul IV. Complicații apărute în evoluția MM

Complicația	Nr.	MM- IgG	MM-IgA
Fracturi osoase multiple	8	5	3
Insuficiență medulară	21	13	8
Sindrom hemoragipar	9	8	1
Insuficiență renală	7	3	4
Prăbușiri vertebrale	3	3	-
Infecții severe	5	2	3

Studiind răspunsul terapeutic după 6 cure de polichimioterapie aplicate bolnavilor cu MM, se

constată (Tabelul V) că remisiunile complete postterapeutice sunt obținute într-un interval de timp mai scurt în MM tip IgG, formele cu remisiune parțială sau neresponsive fiind mai frecvente în tipul IgA, în cele cu prezența PBJ sau în cele cu insuficiență renală.

Tabelul V. Răspunsul terapeutic al MM (după 6 cure PCH)

	MM-IgG (N=34)	MM-IgA (N=12)	PBJ + (N=19)	Accid. CV (N=7)	IRn (N=7)
RC	24	7	11	6	2
RP	9	2	6	1	3
NR	1	3	2	-	2

(RC= remisiune completă; RP= remisiune parțială;

NR=neresponsivi; PCH= polichimioterapie,

CV= cardio-vasculare, IRn= insuficiență renală).

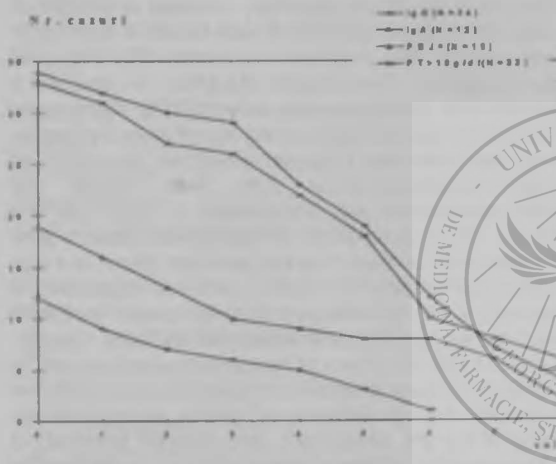


Figura 1. Supraviețuirea bolnavilor cu MM

În figura 1 este prezentată supraviețuirea bolnavilor cu MM. În strânsă legătură cu răspunsul terapeutic, se constată că în formele cu remisiune parțială sau neresponsive (îndeosebi în cele cu IgA, cu prezența PBJ sau în cele cu insuficiență renală) și supraviețuirea la 5 ani este semnificativ mai redusă.

CONCLUZII

Manifestările clinice ale MM sunt heterogene, frecvent precizarea diagnosticului făcându-se după ce bolnavul apelează la alte servicii medicale decât cel de hematologie.

Fracturile patologice, acuzele neurologice sau accidentele cardiovasculare pot reprezenta prima manifestare cu care se prezintă la medic bolnavii cu MM.

Formele de MM de tip IgA, cele evoluând cu PBJ sau cu insuficiență renală au un prognostic mai nefavorabil, răspunsul terapeutic și supraviețuirea la 5 ani fiind mai reduse.

BIBLIOGRAFIE

1. BRINCH L, HANNISDAL E, ABRAHAMSEN F ET AL - Extramedullary plasmacytomas and solitary plasma cell tumours of bone, Eur J Haematol, 1990; 44:131-134
2. DOSTER RD, FOLDS J, GABRIEL DA - Nonsecretory multiple myeloma, Arch Pathol Lab Med, 1988; 112:147-150
3. NAPOLEON B, BERGER F, ESPINOUSE D ET AL - Plasmocytome gastrique a IgM kappa, Gastroenterol Clin Biol, 1989; 13:938-941
4. OLTEAN G - Aspecte diagnostice și terapeutice în bolile hematologice, Ed Tipomur, Târgu-Mureș, 1996; 167-182
5. ALEXANDRIAN R, DIMOPOULOS MA - Management of multiple myeloma, Semin Hematol, 1995; 32:20-30
6. BARLOGIE B, ALEXANDRIAN R - Prognostic factors in multiple myeloma: The M.D. Anderson experience, Eur J Haematol, 1989; 43:suppl 51:84-87
7. ALEXANDRIAN R, DIMOPOULOS MA - The treatment of multiple myeloma, Engl J Med, 1994; 330:484-489
8. SAMSON D - Multiple myeloma: current treatment, Postgrad Med J, 1994; 70:404-410
9. TSUCHIYA J - Some problems in the laboratory findings in multiple myeloma, Acta Haematol Jpn, 1989; 52:1273-1278

Valoarea predictivă a unor modificări ale hemostazei în hemopatii maligne

Galafteon Oltean¹, Smaranda Demian¹, Zsigmond Eva², Corneliu Duda¹

La 175 bolnavi cu hemopatii maligne (21 leucemii acute, 55 leucemii cronice, 81 limfoame maligne și 18 mieloame multiple) au fost investigate modificările principalelor teste de hemostază și corelația acestora cu evoluția și supraviețuirea bolnavilor. În 54,85% din cazuri au fost constatate variate perturbări ale hemostazei; incidența cea mai crescută a acestora este întâlnită în leucemiile acute (85,71%), mielomul multiplu (77,77%) și limfoamele ne Hodgkiniene (61,40%), în boala Hodgkin constatându-se cea mai redusă incidență (20,83%). Modificările fibrinogenului și afectarea hemostazei primare reprezintă cele mai frecvente perturbări. În 84,58% din cazuri este depistată o stare de hipocoagulabilitate, hipercoagularea fiind constantă la 15,24% dintre bolnavi. Modificările hemostazei influențează supraviețuirea; diferențele față de pacienții fără astfel de perturbări sunt semnificative în cazul limfoamelor ne Hodgkiniene ($p < 0,001$) și al leucemiilor limfatice cronice ($p < 0,05$). Concluzii: a) Modificările hemostazei sunt frecvente în evoluția hemopatiilor maligne; b) Ele au o valoare predictivă pentru apariția unor complicații grave, influențând prognosticul și durata de supraviețuire; c) Studiul perturbărilor hemostazei permite o mai bună monitorizare a hemopatiilor maligne.

Cuvinte cheie: hemostază, hemopatii maligne, supraviețuire

In 175 patients with hematological malignancies (21 acute leukemias, 55 chronic leukemias, 81 malignant lymphomas and 18 multiple myeloma) have been done laboratory tests of hemostasis (bleeding time, platelet count, prothrombin time, Howell clotting time, thrombin time, fibrinogenemia, fibrin monomers); the disorders of hemostasis were correlated with the evolution of the diseases and patients' survival. Hemostasis disorders occurred in 54,85% of cases; the highest incidence was found in acute leukemias (85,71%), multiple myeloma (77,77%) and non-Hodgkin's lymphomas (61,40%); in Hodgkin's disease the incidence was only 20,83%. Fibrinogen anomalies and the perturbations of primary hemostasis are the most frequent disorders. In 84,58% of cases, hypocoagulation state was found; the hypercoagulation was unchanged in (15,42% of the cases). These disorders of hemostasis have a predictive value, influencing the survival; there is a significant difference for overall survival, especially in patients with non-Hodgkin's lymphomas ($p < 0,001$) and chronic lymphocytic leukemias ($p < 0,05$). Conclusions: a) The disorders of hemostasis are frequent in neoplastic blood diseases; b) They have a predictive value for the appearance of severe complications, influencing the prognostic and overall survival; c) The knowledge of these perturbations is important for a better management of hematologic malignancies.

Key words: hemostasis, hematologic malignancies, survival

Modificările hemostazei reprezintă o complicație frecventă a hemopatiilor maligne.^{1,2,3} Apariția unui sindrom hemoragipar întuneacă evoluția și prognosticul acestor boli și se constituie adesea într-o importantă cauză de deces.^{4,5,6} De multe ori, chiar în lipsa manifestărilor clinice, poate fi depistată, prin investigații de laborator, existența unor perturbări ale hemostazei și fibrinolizei.^{7,8} În cele mai multe situații este vorba despre stări de hipocoagulare^{9,10} (traduse clinic frecvent printr-un sindrom

hemoragipar, prezent de la început sau pe parcursul evoluției hemopatiilor maligne); nu sunt însă prea rare situațiile în care, cel puțin la un moment dat, modificarea crazei sanguine se face în sensul unei hipercoagulabilități, putându-se ajunge la un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID).^{11,12,13,14,15}

La apariția acestor modificări ale hemostazei contribuie mecanisme complexe ținând de afectarea tuturor etapelor acesteia.¹⁶ Distrugerea de elemente celulare cu elaborarea de tromboplastină,¹⁷ afectarea numărului și funcțiilor plachetare^{2,10}, tulburarea sintezei și/sau degradării factorilor activatori sau inhibitori ai coagulării și/sau fibrinolizei, creșterea vâscozității sanguine alături de alte perturbări reologice,⁵ alterarea

¹Clinica Medicală I, Compartimentul de Hematologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Spitalul Clinic Județean, Laboratorul Central, Compartimentul Hemostază

Primit la redacție: 16. 06. 1997
Adresa pentru corespondență: Galafteon Oltean, Clinica Medicală I, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

troficității sau chiar a integrității peretelui capilar printr-o evoluție agresivă neoplazică sunt cei mai importanți factori implicați în complexele modificări ale hemostazei în hemopatiile maligne.²

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 175 de bolnavi cu hemopatii maligne, internați și tratați în Compartimentul de hematologie (Clinica Medicală I). Lotul de bolnavi a fost format din 21 de cazuri de leucemii acute (LA), 55 cazuri de leucemii cronice, 81 cazuri cu limfoame maligne și 18 cazuri cu mielom multiplu (Tabelul I).

Testele investigatorii au fost împărțite în:

a) teste pentru aprecierea hemostazei primare: timpul de sângerare (TS) și numărul plăcuțelor sanguine;

b) teste pentru investigarea globală a coagulării: timpul Howell (TH), timpul de tromboplastină parțială (PTT), timpul Quick (TQ) și timpul de trombină (TT);

c) teste pentru depistarea stărilor de hipercoagulabilitate: fibrinogenemia, timpul activării reziduale a serului (TARS), testul monomerilor de fibrină (TMF) pentru diagnosticarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Tabelul I. Lotul de bolnavi cu hemopatii maligne

Nr. crt.	Hemopatia malignă	Nr. cazuri	%
1	Leucemii acute (LA)	21	12,00
2	Leucemii granulocitare cr. (LGC)	25	14,28
3	Leucemii limfocitare cr. (LLC)	30	17,14
4	Boală Hodgkin (BH)	24	13,71
5	Limfoame nehođgkiniene (LMNH)	57	32,57
6	Mielom multiplu (MM)	18	10,28
	Total	175	100,00

În cursul investigațiilor au fost studiate următorii parametri:

- incidența perturbărilor hemostazei;
- incidența hipo- și a hipercoagulării în variatele tipuri de hemopatii;
- corelația perturbărilor hemostazei cu evoluția și supraviețuirea bolnavilor și valoarea predictivă a acestor modificări.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Utilizarea bateriei de teste mai sus amintite a permis aprecierea *incidenței tulburărilor de hemostază* în hemopatiile maligne studiate. Așa după cum reiese din tabelul II, în 54,85% din cazuri (96 din cei 175 de bolnavi) au fost constatate variate perturbări ale hemostazei.

Se observă că incidența cea mai crescută este întâlnită în LA (85,71% din cazuri), în MM

Tabelul II. Incidența tulburărilor hemostazei în hemopatii maligne

Nr. crt.	Hemopatia malignă (Nr.)	Hemostază modificată Nr.	%
1	LA (21)	18	85,71
2	LGC (25)	8	32,00
3	LLC (30)	16	53,33
4	BH (24)	5	20,83
5	LMNH (57)	35	61,40
6	MM (18)	14	77,77
	Total 175	96	54,85

15 (15,63%) = hipercoagulabilitate

81 (84,37%) = hipocoagulabilitate

(77,77% din cazuri) și în LMNH (61,40% din cazuri); cea mai redusă incidență a acestor perturbări este constatată în BH (20,83% din cazuri). În majoritatea cazurilor (84,37%) modificarea hemostazei este în sensul unei hipocoagulări, iar în 15,63% din cazuri (îndeosebi în LA și MM) se constată o stare de hipercoagulare. De menționat că modificările fibrinogenului (86,45% din cazuri) și afectarea hemostazei primare (58,33% din cazuri) reprezintă cele mai frecvente perturbări de hemostază (Tabelul III); acest fapt ar putea fi explicat prin reacția (modificarea) unor fracțiuni proteice (inclusiv a fibrinogenului) în fazele evolutive ale hemopatiilor maligne, prin afectarea constantă a funcțiilor structurilor peretelui capilar și prin trombocitopenia secundară insuficienței (infiltrării) medulare. Modificarea TH, PTT și TQ este aproape întotdeauna asociativă și reflectă, de regulă, o suferință gravă, cu interesarea funcțiilor hepatice sau a altor organe vitale.

Tabelul III. Modificarea principalelor teste de hemostază în hemopatii maligne (96 cazuri)

Testele afectate	Nr.	%
1 Afectarea hemostazei primare (TS prelungit, nr. plachetar scăzut)	56	58,33
2 TH, PTT, TQ prelungite	42	47,75
3 Modificări fibrinogen, TT prelungit	83	86,45
4 Hipercoagulare (TMF +, TARS scăzut)	15	15,62

2. Studiind *modificările hemostazei în funcție de tipul hemopatiei maligne* se constată diferențe semnificative în privința incidenței acestor perturbări și variații importante în modificarea concretă a testelor aplicate. Întrucât prezentul studiu urmărește valoarea predictivă a acestor perturbări, procentele acestora au fost raportate la

numărul total de bolnavi și nu la cei cu teste modificate ale hemostazei.

În *leucemiile acute* mieloide (LAM) și limfoblastice (LAL) este constatată (Tabelul IV) cea mai crescută incidență a tulburărilor hemostazei, pe primul plan aflându-se modificările fibrinogenului (100% din cazuri) și afectarea funcțiilor și numărului plăcuțelor sanguine (76,19%). De remarcat că valorile modificate ale fibrinogenului sunt cel mai adesea în sensul creșterii acestora (71,42%); în 14,28% din cazuri se constată un nivel scăzut al fibrinogenemiei, acestea fiind cele în care este prezent și un TMF pozitiv, în contextul unui sindrom de CID (LA promielocitare). Modificările hemostazei sunt prezente în majoritatea cazurilor încă de la diagnosticarea bolii; aproape la toți bolnavii cu LA se înregistrează periodic exacerbari ale acestor perturbări, mai ales în urma aplicării polichimioterapiei citostatice.

Tabelul IV. Modificări ale hemostazei în LA (N=21)
(18 cazuri = 85,71%)

Parametrii modificați	LAM (N=15)	LAL (N=6)	Total Nr. (%)
1 TS prelungit	5	2	7 (33,33)
2 Nr. plachete scăzut	14	2	16 (76,19)
3 TH prelungit	10	3	13 (61,90)
4 PTT prelungit	3	2	5 (23,80)
5 TQ prelungit	4	1	5 (23,80)
6 Fibrinogenemie crescută	13	2	15 (71,42)
7 Fibrinogenemie scăzută	3	-	3 (14,28)
8 TT prelungit	6	3	9 (42,85)
9 TMF pozitiv	4	-	4 (19,04)

În *leucemiile cronice* (LGC și LLC) (Tabelul V) incidența modificărilor hemostazei este mai scăzută (43,63%) decât în LA. Cel mai adesea, aceste perturbări nu sunt prezente decât la un mic număr de bolnavi în momentul diagnosticării bolii, ele accentuându-se pe parcursul evoluției, astfel încât în stadiile avansate ale leucemiilor cronice ele însoțesc evoluția a aproape jumătate din cazuri.

Tabelul V. Modificări ale hemostazei în leucemiile cronice (N=55) (24 cazuri = 43,63%)

Parametrii modificați	LGC (N=25)	LLC (N=30)	Total Nr. (%)
1 Afectarea hemostazei primare	7	9	16 (29,09)
2 TH, PTT, TQ prelungite	3	7	10 (18,18)
3 Modificări Fbg, TT prelungit	5	12	17 (30,90)
4 Hipercoagulabilitate	2	1	3 (5,45)
	8 (32%)	16 (53,33%)	

Anomaliile hemostazei sunt mai frecvente în LLC decât în LGC; în stadiul terminal al LGC incidența modificărilor hemostazei este similară celei dintr-o LA. Atât în LGC cât și în LLC, în stadiile avansate sunt grav afectate testele globale (TH, PTT, TQ) care, asociate sindromului de CID sau hiperfibrinolizei, se constituie într-un factor de prognostic sever, frecvent cauzând decesul acestor bolnavi.

Comportamentul modificărilor hemostazei în *limfoamele maligne* (Tabelul VI) este diferit în funcție de tipul acestora. Astfel, dacă în BH se constată cea mai redusă incidență a acestor perturbări (20,83% din cazuri), în LMNH ele sunt mult mai frecvente (61,40%). În BH anomaliile hemostazei caracterizează stadiile avansate, generalizate de boală; în LMNH, aproape constant ele sunt evidențiate încă din momentul diagnosticului și pot avea manifestare clinică. Îndeosebi hiperfibrinogenemia este cea care persistă în LMNH, iar în stadiile generalizate sau rezistente la tratament, modificările fibrinogenului se asociază complexității celorlalte anomalii, sindromul hemoragic (arunci când se produce) fiind, de regulă, sever.

Tabelul VI. Modificări ale hemostazei în limfoamele maligne (N=81) (40 cazuri = 49,38%)

Parametrii modificați	BH (N=24)	LMNH (N=35)	Total Nr. (%)
1 Afectarea hemostazei primare	1	10	11 (13,58)
2 TH, PTT, TQ prelungite	2	8	10 (12,34)
3 Modificări Fbg, TT prelungit	5	29	34 (41,97)
4 Hipercoagulabilitate	-	-	-
	5 (20,83%)	35 (61,40%)	

Tabelul VII prezintă modificările hemostazei constatate la grupul de bolnavi cu *mielom multiplu*. Se observă că aceste modificări sunt frecvente și complexe, ele traducând afectarea tuturor stadiilor hemostazei. Perturbarea hemostazei primare (72,22%) și modificările fibrinogenului domină spectrul acestor anomalii. De remarcat incidența crescută a stării de hipercoagulabilitate explicată prin hiperproteinemia existentă și pronunțatele modificări reologice specifice MM. Totodată, mai mult decât în alte hemopatii maligne, factorii coagulării sunt afectați și prin acțiunea disproteinemiei (cuplarea cu proteinele mielomatoase).

3. Studiind influența pe care modificările hemostazei o pot avea asupra evoluției și prognosticului hemopatiilor maligne (prin prisma

Tabelul VII. Modificări ale hemostazei în mielomul multiplu (N=18) (14 cazuri = 77,77%)

Parametrii modificați	Nr. cazuri (%)
1. Afectarea hemostazei primare	13 (72,22)
2. TH, PTT, TQ prelungite	9 (50,00)
3. Modificări Fbg, TT prelungit	14 (77,77)
4. Hipercoagulabilitate	8 (44,44)

Tabelul VIII. Influența modificărilor hemostazei asupra evoluției și supraviețuirii bolnavilor cu hemopatii maligne

Hemopatia malignă (Nr.)	Aprecierea supraviețuirii	Hemostază normală/ supraviețuire Nr. (%)	Hemostază modificată/ supraviețuire Nr. (%)
1. LAM (15)	> 6 luni	1/1	17/8 (57,14)
2. LAL (6)	> 2 ani	2/2	4/3
3. LGC (25)	> 3,5 ani	17/12 (70,58)	8/5 (62,50)
4. LLC (30)	> 5 ani (A,B) > 2 ani (C)	14/12 (85,71)	16/7 (43,75) p<0,05
5. BH (24)	> 5 ani	19/13 (68,42)	5/4
6. LMNH (57)	> 5 ani	22/10 (45,45)	35/10 (28,57) p<0,001
7. MM (18)	> 5 ani	4/3	14/7 96/44 (45,63) p<0,05 ($\chi^2=4,497$)

aprecierii supraviețuirii) au fost constatate aspectele prezentate în tabelul VIII.

Diferențele în privința supraviețuirii sunt semnificative în ceea ce privește LMNH ($p<0,001$) și LLC ($p<0,05$). Aprecierea globală a duratei de supraviețuire la bolnavii cuprinși în studiu arată existența unor diferențe semnificative statistic ($p<0,05$; $\chi^2 = 4,497$) între grupul celor cu prezența anomaliilor hemostazei și cel în care aceste perturbări nu sunt evidențiate. Pornind de la aceste date se poate aprecia că modificările hemostazei se constituie, alături de alți parametri, în factori de prognostic ai hemopatiilor maligne; constatarea lor are valoare predictivă și poate oferi indicii în privința evoluției și supraviețuirii.

CONCLUZII

Modificările hemostazei sunt întâlnite într-un procent ridicat al hemopatiilor maligne (îndeosebi în LA, MM și LMNH), fie ca manifestări clinice hemoragice, fie mai ales ca perturbări subclinice ale crazei sanguine.

În majoritatea cazurilor perturbarea hemostazei este în sensul unei hipocoagulări (84,37%); starea de hipercoagulare (15,63% din cazuri) trădează frecvent existența unui sindrom

de CID subclinic. Modificările fibrinogenului și ale hemostazei primare reprezintă cele mai frecvente perturbări.

Modificările hemostazei au o valoare predictivă pentru apariția unor complicații grave ale hemopatiilor maligne, influențând prognosticul lor și durata de supraviețuire a bolnavilor.

BIBLIOGRAFIA

- WEHMEIER A, SCHARF RE, FRICKE S et al - Bleeding and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. Relation of platelet disorders to clinical aspects of the disease, Haemostasis, 1989; 19:251-259
- GLASSMAN AB, JONES EVELIN - Thrombosis and coagulation abnormalities associated with cancer, Ann Clin Lab Sci, 1994; 24:1, 1-5
- ZURBORN KH, BRUHN HD - Paraneoplastische Hämostasestörungen, Internist, 1990; 31:526-531
- HOELZER D, THIEL E, LOFFLER T et al - Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults, Blood, 1988; 71:1, 123-131
- GOODNIGHT SH - Bleeding and thrombosis in hematologic neoplasia in Neoplastic Diseases of the Blood (eds. Wiernik PH și colab), Churchill Livingstone, New York, 1985; 1141-1153
- WEHMEIER A, FRICKE S, SCHARF RE - A prospective study of haemostatic parameters in relation to the clinical course of myeloproliferative disorders, Eur J Haematol, 1990; 45:4, 191-197
- OLTEAN G, DUDEA C - Studiul unor parametri ai hemostazei și fibrinolizei în limfoproliferări maligne, Revista de Medicină și Farmacie (Târgu - Mureș), 1994; 40:124
- RODEGHIERO F, CASTAMAN G, SOFFIATI G et al - Clinical significance of fibrinopeptide A in acute lymphoblastic and non-lymphocytic leukaemia, Blut, 1989, 59:177-183
- ERLANDSON M, OSTERMAN B, JONSSON H et al - Chronic lymphocytic leukemia: A retrospective study of 122 cases, Eur J Haematol, 1994; 52:108-114
- HOLME S, MURPHY S - Platelet abnormalities in myeloproliferative disorders, Clin Lab Med, 1990, 10:4, 873-887
- COLITA ADRIANA, NICOLARA S, BUTOIANU ELENA et al - Leucemia acută promielocitară. Studiu pe 119 cazuri și trecere în revistă a literaturii, Med Int, 1988; 40: 21-31
- GOLDBERG MA, GINSBURG D, MAYER RJ et al - Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia?, Blood, 1987; 69:1, 187-191
- KEREN DF - Coagulation disorders in patients with monoclonal gammopathies, Hematol Oncol Clin N Amer, 1993; 7:6, 1153-1159
- REDDY VB, KOWAL-VERN A, HOPPENSTEADT DA et al - Global and molecular hemostatic markers in acute myeloid leukemia, Am J Clin Pathol, 1990, 94:397-403
- PIGANO L, MARRA R, DE STEFANO V et al - Spinal fluid procoagulant activity in leukemic patients treated with intrathecal methotrexate, Haematologia, 1987; 20: 41-47
- BICK RL - Coagulation abnormalities in malignancy, Semin Thromb Hemost, 1992; 18:353-372
- STONE RM, MAYER RJ - The unique aspects of acute promyelocytic leukemia, J Clin Oncol, 1990; 8: 1913-1921

Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusul hepatitei B la personalul medico-sanitar din Târgu - Mureș

Rodica Popa¹, Maria Magdalena Iancu¹, Aurelia Cojan¹, Marialaki Ella¹,
Miloș Ibolya¹, Cristina Golea², Monica Dănilă²

S-a analizat prin studiu sero-epidemiologic transversal prevalența markerilor serologici ai VHB la personalul medico-sanitar din 23 unități sanitare din Târgu - Mureș. Prevalența infecției VHB la personalul medical (31,45%) a fost semnificativ mai mare ($p=0,027$) decât cea înregistrată la grupul de control constituit din populația generală (23,18%). Rezultatele au fost analizate sub aspectul riscului pe profile de activitate, profesie, vârstă și durata expunerii profesionale, cei mai afectați fiind cei cu peste 10 ani vechime în activitate, respectiv segmentul de vârstă 45 de ani, neexistând diferențe statistice semnificative pe profilele de activitate și profesii. Concluziile acestui studiu pledează în favoarea aplicării vaccinării antihepatită B la întregul personal medical, la începutul activității.

Cuvinte cheie: markeri serici ai VHB, personal medical, vaccinare antihepatită B.

In a transversal seroepidemiological study, we analysed the prevalence of HBV markers in health-care personnel from 23 medical units of Târgu - Mureș. The prevalence of HBV infections in health-care workers (31,45%) was significantly higher ($p=0,027$) comparing to healthy persons control group (23,08%). The professional risk of contacting HBV infection has been analysed in connection with activity profile, profession, age and period of professional exposure. The most affected were persons working for more than 10 years in health-care, and the over 45 years of age group. There were no statistical significant differences between activity profiles or professions. The conclusions of the study plead for the necessity of introducing a vaccination programme in health-care personnel, before the start of their medical activity.

Key words: HBV serial markers, medical personel, HBV

Infecțiile nozocomiale continuă să constituie o problemă de sănătate populațională, datorită morbidității încă ridicate și a implicațiilor etice și economice pe care le generează.⁵

În cazul existenței unei densități mari de surse epidemogene în spitale și a condițiilor propice de difuzibilitate virală, pot determina infecții cu caracter nozocomial numeroase virusuri între care o importanță aparte are o VHB.^{2,8,12,13}

Deși numeroase observații au plasat cu 4-5 decenii în urmă infecțiile produse de VHB între infecțiile nozocomiale, datele epidemiologice s-au obiectivat prin dovezile serologice aduse de introducerea unor tehnici de sensibilitate și specificitate mare pentru decelarea markerilor serici ai VHB.

Acest fapt a permis aprecierea riscurilor pe care infecția cu acest virus le are în mediul de spital

atât pentru cadrele sanitare cât și pentru persoanele spitalizate. Personalul medico-sanitar este, după unii autori,¹¹ mai expus chiar decât pacienții din anturajul surselor de infecție.

Este necesară deci o protecție a acestui segment populațional, prevenția primară prin imunizare activă fiind modalitatea cea mai eficientă.

În acest scop lucrarea își propune evaluarea markerilor serici ai infecției VHB la personalul medical din unele unități sanitare din Târgu - Mureș, cât și stabilirea oportunității de extinderea programului de imunizare activă antihepatită B la această categorie populațională.

MATERIAL ȘI METODĂ

A fost întreprins un studiu sero-epidemiologic transversal efectuat pe bază de voluntariat la 426 cadre medicale din 23 unități sanitare din Târgu - Mureș.

S-a efectuat o preselecție, fiind incluse în screening numai cadre medicale care nu au prezentat în antecedente hepatită virală acută B manifestă clinic.

¹Inspectoratul de Poliție Sanitară și Medicină Preventivă Târgu - Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș - Disciplina de Epidemiologie
Primit la redacție: 02.08.1997

Adresa pentru corespondență: Rodica Popa, Inspectoratul de Poliție Sanitară și
Medicină Preventivă Târgu - Mureș

Lotul de control a inclus 220 persoane sănătoase neselectate.

Au fost testați markerii serologici specifici infecției anterioare sau în curs produse de VHB (anti-HBc totali și AG Hbs) utilizând trusele MONOLISA - Sanofi Diagnostics Pasteur și linia de prelucrare Organon Teknica.

Seropozitivitatea markerilor virali ai VHB a fost corelată cu: profilul de activitate, profesia, vârsta și durata de expunere profesională.

Prelucrarea datelor s-a făcut cu programul EPI-INFO5.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din totalul de 426 cadre medico-sanitare testate, 134 (31,45%) au deținut evidențe serice de anti-HBc asociați sau nu cu Ag Hbs.

Antigenul de suprafață al VHB a fost depistat la 13 persoane (3,05%).

Comparând prevalența infecției anamnestice a personalului medical cu cea notată la grupul de control, am remarcat că infecția VHB la cadrele sanitare este semnificativ mai mare ($p=0,027$, $X^2=4,86$) față de cea înregistrată la populația generală, cadrele medicale reprezentând deci un grup populațional cu risc sporit de infecție (Figura 1).

Dovezi asemănătoare au fost aduse și de alte investigații. Velosa ¹¹ și Saraux ¹⁰ remarcă o prevalență a AgHBs de 3-4 ori mai mare la cadrele medicale față de donatori, Weiss ¹³ o prevalență de 2 ori mai mare a anti-HBc la cadrele medicale comparativ cu populația generală.

Riscul de infecție pentru personalul medical a fost demonstrat și de cercetări românești, infecția anamnestică apreciată prin seropozitivitatea anti-HBc variind între 13-55%, iar antigenemia Hbs între 2-9% ^{1,3,6,7,8}

O asemenea prevalență reflectă deopotrivă și posibilitățile de infecție extraprofesională, la rândul ei direct dependentă de gradul de răspândire a infecției cu VHB la populația din arealul respectiv.

Astfel, este explicabil că în zone în care infecția cu VHB este relativ mare, cum este în

arealul nostru, ⁹ riscul de expunere în timpul activității profesionale să fie mai mare, fapt relevat de valorile seropozitivității semnalate la personalul medico-sanitar studiat de noi.

Nu au fost înregistrate diferențe notabile între prevalențele infecției VHB a personalului medical clasificat pe profile de activitate, medical, chirurgical și laborator (Tabelul I).

Tabelul I. Prevalența infecției VHB pe profile de activitate medicală

Profilul	Testați	AcHBc pozitiv	Ag Hbs pozitiv
Chirurgical	184	49 (26,63%)	4 (2,17%)
Medical	177	62 (35,02%)	3 (1,69%)
Laborator	65	23 (35,38%)	6 (9,23 %)
Total	426	134 (31,45%)	13 (3,05%)

Referindu-ne la totalul investigațiilor, cadrele medii au deținut evidențe de anti-HBc în 12,6%, personalul auxiliar în 11,2%, medicii în 4,9% și categoria „alte” (chimisti, biologi, registratori) în 2,50% ^{11,13}

Datorită discrepanțelor dintre numărul investigațiilor pe profesii, o situație mai apropiată de realitate am constatat-o raportând prevalența infecției VHB la numărul celor investigați în cadrul aceleiași profesii.

În acest sens, cel mai înalt grad de afectare prin infecție VHB a fost remarcat la personalul auxiliar (40,33%) și categoria „alte” dar cu diferențe statistice semnificative numai între personalul auxiliar și medici ($p=0,046$). Probabilitatea ca personalul medical inclus în categoria „alte” să contracteze infecția cu VHB este totuși relativ mare ($OD=2,42$).

Prevalența infecției la cadre medii (29,8%) a fost semnificativ mai mare ($p=0,04$) numai față de personalul auxiliar (Figura 2), deși în literatura de specialitate se menționează frecvențe ale AgHBs de 5-6 ori mai mari la cadrele medii decât la persoanele sănătoase triate la donările de sânge, din același teritoriu. ^{11,13}

Dintre medicii, cei mai expuși contaminării au fost medicii din profilul chirurgical, cu o prevalență a anti-HBc de 27,58%, iar dintre cadrele medii, cele care lucrează în laboratoare (34,14%), fără evidente diferențe ale prevalenței pe profile de activitate (Tabelul II).

Ponderea infecției anamnestice produsă de VHB crește paralel cu vârsta, fiind

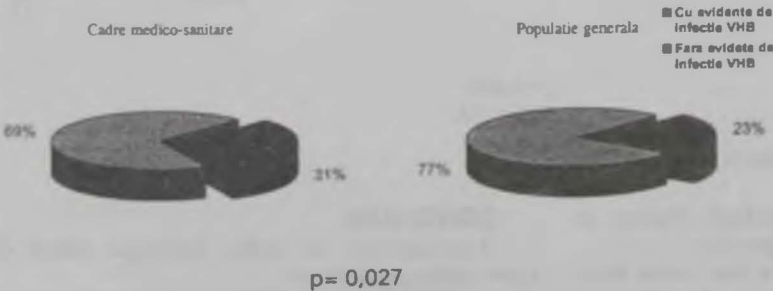


Figura 1 - Prevalența infecției anamnestice cu VHB

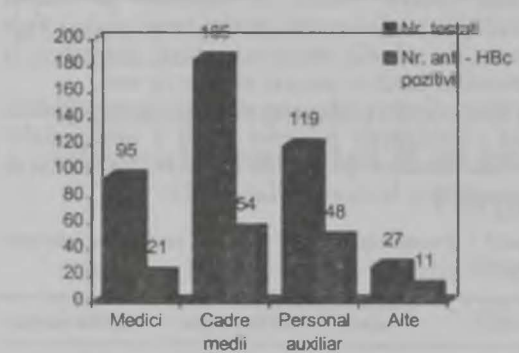


Figura 2. Infecția cu VHB pe profesii

Tabelul II. Prevalența infecției VHB corelată cu profesia și profilul de activitate

Profesie	Profile	Testați	Ac Hbc poz nr. %	Ag Hbs poz nr. %
Medici	Chirurgical	58	16, (27,58%)	1 (1,72%)
	Medical	30	4 (13,13%)	-
	Laborator	7	1 (14,28%)	-
Cadre medii	Chirurgical	82	20 (24,39%)	2 (2,43%)
	Medical	62	20 (32,25%)	-
	Laborator	41	14 (34,14%)	5 (12,19%)
Personal auxiliar	Chirurgical	44	13 (29,54%)	1 (2,27%)
	Medical	74	34 (45,94%)	2 (2,70%)
	Laborator	1	1 (100%)	-
Alte	Chirurgical	-	-	-
	Medical	11	4 (36,36%)	1 (9,09%)
	Laborator	16	7 (43,75%)	5 (31,25%)
Total		426	134 (31,45%)	13 (3,05%)

anti-HBc crește cu vechimea în activitatea medicală fiind semnificativ mai mare ($p=0,001$) la personalul cu vechime de peste 10 ani (38,53%) față de cel cu o vechime de sub 10 ani (24,03%) (Figura 4).

Tabelul III. Prevalența infecției VHB corelată cu durata expunerii profesionale

Durata expunerii profesionale	Total nr.	Ac Hbc pozitiv nr. (%)
< 1 an	22	4 (18,18%)
1 - 4 ani	100	19 (19,00%)
5 - 10 ani	86	27 (31,39%)
11 - 19 ani	75	29 (38,66%)
>20 ani	143	55 (38,46%)
Total	426	134

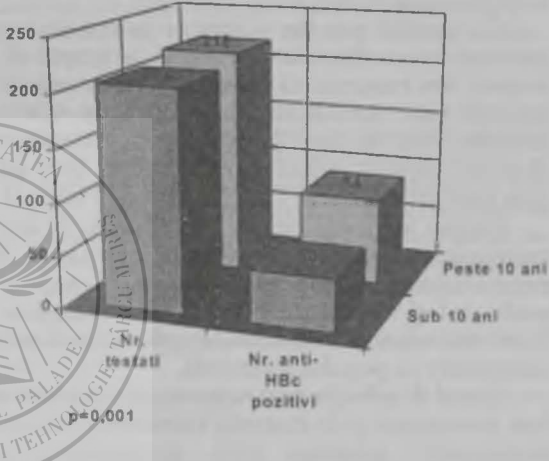


Figura 4. Infecția VHB corelată cu durata expunerii profesionale

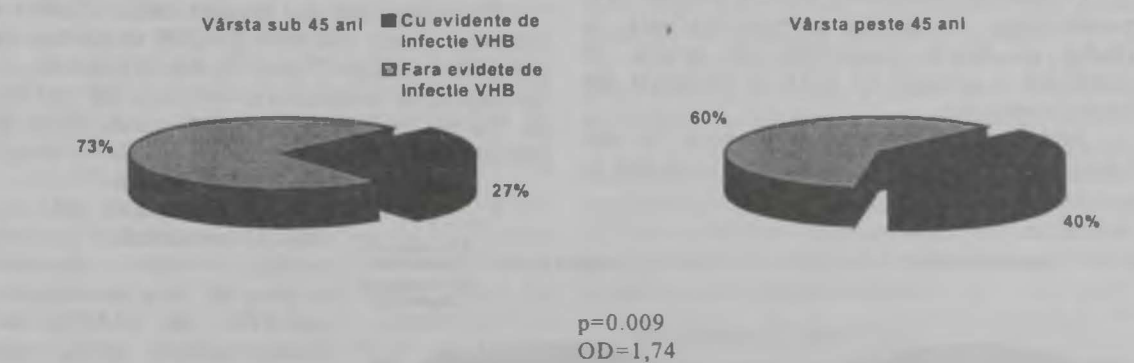


Figura 3. Prevalența infecției VHB corelată cu vârsta

predominantă la personalul medical cuprins în grupa de vârstă peste 45 ani (Figura 3).

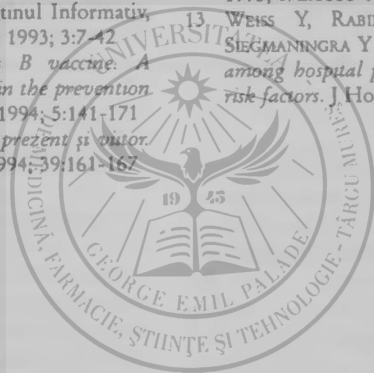
Un paralelism asemănător a fost notat între prevalența infecției VHB și durata de expunere profesională (Tabelul III); pozitivitatea pentru

CONCLUZII:
Argumentele de ordin serologic aduse de acest studiu, și anume:
-prevalența infecției VHB semnificativ mai mare la personalul medical comparativ cu populația generală,

-creșterea riscului de infecție cu vârsta și durata de expunere profesională,
 -inexistența unor diferențe statistic semnificative ale infecției VHB între profilele de activitate și profesii, pledează în favoarea vaccinării antihepatită B a întregului personal medical la începutul activității.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ANGELESCU M - *Hetatia B la personalul medico-sanitar dintr-un spital de boli infecțioase, comparativ cu spitale cu profiluri variate, precum și cu alte grupuri populaționale*, Revista de Medicină și Farmacie, UMF Târgu - Mureș, 1995, 41 supliment I:174
- 2 DJERIRI K, FONTANA L, LAURICHESSE P, et al - *Seroprevalence of viral hepatitis A, B and C in health care personnel in the Clermont, Ferrand University Hospital*, Presse Med, 1996; 25:145-150
- 3 DOBRESCU AL, IVAN M, VELEA L și colab - *Studiu epidemiologic privind frecvența și distribuția diferitelor tipuri de hepatită virală și HIV la populația municipiului București și la unele grupe cu risc*, Buletinul Informativ, IPSMP Municipiul București, octombrie 1993; 3:7-42
- 4 HOLLIDAY M, FAULDS D - *Hepatitis B vaccine: A pharmacoeconomic evaluation of its use in the prevention of HBV infection*, Pharmacoeconomics, 1994; 5:141-171
- 5 IVAN A - *Infecțiile nozocomiale: trecut, prezent și viitor*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1994; 39:161-167
- 6 LAZA D, KOVARI P, ROSTU N - *Studiu referitor la prevalența infecției cu VHB și VHD la personalul medical din Arad și Oradea*, al 5-lea Congres Național de Hepatologie, Timișoara, oct 1994; vol rezumate, 12
- 7 MARINCU I, DRAGOMIRESCU M - *Prevalența infecției cu VHB la personalul medico-sanitar din serviciul de Boli Infecțioase și Penumo-fiziologie*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Târgu - Mureș, 1995, 41 supliment I:175
- 8 SABĂU M, KISS E, MAKAI M - *Infecția nosocomială cu VHB, prevalența markerilor serici virali și incidența hepatitei B la cadre sanitare*, Revista de Medicină și Farmacie, 1988; 34:140-145
- 9 SABĂU M, GOLEA C, DĂNILĂ M - *Infecții asociate produse de virusuri hepatice*, Revista Medicină și Farmacie, 1996; 42:42-48
- 10 SARAUX JL, BUFFET C, ETIENNE JP - *Hepatitis virale chez le personnel de sante*, Press Med, 1985, 14:971-975
- 11 VELOSA J, MORINHO R, RAMAHO F - *Inmunidad para el VHB en personal hospitalario*, Gastroenterol Hepatol, 1988, 11:395-399
- 12 ZUCKERMAN MA, HAWKINS AE, BRIGGS M et al - *Investigation of hepatitis B virus transmission in a health care setting: application of direct sequence analysis*, J Infect Dis, 1995; 172:1080-1083
- 13 WEISS Y, RABINOVITCH M, CAHANER Y, NOY D, SIEGMANNINGRA Y - *Prevalence of hepatitis B virus markers among hospital personal in Israel correlation with some risk factors*, J Hosp Infect, 1994; 26:211-218



Misoprostol alkalmazása középidős terhesség megszakítására

Szabó Béla, Nagy István

Autorii descriu experiența lor în utilizarea Misoprostolului în întreruperea sarcinii de trimestrul II. În perioada 1994 - 1996 Misoprostolul a fost utilizat în 29 de cazuri pentru inducerea travaliului abortiv. Spre deosebire de datele din literatură, tabletele de Misoprostol au fost introduse în canalul cervical și nu intravaginal. Utilizând o doză de 400 mg s-a ajuns la o eficiență de 100%, superioară instilației extraovulare cu Rivanol. În concluzie, utilizarea intracervicală a Misoprostolului este o metodă eficientă în inducerea travaliului abortiv în trimestrul II de sarcină.

Cuvinte cheie: sarcină, avort, Misoprostol

The authors present their experience in the use of Misoprostol for termination of pregnancy in the second trimester. During 1994-1996 Misoprostol was used in 29 cases for termination of pregnancies with gestational ages ranging between 14-22 weeks. Unlike the previous literature that described intravaginal administration of the Misoprostol tablets, they were inserted in the cervical os. This time using a dose of 400 mg the efficiency rate obtained was 100%, higher than that of the extraovulatory instillation of Rivanol. In conclusion the intracervical use of Misoprostol is an efficient method for termination of pregnancy in the second trimester.

Key words: pregnancy, Misoprostol, abortion

Az 1989-es fordulat után a művi terhessegmegszakítás engedélyeyése mélyreható változásokot okozott klinikánk beteganyagában. Mint az várható volt drasztikusan lecsökkent a kriminális abortuszok száma és körülbelül 25%-kal csökkent a születeések száma is. Paradox módon mintegy 50%-kal nőtt a jövőhagyott terhessegmegszakítások száma középidős terhessegeknél, ami egybeesik a prenatalis diagnosztika fejlődésével.

Prostaglandin készítmények hiányában klinikákon a rivanolos feltöltést részesítettük előnyben az elmúlt 15 év gyakorlatában. Az utóbbi három évben hozzáférhetővé váltak az úgynevezett prostaglandin analógok és alkalmazásuk egyre nagyobb teret nyert.

A prostaglandin É analogokat először fekélybetegség kezelésére használták a gyógyászatban, ezek ugyanis nagy adagban gátolják a sav termelődést és védik a gyomor nyálkahártyát az NSAID-ok hatásától, ún. citoprotectiv hatás.^{1,2} Az elmúlt négy év folyamán egyre több közlemény látott napvilágot amelyek a prostaglandin analógok egyéb területeken történő felhasználásáról szólnak mint abortusz vagy szülés indukálása.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem I-es sz. Női Klinikáján 1994 és 1996 között 69 művi terhessegmegszakítást végeztünk második trimeszterbeli terhessegeknél. A rivanolos feltöltéssel párhuzamosan bevezettük a Misoprostol-lal (Cytotec) történő terhessegmegszakítást is.

Az irodalomban leírt intravaginális alkalmazás helyett a Cytotec tabletát közvetlenül a nyakcsatornába helyeztük fel. Mértük a vetelés beindulásához és lezajlásához szükséges időt, a szükséges adag mennyiségét, és összehasonlítottuk a módszer hatásfokát a rivanolos feltöltés hatásfokával, valamint figyeztük a mellékhatások gyakoriságát.

EREDMÉNYEK

1994 és 1996 között 69 terhessegmegszakítást végeztünk.

Három mola terhesseget leszámítva, ahol vákuum aspiráció történt, a fennmaradó 66 esetben a terhessegmegszakítására rivanolos feltöltés vagy misoprostol alkalmazás történt, az évek folyamán egyre gyakoribbá vált a misoprostol alkalmazása. (1. táblázat)

Az első 5 esetben egy tableta (200 mg) Cytotec-et helyeztünk fel a nyakcsatornába. Három esetben a tableta felhelyezésétől számítva átlagosan 22 órára lezajlott a vetelés. A fennmaradó 2 esetben a kezelést kiegészítettük

I. Táblázat - Terhesség megszakítására alkalmazott módszerek gyakorisága klinikánk anyagában

Módszer Ev	Rivanolos feltöltés		Misoprostol		Összesen	
	sorszám	%	sorszám	%	sorszám	%
1994	16	80	4	20	20	100
1995	8	44,44	10	55,56	18	100
1996	9	37,5	15	62,5	24	100

napi 8 tabletta Cytotec-el, amit szájon át adagoltunk. Átlagosan hat óra elteltével lezajlott a vetélés, de kifejezett gasztrointesztinális tünetek jelentkeztek: hányás, hasmenés.

A nyakcsatornába hejezett misoprostol adagjának 400 mg-ra történő emelése után többé nem volt szükség szájon át történő kiegészítő kezelésre (II. táblázat).

II. Táblázat - A Misoprostol hatásfokának változása az adag függvényében

Misoprostol adagja	200 mg	400 mg
Esetszám	5	24
Hatásfok (%)	60%	100%
Latencia idő	22 óra	12 óra

A 24 esetből 21-ben lezajlott a vetélés a tabletta alkalmazásától számítva 6-19 órára, átlagosan 12 órára. Három esetben nem indult be a vetélés 24 órán belül, de ezeknél utólag kiderült, hogy a tabletták kilökődtek a hüvelybe. Ismételt felhelyezés után a vetélés ezeknél is lezajlott. Minden esetben a leány kilökődése után műszeres letapintás történt.

Minden esetben szinte mellékhatások nélkül zajlott le a vetélés, mindössze három esetben következett be enyhe hőemelkedés.

MEGBESZÉLÉS

Az irodalom megismerésére a misoprostol terhesség megszakítására és szülés beindítására történő alkalmazásáról szóló közlemények.^{3,4,5} Nyilvánvaló előnye hogy körülbelül 325-ször olcsóbb mint a prosztoglandin készítmények¹, stabil vegyület, tárolására nem szükséges megadott hőmérséklet, s ezáltal könnyebben kezelhető. A legtöbb közlemény a szer kombinált alkalmazásáról szól, gyakran társítják Metothrexat-tal vagy Ru 486-al.^{3,4} Az ajánlott adag 800 mg misoprostol és 600 mg Ru 486³, míg szülés beindításra 50 mg az ajánlott adag⁶, de még nincs elegendő számú eset arra hogy az adatok véglegesek legyenek. Tuladagolással kapcsolatos

tüneteket 6000 mg alkalmazásánál tapasztaltak,⁷ s a módszer hatékonyságát 95-97%-ra becsülik.

Tapasztalataink szerint előnyösebb a tabletták közvetlenül a nyakcsatornába történő felhelyezése, mivel így kisebb adagra volt szükség (400 mg) és a módszer hatásfoka 100 %-os, ha a tabletta nem lökődik ki és a vetélés lezajlásához szükséges idő kicsit rövidebb.

Összehasonlítva a módszert a rivanolos feltöltéssel a misoprostolnak több előnye van: rövidebb idő alatt hat, jobb hatásfokkal és kevesebb mellékhatással. Klinikánk tapasztalata alapján a rivanolos feltöltés hatásfoka 95%, a vetélés lezajlásához szükséges időtartam 36 óra, a mellékhatások pedig gyakoribbak: 28%-ban láz és 19%-ban hidegrázás kíséri.⁸

KÖVETKEZTETÉSEK:

A misoprostol igen jó hatásfokkal alkalmazható középidős terhesség megszakítására.

Az intracervikális alkalmazás lényegesen előnyösebb mint az intravaginális.

A módszer lényegesen olcsóbb a prosztoglandin készítmények alkalmazásánál.

A misoprostol hatásfoka jobb mint a rivanolos feltöltése.

A módszer technikailag könnyen kivitelezhető és a mellékhatások is elenyészőek.

IRODALOM

1. HECHT R - Az NSAID-ok használata, Orvostovábbképző Szemle, 1995; II:39-42
2. BALLINGER AB, KUMAR PJ, SCOTT DL - Misoprostol in the prevention of gastroduodenal damage in rheumatology, Ann Rheum Dis 1992; 51:1089-1093
3. JAIN JK, MMISHELL DR - A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second trimester pregnancy, N Engl J Med, 1994; 331:290-294
4. HAUSKNECHT R, SCHAFF E, EISINGER S, ET AL - Combined methotrexate and misoprostol for early induced abortion, Arch Fam Med, 1995; 4:774-777
5. REFALY H, TEMPLETON A - Induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. Contraception, 1994; 49:111-115
6. VIDAIEFF A, HORGA M - Posibile noi aplicații obstetricale pentru Misoprostol, Ginecorama, 1996; 2:35-36
7. BOND GR, ZEE AL - Overdose of Misoprostol in pregnancy, Am J Obst Gynecol, 1994; 171:561-563
8. SZABÓ B, OLARIU SP - Instilația extraovulară cu Rivanol 1% ca metoda de întrerupere a sarcinii în trimestrul II în maternalul Clinicii de Obstetrică Ginecologie Nr. 1 Târgu - Mureș în perioada 1 ian 1986 - 31 dec 1993. A XX-a Sesiune de Valorificare Cercetării Științifice UMF Târgu - Mureș, 1994; 84-85

Műtöt szívbeteg gyermekek rehabilitációja

Szántó András¹, Pap Zoltán²

Lucrarea tratează principiile și sarcinile reabilitării la copii cu malformații cardiace congenitale. Sunt enumerate indicațiile, contraindicațiile efectuării testului de efort, precum și criteriile de întrerupere ale acestuia în caz de apariție a anumitor simptome din partea aparatului cardiovascular. S-a determinat toleranța la efort a unui grup de copii congenitali cardiaci operați (ductus Botalli persistent 30 de cazuri, defect septal atrial 25, defect septal ventricular 25, coarctatie de aortă 30, stenoza arterei pulmonare 10, stenoză aortică 6, tetralogie Fallot 32 de cazuri) comparativ cu toleranța copiilor sănătoși (30 de cazuri). Toleranța la efort a copiilor cu malformații cardiace congenitale operate a fost cuprinsă între 1,1 watt/kg corp și 2,1 watt/kg corp.

Cuvinte cheie: capacitate fizică, malformații cardiace, reabilitare

The paper deals with the principles and tasks of rehabilitation in children with cardiac malformations after operation. The effort tolerance of a group of congenitally cardiac children after operation (ductus Botalli persistent 30 cases; Ventricular septal defect: 25; Atrial septal defect: 25; Pulmonary stenosis: 10; Aortic stenosis: 6; Coarctation: 30; Tetralogy of Fallot: 32 cases) was determined in comparison with the tolerance of healthy children (30 cases). The effort tolerance in the congenital children was 1,1 - 2,1 watts/kg body weight, while in the healthy ones it was 2,5 watts/kg body weight. Indications, contraindications of making the effort test as well as the criteria of its interruption when certain symptoms appear in the cardiovascular system have been given. By curative gymnastics made at the Cardiology Hospital of Covasna (periodic 3-6 weeks hospitalizations), the tolerance that was reduced when children were exposed to physical efforts increased, reaching the values close to those of the normal children.

Key words: cardiac malformations, rehabilitation, effort tolerance

A szív és agyér fejlődési rendellenességek születéskori gyakorisága 7-10%-ra tehető.¹² A kongenitális vitiummal született gyerekek mintegy 80%-a ma már eredményesen műthető. Az esetek 20%-a egyszerű zárt műtéttel megoldható, a többi extrakorporális műtétet igényel, amit azonban az esetek egy részében palliatív műtét előz meg. A szívűműtéteknek köszönhető, hogy a szívhibával születő csecsemők és kisgyerekek halálózása 80%-ról 20%-ra csökkent.^{10,13}

Az eredményes szívűműtét nem csak az életkilátást, hanem az életvitelt is kedvezően befolyásolhatja. A műtét után az esetek többségében a gyerekek normális vagy alig korlátozott életmódot folytathatnak. Rehabilitációs programmal elő kell segítenünk a gyermek testi és szellemi fejlődését, a helyes oktatási forma megválasztását, a pályaválasztást, a társadalomba való kellő beilleszkedést.¹³

„Rehabilitáción” az egészségükben károsodottak képességeinek elérhető legmagasabb fokú helyreállítását értjük, testi, szellemi, szociális és gazdasági vonatkozásban. A rehabilitációs program megkezdése előtt viszont szükséges a gyerekek egyéni teherbíró képességét meghatározni.

Vizsgálataink célja

-műtöt szívbeteg gyerekek terhelhetőségének meghatározása;

-a terhelés fokozati milyen mértékben váltanak ki szívelégtelenségi tüneteket, szívizom perfúziós zavarokat (S-T, T elválások EKG-en), ritmus és vezetési zavarokat.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Terhelési vizsgálatokkal meghatároztuk 158 műtöt szívbeteg gyermek fizikai teljesítő képességét. A kapott eredményeket összehasonlítottuk 30 egészséges gyermek fizikai teljesítőképességével. A terhelést elektromosan fékezett kerékpár ergométerrel végeztük. Fokozatosan emelkedő terhelést alkalmaztunk, fokozatonként 3-6 perces időtartammal és testsúlykilogramra számított 1-2-2,5 W/kg

¹Kovácsnai Szívkórház

²Marosvásárhelyi 2. sz. Gyermekklinika

Szerkesztőségbe érkezett: 1997.06.13

Levelcím: Szántó András, Kovácsnai Szívkórház

terheléssel. Terhelés közben EKG-t regisztráltunk, vérnyomás és pulzusellenőrzést végeztünk. A teherbírás megítélésének paramétereként a P170 (pulzus szubmaximális) elérését tekintettük.

A teherbíróképesség megállapítását reszuszitációs műszerekkel felszerelt ergometriás helységben hajtottuk végre, orvos jelenlétében.

A terheléssel vizsgálat abszolút ellenjavallatai: gyulladásoz szívbetegségek, szívelegtelenség, heveny légzőszervi, máj és vesebetegségek. Relatív ellenjavallatok a következők: súlyos nagyérstenózisok, pulmonáris vaszkuláris megbetegedések.

A terheléssel vizsgálatokat abba kell hagyni szív táji fájdalom, dyspnoe, cianózis, elsápadás, nagyfokú izzadás, kifejezett fáradtságérzés, súlyos ritmuszavar fellépésekor, ha az EKG - gorbán az S-T szakasz 2 mm-rel süllyed, valamint ha a vérnyomás 220/120 Hgmm fölé emelkedik, vagy hirtelen vérnyomászuhanás lép fel.

EREDMÉNYEK

Az I. táblázatban összefoglaltuk a vizsgált gyerekek csoportonkénti felosztását, amely a következő volt: 30 ductus Botalli persistens, 25 pitvari septum defektus, 25 kamrai defektus, 30 coarctatio aortae, 10 arteria pulmonaris stenosis, 6 aorta stenosis, 32 Fallot tetralógia, 30 egészséges gyermek. A táblázat tartalmazza továbbá a gyerekek kor és nem szerinti felosztását, a terhelés megszakításának okait (szubmaximális pulzusszám elérése, kifáradás, ritmuszavarok fellépése, magas vérnyomásértékek: 220/110 Hgmm mérés), valamint a különböző csoportokba sorolt gyermekek fizikai teljesítő képességeit átlagban, W/kg testsúlyban kifejezve.

Ductus Botalli persistens: 30 gyereket terheltünk, 17 fiút és 13 lányt. A gyermekek életkor szerinti megoszlása a következő volt: 6-9 év között 5 gyerek, 10-13 év között 9 gyerek és 14-17 év között 16 gyerek. 26 gyerek a

szubmaximális pulzust (P170) 2,1 W/kg átlagos terheléssel érte el, 4 gyereknél a kifáradás miatt a terhelést megszakítottuk.

Pitvari septum defektus: 15 fiút és 10 lányt terheltünk meg ergométeres kerékpárral, ebből 4 gyerek 6-9 éves, 7 gyerek 10-13 éves és 14 gyerek 14-17 éves volt. A gyerekek átlagteljesítménye 1,8 W/kg volt. 3 gyermeknél kifáradás miatt, 1 gyerek esetében pedig gyakori szupraventrikuláris extraszisztolák miatt megszakítottuk a terhelést.

Kamrai septum defektus: Ebbe a csoportba 15 fiú és 10 lány tartozott. 5 gyerek 6-9 éves, 6 gyerek 10-13 éves és 14 gyerek 14-17 éves volt. 20 gyermek 1,9 W/kg átlagteljesítményt ért el. A terhelés megszakításának okai: 3 gyermeknél kifáradás, 2 gyermeknél pedig politop ventrikuláris extraszisztolák.

Coarctatio aortae: 21 fiút és 9 lányt terheltünk meg. 7 gyerek életkora 6-9 év között volt, 7 gyereknél 10-13 év között és 16 gyereknél 14-17 év között. 23 műtött betegnek az átlag teljesítménye 1,9 W/kg volt. A terhelés megszakításának okai 4 esetben kifáradás, 3 gyereknél pedig terhelés közben a mért vérnyomás értékek elérték a 220/110 Hgmm-t. Az utóbbiaknál a magas vérnyomás mellett kifejezett szívdobogás, fejfájás és izzadás jelentkezett terhelés közben.

Valvuláris pulmonáris stenosis: 9 fiút és 1 lányt gyereket vizsgáltunk meg. A gyerekek életkora 9-17 év között volt, átlagteljesítményük pedig 1,6 W/kg. 2 esetben a terhelést kifáradás miatt megszakítottuk.

Valvuláris aorta stenosis: Ebbe a csoportba 6 gyereket vizsgáltunk, 4 fiút és 2 lányt. A legfiatalabb gyerek 10 éves, a legidősebb 17 éves volt. Átlagteljesítményük 1,4 W volt testsúlykilogrammonként. Kifáradás miatt 1 gyereknél szakítottuk meg a terhelést.

I táblázat. Teherbíróképesség

Diagnózis	Eset-szám	Nem		Életkor			A terhelés megszakításának okai				Átlag Teljesítmény
		F	L	6-9 év	10-13 év	14-17 év	P170/min	Kifáradás	Ritmus-zavar	Hipertónia	
DBP	30	17	13	5	9	16	26	4	-	-	2,1 W/kgc
ASD	25	15	10	4	7	14	21	3	1	-	1,8 W/kgc
VSD	25	15	10	5	6	14	20	3	2	-	1,9 W/kgc
Ao. Co	30	21	9	7	7	16	23	4	-	3	1,9 W/kgc
St.AP	10	9	1	1	3	6	8	2	-	-	1,4 W/kgc
Fallot tetralógia	32	22	10	4	9	19	20	7	5	-	1,1 W/kgc
Egészséges gyermekek	30	15	15	10	10	10	-	-	-	-	2,5 W/kgc

Fallot tetralógia: 32 gyereket terhelünk meg, ebből 22 fiú és 10 lány volt. A gyerekek életkora: 4 gyerek 6-9 év, 9 gyerek 10-13 év között és 19 gyerek 14-17 között volt. A szubmaximális szupraventrikuláris paroximális tachardia miatt, 5 gyereknel politop ventrikuláris extraszisztolék fellépte miatt szakítottuk meg a terhelést.

Egészséges gyermekek csoportja: 15 lányt és 15 fiú teherbíróképességét vizsgáltuk meg. Életkoruk 6 és 17 év között váltakozott. Átlagteljesítményük 2,5 W/kg volt.

MEGBESZÉLÉS

A nyitott ductus (Botall) lekötése után a gyermek teljesen egészségesnek tekintendő, az USA-ban ezért az életbiztosítás díja nyitott ductus műtete után sem magasabb.⁹

Pitvari és kamrai septum defektus zárása ugyancsak normális anatómiai és haemodinamikai viszonyokat teremt. Az USA-ban, 5 évvel a pitvari septum defektus műtete után az életbiztosítás díja az egészségesekével azonos. Vizsgálataink szerint a pitvari és kamrai septum defektussal műtött gyermekek közül 6%-nak volt ritmuszavara. Ezeknek a gyermekeknek a teherbíró képessége alacsonyabb volt. Jürgen Apitz⁹ és Simon¹³ megfigyelései szerint a reziduális shuntok és ritmuszavarok csökkentik a gyermekek teherbíró képességét. Az I. táblázatból kitűnik, hogy a nyitott ductussal, pitvari és kamrai septum defektussal műtött gyerekek teherbíró képessége (1,9-2,1 W/kg) közelítette meg legjobban az egészséges gyermekek teherbíró képességét.

A coarctatio aortae-val műtött gyermekek terhelhetősége is jó volt, eseteink 10%-ban viszont a terheléses vizsgálatot meg kellett szakítani magas vérnyomásértékek mérése miatt. 5 gyereknel a hypertónia csak terhelésre jelentkezett. Számos szerző megfigyelései szerint a postoperatív hypertónia fellépésének veszélye a 6-8 éves korban műtöttek között 10%-ban, viszont a későbbi életkorban (13-15 év) műtötteknél már 30-35%-ban mutatható ki.^{1,3,7} A szerzők javasolják a műtét elvégzését 6-8 éves korig. A postoperatív reziduális stenózis, a restenózis valamint a hypertónia csökkentik a gyermekek teherbíró képességét. Magas vérnyomásértékek mérése a műtét után huzamosabb ideig aggyérzésre, aorta aneurizmára és aneurizma szakadásra hajlamosíthat.^{10,11} A nagyérstenózissal (arteria pulmonáris és aorta stenózis) műtött gyerekeink, teherbíróképessége jóval csökkentebb volt az egészséges gyermekekéhez viszonyítva. Vizsgált gyerekeinknél nem észleltünk az EKG görbén ritmuszavarokat, S-T és T elváltozásokat. Simon¹³ és Jürgen A⁹ a

nagyérstenózissal műtött gyerekeknél 13-20%-ban mutattak ki S-T depressziót. Közleményeiből kitűnik, hogy a valvulotómia következtében kialakuló aorta és pulmonáris billentyű elégtelensége, reziduális stenózisok, csökkentik a teherbíró képességet.

A Fallot tetralógiával műtött gyerekek teherbíró képessége volt a legalacsonyabb (1,1 W/kg) az egészséges gyerekekéhez viszonyítva (2,5 W/kg). Vizsgált gyerekeink 18,75%-nál politop kamrai extraszisztolék, 1 esetben supraventrikuláris paroxizmás tachardia volt a terhelés megszakításának oka. Eseteink 12%-ban az EKG görbén terhelésre S-T és T változásokat észleltünk. 4 gyereknel a terhelés fokozáskor újra jelentkezett a cianózis. Számos szerző felhívja a figyelmet, hogy a műtét után visszamaradt reziduális kamra defektus, varrat elégtelenség, reziduális stenózis, billentyű elégtelenség, a különböző vezetési és ritmuszavarok miatt a fizikai teherbírás még a tünetmentes gyerekeknél is lényegesen beszűkült.^{2,3,8} A súlyos ritmus és vezetési zavarok az esetek 1-6%-ban hirtelen halált is okozhatnak.

A II. táblázatban bemutatjuk a teherbíró képességének az életkorral való összefüggését. A III. táblázatból kitűnik, hogy a műteti beavatkozás óta eltelt idővel arányosan javul a teherbíró képesség.

II táblázat. Teherbíróképesség és életkor közötti összefüggés (25 KSD)

Életkor	Teherbíróképesség
6 - 9 év	1,8 W/kg testsúly
10 - 13 év	2,2 W/kg testsúly
14 - 17 év	1,7 W/kg testsúly

III táblázat. Teherbíróképesség és a műtétől eltelt idő közötti összefüggés (25 KSD)

Műtétől eltelt idő	Teherbíróképesség
1 - 2 év	1,5 W/kg testsúly
3 - 5 év	1,7 W/kg testsúly
6 - 8 év	1,8 W/kg testsúly
9 - 10 év	2,4 W/kg testsúly

KÖVETKEZTETÉSEK

Pitvari és kamrai septum defektussal, nyitott ductussal és aorta coarctatióval műtött gyerekek teherbíró képessége (1,8-2,1 W/kg) megközelíti az egészséges gyerekek terhelhetőségét (2,5 W/kg). A nagyérstenózissal (arteria pulmonáris, aorta stenózis) teherbíróképessége jóval alacsonyabb (1m4 - 1,6 W/kg), míg a Fallot

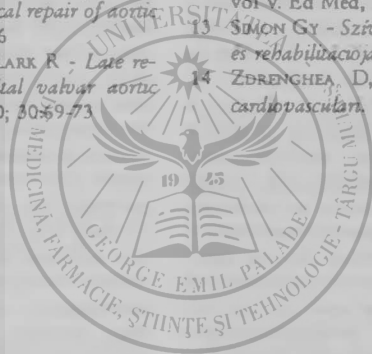
tetralógiával műtöttek terhelhetősége igen beszűkült (1,1 W/kg).

A szívűtét után 6-12 hónappal, a fizikai teljesítőképesség fokozására kórházi rehabilitációs programot ajánlunk. A rehabilitációs program bevezetésével a műtött gyerekek testi és szellemi fejlődése felgyorsul és megközelíti vagy eléri az egészséges gyermeke szintjét.

A Kovászna-i Szívkórház gyermekosztályán 3-4 hetes kórházi kezelés után a gyerekek teherbíró képessége 0,30 - 0,33 W/kg-mal nőtt.

IRODALOM

- BALDERSTON S, DABERKOW E, CLARK D - Maximal voluntary exercise variables in children with postoperative coarctation of the aorta. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 12:154-158
- BARTOS P, CAMPOS D, CUNHA, GOMES M - Left ventricular function after total correction of tetralogy of Fallot. *Eur Heart J*, 1991; 12:1089-1098
- BOBBY G, EMAMI J, FARMER R, NEWMAN C - Operative survival and 40 years follow-up of surgical repair of aortic coarctation. *Br Heart J*, 1991; 65:271-276
- DE BOER D, ROBBINS R, MORSON B, CLARK R - Late results of aortic valvotomy for congenital valvular aortic stenosis. *American Thorax Surgery*, 1990; 30:69-73
- CHAUDER J, WOLF G, GARSON A, BELL T, BENDER S - Ventricular arrhythmias in postoperative tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol*, 1990; 65:655-661
- CULLEN S, CELERMAYER D, FRANKLIN R, DEANFIELD J - Prognostic significance of ventricular arrhythmia after repair of tetralogy of Fallot: a 12-year prospective study. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 23:1151-1155
- FREED M, ROSENTHAL A, NADAS A - Exercise-induced hypertension after surgical repair of coarctation of the aorta. *Am Journal Cardiol*, 1979; 43:253-258
- GIRAUD D, ZIMMERMANN M, ADAMEC R - Ventricular late potentials and spontaneous ventricular arrhythmias after surgical repair of tetralogy of Fallot: do they have prognostic value? *Circulation*, 1991; 4:571-575
- JÜRGEN A - Gyermekek fizikai terhelhetősége, veleszületett szívfejlődési rendellenesség műtétje után. *Magyar Pediatrics*, 1986; 2:71-74
- KIDD LANGFORD B, RICHARD D ROWE - The child with congenital heart disease after surgery. Futura Publishing Co, Mount Kisco, New York, 1976
- LEBLANC J, WILLIAMS G WILLIAMS - Operative and postoperative management of congenital heart disease. Toronto, 1993
- MAIORESCU M - Boli cardiovasculare. *Tratat de pediatrie*, vol V. Ed Med, București, 1986
- SIMON GY - Szívbeteg gyermekek szívűtét utáni ellátása és rehabilitációja. *Medicina Budapest*, 1986
- ZDRENGHEA D, BRANEA J - Recuperarea bolnavilor cardiovasculari. Ed Clusium, 1995



Studiul disproteinorahiilor la bolnavii cu atacuri cerebrovasculare ischemice prin electrofoculare geometrică

Alexandru G Șchiopu¹, Andreea Bârsan², Ion Pascu³, Alexandru A Șchiopu⁴

Analiza calitativă a proteinelor din lichidul cefalorahidian reprezintă o metodă de investigație deosebit de importantă pentru diagnosticul unor afecțiuni neurologice. Metodele clasice de analiză electroforetică necesitau concentrarea prealabilă a probelor, ceea ce impunea prelucrarea unei cantități relativ mari de lichid cefalorahidian (4-5 mL) și determina apariția unor erori nesistematice. Aplicarea electrofocurării geometrice (Șchiopu G.A., Șchiopu A.A. 1995) a permis reducerea cantității de lichid cefalorahidian la numai 0,07 mL, înlăturarea erorilor determinate de procedeele de concentrare și scăderea prețului de cost al analizei. În aceste condiții, ne-am propus studiul disproteinorahiilor la bolnavii cu atacuri cerebrovasculare ischemice. În urma studiului efectuat am constatat o creștere a proteinorahiei și a tuturor fracțiunilor proteice separate electroforetic, ceea ce demonstrează afectarea barierei hematoencefalice în cazul atacurilor cerebrovasculare ischemice și prezența unui pasaj proteic neselectiv, mărimea transferului proteic depinzând de gradul leziunilor. Nu am găsit diferențe semnificative privind repartitia procentuală a diferitelor fracțiuni proteice între lotul de normali și loturile de bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice, ceea ce atestă prezența pasajului neselectiv. **Cuvinte cheie:** Proteinorahie, lichid cefalorahidian neconcentrat, electroforeză în gel de agaroză, electrofoculare geometrică.

The qualitative analysis of the cerebrospinal fluid proteins is a very important investigation method for the diagnosis of some neurological diseases. The classical electrophoretic analysis methods require prior concentration of the samples, needing quite large amounts of liquid and arousing unsystematic errors. Using the geometrical electrofocusing, we have reduced the quantity of LCR needed at only 0.007 mL. The errors determined by the concentration procedures were eliminated and the cost of the analysis was reduced. Under these circumstances, we have studied the LCR protein concentration in patients with ischemic cerebrovascular strokes. Our study has shown an increasing of all proteic fractions concentration which demonstrates damages of the hematoencephalic barrier, and the presence of an unselective proteic passage, the quantity of transferred proteins depending on the degree of the lesions. We haven't found significant differences concerning the procentual repartition of the different proteic fractions between the healthy persons and the patients with ischemic cerebrovascular strokes, which demonstrates the presence of unselective passage.

Key words: Proteins in cerebrospinal fluid, unconcentrated cerebrospinal fluid, electrophoresis in agarosis gel, geometrical electrofocusing

Proteinorahia are o valoare interpretativă redusă în lipsa diferențierii calitative, deoarece creșterea sau scăderea importantă a unei fracțiuni cu o concentrație normală redusă poate fi mascată într-o modificare nesemnificativă a proteinorahiei.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Aceste considerente justifică interesul deosebit de mare pentru perfecționarea continuă a analizei electroforetice

a proteinelor din lichidul cefalorahidian la bolnavii cu afecțiuni neurologice diverse.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul nostru a cuprins analiza proteinelor din lichidul cefalorahidian prin metoda electrofocurării geometrice (GA Șchiopu, AA Șchiopu 1995) la un număr de 53 de persoane cu proteinorahia normală, dintre care 39 sub 50 de ani, 14 peste 50 de ani, 26 de femei și 27 de bărbați și la un lot de 31 de bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice, dintre care 8 sub 50 de ani, 23 peste 50 de ani, 10 femei și 21 de bărbați, internați în Clinica de Neurologie din Târgu-Mureș în perioada 11.01.1993 - 30.04.1994.

¹Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Spitalul Clinic Municipal Târgu - Mureș

³Disciplina de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

⁴Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Primit la redacție: 06.03.1997

Adresa pentru corespondență: Alexandru G Șchiopu, UMF Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Pentru prelucrarea statistică a datelor am constituit loturile prezentate în tabelul I. Criteriile de selecție ale loturilor create^{9,10,11} sunt prezentate în tabelul II. Pentru analiza statistică comparativă a loturilor studiate am utilizat testul STUDENT stabilind ca valabilă decizia de semnificație la pragul de 0,05 ($p < 0,05$).

REZULTATE

Datele obținute de noi sunt cuprinse în tabelele III, IV, V, VI, VII, IX, X.

Tabelul I.

1.	N.G.	Lot de persoane de sexe și vârste diferite, cu proteinorahia normală
2.	N.G. < 50	Lot de persoane de sexe diferite < 50 de ani, cu proteinorahia normală
3.	N.G. > 50	Lot de persoane de sexe diferite > 50 de ani, cu proteinorahia normală
4.	N.F.	Lot de femei de vârste diferite, cu proteinorahia normală
5.	N.M.	Lot de bărbați de vârste diferite, cu proteinorahia normală
6.	A.G.	Lot de bolnavi de sexe și vârste diferite, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
7.	A.G. < 50	Lot de bolnavi de sexe diferite < 50 de ani, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
8.	A.G. > 50	Lot de bolnavi de sexe diferite > 50 de ani, cu atacuri cerebrovasculare ischemice
9.	A.F.	Lot de femei de vârste diferite cu atacuri cerebrovasculare ischemice
10.	A.M	Lot de bărbați de vârste diferite, cu atacuri cerebrovasculare ischemice

Tabelul III. Datele statistice comparative ale concentrației fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoane cu proteinorahia normală (Na) și la bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (Aa)

		Na n =53	Aa n =31	Decizia statistică $p < 0.05$
Proteinorahie	mg/dL	37.321	57.226	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.602	2.892	semnificativ
Albumină	mg/dL	20.715	37.263	semnificativ
α 1-globuline	mg/dL	1.513	2.490	nesemnificativ
α 2-globuline	mg/dL	2.227	3.207	semnificativ
β 1-globuline	mg/dL	4.386	6.437	semnificativ
β 2-globuline	mg/dL	2.642	4.504	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	5.068	7.353	semnificativ

Tabelul IV. Datele statistice comparative ale distribuției procentuale a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la persoane cu proteinorahia normală (Np) și la bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice (Ap)

		Np n =53	Ap n =31	Decizia statistică $p < 0.05$
Pre-Albumine	%	5.585	5.194	nesemnificativ
Albumină	%	55.113	56.871	nesemnificativ
α 1-globuline	%	3.667	4.250	nesemnificativ
α 2-globuline	%	6.000	5.645	nesemnificativ
β 1-globuline	%	11.849	11.484	nesemnificativ
β 2-globuline	%	7.057	7.710	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.660	12.935	nesemnificativ

Tabelul II

1	N.G.	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a > 0			
2.	N.G.<50	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a > 0	and.	vârsta $\leq$ 50	
3.	N.G.>50	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a > 0	and.	vârsta $\geq$ 50	
4.	N.F.	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a > 0	and.		sex F
5.	N.M.	Prot_a $\leq$ 45	and.	Prot_a > 0	and.		sex M
6.	A.G.	'A.V.C'\$ diagnostic			and.		
7.	A.G.<50	'A.V.C'\$ diagnostic			and.	vârsta $\leq$ 50	
8.	A.G >50	'A.V.C'\$ diagnostic			and.	vârsta $\geq$ 50	
9.	A.F.	'A.V.C'\$ diagnostic			and.		sex F
10.	A.M	'A.V.C'\$ diagnostic			and.		sex M

Tabelul V. Datele statistice comparative ale concentrației fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei cu proteinorahia normală și cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		NFa n = 26	AFa n = 10	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	35.308	56.500	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	1.963	2.756	semnificativ
Albumină	mg/dL	19.520	31.916	semnificativ
α1-globuline	mg/dL	0.00	1.640	nesemnificativ
α2-globuline	mg/dL	2.180	3.177	semnificativ
β1-globuline	mg/dL	4.185	5.969	semnificativ
β2-globuline	mg/dL	2.608	4.542	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	4.613	7.279	semnificativ

Tabelul VIII. Datele statistice comparative ale distribuției procentuale a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la bărbați cu proteinorahia normală (NBp) și cu atacuri cerebrovasculare ischemice (ABp)

		NBp n = 27	ABp n = 21	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	5.556	5.333	nesemnificativ
Albumine	%	55.185	57.095	nesemnificativ
α1-globuline	%	3.667	4.667	nesemnificativ
α2-globuline	%	5.741	5.667	nesemnificativ
β1-globuline	%	11.667	11.857	nesemnificativ
β2-globuline	%	6.778	7.476	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.963	12.857	nesemnificativ

Tabelul VI. Datele statistice comparative ale distribuției procentuale a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei cu proteinorahia normală (NFp) și cu atacuri cerebrovasculare ischemice (AFp)

		NFp n = 26	AFp n = 10	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	5.615	4.900	nesemnificativ
Albumină	%	55.038	56.400	nesemnificativ
α1-globuline	%	0.00	3.000	nesemnificativ
α2-globuline	%	6.269	5.600	nesemnificativ
β1-globuline	%	12.038	10.700	nesemnificativ
β2-globuline	%	7.346	8.200	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.346	13.100	nesemnificativ

Tabelul IX. Datele statistice comparative ale concentrației fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei (AFa) și la bărbați (ABa) cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		AFp n = 10	ABp n = 21	Decizia statistică p < 0.05
Pre-Albumine	%	4.900	5.333	nesemnificativ
Albumină	%	56.400	57.095	nesemnificativ
α1-globuline	%	3.000	4.667	nesemnificativ
α2-globuline	%	5.600	5.667	nesemnificativ
β1-globuline	%	10.700	11.857	nesemnificativ
β2-globuline	%	8.200	7.476	nesemnificativ
γ -globuline	%	13.100	12.857	nesemnificativ

Tabelul X. Datele statistice comparative ale distribuției procentuale medii a fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la femei (AFp) și la bărbați (ABp) cu atacuri cerebrovasculare ischemice

		AFa n = 10	ABa n = 21	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	56.500	57.571	nesemnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.756	2.956	nesemnificativ
Albumină	mg/dL	31.916	32.428	nesemnificativ
α1-globuline	mg/dL	1.640	2.773	nesemnificativ
α2-globuline	mg/dL	3.177	3.221	nesemnificativ
β1-globuline	mg/dL	5.969	6.660	nesemnificativ
β2-globuline	mg/dL	4.542	4.486	nesemnificativ
γ -globuline	mg/dL	7.279	7.388	nesemnificativ

Tabelul VII. Datele statistice comparative ale concentrației fracțiunilor proteice din lichidul cefalorahidian la bărbați cu proteinorahia normală (NBa) și cu atacuri cerebrovasculare ischemice (ABa)

		NBa n = 27	ABa n = 21	Decizia statistică p < 0.05
Proteinorahie	mg/dL	39.259	57.571	semnificativ
Pre-Albumine	mg/dL	2.157	2.956	semnificativ
Albumină	mg/dL	21.866	32.428	semnificativ
α1-globuline	mg/dL	1.513	2.773	nesemnificativ
α2-globuline	mg/dL	2.273	3.221	semnificativ
β1-globuline	mg/dL	4.580	6.660	semnificativ
β2-globuline	mg/dL	2.674	4.486	semnificativ
γ -globuline	mg/dL	5.505	7.388	semnificativ

CONCLUZII

La toate loturile de bolnavi cu atacuri cerebrovasculare ischemice am găsit proteinorahii semnificativ mai mari comparativ cu cele ale loturilor de referință, rezultatele fiind similare celor din literatură.

Cele amintite anterior confirmă prezența, în cazul atacurilor cerebrovasculare ischemice, a unui pasaj proteic neselectiv dependent de profunzimea modificărilor, de suprafața afectării barierei hematochidiene, precum și de prezența unor procese patologice asociate.^{1,10}

BIBLIOGRAFIE

- 1 ARSENI C, CHIMION D - *Lichidul cefalorahidian*, Ed Didactică și Pedagogică București, 1979:146-166
- 2 BARONE FC, WILLETTE RN, YUE TL ET AL - *Therapeutic effects of endothelin receptor antagonists in stroke*, *Neur Research*, 1995; 17:259-264
- 3 IDU M, CAMPEANU S - *Electroforeza*, Editura Medicală București, 1957:9-10, 11-36, 99-110
- 4 JERCAN E - *Electroforeza*, Editura Tehnică București, 1983:91-131
- 5 MULLER N - *Psychoneuroimmunology - Implication for the drug treatment of psychiatric disorders* *CNS, Drugs*, 1995; 4:125-140
- 6 PRICE DL, SISODIA SS, GANDY SE - *Amyloid β amyloidosis in Alzheimer's disease*. *Curr Opin Neurol*, 1995; 8:268-274
- 7 ROTSCHAFER JC - *Central Nervous System Infections* in: Young IY, Koda - Kimble MA (Ed) - *Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs*, 4th Ed 1990:763-765
- 8 RUSU V, BARAN T, BRĂNISTEANU DD - *Biomembrane și patologie*, Ed Medicală București, 1988:67-90
- 9 TARKOWSKI E, ROSENGREN L, BLOMSTRAND C ET AL - *Early intrathecal production of interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke*. *Stroke* 1995; 26:1393-1398
- 10 URSEA N, ȘCHIOPU A, BĂRSAN A - *Geometrical electrofocusing in the analysis of the urinary proteins*. *J Soc Nephrol* 1995; 3:406
- 11 Walker AW - *Electrophoresis*, in: Williams DL, Numm RF, Marks V, *Scientific Foundations of Clinical Biochemistry*, 1; London. William Heinemann Medical Books Ltd 1978:258 -282



Importanța determinării unor markeri ai virusurilor hepatitice în diagnosticul hepatitelor cronice

Terza Livia, Lucia Jebelean, Molnár Gábor

Această lucrare are ca obiectiv măsurarea prevalenței unor markeri virali pentru hepatitele virale pe un eșantion reprezentat de 70 de copii între 0-16 ani, urmăriți în Spitalul de Pediatrie Târgu Secuiesc pentru diagnosticul de hepatită cronică. Pentru studiul amprentei imunologice specifice s-a efectuat determinarea markerilor virali: AcHBc, AgHBs, AcHBe, AgHBe, AcHCV, AcHBs, AcHDV. Pe baza rezultatelor cei 70 de copii au fost grupați în 4 loturi: lotul nr.1 (cuprinde cazurile care prezintă infecție HBV în faza de replicare virală activă), lotul nr.2 (cuprinde cazurile cu infecție HBV în faza de integrare), lotul nr.3 (cuprinde cazurile cu infecție în fază de eliminare virală), lotul nr.4 (cuprinde cazurile neinfectate cu HBV). Din 70 de copii studiați, 55 de cazuri (78%) au fost infectate cu HBV. Din totalul cazurilor, 19% se află în faza de replicare virală activă, 47% în faza de integrare virală, 13% în faza de eliminare virală și 21% nu sunt infectați VHB. Aceste date subliniază importanța tratamentului profilactic al hepatitelor virale.

Cuvinte cheie: replicare virală, integrare virală, markeri virali

This work has as object to measure the relative incidence of some viral markers of the viral hepatitis in a group of 70 children, aged 0-16, treated in the Târgu Secuiesc Pediatric Hospital with chronic hepatitis. For the specific immunological study the HBcAc, HBsAg, HBeAc, HBeAg, HCVAc, HBsAc, HDVAc viral markers were determined. Due to their results the 70 children made up 4 groups: group 1 (cases of HBV infection in active viral replication sequences), group 2 (cases of HBV infection in sequence of integration), group 3 (cases of infection in sequence of viral elimination), group 4 (cases uninfected with HBV). From the 70 children in 55 cases (78%) were infected with HBV. From all of the cases 19% are in active viral replication sequence, 47% in viral integration sequence, 13% in viral elimination sequence and 21% uninfected with VHB. These data show the importance of the profilactic treatment of viral hepatitis.

Key words: viral integration, viral elimination, viral markers

Hepatita acută de etiologie virală face parte din bolile cunoscute încă din antichitate despre care avem însemnări scrise deja în literatura chineză antică, apărând și în lucrările lui Hipocrate.^{1,2}

În ultimele decenii avem informații noi în legătură cu manifestările clinice și leziunile histopatologice hepatice în hepatite.

Cunoștințele în legătură cu etiologia hepatitelor au cunoscut o amplă dezvoltare în ultimii 10 ani datorită în primul rând dezvoltării metodologiei aplicate în cadrul biologiei moleculare.^{3,4} Ca rezultat s-a reușit să se diferențieze 5 grupe etiologice:

- hepatită A (H A V)
- hepatită B (H B V)
- hepatită C (H C V)
- hepatită D (H D V)
- hepatită E (H E V).

Fiecare grup e produs de alt virus cu morfologie și patogenitate bine diferențiate.⁵

Deoarece virusurile hepatitelor A și E produc forme clinice de hepatită acută, rar cu evoluție fulminantă spre deces, rar cronică, în studiile noastre am determinat markerii de replicare virală pentru virusurile B, D și C cu rol important în patogenia hepatitelor cronice.⁶

Studii recente demonstrează⁷ că infecția HBV infectează în medie, pe durata unei vârste medii de viață, o treime din populația actuală, cu o tendință stabil ascendentă odată cu înaintarea în vârstă, cu două etape de accentuare a difuziunii: la vârsta de 10 ani și la grupa de vârstă 30-39 de ani. La corelarea cu datele epidemiologice existente se constată o intensă transmisibilitate la copilul mic, pe cale perinatală, intrafamilială⁸ și iatrogenă, respectiv apariția cu progresivă predominanță a transmiterii sexuale la adultul tânăr.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru studiul amprentei imunologice specifice urmare a infecției cu virusurile hepatitelor în antecedentele populației infantile

internate în Spitalul Orășenesc Târgu Secuiesc în perioada ianuarie 1986 - decembrie 1995, pentru hepatomegalie cu probe hepatice alterate, transaminaze serice ridicate, s-a efectuat determinarea markerilor virali pentru virusurile HBV, HCV, HDV (ca și în studiile făcute de alți autori).^{7,3,15}

Astfel, materialul de studiu a fost reprezentat de 70 de copii între 0-16 ani, urmăriți în spitalul de pediatrie pentru diagnosticul de hepatită cronică.

Pentru uniformitatea metodologiei de prelucrare, testarea serurilor s-a efectuat într-un singur laborator, al Institutului pentru Cercetare Cluj, prin metoda ELISA (linie tehnologică Organon Teknika), cu utilizarea truselor de imunoreactivi "Monolisa" Sanofi Diagnostics Pasteur.

Metoda se bazează pe reacția dintre antigen și anticorp, care se poate evidenția prin intermediul unei enzime care acționează asupra unui substrat cromogenic, rezultând o reacție de culoare, activitatea enzimatică fiind direct sau invers proporțională cu concentrația de antigene sau anticorpi căutați în funcție de principiul trusei utilizate.

Markerii cercetați la întregul eșantion au fost:

- anticorpii HBc (AcHBc)
- antigen HBs (AgHBs)
- anticorpii HBe (AcHBe)
- antigen HBe (AgHBe)
- anticorp HCV (AcHCV)
- anticorpii HBs (AcHBs)
- anticorpii HDV (AcHDV)

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cei 70 de copii cu hepatopatie cronică, infecția cu VHB a fost confirmată în 78% din cazuri, infecția cu VHC în 28,5%, iar infecția cu VHD în 42,8% (Figura 1).

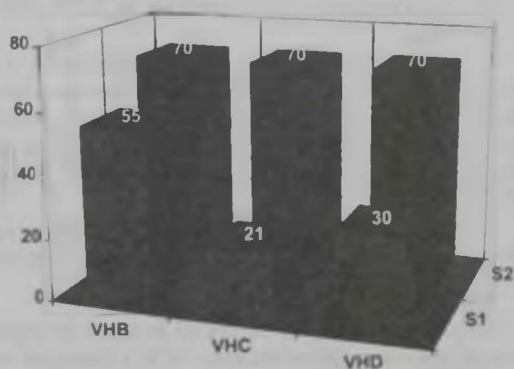


Figura 1. Structura etiologică a hepatopatiilor cronice la copii

În cazul infecției persistente produsă de VHB am delimitat mai multe constelații serologice care

ne-au permis includerea pacienților în una din fazele de evoluție ale infecției persistente.

Tabelul I. Fazele evolutive ale infecției VHB persistente la copii

Constelația serologică	Fazele infecției persistente	Pozitivi număr	%
AcHBc AgHBs pozitivi AgHBe	faza de replicare virală activă	13/70	18,5
AcHBc AgHBs pozitivi AcHBe	faza de integrare a genomului viral	33/70	47,1
AcHBc AcHBs pozitivi	faza de eliminare virală	9/70	12,8
Fără infecție VHB		15/70	21,4

Din cei 70 de copii cu hepatopatie cronică internați în secție, infecția cu virusul HBV a fost confirmată în 55 de cazuri, restul de 15 cazuri fiind neinfectate cu HBV.

Din cele 30 de infecții delta (AcVHD pozitive), 25 le putem considera suprainfecții delta la persoane infectate cronic cu VHB, iar 5 infecții anterioare B și D vindecate, cei 5 copii având evidențe serice de AcHBc asociați cu AcHBs și eventual AcHBe.



Figura 2. Constelații serologice ale VHB

Infecțiile cauzate de VHC sunt considerate infecții cronice, VHC dezvoltând mai ales infecții persistente; în plus, persoanele din această categorie nu prezentau evidențe clinice și epidemiologice de hepatită acută posttransfuzională.

Analizând asocierile virale în materialul nostru, am constatat că 18 persoane (25,7%) au prezentat infecții unietologice: 17 (24,2%) cu VHB și 1 (1,4%) cu VHC; 24 copii (34,2%) au avut infecții duble: VHB+VHD în 17 cazuri și VHB+VHC în 7 cazuri, iar 13 (18,5%) infecții triple: VHB+VHC+VHD (Figura 3).

Am constatat că din întregul lot de 70 de copii, 78% (adică 55 de copii) au suferit o infecție cu HBV.

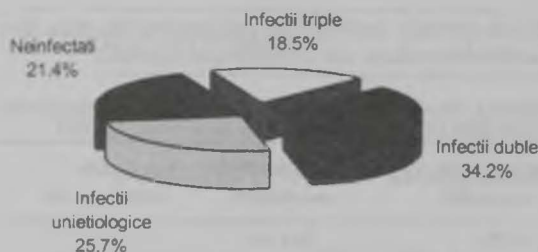


Figura 3. Asocierile virale în infecțiile hepatice

Datele obținute de noi privind intervenția VHB în hepatita cronică la copii (78%) sunt superioare celor notate în Ungaria unde figurează numai o prevalență între 55,3%–71%.³ Alte date indică o prevalență a infecției cu VHB de 84,6% dintre care 50% cu AgHBs pozitiv la copii HIV pozitivi.⁹

Rolul VHB în inducerea hepatopatiilor cronice la copii a fost studiat și de autorii români, hepatitele cronice produse de VHB reprezentând 64 - 100% din cazurile studiate.⁷

S-au făcut și screeninguri pentru AgHBs în colectivități închise de copii.¹⁰

Am comparat datele noastre cu un studiu făcut în Clinica de Pediatrie I Cluj în cadrul căruia s-au investigat 174 copii cu hepatită cronică virală B internați în anii 1990-1995, 86 băieți și 68 fete cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 16 ani. Markerii virali au fost aceeași ca și ai noștri, determinarea făcându-se prin metoda imunoenzimatică ELISA. Din rezultate reiese că toate cele 174 seruri testate pentru AgHBs au fost pozitive inclusiv la testul de confirmare. AgHBe a fost pozitiv la 85 pacienți (77%), negativ la 22 (20%) și neinterpretabil la 3 copii, ceea ce pledează pentru existența multiplicării virale la majoritatea copiilor din lotul studiat.

Markerul cel mai sensibil s-a dovedit a fi AcHBc¹¹ care apare în mod regulat pozitiv atât în faza de replicare virală activă cât și în cea de integrare, dar și în cea mai mare parte în faza de eliminare.

Infecția trecută prin faza de eliminare virală e semnalată prin apariția AcHBe și AcHBs. După literatură, cel mai sensibil marker pentru eliminarea virală e reprezentat de AcHBe. La lotul studiat, în toate cazurile aflate în faza de eliminare virală au apărut AcHBs iar AcHBc au fost prezenți numai în două cazuri.

Seropozitivitatea AgHBs, AcHBc și AcHBe cu seronegativitatea markerilor de activitate virală indică faptul că infecția cu HBV se află în faza de integrare, genomul viral e integrat în nucleul hepatocitelor gazdei, care e răspunzător de apariția AgHBs în continuare, dar fără replicare

virală activă. În faza de integrare țesutul hepatic seamănă cu cel al hepatitelor cronice autoimune cu infiltrație inflamatoare.

Bolnavii de hepatită cronică cu HBV aflați în faza de integrare virală prezintă riscul apariției cancerului hepatic primar.¹² În etiologia cancerului hepatic primar la adulți sunt implicați numeroși factori ca: alcoolismul cronic, malnutriția, paraziții cu tropism hepatic, unele substanțe chimice toxice industriale, conservanți, coloranți, aflatoxine, anticoncepționale și în primul rând infecții cu virusuri hepatice.¹³

În sprijinul acestei din urmă etiologii, în ultimii ani s-au strâns numeroase dovezi, relațiile de cauzalitate dintre infecția cu virusul hepatitei tip B și cancerul hepatic primitiv fiind sprijinite pe o serie de observații epidemiologice și virusologice ca :

- suprapunerea unor arii geografice cu frecvență maximă a portajului cronic de antigen HBs cu arii de maximă morbiditate prin cancer primar hepatic și ciroză hepatică;
- frecvență relativ mare a antigenului HBs în serul pacienților cu cancer hepatic primar în comparație cu neoplasmele cu alte localizări;
- frecvența formei icterice a hepatitelor virale în antecedentele pacienților cu cancer hepatic primar;
- posibilitatea integrării ADN-ului VHB în genomul hepatocitelor sau în culturile celulare de la bolnavi.¹²

Seropozitivitatea pentru AgHBs, AcHBc și AcHBe indică fază de replicare virală activă.

Referitor la infecțiile hepatice duble, procentul infecțiilor VHB+VHD de 24,4% este superior celui găsit de alți autori: 10,2%,¹⁴ respectiv 7%.¹⁵ Același fenomen a fost remarcat și pentru infecția VHB+VHC, unde datele noastre de 10% sunt superioare procentului de 7,9% găsit tot de Drăgan.¹⁵

Deoarece modalitatea cea mai frecventă de transmitere a infecției cu VHB este cea sanguină, aceeași modalitate de transmitere ca pentru virusul imunodeficienței umane, s-au făcut și studii de cercetare paralelă a infecției cu HBV și HIV.^{15,16}

În studiile noastre nici un copil infectat cu HBV nu a prezentat infecție concomitentă cu HIV.

CONCLUZII

Din studiile noastre reiese că în lotul de copii cercetați există o prevalență de 78% a infecției cu virusul HBV.

Calculând procentajul la întregul eșantion, 19% se află în faza de replicare virală activă, 47% în faza de integrare virală, 13% în faza de eliminare virală și numai 21% din cazuri nu au suferit o infecție cu HBV.

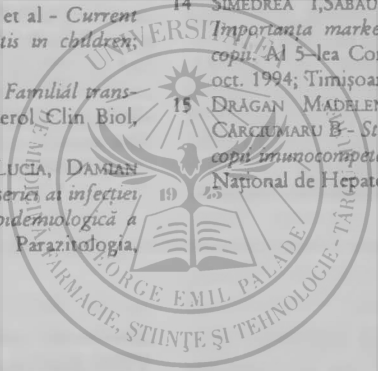
Infecțiile hepatice duble au apărut în 34,2% iar cele triple în 18,5%. Infecțiile multiple au contribuit esențial la apariția hepatitelor cronice.

Aceste rezultate subliniază importanța aplicabilității practice a determinării markerilor virali, deoarece de stabilirea etiologiei hepatitelor cronice depinde conduita terapeutică și profilactică corectă.¹⁴

BIBLIOGRAFIE

- 1 SCHAFF ZSUZSA - *A virushepatitis és a hepatitis virusok morfológiája*; Orvosi hetilap; 1992; 131:3 - 6
- 2 DALMI L, WEISZ GY, KOVÁCS JUDIT - *Akut vírushepatitisek: pathogenesis és klinikai manifesztációk*; Orvosi hetilap 1992; 131:6 - 9
- 3 HORVÁTH G, TOLVAJ GY, DAVID K - *A részletes hepatitis B vírus marker vizsgálatok jelentősége idült májbetegségekben*; Orvosi hetilap; 1992; 131:9 -13
- 4 HOLLÓS I - *A non - A, non - B vírushepatitis diagnosztikájának fejlődése*; Orvosi hetilap; 1992; 131:13-16
- 5 UCHAIKIN VF, KAGANOV BS, LEVINA EI, et al - *Current etiological structure of acute viral hepatitis in children*; *Pediatria*, 1991:8-13
- 6 DAVID XR, BLANC P, PAGEAUX GP, et al - *Familial transmission of hepatitis C virus* - *Gastroenterol Clin Biol*, 1995; 19:150-155
- 7 MOLNÁR G, POPA SANDA, JEBELEANU LUCIA, DAMIAN CARMEN - *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației*, *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia*, 1994; 39:141-149

- 8 VEGNENTE A, IORIO R, GUIDA S, CIMMINO L - *Chronicity rate of hepatitis B virus infection in the families of 60 hepatitis B surface antigen positive chronic carrier children: role of horizontal transmission*. *Eur J Pediatr* 1992; 15:188-191
- 9 DRĂGAN MADELENA, ANGELESCU M, STATE MONICA, CARCIUMARU B - *Incidența infecției cronice persistente cu VHC la copii VIH pozitivi*, Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27-28 oct. 1994, Timișoara
- 10 MOLDOVAN L, FARCAS G, GROSU M, BIRT M - *HBsAg carriers-a study performed on a closed collective of 0-to 3-year-old children*; *Pediatrie*, 1990; 39:157-163
- 11 MANASIA RODICA, GRIGORESCU-SIDO PAULA, GRIGORESCU M, et al - *Valoarea unor markeri de replicare virală pentru conduita terapeutică în hepatita cronică virală B la copil*. *Sibiul Medical*, 1996; 6:20-25
- 12 OLGA ZAVATE, IVAN A, IONESCU TR, et al - *Unele aspecte epidemiologice privind relația dintre hepatita virală și cancerul hepatic primar*. *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia*, 1993; 39:72-74
- 13 ESQUITVEL OC, GUTIEREZ CAROLINA, COX KL, et al - *Hepatocellular Carcinoma and Liver Cell Dysplasia in Children With Chronic Liver Disease*, *J Pediat Surg*, 1994; 29:1465-1469
- 14 SIMEDREA I, SABĂU I, NATALIA ROSIU, PRODAN M - *Importanța markerilor virusali în hepatitele cronice la copii*. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27-28 oct. 1994; Timișoara
- 15 DRĂGAN MADELENA, ANGELESCU M, STATE MONICA, CARCIUMARU B - *Studiul comparativ al infecției cu VHC la copii imunocompetenți și infectați HIV*. Al 5-lea Congres Național de Hepatologie, 27-28 oct. 1994; Timișoara



Rolul transmiterii mamă-copil a virusurilor hepatitice B,C,D în inducerea infecției cronice la copil

Terza Livia, Molnár Gábor, Lucia Jebelean

Această lucrare are ca obiectiv studierea modului de transmitere perinatală a infecției cu VHB, modalitate relativ frecventă de transmitere a acestei infecții. Materialul de studiu a fost reprezentat de 27 din cei 70 de copii bolnavi de hepatită cronică urmăriti în Spitalul orașenesc Târgu Secuiesc în perioada 1986-1996 la care am reușit să mobilizăm mamele pentru determinarea markerilor virali. Metoda de studiu e reprezentată de determinarea markerilor virali prin metoda imuno-enzimatică ELISA. Din rezultatele noastre reiese că 63% (17 cazuri) din aceste mame au suferit sau suferă și în prezent de infecție cu VHB. Din studiile noastre reiese necesitatea efectuării screeningului pentru AgHBs la toate femeile gravide, dacă femeia gravidă e purtătoare de AgHBs, nou-născutul trebuie să beneficieze de imunizare pasivă și activă; screeningul întregii familii pentru AgHBs în caz că femeia gravidă prezintă infecție cronică HBV; imunizarea activă a tuturor nou-născuților.

Cuvinte cheie: transmitere perinatală, hepatită cronică, markeri virali

The object of this paper is to study the ways of vertical transmission of the HBV infection. The investigations were made on 27 of the 70 children diagnosed with chronic hepatitis at Tg. Secuiesc Pediatric Hospital from 1986 to 1996, whose mothers agreed on the determination of viral markers. We used the ELISA immuno-enzym method for the determination of the viral markers. The results of these tests showed that 63% (17 cases) of the mothers suffered or are still suffering from HBV infection. From our investigations we may conclude that screening for HBsAg must be done on all pregnant women; if the pregnant woman is HBsAg carrier the infant must be treated by active and passive immunisation; screening for HBsAg of all the family must be done if the pregnant woman presents HBV chronic infection; all newborn babies must be actively immunized.

Key words: vertical transmission, chronic hepatitis, viral markers

Infecțiile produse de virusurile hepatitice B, C și D au unele trăsături comune ca de exemplu posibilitatea de transmitere a virusurilor de la mamă la copil, respectiv posibilitatea de evoluție persistentă (cronică) a infecției.

Corelația dintre cele două elemente menționate devine evidentă mai ales în cazul infecției cu VHB.

Transmiterea perinatală a VHB are importanță nu numai în contaminarea copiilor (până la 95-98% din copiii mamelor AgHBs pozitive și AgHBe pozitive din zonele endemice pentru infecția VHB se infectează), dar și în evoluția ulterioară a infecției transmise la copil.

Cu cât infecția are loc la o vârstă mai mică, la naștere sau postnatal precoce, cu atât riscul de evoluție spre o infecție cronică (persistentă) este mai mare.¹

Infecțiile produse de VHC și VHD se transmit de la mamă la copil în procente mult mai mici

decât cele produse de VHB; astfel, transmiterea VHC prin această modalitate este apreciată la sub 4%, dar implicațiile și amploarea acestei modalități de contaminare rămân de evaluat în viitor.²

Transmiterea perinatală a VHD nu este total elucidată, dar probabil ea are loc în aceleași circumstanțe care condiționează și transmiterea perinatală a VHB.³

Studiul de față și-a propus să evalueze rolul transmiterii perinatale (verticale) a VHB, VHC, VHD în inducerea infecției cronice la copiii contaminați din zona Târgu - Secuiesc.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față este un studiu serologic retrospectiv în care, plecând de la copii cu infecție hepatică cronică, au fost investigate mamele, pentru a evalua eventuala posibilitate a acestora de a fi infectat copiii.

Numai 27 de cupluri mamă-copil au putut fi testate, cu toate că am avut în observație 70 de copii cu infecție hepatică cronică.

Cele 27 de cupluri mamă-copil au fost testate pentru urmărirea markerilor: AcHBc, AgHBs,

AcHBe, AgHBe, AcHCV și AcHDV folosind metoda imuno-enzimatică ELISA (Sanofi Diagnostic Pasteur).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din cele 27 mame investigate, 22 (81,4%) au fost infectate cu cel puțin unul din virusurile testate (Figura 1), 62,9% cu VHB, 18,5% cu VHC, 18,5% neavând evidențe de infecție (Tabelul I).



Figura 1. Ponderele infecțiilor hepatitice B, C, D la mame

Tabelul I. Infecția produsă de virusurile hepatitice la mame

Infecție cu	Cazuri pozitive
VHB	17/27 (62,9%)
VHC	5/27 (18,5%)
VHD	0
Negative	5/27 (18,5%)

Din cele 17 mame infectate cu VHB, 14 au fost etichetate la momentul testării ca având infecție B persistentă (7 fiind în faza de eliminare virală și 7 în faza de replicare virală intensă), iar 3 ca având infecție anterioară soldată cu imunitate (Tabelul II).

Tabelul II. Markerii serici ai VHB la mame

Markerii VHB	Mame pozitive
AcHBc	1 (5,8%)
AcHBc + AcHBe	4 (23,5%)
AcHBc + AgHBs + AcHBe	2 (11,7%)
AcHBc + AcHBs	2 (11,7%)
AcHBc + AcHBe + AcHBs	1 (5,8%)
AcHBc + AgHBs + AgHBc	7 (41,1%)

Din rezultatele noastre reiese că 63% din mamele la care am efectuat determinarea markerilor virali au suferit infecție hepatică cu VHB.

Deoarece din anamneză nu avem date concrete în legătură cu debutul bolii hepatice cronice

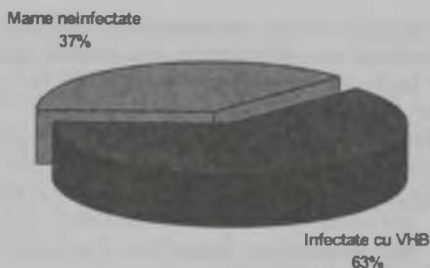


Figura 2. Infecția cu VHB a mamelor copiilor din loturile studiate

la mamă nu putem preciza sigur dacă infecția la mamă s-a produs înainte sau după nașterea copilului, dacă această infecție s-a produs pe cale perinatală sau orizontală coabitare-familial.

Subliniem faptul că în familiile copiilor din lotul studiat, exceptând 4 cazuri, nu se respectă regulile elementare de igienă corporală, nu se asigură alimentația normocalorică bogată în principii nutritive și vitamine.

Mamele nu prezintă simptomatologie clinică specifică bolii hepatice cronice și, cu toate insistențele noastre, numai 3 mame ale copiilor din primul lot s-au prezentat pentru efectuarea examinărilor paraclinice, cu care ocazie transaminazele prezentau valori ridicate. Nici aceste persoane nu s-au prezentat pentru investigații complementare mai laborioase (puncție biopsie hepatică, etc.) nerecunoscând faptul că ar fi bolnave.

În legătură cu transmiterea mamă-copil a HBV, în literatură se constată că mamele care au avut hepatită acută la vârstele precece ale sarcinii nu dau naștere la copii care dezvoltă antigenemie cronică. Acest fapt este explicat de transmiterea transplacentară de AcHBs care previne transmiterea și proliferarea virusului.

Situația este alta dacă mama face hepatită virală B în ultimul trimestru de sarcină. 67-70 % din copiii acestor mame devin purtători de AgHBs în perioada imediat următoare (1-3 luni). Transmiterea virusului se face transplacentar, în timpul delivrenței (se pare că este momentul cel mai implicat) sau imediat postnatal.

Transmiterea AgHBs la copil poate avea 3 tipuri de consecințe:

- dezvoltarea unei hepatite cronice clinice sau subclinice, caracterizată prin antigenemie persistentă, hepatomegalie, creșterea transaminazelor, etc;

- după o incubatie medie de 103 zile, sugarul prezintă o hepatită acută icterigenă caracterizată prin antigenemie tranzitorie, urmată după 4-6 luni de apariția de AcHBs și vindecare clinică și biologică;

- sugarul devine purtător de AgHBs fără modificări clinice, biochimice sau imunologice.

În legătură cu persistența AgHBs la sugar, opiniile autorilor nu sunt unitare. Unii consideră că sugarul are tendința să devină purtător de AgHBs pentru că dezvoltă toleranță imunologică față de virusul astfel transmis într-o perioadă în care mecanismul apărării imune este incomplet dezvoltat. Este subliniat rolul AgHBe al grăvidelor în transmiterea mamă-copil a infecției hepatice.⁵

Studiul efectuat de Woodruff⁶ pe grăvide a evidențiat prezența AgHBe în 2% a cazurilor, în timp ce Bălan⁷, la aceeași categorie de persoane, nu a evidențiat prezența AgHBe; în schimb 31,7% dețineau AcHBe.

Transmiterea perinatală a VHB este estimată de unii autori la 1,4%,⁸ iar de alții la 7,3%.⁹

La adulți infecția cu HBV se soldează aproximativ în 5-10 % a cazurilor cu trecerea în cronicitate. La nou-născuți și sugari, această infecție se cronicizează în până la 90 % a cazurilor. Aproximativ la 25 % din aceste cazuri infectate se observă evoluția gravă spre ciroză și cancer hepatic.

Deoarece rata cronicizării hepatitei virale cu AgHBs este crescută la sugarii care dobândesc infecția în timpul perioadei perinatale (60 %) și mică la adolescenți și adulți, se impune necesitatea aplicării tratamentului profilactic a infecției HBV la nou-născuți.

Astfel, trebuie să se efectueze în mod obligatoriu determinarea markerilor virali HBV la toate femeile gravide. În cazul în care femeia gravidă este infectată cu HBV este necesară:

-o anamneză amănunțită pentru precizarea modalității de transmitere a infecției la mamă,

-screeningul persoanelor din familie (soți, copii) și vaccinarea acestora contra hepatitei B,

-imunizarea pasivă a nou-născuților cu 0,5 ml HBIG, în primele 12 ore după naștere, imunizarea activă cu vaccin Engerix (de asemenea în primele 12 ore).

În cazul în care nu s-a efectuat determinarea AgHBs la mamă, nou-născutul trebuie să beneficieze în primele 12 ore de la naștere de imunizare activă, în aceleași doze ca pentru mamele pozitive. Dacă mama se dovedește a fi pozitivă, nou-născutul trebuie să beneficieze și de imunizare pasivă.

-vaccinarea activă a tuturor nou-născuților.

Nou-născuții care provin din mame AgHBs pozitive și care au beneficiat de imunoprofilaxie pasivă-activă pot fi alăptați, însă laptele de mamă al femeilor AgHBs pozitive nu este permis pentru alimentația altor sugari nici în maternitate, nici în afara acesteia.

„Programul național de imunizare 1995-2000”, elaborat de Ministerul Sănătății la București în 1995 precizează: „În conformitate cu recomandările OMS, vaccinarea împotriva hepatitei B trebuie introdusă în Programul Extins de Vaccinare începând cu anul 1995 în țările cu o prevalență a portajului de HBV de peste 8% în populația generală și în toate țările până în anul 1997. Obiectivul de sănătate publică pentru utilizarea în profilaxie a vaccinului împotriva hepatitei B este reducerea mortalității precoce prin hepatocarcinom primar și hepatopatii cronice datorate infecției cu virusul hepatitei B. Vaccinul contra hepatitei B este primul vaccin contra cancerului aplicat la nivel populațional.”¹⁰

Începând cu anul 1995 Ministerul Sănătății a aprobat trecerea la controlul programat al infecției cu virusul hepatitei B prin vaccinarea nou-născuților și a cadrelor sanitare cu risc.

Corelând evenimentele serologice ale infecțiilor cu VHB, VHC, VHD ale mamei cu cele ale copiilor am constatat (Tabelul III):

-pentru infecția cu VHB, numai 14 din cele 17 mame ar fi putut contamina copiii, trei dintre ele fiind imune. Această interpretare o facem sub rezerva că statusul serologic al mamei găsit de noi la examinare a fost același cu cel din momentul nașterii,

-infecția cu VHC s-a transmis eventual în 3 cazuri; restul de 4 copii cu evidențe serice de AcVHC eventual s-au contaminat postpartum și nu de la mame care au fost negative pentru acest marker,

-pentru infecția cu VHD, situația evenimentelor serologice ne permite să afirmăm că infecția VHB+VHD a apărut la 6 copii, fără ca mamele să fie AcVHD pozitive. În consecință, considerăm că momentul infectant cu VHD a apărut după naștere (probabil parenteral), realizând aspectul de suprainfecție delta la purtători cronici de VHB. De altfel este recunoscut rolul VHD în cronicizarea infecției în asemenea situații.⁴

Tabelul III. Corelația dintre infecțiile cauzate de virusurile hepatice B, C, D

Evidențe serice de infecție cu:			
	VHB	VHC	VHD
mame și copii	16/27 (59,2%)	3/27 (11,1%)	0
numai copii	6/27 (22,2%)	4/27 (14,8%)	6/27 (22,2%)
numai mame	1/27 (3,7%)	2/27 (7,4%)	0

CONCLUZII

În consecință, în studiul nostru corelația dintre transmiterea perinatală și evoluția cronică a

infecției la copii este evidentă pentru infecția cauzată de VHB și într-o proporție mai mică și pentru infecția cu VHC.

Cu toate că infecțiile VHD evoluează preponderent cronic, nu am constatat o legătură directă între transmiterea mamă-copil a acestui virus și evoluția persistentă a infecției la copii, infecția delta fiind găsită numai la copii.

De aici reiese necesitatea efectuării de:

-screening pentru AgHBs la toate femeile gravide,

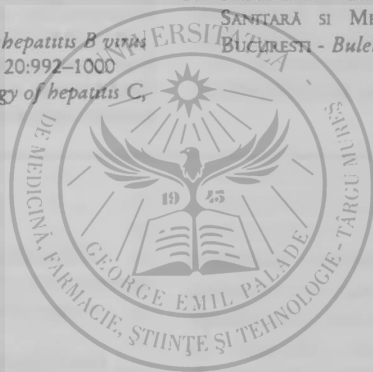
-dacă femeia gravidă e purtătoare de AgHBs nou-născutul trebuie să beneficieze de imunizare pasivă și activă,

-screeningul întregii familii pentru AgHBs în caz că femeia gravidă prezintă infecție cronică HBV,

-imunizarea activă a tuturor nou-născuților.

BIBLIOGRAFIE

- 1 HYAMS KC - *Risk of chronicity following hepatitis B virus infection: a review* Clin Infect Dis, 1995; 20:992-1000
- 2 MANSELL CJ, LOCARNINI SA - *Epidemiology of hepatitis C*, East Semin Liver Dis, 1995, 2: 127-234
- 3 NAVASCUES CA, RODRIGUEZ M, SOTORRIO NG, et al - *Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years*. J Hepatol, 1995; 90:1981-1984
- 4 RIZZETTO M - *The natural history of chronic viral type B and D hepatitis*, in Acute and chronic disease, ed Schmid R, Kluwer Academic Publishers. Dordrecht, 1996; 27-34
- 5 HSU HY, CHANG MH, LEE CY - *Spontaneous loss of HBs Ag in children with hepatitis B virus infection*. Hepatology, 13:382-386
- 6 WOODRUFF BA, POPOVICI F, BELDESCU N - *Hepatitis virus infection among pregnant women in Northeastern Romania*, Int J Epidemiol, 1993; 22:923-926
- 7 BALAN A, NEDELCU N - *Prevalența markerilor hepatitelor virale în populația generală*, în Evoluția principalelor boli transmisibile în anul 1994, Seria Sinteze, 1995; 65-75
- 8 MOLNAR GB, POPA S, JELELEANU L, DAMIAN C - *Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitice în anamneza epidemiologică a populației*. Bacteriologie, Virusologie, Parazitologie, Epidemiologie, 1994; 39:141-150
- 9 SABAU M - *Transmission of HBV infection healthy HBs Ag positive mothers and neonatal hepatitis*. Eur Rev Med-Pharm Sci, 1982; 4:9-12
- 10 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, INSPECTORATUL DE POLIȚIE SĂNĂTĂRIĂ ȘI MEDICINĂ PREVENTIVĂ AL MUNICIPIULUI BUCUREȘTI - *Buletin Informativ, Seria II-a*, Ed Trefla SRL



Încărcătura bacteriană a mediului de spital în unele unități sanitare din Târgu-Mureș

Felicia Toma¹, Florin Brezan², Nicoleta Pătrulescu²

Infecțiile nosocomiale reprezintă o cauză a creșterii morbidității și a mortalității în unități sanitare. Scopul acestui studiu a fost acela de a aprecia gradul de contaminare bacteriană a mediului din unități sanitare cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie. Prelucrarea bacteriologică a 183 de probe a arătat că standardele admise au fost depășite de 73,3% din probele de aeromicrofloră, 62,3% din cele recoltate de pe suprafețe și de 80% din probele de pe inventarul moale. Sterilizarea se face corect dar condițiile de menținere a sterilității sunt deficitare. S-au izolat specii bacteriene nepatogene (*Bacillus* spp., *Neisseria* spp., *Citrobacter amaloncus*), condiționat patogene (*Staphylococcus epidermidis*, *E.coli*, *Klebsiella* spp.) și patogene (*Staphylococcus aureus*).

Cuvinte cheie: infecții nosocomiale, aeromicrofloră, contaminare suprafețe, sterilitate

*Nosocomial infections represent the cause of increased hospital morbidity and mortality. The aim of this study was to evaluate the hospital environmental contamination in surgical, pediatric and oncological units. The bacteriological study of 183 samples revealed the exceeding of the standard requirements, as follows: 73,3% of the air samples, 62,3% of the surfaces samples and 80% of the laundry samples. The errors lay not in sterilization techniques, but in maintaining the sterility of the instruments and materials. There were found commensal species (*Bacillus* spp., *Neisseria* spp., *Citrobacter amaloncus*), opportunistic pathogens (*Staphylococcus epidermidis*, *E.coli*, *Klebsiella* spp.) and a primary pathogen (*Staphylococcus aureus*) one.*

Key words: nosocomial infection, hospital environmental contamination

În literatura mondială medicală au reapărut probleme ce păreau date uitării odată cu apariția chimio- și antibioterapiei: contactarea de infecții în timpul spitalizării. Infecția absentă în momentul internării, care apare după 72 de ore de la internare este definită ca infecție nosocomială. Conform literaturii de specialitate, în ultimele decenii numărul infecțiilor nosocomiale este în continuă creștere,^{1,2,5,7,8} în special cele cauzate de germeni condiționat patogeni, multirezistenți la antibiotice și chimioterapice.^{3,4,6,9,10}

În prevenirea și combaterea infecțiilor nosocomiale au importanță deosebită metodele de laborator, în special cele microbiologice, care asigură depistarea surselor epidemiogene, a căilor de propagare și asigură date prețioase referitoare la agenții patogeni.

Pornind de la aceste constatări, ne-am propus ca în prezenta lucrare să abordăm următoarele probleme:

-determinarea gradului de impurificare a aerului din diferite încăperi ale unităților sanitare investigate;

-stabilirea gradului de contaminare a suprafețelor, obiectelor și materialelor;
-controlul sterilizării și al sterilității.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au recoltat un număr de 183 probe de la clinici cu profil chirurgical, de pediatrie și de oncologie: 77 probe de sterilitate și sterilizare, 91 probe de pe suprafețe și 15 probe de aeromicrofloră. Probele au fost prelucrate bacteriologic conform normelor cuprinse în Ordinul MS 984/1994.* Identificarea tulpinilor bacteriene izolate a fost efectuată pe baza caracterelor morfotinctoriale, de cultură și biochimice.

REZULTATE

Rezultatele controlului sterilizării și al sterilității atestă faptul că sterilizarea este efectuată corect. În privința menținerii sterilității, 10,3% din probele recoltate au fost nesterile. S-au izolat doar bacterii nepatogene: *Bacillus* spp., *Citrobacter amaloncus*, *Neisseria* spp., sau condiționat patogene: *Staphylococcus epidermidis*. Procentul cel mai mare de probe pozitive a provenit de pe spatule (42,8%) și de pe pense (40%).

Cercetarea densității florei microbiene a mediului ambiental a relevat un procent de 73,3%

¹Disciplina de Microbiologie; Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu - Mureș

²Studentii anului VI mg, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

Primit la redacție: 21.04.1997

Adresa pentru corespondență: Felicia Toma, Disciplina de Microbiologie, UMF Târgu - Mureș

Tabelul I. Aeromicroflora de spital

Locul recoltării	Nr. probe	Probe peste standard		Bacillus spp.	S.epidermidis	Număr tulpini izolate				Total tulpini
		Nr.	%			Serratia	E.coli	Klebsiella spp.	S.aureus	
Sală tratament	5	4	80	3	2	4	1	2	1	13
Ambulanță	2	2	100	2	2	2	0	3	1	10
Sală operație	3	0	0	1	1	0	0	0	0	2
Salon	5	5	100	5	3	2	2	2	2	16
TOTAL	15	11		11	8	8	3	7	4	41
%			73,3	35,4	25,8	25,8	9,6	22,5	12,9	100

Tabelul 2. Încărcătura bacteriană a suprafețelor și inventarului moale

Materialul de pe care s-a recoltat	Nr. probe	Probe peste standard	Germeni izolați	
INVENTAR MOALE				
Scutece curate	6	4	66,6	S.aureus, E.coli
Cearceaf	10	7	70	S.aureus, S.epidermidis, Klebsiella spp.
Pătură	20	15	75	S.aureus, SCN hemolitici, Citrobacter amalonicus, Klebsiella spp., Enterobacter spp., E.coli
Saltea	20	10	50	S.aureus, E.coli, Enterobacter spp.
Halat de protecție	5	2	40	Streptococcus faecalis, E.coli
Total	61	38	62,2	
SUPRAFEȚE				
Masă	5	5	100	S.epidermidis, Bacillus spp.
Pervaz	5	5	100	Streptococcus pneumoniae, Bacillus spp., Serratia
Perete	5	1	20	Corynebacterium xerosis
Chiuvetă	5	3	60	S.faecalis, S.epidermidis, E.coli, Bacillus spp.
Clanță	5	5	100	S.aureus, S.epidermidis, Bacillus spp.
Noptieră	5	5	100	E.coli, Candida spp., Serratia, Bacillus spp.
Total	30	24	80	
TOTAL GENERAL	91	62	68,1	

probe peste standard, cel mai poluat fiind aerul din ambulanță, saloane, urmat de cel din sălile de tratament (Tabelul I). S-au izolat și tulpini patogene: Klebsiella spp., Staphylococcus aureus.

Aeromicroflora bogată din mediul de spital se reflectă și în încărcătura bacteriană mare a suprafețelor și inventarului moale (Tabelul II). Au fost înregistrate 62,29% probe peste standard pentru inventarul moale și 80% pentru diferite suprafețe. Cele mai contaminate au fost suprafețele cu care bolnavul vine cel mai des în contact: noptiera, masa, clanța, pervazul geamului, marginea patului, cearceafurile. S-au izolat și germeni patogeni: Staphylococcus aureus de pe 6 probe (2 scutece curate, 2 cearceafuri, 1 pătură, 1 saltea).

CONCLUZII

Gradul mare de contaminare al aerului, mai ales în sălile de ambulanță și tratament, corelat cu încărcătura bacteriană mare a suprafețelor atrage

atenția asupra necesității de a institui măsuri riguroase de igienă pentru reducerea numărului de germeni circulanți în spital.

Probele bacteriologice și chimice efectuate în scopul aprecierii modului de funcționare al autoclavelor au fost corespunzătoare.

Indicele de contaminare a instrumentarului steril atrage atenția asupra modului necorespunzător de păstrare a acestuia. Am găsit cazolette cu spatule cu prescripția "steril" neacoperite, ceea ce determină contaminarea lor cu flora bacteriană din aerul încăperii respective.

BIBLIOGRAFIE

- BENNET JV, BRACHMAN PHS - *Hospital infections*, Little Brown and Company, Boston, 1979
- BERGOGNE BEREZIN E - *Les infections nosocomiales: nouveaux agents, incidence, prevention*; Presse Med, 1995; 24:89-97

- 3 BERGNER EVA, POP ȘTEFANIA - *Aspecte noi în etiologia infecțioasă*; *Viața Medicală*, 1971; 18:999-1004
- 4 DUCA EUGENIA, BURUC D - *Bacterii potențial patogene*; *Rev Med Chir Iași*, 1970; 3:767-777
- 5 D'ERRICO MM, ROMANO R, ORASA OM - *Evaluation of the desinfectants used in several Neapolitan Hospital*; *Ann Ig*, 1989; 1:569-576
- 6 HARLE A - *The importance of nosocomial infections from patients and socio-political representatives*; *Z Orthop*, 1989; 127:463-466
- 7 NANCY BC, SHELL RS - *Nosocomial infections in american family physician*; Ed Copyright, London, 1987
- 8 SANDERS PJ - *Preventing hospital acquired urinary and respiratory infection*; *BMJ*, 1995; 1310:1452-1453
- 9 TEODOROVICI GR, BERCOVICI C, VIRGINIA ZVORISTEANU - *Aspecte epidemiologice în infecțiile de spital produse de bacterii cu patogenitate condiționată*; *Microbiol Prazitol Epidemiol*, 1972; 17:31-38
- 10 TEODOROVICI GR, BERCOVICI C, VIRGINIA ZVORISTEANU - *Epidemiologia și profilaxia infecțiilor cu bacterii potențial patogene*; *Rev Med Chir Iași*, 1970; 3:777-783
- 11 * Ordinul M.S. 894/1994



Probleme de diagnostic microscopic și clasificare a tumorilor de timus

Mihai Turcu, George Simu, Sanda Achim

Examenul microscopic a 24 de piese operatorie îndepărtate cu diagnosticul de tumoare de timus a pus de fapt în evidență în 14 cazuri existența unui proces neoplazic. În conformitate cu criteriile lui Marchevski și Kaneko au fost întâlnite 6 tumori epiteliale printre care un timom invaziv și un carcinom sarcomatoid și 7 limfoame, în majoritatea lor Hodgkin (5) dar și un limfom limfoblastic și un limfom cu celule mari. A fost observat și un timolipom. În 10 cazuri s-au întâlnit leziuni hiperplazice, mai rar chiar atrofia organului. Rezultatele subliniază importanța examenului microscopic, inclusiv imunohistochimic, în modificările de imagine ale timusului.

Cuvinte cheie: hiperplazie timică, tumori timice, timoame

The examination of 24 operatory pieces removed with the diagnostic of thymic tumor have put in evidence a neoplastic process in 14 cases. According to the criteria of Marchevski and Kaneko, 7 epithelial tumors, including an invasive thymoma and a sarcomatoid carcinoma, as well as 7 lymphoma, predominantly Hodgkin (5) and also one lymphoblastic and one large cells lymphoma were found out. A thymolipoma has been observed, as well. In 10 cases hyperplastic changes, sometimes even atrophy of the organ have been observed. The results emphasize the importance of microscopic, inclusively immunohistochemical examinations in the cases of imagistic changes of the thymus.

Key words: thymus hyperplasias, thymic tumors, thymomas

Tumorile de timus sunt tumori rare dar nu excepționale, întâlnindu-se în proporție de un caz la 10-20000 de internări într-un mare spital clinic (Namba et al, 1978). Diagnosticul lor a devenit mai frecvent în urma marilor progrese realizate în ultimul timp de metodele imagistice. Prezența lor este semnalată și de alte boli: 10% din cazurile de miastenie gravă sunt asociate cu timomul (Willins et al, 1966), dar tumorile timusului pot fi însoțite și de alte boli, de obicei caracterizate prin tulburări de imunitate, cum sunt lupusul eritematos, dermatomiozita, sclerodermia, reumatismul cronic, sindromul Sjögren și diferite forme de imunodeficiențe (Rosai, 1996).

Clasificarea microscopică a tumorilor timusului a fost mult timp o problemă delicată din cauza lipsei unor cunoștințe exacte asupra histogenezei organului. Primele clasificări, în special cele ale lui Lattes (1962) au fost supuse ulterior anumitor modificări care au arătat că tumoarea caracteristică timusului, timomul, se formează exclusiv pe seama proliferării epitelului timic iar limfocitele pe care le conține și care uneori îi atribuie calificativul de limfocitar sunt doar celule persistente din populația limfocitară

normală a organului. Din timus pot pleca însă și tumori neuroembrionare, tumori cu celule germinale, limfoame maligne și tumori mezenchimatoase.

Tumorile timusului apar de obicei în mediastinul anterosuperior, rar în cel posterior, excepțional extramediastinal (plamân, cavitate pleurală) sau chiar extratoracic (regiunea cervicală, glanda tiroidă).

Studiul a 24 de cazuri interpretate clinic ca tumori de timus, dintre care 22 sub formă de piese operatorie, ne-a determinat să precizăm criteriile care impun un anumit diagnostic microscopic, care are o importanță capitală în formularea unui prognostic realist și în alegerea celei mai potrivite conduite terapeutice.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a studiat aspectul macroscopic și microscopic a 24 de piese operatorie trimise laboratorului nostru cu diagnosticul de tumoare timică. După consemnarea aspectului macroscopic, care a insistat în special asupra integrității capsulei, examenul microscopic a fost efectuat pe multiple piese recoltate din fiecare caz, unele de la nivelul capsulei tumorale. Piese, incluse în parafină, au fost sectionate și colorate cu metode convenționale. În câteva cazuri s-au executat examinări imunohistochimice, urmărind identificarea citocheratinei și a naturii populațiilor de celule limfoide.

Pentru clasificarea tumorilor de timus s-au utilizat criteriile lui Marchevski și Kaneko (1984) care utilizează următoarea schemă:

Tumori ale epiteliului timic

Benigne:

Timoame încapsulate:

- Epiteliale
- Limfocitare
- Mixte

Maligne:

Timoame invazive:

- Epiteliale
- Limfocitare
- Mixte

Carcinoame timice

- Spinocelulare
- Limfoepiteliomatoase

- Bazaloide
- Mucoepidermoide
- Sarcomatoide
- Cu celule clare
- Nediferențiate

Tumori de origine neuroendocrină

Carcinoide

Carcinoame cu celule mici

Tumori cu celule germinale

Seminoame

Carcinoame embrionare

Tumori de sinus endodermic

Teratoame -benigne

-maligne

Coriocarcinoame

Forme combinate

Tabelul I. Caractere anatomo-clinice ale pieselor examinate

Nr. crt	Vârsta	Sex	Diagnostic clinic	Diagnostic histologic
LEZIUNI NETUMORALE				
1.	7 ani	F.	Chist paratiroidian sau chist din glanda salivară submandibulară	Chist bronhiogen conținând insule de țesut timic. Reacție inflamatoare gigantomelocelulară.
2.	12 ani	F.	Tumoare mediastinală	Timus persistent (fără modificări în sensul unei neoplazii)
3.	19 ani	F.	Timom	Hiperplazie foliculară cu centri germinali pe fond de involuție timică
4.	21 ani	F.	Timom	Timus pe cale de involuție cu zone de hiperplazie limfatică cu schișare de centri germinali
5.	21 ani	F.	Timom	Hiperplazie foliculară
6.	30 ani	F.	Timom	Timus hiperplazic cu schișare de foliculi limfatici cu centri germinali
7.	31 ani	F.	Tumoare mediastinală	Timus involuat cu o moderată hiperplazie de foliculi limfatici
8.	34 ani	F.	Timom	Timus cu hiperplazie de foliculi limfatici cu centri germinali hiperplazici și zone de celule reticulare
9.	41 ani	F.	Timom	Timus atrofic cu distrofie adiposă
10.	42 ani	F.	Timom	Hiperplazia țesutului timic
LEZIUNI TUMORALE				
1.	9 luni	M.	Tumoare mediastinală	Boală Hodgkin. Scleroză nodulară
2.	4 ani	M.	Tumoare timică	Limfom limfoblastic
3.	10 ani	M.	Limfom malign	Limfom Hodgkin. Celularitate mixtă
4.	13 ani	M.	Tumoare timică	Carcinom sarcomatoid
5.	18 ani	M.	Tumoare mediastinală	Boală Hodgkin. Scleroză nodulară
6.	22 ani	F.	Miastenia gravis	Timom limfocitar
7.	23 ani	F.	Neoplasm mediastinal	Timolipom
8.	30 ani	F.	Timom recidivat	Timom epitelial
9.	30 ani	M.	Tumoare timică	Limfom cu celule mari
10.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală	Limfom Hodgkin. Scleroză nodulară
11.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală	Timom limfocitar
12.	36 ani	M.	Tumoare mediastinală	Timom limfocitar
13.	37 ani	M.	Tumoare timică	Limfom Hodgkin (timom granulomatos)
14.	56 ani	F.	Miastenia gravis	Timom epitelial

Tabelul II. Clasificarea microscopică a leziunilor de timus. Diagnostic microscopic

Diagnostic	Nr Caz	Vârsta medie și extreme	Sex M.	Sex F.
LEZIUNI TUMORALE				
Chist bronhiogen	1	7 ani	-	1
Timus fără modificări microscopice semnificative	2	26,6 ani 12-41 ani	-	2
Timus cu hiperplazie foliculară	7	28 ani 19-42 ani	-	7
LEZIUNI TUMORALE				
TIMOAME	6	32 ani 13-56 ani	3	3
-benigne	5	36 ani 22-56ani	2	3
-maligne	1	13 ani	1	-
LIMFOAME	7	19 ani 9luni-37 ani	6	1
LIMFOAME	5	20 ani	4	1
HODGKINIENE		9luni-37 ani		
-scleroză nodulară	3	18 ani 9 luni-36 ani	2	1
-celularitate mixtă	2	23,6 ani 10-37 ani	2	
LIMFOAME	2	17 ani	2	
COMUNE		4-30 ani		
	1	4ani	1	
-limfom limfoblastic	1	30 ani	1	
-limfom cu celule mari				
TIMOLIPOM	1	23 ani		

Tumori limfoide

- Limfoame nehodgkiniene
 - Limfoame limfoblastice
 - Limfoame cu celule mari

Limfoame Hodgkin

Tumori mezenchimatoase

Timolipoame

Sarcoame

REZULTATE

Principalele caractere anatomo-clinice ale pieselor examinate sunt redată în tabelul I.

Sinoptic, rezultatele sunt expuse în tabelul II.

DISCUȚII

Studiul microscopic a 24 de leziuni ale timusului cu aspect tumoral a permis o serie de concluzii cu importanță teoretică și practică pentru patologia organului respectiv.

Un proces tumoral al timusului poate fi simulat de o hiperplazie limfoidă cu formare de centri germinali, mai rar chiar de o involuție mai moderată a organului, fenomene întâlnite în 10 din cazurile studiate. Ele au fost întâlnite la persoane tinere, sub 42 de ani, în 2 cazuri la copii și în exclusivitate la femei. În acest sens, o hiperplazie a timusului la persoane tinere, de sex feminin și însoțite de simptome generale (miastenie gravis) sugerează în primul rând o hiperplazie.

În ce privește leziunile neoplazice, s-au întâlnit în proporție aproape egală timoamele cu limfoamele maligne caracteristice organului (6:7).

Timoamele au fost întâlnite în 6 cazuri, de asemenea la persoane mai degrabă tinere (vârsta medie 36) și de ambe sexe (3 bărbați: 3 femei). Cu

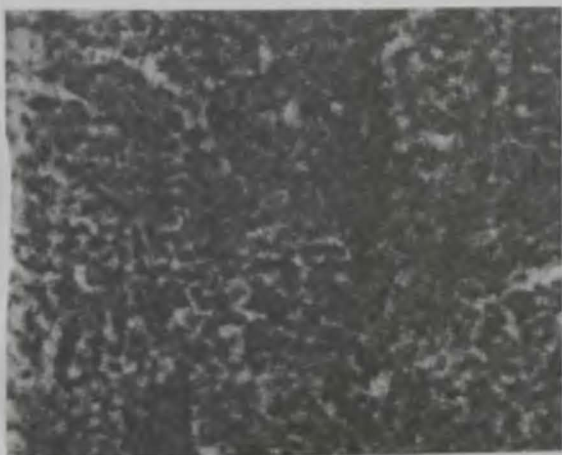


Figura 1. Timom epitelial



Figura 2. Timom mixt, limfo-epitelial

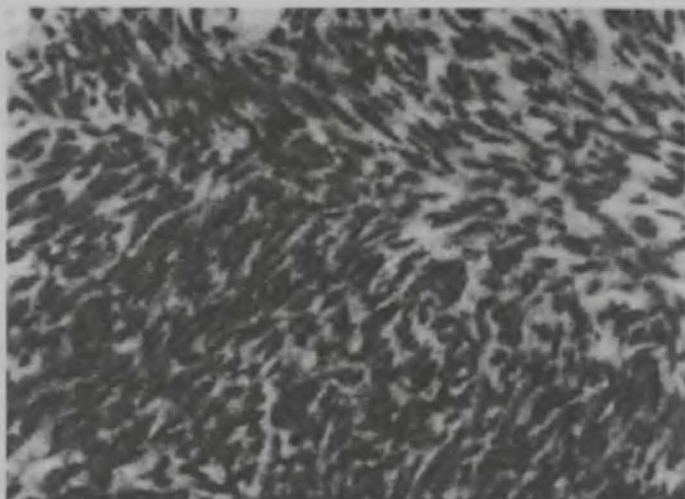


Figura 3. Carcinom sarcomatoid



Figura 4. Limfom Hodgkin, scleroză nodulară

o singură excepție, timoamele au fost benigne, examenul microscopic atent al capsulei și țesuturilor adiacente excluzând infiltrația lor de către țesutul tumoral. În conformitate cu datele din literatură, aceste timoame au putut fi etichetate ca epiteliale (Figura 1), mixte, epiteliale-limfocitare (Figura 2) sau limfocitare în funcție de lipsa sau persistența unui număr mai mic sau mai mare de populație limfoidă normală a organului.

Cazul malign a reprezentat o formă pseudosarcomatoasă, un carcinosarcom, care prezenta invazia țesuturilor învecinate și la care prezența metastazelor coincidea cu malignitatea evidentă a proliferării de celule fuziforme ce constituia tumoarea (Figura 3).

4. Cele 7 limfoame au fost în majoritatea lor (5) limfoame Hodgkin, în special de tipul sclerozei nodulare (Figura 4), cunoscută prin predilecția pentru timus și ganglionii limfatici mediastinali; într-un astfel de caz leziunile microscopice au fost mai puțin tipice, apărând sub forma așa-zisului timom granulomatos (Lattes, 1962), dar interesarea ulterioară a unui nodul limfatic cervical a confirmat diagnosticul. Într-un caz cu evoluție fatală s-a întâlnit celularitate mixtă, de asemenea confirmându-se evoluția mai gravă a acestui tip microscopic, care prezenta diseminări subdiafragmatice. Ambele cazuri de limfoame nehodgkiniene au fost caracteristice pentru localizarea timică, pentru o

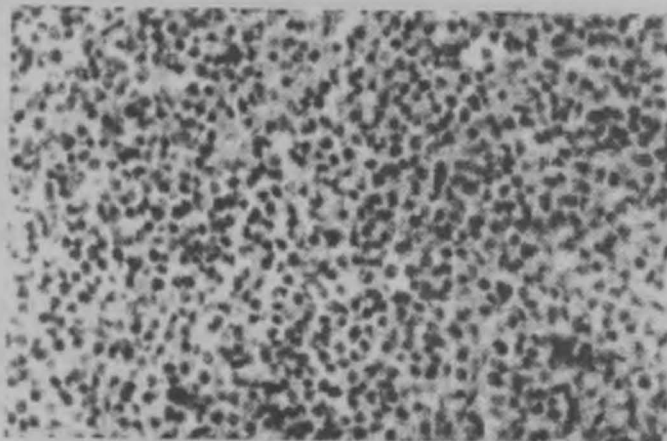


Figura 5. Limfom limfoblastic



Figura 6. Limfom cu celule mari

vârstă tânără și pentru o evoluție agresivă: un limfom limfoblastic (Figura 5) la un copil de 4 ani, un limfom cu celule mari la un bărbat de 30 de ani (Figura 6). Ambele au avut o evoluție fatală.

Dintre tumorile interstițiului timic s-a întâlnit un timolipom.

Nu s-au întâlnit tumori cu celule neuro-endocrine și germinale.

Aceste rezultate subliniază importanța examenului microscopic în stabilirea diagnosticului exact în cazuri de hipertrofii imagistice ale timusului, moment clinic cu deosebită importanță pentru stabilirea unui prognostic realist și alegerea celei mai adecvate terapii. Dacă metodele convenționale sunt deosebit de importante,

examinările imunohistochimice sunt cele care furnizează certitudinea absolută a diagnosticului microscopic.

BIBLIOGRAFIE

- 1 NAMBA T, BRUNNER NG - *Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymomectomy*. Medicine, Baltimor, 1978; 57:411-433
- 2 WILLIAMS EW et al - *Cases of thymoma at the Massachusetts General Hospital*, J Thorac Cardiovasc Surg 1966; 52:322
- 3 ROSAI J - *Ackerman's Surgical Pathology*, Mosby, New York, 1996; 1:439-463
- 4 LATTES R - *Thymoma and other tumors of the thymus: an analysis of 107 cases*, Cancer 1962; 15:1224
- 5 MARCHEVSKI AM, KANEKO M - *Surgical pathology of the mediastinum*. New York: Raven Press, 1984

Cercetarea unor indicatori de potabilitate ai apei freatică în Târgu-Mureș

Ramona Ureche, Ábrám Zoltán, Orbán Antónia

Apa freatică, bine reprezentată cantitativ în solul județului Mureș, este exploatată în orașul Târgu-Mureș prin fântâni și izvoare. O bună parte din populația orașului o consumă preferențial din cauza calităților organoleptice superioare apei din rețeaua de alimentare centrală. Rezultatele cercetărilor prezentate se referă la calitatea de potabilitate a apei freatică recoltată din izvoarele de pe raza orașului Târgu-Mureș în intervalul 1991-1995. Indicatorii urmăriți au fost substanțele organice, ca indicator chimic global de impurificare și numărul total de germeni ce se dezvoltă la 37°C, precum și bacteriile coliforme ca indicatori bacteriologici de impurificare. Rezultatele sunt prezentate pentru 9 izvoare a căror apă este mult utilizată de populație din cauza debitului corespunzător și raportate la valorile STAS 1342/91. Rezultatele determinărilor indică în general o încadrare corespunzătoare în valorile STAS pentru substanțe organice la toate izvoarele. În ceea ce privește numărul total de germeni și bacteriile coliforme se încadrează în valorile admise 5 izvoare urmărite.

Cuvinte cheie: apa freatică, izvoare, substanțe organice, numărul de bacterii coliforme.

The groundwater is found in a high quantity in the soil of the Mureș district, and it is represented in Târgu-Mureș by various wells and springs. Many people of the town's population consume it because of its better organoleptic quality in contrast with the water from the central distribution network. The results of our experiments refer to the quality of various groundwater samples from 9 springs situated in Târgu-Mureș. The analyses were made bimonthly between 1991-1995. The content of organic substances, the total number of germs at 37°C and the number of coliform bacteria were observed as chemical and microbiological pollution indexes of the water. The results were compared to the standard values from STAS 1342/91. In conclusion, our results show that the content of the organic substances of the analysed springs generally observes the standards. Concerning the total number of germs and of coliform bacteria, they correspond to the accepted level in 5 springs.

Key words: groundwater, springs, organic substances, number of coliform bacteria.

Calitatea apei potabile este o problemă permanent prezentă în preocupările specialiștilor din domeniu, deoarece ea influențează în mod categoric sănătatea populației consumatoare.^{1,2}

Aprovizionarea cu apă potabilă este asigurată în județul Mureș din râuri, izvoare și ape freatică. Toate municipiile și orașele sunt aprovizionate din surse de suprafață,³ fiind dotate cu uzine de apă. Există multe localități din județ unde aprovizionarea populației cu apă potabilă se realizează din surse locale.^{4,5}

Scopul lucrării de față este urmărirea pe o perioadă de 5 ani a doi dintre parametrii esențiali ai potabilității apei freatică din orașul Târgu-Mureș. Condițiile de potabilitate ale apei sunt precizate în standardul 1342/91, respectarea lor fiind absolut necesară pentru sănătatea consumatorilor.⁶

MATERIAL ȘI METODE

Cunoscută fiind abundența și accesibilitatea apei freatică din solul orașului nostru, ea este mult utilizată pentru consumul populației prin intermediul fântânilor și izvoarelor. Deoarece apa de fântână este mai puțin consumată în situația aprovizionării centrale cu apă a orașului, ne-am limitat cercetarea la cele 9 izvoare captate cu debit permanent și având apă cu calități organoleptice foarte bune. Aceste izvoare sunt: 1. Budiului; 2. Mestecăniș; 3. B-dul 1848; 4. Predeal; 5. Tudor; 6. B-dul 1918; 7. Grădinarilor; 8. Secuilor Martiri; 9. Cantina U.M.F.

Am ales pentru studiu ca indicator chimic global prezența substanțelor organice în apa de băut, iar ca indicator de încărcare bacteriană, numărul total de germeni și bacteriile coli.

Substanțele organice de proveniență animală sau vegetală indică impurificarea apei fără a diferenția compoziția chimică a acestora și sunt un indicator global sensibil care poate fi determinat în laboratorul nostru.

Numărul total de germeni ce se dezvoltă la 37°C, respectiv determinarea bacteriologică cantitativă a încărcării apei, cuprinde bacterii mezofile din care majoritatea sunt saprofite. Un număr foarte mare de asemenea bacterii denotă o poluare masivă în care pot fi prezenți și germeni patogeni pentru organismul uman.

Bacteriile coliforme provin de obicei din tubul digestiv al animalelor și omului, fiind de asemenea un indicator de poluare.

Cele două determinări bacteriologice coroborate cu determinarea substanțelor organice sunt complementare și indică poluarea recentă organică și bacteriană. Determinarea specificității germinilor prezenți în apă revine laboratoarelor de bacteriologie.

În ceea ce privește substanțele organice oxidabile exprimate în mg/dm³, din cele trei metode menționate de standard: CCO-MnO₂, KMnO₄ și CCO-CrO₂ am utilizat metoda cu KMnO₄ ale cărei rezultate indică o admisibilitate de maximum 10 mg/dm³ substanțe organice oxidabile.

Pentru numărul total de germeni s-au efectuat însămânțări în plăci Petri pe geloză, iar pentru coliformi în geloză lactozată cu ruburi de fermentație. Toate vasele de însămânțare și mediile au fost sterile.

În privința indicatorilor bacteriologici, apa furnizată din sursele locale (fântâni, izvoare) trebuie să se încadreze în valorile sub 300 bacterii care se dezvoltă la 37°C/cm³ și sub 100 coliformi totali/dm³.

Determinările s-au efectuat sezonier în cele 4 anotimpuri în intervalul 1991-1995.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Urmărind variația sezonieră globală în perioada 1991-1995 a cantității de substanțe organice și valorile medii anuale ale cantității de substanțe organice din apa izvoarelor din Târgu-Mureş, se observă că nici o valoare nu atinge maxima admisibilă de 10 mg/dm³ (Tabelele I și II).

Acest fapt ne îndreptățește să afirmăm că la captare apa freatică este de bună calitate sub acest aspect și cu proprietăți organoleptice foarte bune.

Tabelul I. Variația sezonieră globală, în perioada 1991-1995, a cantității de substanțe organice din apa izvoarelor orașului Târgu-Mureş (mg KMnO₄/dm³)

Izvoare/ Anotimp	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primăvara	4,62	5,65	4,86	4,78	4,78	5,65	5,33	5,07	6,00
Vara	6,24	7,27	5,22	6,00	6,21	7,24	6,96	6,15	7,22
Toamna	4,63	6,43	5,35	5,51	5,28	5,94	6,54	5,10	6,25
Iarna	4,66	5,24	4,06	4,78	4,83	5,02	5,92	4,33	5,45

Tabelul II. Valori medii anuale ale cantității de substanțe organice din apa izvoarelor orașului Târgu-Mureş (mg KMnO₄/dm³)

Izvoare/ Anul	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1991	4,40	6,03	3,86	4,56	4,53	5,93	5,77	5,03	5,63
1992	4,80	6,44	5,35	5,52	6,39	5,42	6,34	4,84	5,72
1993	5,60	6,19	5,43	5,11	4,75	6,55	6,14	5,34	7,28
1994	6,02	6,98	6,01	6,33	6,15	6,84	7,01	6,28	6,83
1995	4,37	5,11	4,50	4,90	4,68	5,06	5,67	4,53	4,79

Nu la fel se prezintă situația bacteriologică. Dacă la valorile medii anuale numărul total de bacterii care se dezvoltă la 37°C/cm³ în apa celor 9 izvoare nu se atinge valoarea maximă admisă de 300 germeni/cm³, acest fapt se datorește artificului de calcul al mediei aritmetice. Mediile sezoniere anuale depășesc vara maximele admise la 3-4 izvoare.

În ceea ce privește numărul de bacterii coliforme estimate după tabelele lui Mc Crady, ele depășesc valorile admise, adesea chiar la mediile anuale, valoare calculată prin media determinărilor (Tabelul III).

Tabelul III. Valori medii, în cadrul aceluiași an, ale numărului de bacterii coliforme existente în apa izvoarelor din orașul Târgu-Mureş (coliformi/dm³ apă)

Izvoare/ Anul	2	3	4	5	6	7	8	9	
1990	180,0	0,0	110,0	0,0	76,6	193,3	546,6	33,3	186,6
1991	450,0	2681	0,0	0,0	0,0	3458	138,3	0,0	263,3
1992	772,5	160,0	48,3	80,0	110,0	1655	745,0	515,0	393,3
1993	1427	1,1	18,3	1,0	98,3	39,8	1684	1,1	1113
1994	190,0	20,0	0,0	0,0	43,3	180,8	13,3	15,0	188,3
1995	582,5	87,5	40,0	0,0	0,0	122,5	380,0	0,0	542,5

Valorile sezoniere anuale individuale pentru cele 9 izvoare indică depășiri ale numărului admis de coliformi mai ales vara.

CONCLUZII

Substanțele organice ca indicatori principali ai poluării apei cu poluanți de natură vegetală și animală nu au depășit limitele maxime admisibile la nici o determinare.

Examenul bacteriologic cantitativ, respectiv determinarea numărului total de germeni care se dezvoltă la 37°C indică depășirea valorilor admise la diferite izvoare. Aproape în fiecare sezon izvoarele au prezentat depășiri ale numărului admis de bacterii coliforme. Sub acest aspect cel mai puțin poluate sunt izvoarele 4, 5 și 8, iar cele mai poluate sunt izvoarele 1, 6, 7 și 9, consumul lor fiind interzis.

Rezultatele examenelor bacteriologice sunt mai precare vara datorită acumulării reziduurilor solide în jurul izvoarelor, la aceasta adăugându-se și scăderea debitului apei.

BIBLIOGRAFIE

- 1 MĂNESCU S - *Tratat de igienă*, Editura Medicală, București, 1985
- 2 URECHE R, ÁBRÁM Z, DOMAHIDI I - *Igiena mediului ambiant*, Curs litografiat, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, 1995
- 3 URECHE R, ÁBRÁM Z - *Indicatori indirecți ai poluării apelor de suprafață*. Revista de Medicină și Farmacie, 1993; 39: 64-67
- 4 ÁBRÁM Z - *Calitatea unor surse locale de apă situate pe ruta Toplița-Deda*. Târgu-Mureș, 1996:1-12
- 5 FĂRCAȘO, ÁBRÁM Z, ȘOLEA A - *Situația aprovizionării cu apă în mediul rural și conținutul de nitrați al sântănilor în județul Mureș*. Sesiune Științifică Anuală C.M.S.S.C. Cluj, volum de rezumate, 1996:140
- 6 XXXXX: *Apă potabilă*. STAS 1342-91, Institutul Român de Standardizare, 1991



Abonamente la

Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, publicată de Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș se fac

- trimițând prin poștă, recomandat, pe adresa: Revista de Medicină și Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

- solicitarea de abonare conținând numele și prenumele persoanei care solicită abonamentul, adresa exactă, telefon

- chitanța mandatului poștal de achitare a costului abonamentului în cont lei 5003 43 22 742 BN Trezoreria Târgu-Mureș cu mențiunea "pentru Revista de Medicină și Farmacie"

- prin achitarea prețului abonamentului la camera 143 a Universității de Medicină și Farmacie

Prețul abonamentului pentru un an este de 80.000 lei, pentru studenți: 60.000 lei



Considerații cu privire la relația dintre tipul alimentației și afecțiunile acute întâlnite la sugarii aflați în evidența unui dispensar medical urban

Daniela Vasile¹, Constantin Rusnac²

Studiind relația dintre tipul de alimentație (naturală, mixtă sau artificială) și riscul de îmbolnăvire la 246 sugari aflați în evidența unui dispensar medical urban, autorii au stabilit că frecvența îmbolnăvirilor a fost de 1 infecție la 1,2 sugari alimentați natural, cei alimentați artificial au avut îmbolnăviri de 5,2 ori mai frecvente (iar cei alimentați mixt de 3,02 ori mai frecvent). De asemenea, în cazul sugarilor alimentați natural, la 1 sugur cu formă medie sau gravă de boală i-au corespuns 13 sugari cu forme ușoare de boală; în forma mixtă și artificială de alimentație, acest raport a fost de 3,6/1, respectiv 1,1/1. Evoluția bolii a fost diferită: rapidă, favorabilă, fără recăderi și fără să necesite spitalizare la 96% din sugarii alimentați natural și numai la 58%, respectiv la 77% din sugarii cu alimentație mixtă, respectiv artificială. Rezultatele demonstrează încă o dată superioritatea alimentației naturale în primele 4-5 luni de viață.

Cuvinte cheie: alimentație naturală, sugur

Studying the relation between the type of nourishment (natural, mixed or artificial) and the risk of being ill in 246 infants who were observed in an urban medical health unit, the authors established (according to the frequency of getting ill) that while in an infant naturally fed there were 1.2 infections, those artificially fed were ill 5.2 times more. Those with mixed nourishment got ill 3.02 times more frequently. Also, while in the natural nourishment, to an infant with a medium or grave form of illness corresponded 13 infants with easy forms, in mixed or artificial nourishment this ratio was 3.6/1 and respective 1,1/1. The evolution of the illness was also different: rapid, favourably, without relapses and without hospitalisation in 96% of the infants naturally fed and only 58% and 77% respectively of those mixed and artificially fed. These results come, in the authors opinion, to demonstrate once again the superiority of the natural nourishment in the first 4-5 months of life.

Key words: natural nourishment, infant

După cum se știe, unul din factorii esențiali pentru starea de sănătate a copilului este reprezentat de alimentație.^{1,2} Pentru sugur, în primele 4-5 luni de viață singura alimentație ce poate acoperi nevoile nutriționale, imunologice și psihoafective ale acestuia este alimentația naturală.^{4,5,6} Un copil hrănit cu lapte de mamă are asigurată nemijlocit condiția necesară unei creșteri viguroase, unei dezvoltări fizice și psihice echilibrate, armonioase și în plus este expus unui risc de îmbolnăvire cu mult mai redus decât un sugur alimentat cu substituenți de lapte uman.^{7,8,9,10,11} Este tocmai ceea ce ne-am propus să demonstrăm în lucrarea de față.

MATERIAL ȘI METODĂ

În scopul precizării unor relații între tipul alimentației primite în primele 4-5 luni de viață și afecțiunile acute (respiratorii, digestive, otice, cutanate, urinare, etc.) întâlnite până la vârsta de 1 an, am cercetat cei 246 sugari pe care i-am avut în

evidența Dispensarului Medical nr.1 Pediatrie din municipiul Brașov între anii 1991-1995. Utilizând drept criteriu de comparație numai tipul alimentației primite până la vârsta de 4 luni, structura lotului studiat (117 băieți și 127 fete) s-a prezentat astfel: 127 sugari alimentați natural (51,6%), 44 alimentați mixt (17,9%) și 75 alimentați artificial (30,5% din totalul sugarilor).

La acești sugari am analizat pe de o parte, frecvența infecțiilor acute pe care le-au prezentat în perioada 0-1 an, iar pe de altă parte forma clinică de gravitate, evoluția și locul unde au fost tratate aceste infecții (ambulator, respectiv la domiciliu sau spital).

Studiul a fost efectuat pe baza analizei fișelor de evidență ale sugarilor aflate la nivelul dispensarului și a biletelor de externare din spital (la cei internați).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Un prim rezultat al studiului nostru, deloc surprinzător, a fost că numărul infecțiilor acute contactate de sugarii cercetați s-a comportat diferit în funcție de felul alimentației. Astfel, în timp ce la cei 127 sugari alimentați natural s-au

¹Dispensarul Medical I Pediatrie Brașov

²Clinica de Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 31.10.1998

Adresa pentru corespondență: Daniela Vasile, Dispensarul medical I, Pediatrie Brașov

înregistrat în primul an de viață un număr de 154 infecții diverse, ceea ce înseamnă 1 infecție la 1,2 sugari; la cei 75 sugari alimentați artificial am găsit consemnate 387 infecții acute, ceea ce înseamnă 5,2 infecții de fiecare sugar. Sugarii alimentați mixt, în număr de 44, au totalizat numai 134 de infecții, adică cu puțin peste 3 infecții de sugar (3,02). Bineînțeles că la sugarii alimentați natural, chiar și după perioada diversificării au predominat infecțiile respiratorii și unele din complicațiile lor (pneumonii și otite), în timp ce la sugarii alimentați mixt și mai ales la cei alimentați artificial predominante au fost infecțiile digestive.

Relația dintre tipul alimentației și forma clinică după gravitatea infecțiilor acute întâlnite (Tabelul I) pentru care sugarii au fost tratați ambulatoriu sau internați ne-a arătat că frecvența cazurilor cu forme ușoare, medii sau grave de boală a fost, de asemenea, diferită de la o categorie de alimentație la alta, diferențele fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,01$).

Tabelul I. Relația dintre felul alimentației și forma clinică de gravitate a bolii

Tipul alimentației	Forma clinică după gravitate a infecțiilor ușoare	medii	grave	Total infecții
naturală	143 (92,8%)	8 (5,3%)	3 (1,9%)	154
artificială	204 (52,7%)	102 (26,4%)	81 (20,9%)	387
mixtă	101 (75,4%)	30 (22,4%)	3 (2,2%)	134

Astfel, dacă în cazul alimentației naturale, unui sugar care a prezentat o formă clinică medie sau gravă de boală i-au corespuns 13 sugari cu forme ușoare, în cadrul alimentației mixte sau artificiale acest raport a fost de 3,6 și respectiv 1,1, ceea ce înseamnă că mai puțini sugari (în special alimentați artificial) au prezentat forme ușoare de boală, la aceștia predominante fiind îmbolnăvirile de gravitate medie sau severă.

Cât privește evoluția afecțiunilor pentru care sugarii noștri au fost tratați la domiciliu sau internați (Tabelul II), s-a putut constata de asemenea că peste 96% dintre cei alimentați natural au avut o evoluție favorabilă, în timp ce dintre sugarii alimentați artificial sau mixt doar 58% și respectiv 77% au evoluat favorabil, restul fiind numai ameliorați sau staționari în evoluție.

În sfârșit, în cazul sugarilor alimentați natural, 93,5% dintre infecții au fost tratate la domiciliu și numai 6,5% au necesitat internarea în spital (Tabelul III), nefiind consemnată nici o polispitalizare. În rândul sugarilor alimentați artificial s-au înregistrat 25,6% internări și 14,9% polispitalizări, iar în categoria sugarilor alimentați

Tabelul II. Relația dintre tipul alimentației și evoluția bolilor

Tipul alimentației	Evoluția și prognosticul bolilor				Total cazuri
	vindecat	ameliorat	staționar	decedat	
naturală	148 (96,1%)	6 (3,9%)	0	0	154
artificială	225 (58,2%)	94 (24,3%)	68 (17,5%)	0	387
mixtă	104 (77,6%)	26 (19,5%)	4 (2,9%)	0	134

Tabelul III. Relația dintre tipul alimentației și modul în care au fost tratate afecțiunile

Tipul alimentației	Ambulator	Spitalizare	Polispitalizări	Total infecții
naturală	144 (93,5%)	10 (6,5%)	0	154
artificială	230 (59,5%)	100 (25,6%)	57 (14,9%)	387
mixtă	105 (78,5%)	25 (18,6%)	4 (2,9%)	134

mixt 18,6% spitalizări și 2,9% polispitalizări, cifre și respectiv procente de asemenea semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,01$).

Cu alte cuvinte, în cazul sugarilor alimentați artificial și mixt internările în spital pentru afecțiuni acute au fost de 3 și respectiv 4 ori mai frecvente și implicit, mai lungi ca durată decât în cazul sugarilor alimentați natural, fiind necesare chiar și polispitalizări pentru afecțiuni acute repetate, recidivante, mai numeroase în cazul sugarilor alimentați artificial. Aceasta fără a mai pune la socoteală și costul acestor spitalizări, lucru deloc de neglijat la ora actuală.

CONCLUZII

Există o relație directă în perioada de sugar între riscul de îmbolnăvire, felul și evoluția bolilor și tipul de alimentație (naturală, artificială sau mixtă) din primele 4-5 luni de viață.

La cazurile studiate, acest risc de îmbolnăvire a fost de 1 infecție acută la 1,2 sugari alimentați natural și de 5,2 infecții la un sugar alimentat artificial (3 infecții la cei alimentați mixt).

Felul îmbolnăvirilor după gravitate a fost de asemenea diferit: 13 îmbolnăviri ușoare la 1 boală de gravitate medie sau severă la sugarii alimentați natural, 1,1/1 și 3,6/1 la cei alimentați artificial și respectiv mixt.

În ceea ce privește evoluția și prognosticul îmbolnăvirilor, acestea au fost favorabile la peste 96% dintre sugarii alimentați natural față de 77% și respectiv 58% în cazul celor alimentați mixt sau artificial.

BIBLIOGRAFIE

- 1 PALICARU GEORGETA, NANU RODICA - *Trebuie continuată lupta pentru alimentația la sân a copilului*. Viața Medicală, 1994; 40:1-3
- 2 STOICESCU SILVIA - *Alimentația naturală, necesitate a nou-născutului și drept al fiecărei mame*. Viața Medicală, 1994; 47:3-4
- 3 STOICESCU SILVIA - *Particularități ale alimentației naturale la diverse categorii de nou-născuți*. Viața Medicală, 1995; 51:3-4
- 4 DRASOVEANU DOINA - *Puericultura*, Litografia Universității de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș, 1993:84-109
- 5 DWEY KG - *Growth of breast fed and formula fed infants from 0 to 18 months: the Darling study*. Pediatrics, 1992; 89:1035-1041
- 6 DWEY KG - *Breast fed infants are leaner than formula fed infants ad 1 y of age: the Darling study*. Am J Clin Nutr, 1993; 57:140-145
- 7 DWEY KG - *Differences in morbidity between breast/and formula fed infants*. J Pediatr, 1995; 118:696-702
- 8 GEORMĂNEANU M - *Impactul privațiunii materne și al separării timpurii de nou-născut*. Medicina Modernă, 1996; 4:198-201
- 9 HURGOIU V - *Carențe în microelemente la sugar*. Clujul medical, 1995; 3:363-367
- 10 PAP Z - *Preparate și produse alimentare dietetice în Probleme actuale în pediatrie*, Editura de Vest, Timișoara, 1992:50-64
- 11 RUSNAC C - *Sindroamele imunodeficiare. Proprietățile antinfecțioase ale laptelui uman*. În: *Sindroame în Pediatrie*. Vol II Ed Medicală, București, 1992:200-210

Recenzie

A apărut la Editura Asociației Academice de Studii Medicale Interdisciplinare Timișoara o binevenită și interesantă monografie: „Ecografie abdominală - ghid practic”, sub redacția Prof. dr. Ioan Romoșan, un promotor al acestei metode de investigație. În această monografie e sintetizată o vastă experiență în domeniu, care este redată în formă sintetică, concisă, constituind, după cum precizează și autorii, un ghid deosebit de util cu ajutorul căruia cititorul se poate instrui în scurt timp, dar în mod temeinic.

Subliniind rolul și locul privilegiat al ecografiei în practica medicală actuală ca o achiziție de excepție, de neînlucuit între mijloacele moderne de investigație, monografia prezintă utilizarea ecografiei în patologia abdominală.

Fiecare capitol este structurat astfel încât cititorul să-și formeze o viziune clară, largă, pornind de la noțiunile de anatomie însoțite de ilustrații, aspectele ecografice normale și tehnicile de examinare; urmează partea care evidențiază aspectele patologice, subliniindu-se în fiecare caz valoarea diagnosticului ecografic. Monografia, concepută sub redacția unui clinician cu vastă experiență ecografică, dezvăluie modul în care medicul, utilizând acest instrument, trebuie să-și modeleze raționamentul medical; pe parcursul lucrării, sunt subliniate cu remarcă „reține” și anumite particularități ale examenului ecografic în contextul clinico-biologic. Astfel sunt structurate capitolele referitoare la ecografia ficatului, căilor biliare, rinichiului și căilor urinare, glandelor suprarenale, vaselor abdominale (cu aplicații ale

sonografiei Doppler, B Mode, duplex, flux color), ganglionilor limfatici, pancreasului, splinei, peretelui abdominal și cavității abdominale, tractului gastro-intestinal, micului bazin, aparatului locomotor.

Un capitol aparte e dedicat diagnosticului ecografic Doppler în care sunt prezentate principiile fizice care stau la baza examinării și aplicațiile acestora în hepatologie și ecografia vaselor abdominale.

De interes practic deosebit este capitolul referitor la metodele de puncție dirijate ecografic ale ficatului, căilor biliare, rinichiului, pancreasului.

Monografia e însoțită de o vastă iconografie, scheme care ușurează interpretarea ecografiei, iar în final e completată cu un mic atlas iconografic.

În condițiile în care cabinetele de medicină generală, interne, obstetrică ginecologie, nu mai pot fi concepute fără ecograf, de acest ghid beneficiază medici practicieni de diferite specialități, atât cei care efectuează ecografie, cei care urmează cursuri de ecografie, dar și cei care au nevoie de aceste cunoștințe pentru a interpreta rezultatele acestei investigații.

Prof. dr. Dan C Bratu
Târgu - Mureș
6 noiembrie 1997

Determinarea acțiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă

Maria T Dogaru¹, Marcela Untaru²

Pornind de la literatura de specialitate care reliefează acțiunea antiinflamatoare a unor extracte obținute din turbă, ne-am orientat cercetările și spre punerea în evidență a unei acțiuni analgezice alături de acțiunea antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă obținut din turbă de Ciocănești.

Cuvinte cheie: analgezic, extract bioactiv de turbă

Starting from literature that shows that some extracts obtained from peat have antiinflammatory effects, we proceeded at pointing out an analgetic activity, besides the antiinflammatory effect of the bioactive extract obtained from the peat mines of Ciocănești.

Key words: analgesia, bioactive extract of peat

Literatura de specialitate evidențiază activitatea antivirală, profibrinolică, estrogenică și antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă.^{1,2,3,4}

Cercetarea efectului analgezic al extractului bioactiv de turbă s-a făcut prin utilizarea a două modele experimentale, folosindu-se ca stimul algogeni energia calorică (testul plăcii încălzite) și stimularea chimică (metoda în care se injectează intraperitoneal soluție diluată de acid acetic).

MATERIAL ȘI METODĂ

Testul plăcii fierbinți (Hot Plate)

S-au folosit 3 loturi de câte 10 șoareci masculi, albi, în greutate de 18 ± 2 g.

Lotului nr.1 i s-a administrat extractul bioactiv de turbă în doză de 20 mg/kg corp intraperitoneal (1/20 din DL₅₀).

Lotul nr. 2 s-a tratat cu morfină 8 mg/kg corp intraperitoneal ca substanță de referință, iar animalele din lotul martor au fost injectate cu vehiculul folosit la obținerea extractului bioactiv de turbă luat în volum echivalent cu doza administrată.

După o oră de la administrarea tratamentului, s-a plasat fiecare animal în cava termostatului Hoppler încălzită la 53 °C și s-a notat timpul până la apariția saltului produs de agentul termic.

Timpul maxim de menținere a animalelor în aceste condiții a fost de 45 de secunde. Dacă

animalul nu a efectuat saltul în acest de timp, s-a scos din cuvă și s-a notat ca timp de reacție timpul maxim de 45 de secunde.

Calcularea acțiunii analgezice (%) s-a făcut aplicând formula Marozzi-Malone.⁵

$$\text{Acțiunea analgezică \%} = \frac{TR_x - TR_0}{45 - TR_0} \cdot 100$$

în care: TR_x = timpul de reacție mediu pentru lotul tratat

TR₀ = timpul de reacție mediu pentru lotul martor

45 = timpul de reacție maxim posibil în care se așteaptă răspunsul.

S-a calculat timpul mediu de reacție și rezultatele au fost prelucrate statistic pentru stabilirea erorii standard și a valorii probabilității prin testul "t" Student.

Testul stimulului chimic

S-au utilizat 3 loturi de câte 10 șoareci masculi, albi, în greutate de 18 ± 2 g, ținuți la post 12 ore.

Ca stimul chimic dureros s-a folosit soluția 0,6 % de acid acetic. Primului lot de șoareci i s-a administrat intraperitoneal 20 mg/kg corp metamizol sodic ca substanță de referință, iar cel de-al treilea lot (martor) a fost tratat tot i.p. cu vehiculul folosit la obținerea extractului bioactiv de turbă în volum echivalent cu doza administrată.

Toate loturile de animale, după 50 de minute au primit i.p. soluție de acid acetic 0,6 % în volum de 0,1 ml/10 g corp. După o perioadă de latență de 3 minute s-a înregistrat numărul contorsiunilor efectuate de animale pe o perioadă de 15 minute.

¹Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie București

Primit la redacție: 02.07.1997

Adresa pentru corespondență: Maria T Dogaru, UMF Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

S-a considerat contorsiune întinderea corpului animalului, succedată de torsionarea trunchiului, retracția abdomenului, opistotonus și ridicarea trenului posterior.

A fost calculat numărul mediu de contorsiuni determinate de agentul algogen. Rezultatele au fost prelucrate statistic pentru stabilirea erorii standard și a valorii probabilității prin testul “t” Student.

Determinarea acțiunii analgezice (%) s-a făcut după formula (1) :

Acțiune analgezică (%) = $\frac{C_M - C_T}{C_M} \cdot 100$

în care :

C_M = nr. mediu de contorsiuni efectuate de animalele martor în 15 minute;

C_T = nr. mediu de contorsiuni efectuate de animalele tratate în 15 minute.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Testul plăcii fierbinți

Șoarecii din lotul martor au răspuns la stimulul caloric cu un timp de reacție mediu de 13,67 ± 1,54° C.

Animalele tratate cu extractul bioactiv de turbă au prezentat un timp de reacție mediu de 12,60 ± 1,35 secunde, care este de 2,42 de ori mai mare decât la martor, dar de 1,21 ori mai mic față de șoarecii tratați cu morfină care au avut un răspuns mediu de 30,28 ± 1,15 secunde (Tabelul I).

Tabelul I. Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă - Testul plăcii fierbinți (Hot plate)

	Nr. șoareci	Lot martor		Lot tratat cu morfină		Lot tratat cu extract biologic	
		TR _i	TR _t	TR _i	TR _t	TR _i	TR _t
Timp de reacție (sec.)	1	12,00	12,00	9,90	35,00	10,50	30,50
	2	9,80	10,80	10,50	39,00	9,80	32,80
	3	12,50	12,80	12,70	40,10	11,20	38,20
	4	15,20	16,50	15,00	35,50	14,30	31,00
	5	13,00	13,20	14,70	38,00	13,40	29,50
	6	16,50	16,00	16,50	42,00	15,60	35,20
	7	14,20	12,00	18,90	35,00	11,20	24,50
	8	18,40	19,10	14,20	45,00	16,80	33,00
	9	14,60	14,20	10,50	45,00	12,60	35,20
	10	10,50	12,60	11,30	38,20	18,50	28,60
MEDIA	-	13,67	14,02	13,42	39,28	13,39	32,43
± ES	-	± 1,54	± 0,935	± 1,54	± 1,15	± 0,91	± 1,35
Efect analgezic	-	1,117		81,74 ± 1,117	59,88 ± 1,117		
t	-	-	-	p < 0,01			

TR_i = timp de reacție inițial
TR_t = timp de reacție după tratament

Extractul bioactiv de turbă are o acțiune analgezică comparabilă cu cea a morfinei, dar mai redusă cu 21,86 % sau altfel spus are o acțiune analgezică de aproximativ 73,55 % din cea a morfinei (Figura 1).

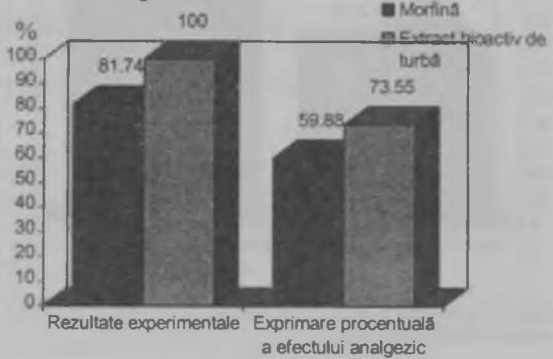


Figura 1. Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă, Testul plăcii fierbinți (Hot plate)

Testul stimulului chimic

Șoarecii din lotul martor au avut în medie 35,7 ± 2,5 contorsiuni după injectarea acidului acetic 0,6 %.

Animalele tratate cu extract bioactiv de turbă au prezentat 11,4 ± 1,16 contorsiuni, fiind protejate de tratamentul aplicat, sub influența căruia au fost reduse contorsiunile cu 68,06 %, comparativ cu metamizolul sodic care le reduce cu 71,98 % (Tabelul II).

Tabelul 2. Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă - Testul stimulului chimic

	Nr. șoareci	Lot martor	Lot tratat cu noramino-fenazonă	Lot tratat cu extract biologic
Număr de contorsiuni pe animal (timp de 15 min.)	1	39	8	11
	2	28	6	13
	3	40	12	18
	4	42	8	7
	5	48	10	14
	6	39	8	10
	7	40	6	11
	8	26	5	8
	9	24	4	7
	10	31	10	15
MEDIA	-	35,7±2,50	10,0±1,15	11,4±1,16
± ES	-			
Efect analgezic	-	-	71,98	68,06
t	-	-	p < 0,01	

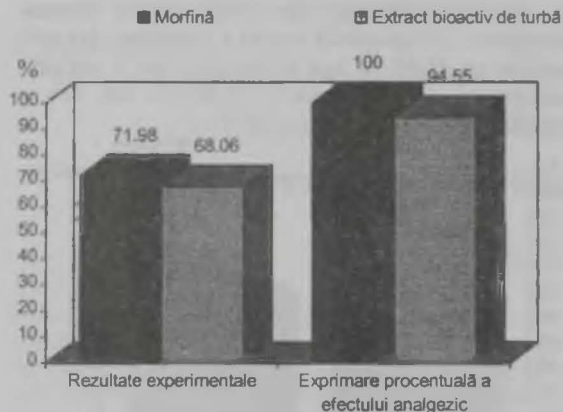


Figura 2. Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă
- Testul stimulului chimic

Extractul bioactiv de turbă prezintă un efect analgezic comparabil cu cel al metamizolului ca intensitate și durată de acțiune.

Acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă reprezintă 94,55 % din efectul analgezic al metamizolului sodic (Figura 2).

CONCLUZII

Prin aplicarea a două modele experimentale cu stimuli algogeni diferiți (caloric și chimic) s-a stabilit intensitatea efectului analgezic al extractului bioactiv de turbă care a fost de 60,23% (la testul plăcii fierbinți) și respectiv 68,06% (la testul stimulului chimic). Efectul analgezic al extractului bioactiv de turbă (administrat în doză de 20 mg/kg corp) a fost apropiat ca intensitate de cel al metamizolului sodic (administrat în doză de 100 mg / kg corp) și de cel al morfinei (în doză de 8 mg/kg corp).

E posibil ca acțiunea analgezică a extractului bioactiv de turbă să fie mixtă, atât periferică, probabil prin inhibarea sintezei de prostaglandine, cât și centrală.

BIBLIOGRAFIE

- 1 GAWEDA J, DUDA R - *Assesment of the value of humic acid ointments of patients with rheumatoid arthritis and degenerative disease of knee joints*. Rheumatologia, 1992; 30, 1:43-47
- 2 KUBAN G, WEBER KM, HORBACH L et al - *Klinische Prüfung der analgetischen Wirksamkeit von Rheumabädern bei Lumboischialgien*. Therapiewoche, 1985; 35, 17:2026-2040.
- 3 TISHLER M, BROSTOVSKI Y, YARON M - *Effect of peat preparation in tiberiason patients with ankylosing spondylitis*, Chem Rheum, 1995; 14, 1:21-25
- 4 WINGLER I, ELKAYAM O, YARON M, PARAN D - *The effect of peat preparation on the gonarthrosis: a prospective study*. Rheum Int, 1995; 15, 2:65-68
- 5 MAROZZI F, MALLONE N - *Journ of Pharmacol Sc*, 1967; 56, 11:1385, Idem 1968; 57, 6:989
- 6 DOBRESCU D - *Farmacoterapie practică*, Ed Medicală , București , 1989; 129

Determinarea acțiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă

Maria T Dogaru¹, Marcela Untaru², Camil Eugen Vari¹

Pornind de la indicațiile literaturii de specialitate care pune în evidență activitatea antivirală, profibrinolică, estrogenică și, nu în ultimul rând, antiinflamatoare a extractului apos de turbă, ne-am orientat cercetările spre studiul farmacologic al acestui extract obținut din turba de Ciocănești. Extractul cercetat s-a dovedit a avea un efect antiinflamator asemănător ca intensitate și durată cu fenilbutazona.

Cuvinte cheie: efect antiinflamator, extract bioactiv de turbă

Starting from literature which shows the antiviral activity, the profibrinolytic, the estrogenic and not at least, the antiinflammatory one, from the water extract of peat, we directed our researches to the pharmacological study of this extract obtained from the peat of Ciocănești. The studied extract proved to have an antiinflammatory effect as intense and with the same duration as fenilbutazone.

Key words: antiinflammatory effect, bioactive extract of peat

A acțiunea antiinflamatoare a extractului de turbă s-a cercetat prin folosirea modelului experimental al edemului labei de șobolan indus prin injectarea intraplanară de formol.^{1,2}

Ca substanță etalon s-a folosit fenilbutazona, medicament antiinflamator.^{3,4}

S-a urmărit evoluția inflamației prin tehnica măsurării pletismometrice.¹

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în lucru 3 loturi de câte 10 șobolani Wistar, masculi, în greutate de 115 ± 12 g, ținuti la post timp de 18 ore.

Tuturor animalelor li s-a determinat volumul labei posterioare drepte, cu ajutorul pletismometrului cu mercur, exprimându-se în ml volumul de lichid dezlucit.

Lotului nr.1 i s-a administrat intraperitoneal extractul bioactiv de turbă în doză de 20 mg/kg corp (1/20 din DL₅₀), lotului nr.2 i s-a dat i.p. fenilbutazonă, ca substanță de referință, în doză de 50 mg/kg corp, iar lotului nr.3 i s-a injectat, pe aceeași cale, un volum egal din vehiculul folosit la prepararea extractului bioactiv de turbă.

După o oră, tuturor animalelor li s-a injectat în zona plantară a labei drepte câte 0,05 ml soluție de formaldehidă 1%. Determinările

pletismometrice s-au efectuat la 1, 3, 5, 7 și 24 de ore de la administrarea agentului flogistic și s-a calculat creșterea volumului mediu al labei edemate cu ajutorul formulei lui Newbould (efectul antiinflamator procentual):⁵

$$\text{Acțiune antiinflamatoare (\%)} = 100 \left[1 - \frac{(a-x)}{(b-y)} \right]$$

a = media volumului final al labei șobolanilor tratați

b = media volumului final al labei șobolanilor martori (netratați)

x = media volumului inițial al labei șobolanilor tratați

y = media volumului inițial al labei șobolanilor martori (netratați)

Interpretarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin testul "t" Student, după calcularea erorii standard.⁶

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Șobolanilor din lotul martor li s-a evidențiat creșterea marcată a volumului labei începând cu prima oră de la injectarea soluției de formaldehidă, timp de 7 ore, iar după 24 de ore mai persista un edem inflamator reprezentând o creștere de 40,76% față de valoarea inițială (Tabelul I).

Tratamentul cu extract bioactiv de turbă a demonstrat o acțiune antiinflamatoare. Intensitatea cea mai mare a efectului, comparativ cu lotul martor, s-a manifestat după 3 ore de la

¹Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Universitatea de Medicină și Farmacie București

Primit la redacție: 02.07.1997

Adresa de corespondență: Maria T Dogaru, U.M.F. Târgu - Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38

Tabelul I. Testul edemului labei de șobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - lot martor

Nr. șobolani	Inițial	Volumul labei posterioare în mm ³				
		după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	30	42	51	52	51	43
2	28	41	53	56	57	48
3	30	41	51	55	54	44
4	33	43	54	54	52	43
5	35	43	52	54	51	45
6	30	40	55	56	55	46
7	38	46	58	59	52	44
8	28	40	52	58	56	43
9	30	41	53	56	52	42
10	32	42	50	55	51	44
Media	31,4±	41,9±	52,9±	55,5±	53,1±	44,2±
± ES	1,04	0,71	0,75	0,64	1,68	0,75
Creșterea inflamației (%)		33,43	68,47	76,75	69,11	40,76
t			p<0,01			

Tabelul II. Testul edemului labei de șobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - Lot extract bioactiv de turbă

Nr. șobolani	Inițial	Volumul labei posterioare în mm ³				
		după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	36	42	40	40	43	41
2	28	36	32	46	42	38
3	32	41	39	47	43	40
4	29	39	35	46	42	39
5	32	46	44	50	50	46
6	36	44	41	46	49	46
7	30	40	36	49	42	41
8	30	42	39	44	46	44
9	38	45	43	48	50	46
10	34	42	38	45	46	42
Media	32,5 ±	41,7 ±	38,7 ±	46,1 ±	45,5 ±	42,3 ±
± ES	1,07	1,73	1,16	2,74	2,32	1,8
Creșterea inflamației (%)		28,30	19,08	41,85	40,00	30,15
t				p<0,01		

administrare, dar și în următoarele 5 și respectiv 7 ore (Tabelul II).

Fenilbutazona, substanță antiinflamatoare de referință, produce efecte semnificative la 3, la 5 și respectiv la 7 ore de la administrare (Tabelul III).

Prin exprimarea procentuală a efectului antiinflamator s-a pus în evidență modul în care cele două substanțe, testate în paralel, au influențat evoluția edemului labei de șobolan produsă de formol.

Reprezentarea grafică a evidențiat un efect maxim al acțiunii antiinflamatoare la 3 ore, care

Tabelul III. Testul edemului labei de șobolan indus prin injectare intraplantară de formol 1 % - Lot fenilbutazonă (martorul de activitate)

Nr. șobolani	Inițial	Volumul labei posterioare în mm ³				
		după 1 oră	după 3 ore	după 5 ore	după 7 ore	după 24 ore
1	32	39	40	46	49	42
2	38	35	32	40	44	38
3	36	44	40	46	38	44
4	29	38	40	47	45	42
5	36	42	39	46	49	45
6	32	46	43	50	50	50
7	28	39	41	49	48	48
8	35	42	40	48	52	44
9	33	40	36	44	46	40
10	34	41	38	45	46	39
Media	32,3 ±	40,6 ±	38,9 ±	46,1 ±	46,7 ±	43,2 ±
± ES	0,98	1,90	1,14	2,74	2,76	1,9
Creșterea inflamației (%)		25,70	20,43	47,72	44,58	33,75
t				p<0,01		

Tabelul IV. Acțiunea antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă

Timpul testării	Acțiune antiinflamatoare (%)	
	Extract bioactiv de turbă (20 mg/kg corp)	Fenilbutazonă (50 mg / kg corp)
1 oră	12,38	20,95
3 ore	71,16	69,30
5 ore	43,57	42,74
7 ore	40,10	33,64
24 ore	23,44	14,84

diminuă la 5 ore și respectiv la 7 ore de la administrare în ambele cazuri, dar persistă încă la 24 de ore (Figura 1).

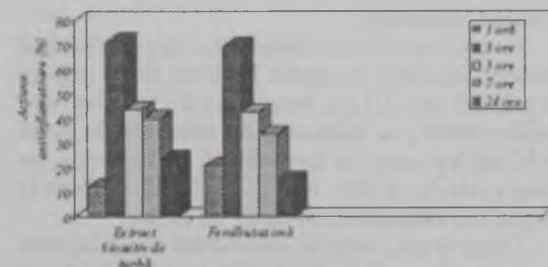


Figura 1. Reprezentarea grafică a acțiunii antiinflamatoare a extractului bioactiv de turbă (20 mg/kg corp) comparativ cu fenilbutazona (50 mg/kg corp).

Prin corelarea acestui efect antiinflamator cu rezultatele obținute la determinarea acțiunii analgezice și a efectului antipiretic,⁹ se poate presupune că extractul bioactiv de turbă are o

acțiune în care intervin mecanisme complexe, la nivel central și periferic.

Este posibil ca extractul bioactiv de turbă, prin unii compuși și îndeosebi prin acizii humici, să inhibe ciclooxigenaza sau prostaglandin sintetaza, determinând scăderea biosintezei de prostaglandine, mecanism care este descris pentru multe substanțe antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu fenilbutazonă, indometacin, acid acetilsalicilic, etc.).

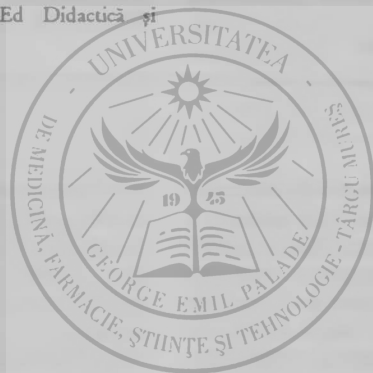
CONCLUZII

Extractul bioactiv de turbă are un efect antiinflamator comparabil cu cel al fenilbutazonei în primele 3-7 ore de la administrare, comparativ cu martorii netratați, în testarea inflamației lapei de șobolan produsă de formol.

BIBLIOGRAFIE

- 1 DOBRESU D - *Farmacodinamie*, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1977:16

- 2 DOBRESU D - *Farmacoterapie practică*, Ed Medicală, București, 1989
- 3 DOBRESU D și colab. - *Farmacodinamie - lucrări practice*, Litografia U.M.F., București, 1977
- 4 GAWED A, DUDA R - *Assessment of value of humic acids ointment in palliative treatments of patients with rheumatoid arthritis and degenerative diseases of Knee joints*. Rheumatologia, 1992; 30, 1:43
- 5 NEWBOULD BB - *Brit J Pharmacol*, 1963; 21:127
- 6 SIMIONOVICI M, CÂRSTEA A, VLĂDESCU R - *Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor*, Ed Medicală, București, 329-381
- 7 STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed Medicală, București, 1995
- 8 THISLER M, BROSTOVKI Y, YARON M - *Effect of Peat Preparation in Tiberias on patients with ankylosing spondylitis*. Chim Rheum, 1995, 14, 1:21-25
- 9 ***** - *Farmacopeea Română*, Ediția a X-a, Ed Medicală, București, 1993
- 10 MARIA DOGARU, MARCELA UNTARU - *Determinarea acțiunii analgezice a extractului bioactiv de turbă*, Revista de Medicină și Farmacie, 1998; 44:161-163



Implicațiile imunologice ale leziunilor periapicale cronice

Kovács Dezideriu, Bocskay Ștefan

Lucrarea prezintă datele cele mai noi din literatura de specialitate cu privire la aspectele imunologice ale patogenezei leziunilor periapicale cronice. Boala apare ca un răspuns la invazia bacteriană și a toxinelor acestora în spațiul periapical din direcția canalului radicular al dinților și la leziunile mecanice și chimice din timpul tratamentelor endodontice. Prezența în leziunile periapicale cronice a limfocitelor, plasmocitelor, a macrofagelor, a leucocitelor polimorfonucleare, a celulelor gigante și a mastocitelor, sugerează natura inflamatorie și imunologică a acestei boli, cele două mecanisme fiind indivizibile.

Cuvinte cheie: periapical, patogenie

The paper is a presentation of the latest discoveries in the domain of the pathogenesis of the chronic periapical lesions. The disease appears as an answer to the invasion of bacteria and their toxins from the direction of the apex of the dental root to the mechanical and chemo-toxic lesions during the time of endodontic treatment. The presence in the chronic periapical lesions of lymphocytes, plasma cells, macrophages, polymorphonuclear leukocytes, giant cells and mast cells suggest the inflammatory and immunological nature of the disease, the two mechanisms being separated only for didactic purpose.

Key words: periapical, pathogenesis

Apariția leziunilor periapicale cronice se poate considera ca un răspuns normal de apărare a organismului față de invazia unor factori noxiivi din direcția apexului dintelui respectiv. Leziunea periapicală cronică (LPC), cunoscută de mai multe decenii și asimilată în cele mai multe cazuri cu granulomul periapical, are o patogenie complexă.

Cercetări moderne datează din 1971 când Naidorf²¹ și-a început cercetările cu privire la rolul reacțiilor imunologice în formarea LPC.

În esență, unitatea periapicală normală constă din cimentul apexului rădăcinii, din ligamentele periodontale și osul alveolar. Cu excepția cimentului radicular, celelalte două componente sunt bogat vascularizate și ca atare cu un potențial crescut de apărare.

Ca o consecință a necrozei pulpare, de cauză variată, canalul radicular al dintelui înmagazinează microorganisme și toxinele acestora și țesutul pulpar denaturat.^{28,22,41} În funcție de natura și cantitatea acestor antigene ca și de durata expunerii țesuturilor periapicale, pot să apară o serie de modificări tisulare la acest nivel. Cercetări au fost întreprinse în scopul evidențierii unor agenți virali care ar putea avea rol în patogenia

LPC.⁶ Dintre factorii etiologici sunt prezenți și cei iatrogeni: instrumentarea incorectă a canalelor radiculare, medicamente și materiale folosite în tratamentul endodontic. Este vorba de leziunile mecanice și chimico-toxice asupra parodontiului apical.³⁹

Cercetările au demonstrat că există un mecanism comun de formare a parodontitei apicale cronice și a parodontitei marginale cronice.⁵

În cazul unei cantități excesive de antigene sau când expunerea este de mai lungă durată, reacțiile inflamatorii nespecifice și reacțiile imunologice pot duce la distrucții ale țesuturilor periapicale.⁴²

Prezența în LPC a limfocitelor, plasmocitelor, a celulelor macrofage,¹⁴ a leucocitelor polimorfonucleare, a celulelor gigante și a mastocitelor pledează pentru natura inflamatorie¹⁸ și imunologică a afecțiunii,¹⁶ cele două mecanisme neputând fi despărțite decât în scop didactic.

Mediatorii nespecfici ai inflamației care pot juca un rol în patogenia acestor leziuni sunt: aminele vasoactive, kininele, componentele complementului și metaboliții acidului arachidonic.^{29,25,34} Prezența diferitelor clase de imunoglobuline și de celule competente din punct de vedere imunologic sugerează faptul că reacții imunologice specifice participă de asemenea la inițierea și perpetuarea acestor procese patologice.¹¹

În lucrarea de față vom încerca să prezentăm modul în care reacția inflamatorie nespecifică

împreună cu reacțiile imunologice sunt în stare să producă apariția leziunilor periapicale cronice.

Mathiesen,¹⁹ Perrini și Fonzi²⁴ au găsit numeroase mastocite în leziunile periapicale umane. Leziunile mecanice și chimice din timpul tratamentului endodontic pot cauza degranularea mastocitelor din țesutul periapical. Mastocitele, descărcând aminele vasoactive în țesutul periapical, la rândul lor pot iniția un răspuns inflamator sau pot agrava un proces inflamator existent.

Traumatismele asupra țesuturilor periapicale cu ruptura vaselor sanguine pot activa căile intrinsece și extrinsece ale sistemului de coagulare. Contactul factorului Hageman cu membrana pe bază de collagen, cu kaliceina, cu plasmă sau cu endotoxine aflate în țesutul periapical poate activa sistemul kininei, ciclul de coagulare și sistemul fibrinolitic.

Fibrinopeptidele degajate din moleculele de fibrinogen, produsele de degradare ale fibrinei prin proteoliza fibrinei de către plasmină și kininele pot contribui la procesul inflamator și cauzează semne ca tumefacția și durerea în leziunile periapicale.

Mai mulți cercetători au găsit componenta C3 a complementului în leziunile periapicale cronice umane. Activatorii sistemului complement sunt reprezentați de IgM și IgG, bacteriile și produsele secundare ale acestora, enzimele lizozomale din leucocitele PMN și de factorii de coagulare. Majoritatea acestor activatori s-au găsit în țesutul pulpar bolnav sau în leziunile periapicale. Activarea sistemului la nivelul țesutului periapical poate contribui la rezorbția osoasă atât prin distrucția directă a osului cât și prin inhibarea osteogenezei.

Sistemul complement activat poate stimula metabolismul fosfolipidului și cauzează eliberarea lipidelor din membrana celulară. În consecință, sistemul complementului activat poate produce o sursă pentru precursorul prostaglandinei, respectiv acidul arachidonic.

Prostaglandinele au rol în modificările patologice asociate cu îmbolnăviri ale pulpei și parodonțiului apical.^{17,44}

Cercetări făcute de Torabinejad³⁷ au arătat prezența unei cantități semnificative de PGE₂ în țesutul periapical uman.

Prezența componentelor complementului și o concentrație înaltă a PGE₂ în leziunile periapicale indică faptul că activarea sistemului complement stimulează rezorbția osoasă prin creșterea formării de PGE₂ și inhibarea formării collagenului printr-un mecanism independent de PGE₂.

În plus față de producerea mediatorilor inflamației nespecifice, organismul gazdă are o mulțime de mecanisme de apărare care sunt dobândite prin interacțiunea specifică cu antigenele.

Această imunitate dobândită este rezultatul „învățării” de către celulele limfoide care au receptori specializați pentru depistarea materialelor străine. Sistemul imunitar constă din celule care controlează și produc un număr de molecule care pot dirija la rândul lor activitatea altor celule.

Celulele care joacă un rol important în reacțiile imunologice sunt limfocitele.¹⁵ Ele sunt împărțite în două clase importante: celulele B care poartă pe membranele lor celulare imunoglobulinele și constituie sursa tuturor imunoglobulinelor solubile și celulele T care necesită timusul pentru maturizare. Ele au pe suprafața lor un receptor pentru antigen.

Celulele T sunt principalele celule reglatoare pentru imunitatea dobândită. Ele sunt de asemenea responsabile pentru o parte din mecanismele citotoxice și produc polipeptide reglatoare numite limfokine.⁴³

Reacțiile imunologice au fost clasificate în moduri diferite, dar cea mai folosită este clasificarea dată de Gell și Coombs.⁸ După acești autori există patru grupe importante de reacții imunologice:

- tipul I - reacții anafilactice;
- tipul II - reacții citotoxice;
- tipul III - reacții ale complexelor antigen-anticorp;
- tipul IV - reacții de hipersensibilitate întârziată;

Schimbările patologice în pulpa dentară pot cauza acumularea a câtorva specii de bacterii,²³ a toxinelor acestora și a produșilor secundari în interiorul sistemului canalicular al rădăcinii.¹¹

Multe studii au arătat că sistemul canalicular al rădăcinii poate figura ca o cale de sensibilizare a organismului.³⁵ Invazia macro și micromoleculelor străine (antigene și haptene) din sistemul canalicular atrage macrofagele fagocitare în zona periapicală. Aceste macrofage îndepărtează antigenele din zona periapicală și le prezintă limfocitelor B și T specifice situate în ganglionii limfatici regionali. Multe antigene, în majoritate proteine, interacționează cu limfocitele și stimulează răspunsul lor funcțional variat.

Antigenele stimulează limfocitele B fie în mod direct, fie prin intermediul limfocitelor T, rezultând producerea variatelor clase de anticorpi.³¹

După sensibilizarea inițială, unul sau mai multe din răspunsurile imune pot să apară în țesuturile periapicale umane, în funcție de natura anticorpilor.

Diferiți factori interesați în producerea reacției anafilactice sunt: anticorpii reageni (în principal IgE), alergene și celule ca bazofilele și mastocitele.⁴ Numeroși cercetători au găsit în leziunile periapicale umane celule plasmatică conținând IgE. Ca surse posibile de antigene sunt

câteva specii de bacterii din canalul radicular al dinților bolnavi, produse bacteriene și toxine, țesuturi pulpare denaturate.¹²

Numeroase mastocite au fost identificate în țesutul periapical uman.^{1,30} Prezența în țesutul periapical a tuturor elementelor necesare pentru reacția imunologică de tipul I indică faptul că aceasta poate să apară în această regiune. În plus, prezența acestor factori sugerează faptul că acutizările din timpul tratamentelor endodontice sunt reacții mediate de IgE. S-au găsit nivele ridicate de IgE în serul pacienților cu abcese periapicale acute.

Tipul II de reacție apare când anticorpii IgG și IgM se combină cu determinantul alergenice de pe membrana celulară. În aceste reacții liza celulară este legată de complement sau de anticorp.^{2,3}

Numeroase clase de imunoglobuline au fost găsite în leziunile periapicale umane.^{13,20} În liza celulară dependentă de complement, interacțiunea dintre bacteria vie din canalul radicular și anticorpii prezenți în țesutul periapical poate rezulta în fixarea complementului, atragerea leucocitelor PMN, eliberarea de enzime lizozomale și lezarea țesutului periapical.

În reacții citotoxice dependente de anticorpi și mediate de celule, bacteria vie din canalul radicular poate adera la celula efectoră prin intermediul porțiunii FC a moleculei de IgG. Prezența moleculelor IgG, a celulelor ucigăse, a leucocitelor PMN și a macrofagelor, la fel ca și a fragmentelor de complement în țesutul periapical uman indică faptul că tipul II de reacție poate să apară în această regiune.³⁸

În țesuturile periapicale complexe imune se formează atunci când antigene extrinsece ca de exemplu bacteriile, produșii lor de metabolism sau toxinele lor interacționează cu clasele de anticorpi IgG sau IgM. Aceste complexe se leagă de trombocite rezultând eliberarea aminelor vasoactive, creșterea permeabilității vasculare și chemotaxia leucocitelor PMN.

Fixarea complexelor imune de leucocite PMN poate duce la eliberarea enzimelor lizozomale și sechele patologice ale depunerii complexelor imune în țesuturile periapicale.³²

Rolul complexelor imune în schimbările patologice asociate la leziunile periapicale au fost arătate în experiențe pe animale și prin determinări imunologice din țesutul periapical.¹⁰ Torabinejad a depozitat în canalul radicular al pisicii complexe imune preformate și a demonstrat dezvoltarea rapidă a leziunilor periapicale caracterizate prin pierderi osoase și de colagen și acumularea a numeroase leucocite PMN.

Rezultatele acestui experiment au fost confirmate de studii făcute de Glover.⁹ După imunizarea pisicilor prin injecții subcutanate de

antigen și determinarea prezenței anticorpilor din circulație față de antigen, au fost demonstrate doze mici din acesta prin canalul radicular. Examenul histologic și radiologic au arătat dezvoltarea leziunilor periapicale asociate cu reacții tisulare caracteristice reacției imunologice de tip Arthus.

Torabinejad, folosind o tehnică de imunofluorescență anticomplement, a obținut semne privind prezența complexelor imune la 23 din cele 25 biopsii periapicale. Cele două mostre negative au fost diagnosticate histologic ca țesut cicatricial periapical. În două investigații separate autorul a determinat cantitativ concentrația serică a complexelor imune circulante, variatele clase de imunoglobuline și componenta C₃ a complementului la pacienții cu leziuni periapicale cronice.^{33,36}

Rezultatele au indicat faptul că complexe imune formate în LPC sunt sau minime sau sunt limitate în interiorul leziunilor și nu intră în circulația generală. În contrast cu acesta, când s-a determinat concentrația complexelor imune în sângele circulant la pacienții cu abcese acute s-a obținut o diferență semnificativă față de lotul martor.

În concluzie, cu toate că formarea complexelor imune este un mecanism protector pentru neutralizarea și eliminarea antigenelor, acest fenomen poate iniția sau perpetua dezvoltarea leziunilor periapicale.⁴⁰

Reacțiile de tipul IV sau reacțiile imune mediate celulare sunt mediate fie prin citotoxicitatea directă sau prin eliberarea de limfokine, fie prin ambele mecanisme. Celulele citotoxice includ celulele T și celulele ucigăse (killer cells).¹⁴

Stern²⁸ a stabilit proporția variatelor tipuri de celule inflamatorii în LPC. Studiul lor a arătat că macrofagele și limfocitele constituie 80% din aceste celule.

Pollick susține că poate diferenția limfocitele B și T. Pe baza acestor studii Farber⁷ a efectuat un studiu electronmicroscopic al compoziției celulare a leziunilor periapicale și a pus în evidență numeroase celule T și macrofage.

Torabinejad a folosit o tehnică de imunoperoxidază indirectă pentru a demonstra prezența și concentrația relativă a celulelor B și T și subpopulațiile lor în aceste leziuni.³⁵ A arătat prezența a numeroase celule B, celule T supresoare și T helper și faptul că celulele T sunt mai numeroase decât cele B. De asemenea, a găsit numeroase macrofage în LPC.

Aceste date experimentale cât și altele²⁷ au arătat prezența macrofagelor și a celulelor T, localizarea unei cantități semnificative pe PGE₂ și OAF în leziunile periapicale umane, ceea ce indică faptul că reacțiile imunologice mediate de celule joacă un rol semnificativ în modificările patologice din țesutul periapical.²⁶ Se poate trage

concluzia că producția prostaglandinelor este elementul cheie pentru distrucția osoasă în periodonțiul uman.

Pe baza literaturii de specialitate se poate afirma că patogenia leziunilor periapicale cronice este deosebit de complexă. Există o interrelație strânsă între reacțiile inflamatorii nespecifice și complicatele reacții imunologice, rezultatul final fiind distrucția limitată a țesuturilor periapicale normale și formarea bolii denumită parodontită apicală cronică.

BIBLIOGRAFIE

- AKAMINE A, ANAN H, HAMACHI T, MAEDA K - *A histochemical study of the behavior of macrophages during experimental apical periodontitis in rats*. J Endod, 1994; 20:47-48
- BAUMGARTNER JC, FALKNER WA JR - *Biosynthesis of IgG in periapical lesion explant cultures*. J Endod, 1991; 17:143-146
- BAUMGARTNER JC, FALKNER WA JR - *Detection of immunoglobulins from explant cultures of periapical lesions*. J Endod, 1991; 17:105-110
- BAUMGARTNER JC, FALKNER WA JR - *Reactivity of IgG from explant cultures of periapical lesions with implicated microorganisms*. J Endod, 1991; 17:207-212
- BOCSKAY ŠT, MONICA MONEA, MONEA AL - *Comparative histomorphological aspects of cellular population from apical and marginal granulomatous tissues*. Second Endodontic World Congress, Paris 25-27 Jun 1992
- CYNTHIA A RIDER, RUPKALVIS R, MILLER AS, SY CHEN - *Search for evidence of three viral agents in radicular cysts with immunohistochemistry*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1995; 80:87-91
- FARBER PA - *Scanning electron microscopy of cells from periapical lesions*. J Endodont, 1975; 1:291-293
- GELL PGH, COOMBS RRA - *Classification of allergic reaction responsible for clinical hypersensitivity and disease in Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975:761
- GLOWER WB, LANGEHALD H - *Antibody formation in primates following introduction of antigens into the root canal*. J Dent Res, 1996
- HARMATI S, MÁRTON ILDIKÓ - *Immunoglobulinszintek vizsgálata krónikus periapikális elváltozásokban*. Fogorvosi szemle, 1985-6:18-22
- HORIBA N, MAEKAWA Y, MATSUMOTO T, NAKAMURA H - *A study of the distribution of endotoxin in the dentinal wall of infected root canals*. J Endod, 1990; 7:331-334
- HORTON JE, OPPENHEIM JJ, MERGENHAGEN SE - *Elaboration of lymphotoxin by cultured human peripheral blood leukocytes stimulated with dental plaque deposits*. Clin Exp Immunol, 1973; 13:383-393
- JONES OJ, LALLY ET - *Biosynthesis of immunoglobulin isotypes in human periapical lesion*. J Endodon, 1980; 6:672-677
- KETTERING JD, TORABINEJAD M - *Presence of natural killer cells in human chronic periapical lesions*. Int Endod J, 1993; 26:344-347
- LUKIC A, ARSENEVIC N, VUJANIC G, RAMIC Z - *Quantitative analysis of the immunocompetent cells in periapical granuloma: correlation with the histological characteristics of the lesions*. J Endod, 1990; 16:119-122
- MATSUO T, EBISU S, SHIMABUKURO Y, OHTAKE T, OKADA H - *Quantitative analysis of immunocompetent cells in human periapical lesions: correlations with clinical findings of the involved teeth*. J Endod, 1992; 18:497-500
- McNICHOLSON S, TORABINEJAD M, BLANKENSHIP J, BAKLAND L - *The concentration of prostaglandin E2 in human periapical lesions*. J Endod, 1991; 17:97-100
- MARTON IJ, KISS C - *Characterization of inflammatory cell infiltrate in dental periapical lesions*. Int Endod J, 1993; 26:131-136
- MATHIENSEN A - *Preservations and demonstration of mast cells in apical granulomas and radicular cysts*. Scand J, Dent Res 1973; 81:21
- MORSE DR - *Immunologic aspects of pulpal periapical disease*. Oral Surg Oral Med Oral Path, 1977; 43: 436-451
- NAIDORF IJ - *Inflammation and infection of the pulp and periapical tissues*. In Siskin M ed The biology of the human pulp. St Louis: CV Mosb Co, 1973:391-402
- NAOKI H, YOSHINORI M, MASATO I, TORU M - *Correlations between endotoxin and clinical symptoms or radiolucent areas in infected root canals*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1991; 71:492-495
- NAR PN, SJOGREN U, KREY G, KAHNBERG KE, SUNDQVIST G - *Intraradicular bacteria and fungi in root - filled, asymptomatic human teeth with therapy - resistant periapical lesions: a long-term light and electron microscopic follow-up study*. J Endod, 1990; 16:580-588
- PERDINI N, FONZI L - *Mast cells in human periapical lesions: ultrasonic aspects and their possible physiopathological implications*. J Immunol, 1985; 11:197-202
- RAHMAT AB, ZAMIR H, CRISTINE HAYASHI - *Detection of interleukin - β in human periapical lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992; 73:334-336
- PIATELLI A, ARTESE L, ROSSI S, et al - *Immune cells in periapical granuloma: morphological and immunohistochemical characterization*. J Endod, 1991; 17(1):26-29
- RAHMAT AB, DESOUGA YG - *Human T lymphocytes subpopulations in periapical lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Path, 1988; 65:763-766
- SELTZER S, FARBER AP - *Microbiologic factors in endodontology*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:634-645
- STASHENKO P, WANG CY, NOBUYUKI TI - *Pathogenesis of induced rat periapical lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:494-502
- STERN MH, DREIZE S, MACKLER BF, LEVY BM - *Antibody-producing cells in human periapical granulomas and cysts*. J Endod, 1981; 7:447-452
- TORABINEJAD M - *Mediators of acute and chronic periapical lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994; 78:511-521
- TORABINEJAD M, COTTI EM, JUNG T - *Concentrations of leukotriene B4 in symptomatic and asymptomatic periapical lesions*. J Endod, 1992; 18:205-208
- TORABINEJAD M, EBY CW, NAIDORF IJ - *Inflammatory and immunological aspects of the pathogenesis of human periapical lesions*. J Endod, 11, 1985
- TORABINEJAD M, BAKLAND LK - *Immunopathogenesis of chronic periapical lesions*. Oral Surg, 1978; 46:685-689
- TORABINEJAD M, KIRER RD - *Experimentally induced alterations in periapical tissues of the cat*. J Dent Res, 1980; 59, 87-96

- 36 TORABINEJAD M, THEOFILOPOULOS AN, KETTERING JD, BAKLAND LK - *Quantitation of circulating immune complexes, immunoglobulins G and M, and C³ complement in patients with large periapical lesions.* Oral Surg, 1983; 55:186-190
- 37 TORABINEJAD M, KETTERING JD - *Identification and relative concentration of B and T lymphocytes in human chronic periapical lesions.* J Endodon, 1985; 11:122-125
- 38 TORRES JO, TORABINEJAD M, MATIZ RA, MANTILLA EG - *Presence of secretory IgA in human periapical lesions.* J Endod, 1994; 20:87-89
- 39 TRONSTAD L - *Clinical endodontics.* Thieme Medical publishers Inc. New York, 1991:40-42
- 40 TROWBRIDGE HO - *Immunological aspects of chronic inflammation and repair,* J Endod, 1990; 2:54-61
- 41 YAMASAKI M, NAKANE A, KUMAZAWA M, et al - *Endotoxin and gram negative bacteria in the rat periapical lesions.* J Endod, 1992; 18:501-504
- 42 YAMASAKI M, KUMAZAWA M, KOSHAKA T - *Pulpal and periapical tissue reactions after experimental pulpal exposure in rats.* J Endod, 1994; 20:13-17
- 43 WALLSTROM J, TORABINEJAD M, KETTERING J, McMILLAN P - *Role of T cells in the pathogenesis of periapical lesions.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1993; 76:213-218
- 44 WANG CY, STASHENKO P - *Characterization of bone - resorbing activity in human periapical lesions.* J Endod, 1993; 19:107-111

Simpozionul interjudețean privind monitorizarea și evaluarea măsurilor de control al tuberculozei

Târgu - Mureș, 21-22 mai, 1998

Gabriela Jimboreanu, Corina Mărginean

În perioada 21-22 mai 1998 s-a desfășurat la Târgu - Mureș simpozionul cu tema "Monitorizarea și evaluarea măsurilor de control al tuberculozei" organizat de Societatea Română de Pneumofiziologie, filiala Târgu - Mureș.

Simpozionul s-a bucurat de o largă participare fiind prezenți atât medici pneumofiziologi din 10 județe ale țării (Mureș, București, Cluj, Brașov, Timiș, Galați, Constanța, Alba, Hunedoara, Harghita) cât și medici epidemiologi, microbiologi, internști. De menționat prezența televiziunii și presei locale, atrase de subiectele de stringentă actualitate anunțate.

Comunicările prezentate și discuțiile, deosebit de animate, au abordat aspecte privind evoluția endemiei de tuberculoză în România și în Județul Mureș în ultimii ani, obiectivele Programului de Control al Tuberculozei 1997-2000 bazat pe strategia OMS, modalitățile de realizare ale obiectivelor programului. S-a subliniat nivelul ridicat al endemiei din România, cu o incidență a numărului de îmbolnăviri de 107‰ de locuitori în 1996 cu creștere îngrijorătoare în ultimii ani (față 70‰ în 1990), ceea ce plasează România pe primul loc în Europa și în primele 21 de țări din lume în ceea ce privește incidența tuberculozei. Nivelul incidenței tuberculozei din Județul Mureș, deși constant situat sub nivelul valorilor medii pe țară (90‰ în 1996), a cunoscut aceeași creștere după 1990.

Dintre cauzele insucceselor înregistrate s-au remarcat noncomplanța la tratament a bolnavilor,

chimiorezistența germenilor la bolnavii aflați în retratament, lipsa administrării sub strictă supraveghere a tratamentului, deficiențe în integrarea activităților antituberculoase în rețeaua primară de medicină generală, deficitul aprovizionării cu medicamente, personal de specialitate și număr de paturi insuficiente, lipsa unui sanatoriu în Județul Mureș.

Programul Național de Control al Tuberculozei 1997-2000 va avea ca strategie de bază programul DOTS (Directly Observed Treatment short-course) adoptat de OMS, care este centrat pe integrarea efectivă, supervizată de specialiști, a depistării precoce, administrării sub directă observare a tratamentului și monitorizării evoluției bolnavilor în activitatea curentă de asistență primară. Aplicarea strictă a programului va permite scăderea numărului de surse bacilifere contagioase și a endemiei.

Au fost prezentate lucrări de interes privind analiza rezultatelor chimioterapiei, evoluția bacteriologică și radiologică a tuberculozei cu germeni chimiorezistenți sub tratamentul cu droguri de rezervă, îmbolnăvirile determinate de micobacteriile atipice.

Discuțiile au abordat și modalitățile de tratament la bolnavii polichimiorezistenți în unități centralizate pe țară, înalt dotate tehnic și cu specialiști, precum și necesitatea acordării din partea tuturor cadrelor medicale și a forurilor administrative a unei atenții sporite tuberculozei, problemă prioritară de sănătate publică.

Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale prin abord bifocal

Cristi Catarig, Dorin Nicolescu, Bakos Ioan

Stricturile uretrale indiferent de etiologie sunt astăzi rezolvate în mod primordial prin uretrotomie internă. În această lucrare ne propunem evaluarea unor variante tehnice endoscopice de excepție folosite în tratamentul stricturilor uretrale dificile, stricturi care nu au putut fi rezolvate prin uretrotomie internă clasică. Variantele endoscopice prin „abord bifocal” (uretral și vezical) sunt: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique sau incizia țesutului scleros prin transiluminare. La toți acești bolnavi în prealabil s-a efectuat cistostomie de derivație. Studiul retrospectiv se bazează pe experiența și cazuistica Clinicii Urologice Târgu - Mureș din perioada 1983-1996. În această perioadă s-au practicat 68 uretrotomii interne prin abord bifocal la un număr de 52 bolnavi cu vârste între 23 și 76 ani. În majoritatea cazurilor a fost vorba de stricturi posttraumatice sau posturetroplastie. Rezultatele au fost interpretate prin prisma parametrilor urmăriți: - criterii subiective: IPSS L; - criterii obiective: ex de urină, urocultură, flux urinar mediu, reziduu vezical, radiologic (stric justificat). S-au obținut rezultate favorabile în 38 cazuri (73%) și nefavorabile în 14 cazuri (27%). În concluzie: - abordul bifocal în stricturile uretrale este o metodă de excepție care se aplică cazurilor la care uretrotomia internă nu este eficientă; - se aplică numai la bolnavii care au o cistostomie preoperatorie; - bolnavii supuși acestui procedeu au fost în general persoane tarate, vârstnici; - acest procedeu nu exclude o ulterioară operație deschisă.

Cuvinte cheie: uretră, strictură, abord bifocal

Urethral strictures (US) regardless of etiology are today resolved by internal urethrotomy (UI). In this paper we evaluated some exceptional variants of endoscopic techniques used in the treatment of difficult urethral strictures, that can not be done by classical internal urethrotomy (UI). The endoscopic variants through "bifocal approach" (urethral and vesical) are: antegrade introduction of the guiding sonde, injection of blue metilen in the suprapubic zone, drilling of infranșisabile zone on Benique or incision of scar tissue by transillumination. To all these patients, first of all derivation cystostomy was done. The after study is based on experience and casuistic of the Clinic of Urology Târgu - Mureș in 1983-1996. In this period 68 IU were done to 52 patients aged 23 to 76 by bifocal approach. The results were interpreted according to the parameters: - subjective criteria: IPSS L; - objective criteria: urine examination, uroculture, urinary medical flux, vesical residue, radiological. Favorable results were got in 38 cases (78%) and unfavorable in 14 (27%). The conclusions are: the bifocal approach in US is an exceptional method which applies to the cases to which IU is not efficient. It is applied only to those patients which have a cystostomy. The patients generally were old and sick people. This procedure doesn't exclude an open surgery made afterwards.

Key words: urethra, strictures, bifocal approach

Stricturile uretrale (SU), indiferent de etiologie, sunt astăzi rezolvate în mod primordial prin uretrotomie internă (UI).¹⁰

SU, mai ales cele iatrogene și posttraumatice, prin complicațiile lor imediate și sechelele tardive pot ridica probleme diagnostice și terapeutice deosebite.^{16,17,19}

În această lucrare ne propunem evaluarea unor variante tehnice endoscopice de excepție folosite în tratamentul SU dificile, stricturi care nu au putut fi rezolvate prin UI clasică.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul retrospectiv efectuat prezintă variantele endoscopice prin „abord bifocal” (uretral și vezical) folosite în tratamentul SU dificile. Aceste variante tehnice sunt: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique și incizia țesutului scleros prin transiluminare. Menționăm că tuturor acestor bolnavi în prealabil li s-a efectuat cistostomie de derivație.^{19,22}

Studiul se bazează pe experiența și cazuistica Clinicii Urologice din Târgu - Mureș în perioada 1983-1996.

În această perioadă s-au practicat 68 UI prin abord bifocal la un număr de 52 bolnavi.

Intervalul de vârstă al bolnavilor a fost cuprins între 23 și 76 ani.

Majoritatea bolnavilor au fost supuși anterior la mai multe UI sau a fost vorba de SU posturoretroplastie (Tabelul I).

Tabelul I

Nr. bolnavi	Nr. UI	%
13	1	25,00
16	2	30,77
14	3 și peste	26,92
8	1 uretrotomie	15,39
1	2 uretrotomii	1,92
Total: 52		100,00

La cei 52 bolnavi s-au efectuat 68 ședințe de UI prin abord bifocal. Acest lucru derivă din faptul că în 14 cazuri (26,92%) prima ședință de uretrotomie a fost ineficientă, fiind urmată de altele cu rezultat final favorabil în 10 cazuri sau soldate cu eșec în 4 cazuri.

Luând în discuție etiologia SU supuse rezolvării prin abord bifocal, menționăm că ponderea o dețin SU posttraumatice: 25 (48,08%) și iatrogene: 19 (36,53%) cazuri (Tabelul II).

Tabelul II

Etiologie	Nr. bolnavi	%
Posttraumatice	25	48,08
Iatrogene	19	36,53
Inflamatorii	8	15,39
Total	52	100,00

Pe lângă SU posttraumatice se observă un număr crescut de SU iatrogene, datorat în principal extinderii vertiginose a operațiilor transuretrale pentru afecțiuni ale prostatei sau vezicii urinare.^{20,21} Rezolvarea prin abord bifocal s-a impus datorită existenței unor stricturi dificile, a orificiilor pseudouretrale, a stricturilor infranșisabile sau a uretrei obliterate complet. Localizarea acestora a fost în majoritatea cazurilor la nivelul uretrei bulbare și membranoase.^{19,22}

Variantele endoscopice prin „abord bifocal” (uretral și vezical) folosite în rezolvarea SU dificile au fost: introducerea anterogradă a sondei de ghidaj, injectarea de albastru de metilen suprapubian, forajul zonei infranșisabile pe Benique și incizia țesutului scleros prin transiluminare (Tabelul III).

La toate cazurile la care s-au practicat aceste tipuri de intervenții în prealabil s-a efectuat

cistostomie de derivație percutanată sau clasică.^{1,9,11}

Tabelul III

Variantă tehnică	Nr.	%
Sonda de ghidaj anterograd	13	25,00
Injectare de albastru de metilen suprapubian	9	17,30
Foraj de Benique	16	30,77
Incizia țesutului scleros prin transiluminare	14	26,93
Total	52	100,00

În caz de impas, nu s-a renunțat la uretrotomie, ci s-a trecut la înlocuirea și completarea procedurii prin abord bifocal, fie în aceeași ședință, fie în alta efectuată ulterior.¹¹ În 9 cazuri vizualizarea mai multor orificii pseudouretrale și imposibilitatea depistării celui real cu cateterul uretral a impus injectarea de albastru de metilen suprapubian. Colorantul ajunge în uretră în momentul evacuării prin comunicarea reală care va fi depistată optic. Ulterior se introduce cateterul uretral și se efectuează uretrotomia cu incizie la ora 12.¹⁹

O situație deosebită au reprezentat-o cei 43 bolnavi cu SU posttraumatice, stricturi recidivate după uretrotomie sau iatrogene și care au dezvoltat zone întinse de fibroză cicatricială periuretrală, stricturi fără lumen sau calusuri fibroase stenoizante. Și în aceste cazuri s-a efectuat UI prin abord bifocal.

În 13 cazuri s-a reușit cateterismul anterograd al uretrei introducând prin orificiul de cistostomie cistoscopul în vezică sau uretrotomul optic în uretra posterioară până la nivelul stricturii. Acest abord permite cateterismul anterograd, la vedere, a uretrei cu o sondă uretrală introdusă prin cistoscop sau uretrotom. După depășirea stricturii sonda ajunsă în uretra anterioară este identificată cu ajutorul uretrotomului introdus retrograd și care secționează ghidat strictura uretrală.^{1,9,12,16}

La 30 bolnavi cu ruptură de uretră, deplasarea bonturilor uretrale sau dezvoltarea calusurilor fibroscleroase, lumenul uretral era complet obstruat, motiv pentru care și în aceste cazuri abordul bifocal a fost salutar. S-au folosit 2 modalități:

1. Transiluminarea diafragmului scleros cu ajutorul ureteroscopului introdus în uretra posterioară prin orificiul preexistent de cistostomie - diafanoscopia. Uretrotomul optic se introduce până la strictură și, suprimând sursa de lumină a uretrotomului se identifică prin diafragmul scleros lumina ureteroscopului, incizând progresiv până când uretrotomul

pătrunde în uretra posterioară.^{1,9,13,15,23} Acest procedeu a fost folosit în 14 cazuri.

2. O altă modalitate de rezolvare prin abord bifocal, folosită în 16 cazuri, a constat în introducerea unui dilatator Benique prin orificiul de cistostomie până la nivelul stricturii. Cu uretrotomul optic se vizualizează centrul zonei care proemină în lumenul uretrei sănătoase și se sesizează optic mișcările vârfului Benique-ului. La acest nivel se practică incizii repetate, pas cu pas ale țesutului fibros, până când vârful Benique-ului menținut în tensiune apare la nivelul zonei incizate. Țesutul scleros se incizează apoi la ora 12 până când uretrotomul poate pătrunde ușor în vezică, retrăgându-se simultan și dilatatorul Benique.^{11,12,15,17} Pacienții tratați, pe lângă particularitatea stricturilor, au fost în majoritatea cazurilor vârstnici și cu tare organice asociate (cardiace, pulmonare, hepatice etc.). Anestezia folosită a fost una de conducere alternând preferințele, de la caz la caz, între cea rahidiană și peridurală. În nici un caz nu s-a apelat la anestezie locală sau sedanalgie, folosite însă cu succes în stricturile simple.⁶

Bolnavilor care au prezentat infecții urinare li s-a administrat o antibioterapie țintită, începută preoperator și continuată după scoaterea sondei până la sterilizarea urinei.¹⁰ Ținând cont de particularitățile acestor SU, postoperator sonda uretrovezicală Foley (16 Ch sau 18 Ch) a fost menținută pentru o perioadă de 3 săptămâni în scop de modelare și vindecare locală.^{3,18}

REZULTATE

Pentru urmărirea eficienței UI prin abord bifocal s-au luat în considerare criterii subiective și criterii obiective.^{2,22}

1. Criteriile subiective: scor simptomatic (IPSS) și calitatea vieții (L). Rezultatele au fost considerate bune când s-a obținut ameliorarea scorului simptomatic și s-a îmbunătățit calitatea vieții.

2. Criteriile obiective: examen de urină, urocultură, flux urinar mediu, reziduu vezical determinat ecografic, ecografia uretrei, radiologic (strict justificat).^{2,17,22}

Investigația urodinamică a fost considerată cu rezultat bun când bolnavul a prezentat un flux urinar mediu de cel puțin 10 ml/sec.

În cadrul examinării ecografice rezultatul a fost considerat bun când nu a existat reziduu vezical sau acesta a fost neglijabil. Explorarea radiologică, urografia cu clișeu micțional și uretrocistografia retrogradă s-au efectuat numai la cazurile care au fost rezolvate cu dificultate și la care exista suspiciunea unei recidive.

Urmărirea bolnavilor postoperator s-a făcut prin controale periodice efectuate la intervale de 1,3,6,12 luni și apoi anual.²²

Rezultatele au fost bune în 38 cazuri (73%) și nefavorabile în 14 cazuri (27%) (Tabelul IV).

Tabelul IV

Rezultat	Nr.	%
Bun	38	73,00
Rău	14	27,00
Total	52	100,00

S-a observat că rezultate nefavorabile s-au obținut în cazul stricturilor posttraumatice sau cu recidive după uretroplastie, iar cele favorabile în cazul stricturilor de etiologie iatrogenă.^{17,21} În funcție de lungimea stricturii, rezultate comparativ bune s-au obținut după uretrotomie efectuată pentru stricturi scurte (0,5 - 1 cm). Rezultatele au fost rele la cei cu deplasări ale bonturilor uretrale, cu stricturi lungi situate la nivelul segmentelor bulbar și membranoso ale uretrei.^{2,21}

DISCUȚII

SU, indiferent de etiologie, sunt astăzi rezolvate în mod primar prin UI, o intervenție minim agresivă, precisă și cu un coeficient de fiabilitate crescut față de uretroplastie.^{9,10,11,17,23}

SU, mai ales cele posttraumatice, sunt consecința țesutului fibroscleros cicatricial care se dezvoltă în focarul traumatic în urma vindecării leziunilor. În acest țesut apariția rapidă a restrîngerii după uretroplastie este destul de frecventă.^{1,12,13,15,21}

O situație deosebită o reprezintă cazurile cu SU posttraumatice, stricturi recidivate după uretroplastie sau iatrogene și care au dezvoltat zone de fibroză cicatriceală periuretrală sau calusuri fibroase. În aceste situații dificile se impune cu precădere folosirea variantelor tehnice particulare de rezolvare a SU prin „abord bifocal” (sonda de ghidaj anterograd, injectare de albastru de metilen suprapubian, foraj de Benique, incizia țesutului scleros prin transiluminare). De alegerea judicioasă a uneia dintre ele sau de combinarea lor depinde obținerea rezultatelor favorabile.^{9,11,17,19,23}

O alternativă relativ recentă este liza țesutului fibros cicatriceal prin utilizarea laserului sau aplicarea unor proteze uretrale „wall-stent”. Utilizarea laserului în tratamentul SU are avantaj teoretic asupra cuțitului rece al uretrotomului prin faptul că produce o traumă mică local, reduce modificările inflamatorii, fiind și un procedeu virtual nesângărând ce permite un control excelent al tăierii printr-o vizualizare liberă, fără sângerare.^{7,18}

Avantajele folosirii stenturilor uretrale rezultă din faptul că sunt ușor de fixat și îndepărtat, fiind și economice. Aceste caracteristici

au impus folosirea lor la pacienți cu stricturi uretrale indiferent de etiologie și caracteristici.

CONCLUZII

-abordul bifocal în SU este o metodă de excepție care se aplică cazurilor la care UI nu este eficientă;

-se aplică numai la bolnavi care au o cistostomie preoperatorie;

-bolnavii supuși acestui procedeu sunt în general persoane tarate, vârstnici;

-nu se exclude o ulterioară operație deschisă.

BIBLIOGRAFIE

- 1 ALBERS P, FICHTNER J, MÜLLER SC - *Urethral stricture - therapeutic results and experiences*. *Aktuel Urol*, 1996; 38:104-107
- 2 ALBERS P, FICHTNER J, BRUHL P et al - *Long term results of internal urethrotomy*. *J Urol*, 1996; 156, 18:1611-1614
- 3 FISHMAN IJ - *Experience with an hydraulic balloon urethral dilator for office and self dilatation*. *J Urol*, 1992; 147,4:287 A
- 4 PIERRE CONORT, RICHARD F, CHATELAIN CH - *Spiral urethral endoprosthesis for the treatment of complicated recurrent urethral stricture*. *J Urol*, 1992; 147, 4:290 A
- 5 YACHIA D, BEYAR M - *The use of three types of self-expanding and self-retaining temporary coil stents in the treatment of recurrent strictures in various parts of the uretra*. *J Urol*, 1992; 147, 4:396 A
- 6 TEICHMAN JMH, NIKV DS - *The use of intra urethral submucosal lidocaine for direct visual internal urethrotomy*. *J Urol*, 1992; 147, 4:370 A
- 7 BLITZ FB, LEVINE AL - *Treatment of anterior and posterior urethral strictures with Nd: YAG contact tip laser visual internal urethrotomy*. *J Urol*, 1992; 147, 4:370 A
- 8 PARIKH AM, MILROY EJG - *Precaution d'utilisation et complications de la prothese Urolume Wallstent*. *Eur Urol*, 1995; 27:1-7
- 9 BLANDY J - *Operative Urology*. Blackwell Scientific Publications Oxford, 1978:218-219
- 10 NICOLESCU D - *Stricturile uretrale inflamatorii nespecifice în: Tratat de Patologie Chirurgicală sub redacția E Proca, Ed Medicală, București, 1984; 520-522*
- 11 MATOUSCHEK E - *Urologic Endoscopic Surgery*. BC Decker Inc, Toronto, Philadelphia, 1989; 48-57
- 12 GUILLE F, CIPOLLA B, LEVEQUE JM et al - *Early endoscopic realignment of complete traumatic rupture of the posterior urethra*. *Br J Urol*, 1991; 68:178-180
- 13 NIESEL T, MOORE RG, ALFERT HJ et al - *Alternative endoscopic management in the treatment of urethral strictures*. *J Endourol*, 1995; 9:31-39
- 14 NISSENKOM I - *A simple nonmetal stent for treatment of urethral strictures; a preliminary report*. *J Urol*, 1995; 154:1117-1118
- 15 QUINT HJ, STANISIC TH - *Above and below delayed endoscopic treatment of traumatic posterior urethral disruptions*. *J Urol*, 1993; 149, 3:484-487
- 16 SACHSE H - *Die Sichturethrotomie mit scharfen Schnüß, Indikationen-Technik-Ergebnisse*. *Urologe A*, 1978; 17:177-181
- 17 SACHSE H - *Die interne Urethrotomie*. *Z Urol Nephrol*, 1980; 73:327-329
- 18 VICENTE J, SALVADOR J, CAFFARATTI J - *Endoscopic urethrotomy versus urethrotomy plus Nd-YAG laser in the treatment of urethral stricture*. *Eur Urol*, 1990; 18:166-168
- 19 CATARIG C, NICOLESCU D - *Variante tehnice particulare de tratament endoscopic a stricturilor uretrale*. Volum: Sesiunea Academiei Târgu - Mureș, 1994; 7 mai
- 20 CATARIG C, OSAN V, NICOLESCU D - *Incidența stricturilor uretrale după operațiile pentru adenom de prostată*. Volum de Rezumat, Sesiunea Academiei Târgu - Mureș, 1995; 19 mai
- 21 NICOLESCU D, BOJA R, CATARIG C ET AL - *Locul uretrotomiei interne optice (UIO) în tratamentul stricturilor uretrale posttraumatice*. Al II-lea Congres Național de Urologie Iași, 1992; 1-3 oct
- 22 CATARIG C, NICOLESCU D, OSAN V ET AL - *Rezultate tardive în uretrotomia internă optică*. Al VI-lea Simpozion Național de Endourologie, Oradea, 1996; 1-4 mai
- 23 BOIBOREANU P - *Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale, în Bazele chirurgiei endourologice sub red D Nicolescu, Ed Dinamis Print, Timișoara, 1997; 43-58*

Strategia noastră operatorie în litiaza vezicală

Ladislau Schwartz, Dorin Nicolescu

Tratamentul litiazei vezicale ridică o serie de probleme de strategie operatorie. În Clinica Urologică din Târgu-Mureș, într-o perioadă de 10 ani (1985-1994) autorii au efectuat 1243 de intervenții pentru litiază vezicală. Concluziile lucrării sunt: 1. Litiaza vezicală poate fi rezolvată astăzi în peste 90% din cazuri pe cale endoscopică. 2. Afecțiunile aparatului urinar inferior, fie cauze ale litiazei vezicale, fie independente de ea, pot fi rezolvate de asemenea pe cale endoscopică, în mod concomitent sau succesiv. 3. Cistolitotomia își păstrează locul bine definit în arsenalul terapeutic a litiazei vezicale (9,5% din cazistica noastră).

Cuvinte cheie: vezică, litiază, tratament, strategie

The treatment of the bladder lithiasis raises a lot of problems regarding the operating strategy. In the Clinic of Urology of Târgu-Mureș, România, in a period of 10 Years (1985-1994) the authors performed 1243 operations of bladder lithiasis. The conclusions of this paper are: 1. The bladder lithiasis can be resolved today in more than 90% of the situations by endoscopic approach. 2. The diseases concerning the lower urinary tract, found in the situations above, can be also resolved by endoscopic procedure, at the same or in a later occasion. 3. The open surgery has a very well defined indication (9,5% of our patients were resolved by this procedure).

Key words: bladder, lithiasis, treatment, strategy

Cel mai vechi calcul vezical a fost descoperit în pelvisul unei mumii egiptene la El Amara. El a fost distrus apoximativ 7000 de ani mai târziu, în timpul bombardamentului Muzeului Spitalului din Middlesex, unde mai putea fi admirat în anul 1941. Această scurtă anecdotă demonstrează vechimea acestei boli și progresul tehnic realizat în tratamentul său.¹

Litiaza vezicală este în majoritatea cazurilor un semn "reflex" al unui dezechilibru nutrițional la copil, al unei staze urinare cauzate de un obstacol subvezical la bărbat și/sau a prezenței unui corp străin intravezical la femei.

Dacă "litiaza organică" poate fi influențată profilactic și terapeutic prin metode nonchirurgicale, "litiaza de organ" prin multitudinea afecțiunilor care concură la apariția ei ridică o serie de probleme de strategie operatorie atât în vederea rezolvării litiazei propriu-zise cât și a afecțiunilor coexistente. Parametrii morfologici (numărul, mărimea, compoziția chimică) ai calculilor precum și gravitatea afecțiunilor asociate pot fi tot atâtea elemente hotărâtoare în alegerea modalității optime de rezolvare a lor.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1985-1994 (10 ani) în Clinica Urologică din Târgu-Mureș au fost efectuate 1243 tratamente pentru litiază vezicală. Repartiția pe sexe este net favorabilă sexului masculin: 1215 (97,74%) cazuri față de 28 (2,26%) la femei. Explicația acestui fenomen rezidă în etiopatogenia litiazei vezicale, dominată net de obstrucția subvezicală la bărbați și existența unui corp străin la femei (mult mai rar alte cauze) (Tabelul I și II).

Tabelul I

Etiologia litiazei vezicale la bărbați	N	%
Secundară		
Adenom de prostată	826	68
Strictură ureterală	146	12
Cancer de prostată	73	6
Scleroză de col	85	7
Vezică neurogenă	12	1
Primitivă		
Boală litiazică	73	6
Total	1215	100

Din totalul de 1243 de litiaze vezicale s-au practicat 1126 litotripii vezicale (transuretrale, suprapubiene) și 117 cistolitotomii (Tabelul III).

Trebuie menționat faptul că toate litiazele vezicale la femei au fost rezolvate prin litotripie

Tabelul II

Etiologia litiazei vezicale la femei	N	%
Operații ginecologice		
Operația cezariană	7	25
Histerectomie subtotală	4	14
Colpoperineorafie	2	7
Alte cauze		
Strictură ureterală	3	11
Tumoră vezicală	4	14
Boală litiazică	3	11
Prolaps uterin	1	3
Cistorectocol	4	14
Total	28	100

Tabelul III

Modalitatea de tratament a litiazei vezicale	N	%
Litotriții vezicale		
Transuretrale	1069	86
Suprapubiene	57	4,5
Extracorporeale	0	0
Cistolitotomii	117	9,5
Total	1243	100

transuretrală.^{7,8} În funcție de etiologie, la 20/28 bolnave s-au practicat următoarele intervenții endoscopice în aceeași ședință:

- extragerea firului nerezorabil, 13 bolnave
- uretrotomie Otis, 3 bolnave
- TUR.V, 4 bolnave

Operațiile asociate pentru afecțiunile cauzatoare ale litiazei vezicale la bărbați s-au efectuat la un număr de 1130/1215 cazuri, excepție făcând doar cei cu boala litiazică la care ulterior s-a instituit profilaxia prin regim alimentar sau/și medicamentos al recidivei calculoase, respectiv cei suferinzi de vezică neurogenă. Intervențiile asociate au fost executate fie în aceeași ședință cu ablația calculilor, fie într-o ședință ulterioară, respectând aceeași cale de abord cu cea a litiazei sau trecând în ședința a doua la o cale mai puțin agresivă pentru rezolvarea bolii asociate. (Tabelele IV, V, VI și VII)

Tehnicele de litotriție vezicală (transuretrală sau suprapubiană) folosite în Clinica Urologică Târgu-Mureș sunt următoarele: litotriția mecanică Punch, litotriția mecanică clasică Hendrickson, litotriția electrohidraulică² și litotriția cu ultrasunete. Cu toate că există posibilitatea,⁴ nu s-a efectuat nici o litotriție vezicală extracorporeală deoarece în opinia noastră este o metodă mult prea costisitoare.⁷ La aproape 90% din cazuri am utilizat litotriția mecanică Punch ca

Tabelul IV

Adenom de prostată + litiază vezicală	826 / 1215 cazuri		
Ședința I	Ședința II	N	%
Litotriție	TUR.P	235	28
Litotriție + TUR.P / ITUP		482	58
Cistolitotomie + enucleere		82	10
Cistolitotomie	TUR.P / ITUP	27	4
Total		826	100

Tabelul V

Strictură ureterală + litiază vezicală	146 / 1215 cazuri		
Ședința I	Ședința II	N	%
Uretrotomie + litotriție		49	33,5
Uretrotomie	Litotriție	66	45,2
Litotriție suprapubiană	Uretrotomie	31	21,3
Total		146	100

Tabelul VI

Câncer de prostată + litiază vezicală	73 / 1215 cazuri		
Ședința I	Ședința II	N	%
Litotriție + deblocare col		47	64,3
Litotriție suprapubiană	Deblocare col	26	35,7
Total		73	100

Tabelul VII

Scleroză de col + litiază vezicală	85 / 1215 cazuri		
Ședința I	Ședința II	N	%
Sfincterotomie internă + litotriție		85	39

monoterapie, iar în 10% din cazuri în combinație cu una dintre celelalte tehnici enumerate.

DISCUȚII

Tratamentul litiazei vezicale urmărește un scop dublu: ablația calculilor și rezolvarea concomitentă sau succesivă a afecțiunilor uretrovezicale, fie cauze ale litiazei vezicale (stricturi, adenom sau cancer de prostată, scleroză de col, corp străin intravezical, etc.), fie independente (tumoare vezicală).^{6,7} În consecință, în stabilirea strategiei operatorii trebuie luate în considerare atât o serie de elemente definitorii pentru litiaza vezicală, cât și date cât mai complete în legătură cu bolile asociate. În acest sens, prin metodele investigatorii imagistice încercăm întotdeauna să aflăm în preoperator cât mai multe date în legătură cu presupusa compoziție chimică a calculilor, elementul principal care le determină

duritatea, precum și despre numărul, dimensiunile, forma și suprafața lor (neregulată, rugoasă, netedă, etc.). Prin aceleași metode investigatorii imagistice (urografie i.v. cu clișeu micțional și postmicțional, cistografie de umplere și cu clișeu micțional, ecografie suprapubiană sau/și transrectală, etc.) ne orientăm asupra permeabilității uretrei, calibrului ei, dimensiunile adenomului, eventuala coexistență a tumorilor vezicale sau prezența corpiilor străini intravezicali. În posesia tuturor acestor date se conturează strategia operatorie. Decizia finală va ține cont bineînțeles și de starea generală a bolnavului, eventualele tare organice asociate, în așa fel încât intervenția să fie minim agresivă, de durată scurtă și cu eficiență maximă.

Pe baza experienței proprii, subliniem faptul că în Clinica Urologică Târgu-Mureș peste 90% din totalul litiazelor vezicale se rezolvă prin litotritie vezicală,^{6,7,8} iar dintre metodele de litotritie care ne stau la dispoziție, litotritia mecanică Punch⁹ întrunește toate criteriile pentru o litotritie corectă, rapidă, eficientă și puțin costisitoare. Ea poate fi utilizată în peste 90% din cazuri ca monoterapie, iar în rest în combinație cu celelalte tehnici endoscopice.

Litotritia vezicală are însă și contraindicații (Tabelul VIII).

Tabelul VIII

Contraindicații ale litotritiei vezicale
Litiază vezicală multiplă cu calculi mari și duri
Litiază vezicală + Adenom de prostată voluminos
Litiază vezicală + Stare febrilă (infecție urinară, adenomită)
Litiază vezicală + Tumoare vezicală inoperabilă transuretral

În toate aceste situații indicăm cistolitolomia, efectuată singular sau în combinație cu alte intervenții, în raport cu maladia asociată.

În sfârșit, subliniem faptul că toate intervențiile care au vizat tratamentul litiazei vezicale le-am efectuat în anestezie peridurală sau rahidiană, acest tip de anestezie oferind confort maxim atât chirurgului cât și pacientului, având riscuri minime pentru pacient.

CONCLUZII

Astăzi, tratamentul de elecție al litiazei vezicale, indiferent de etiopatogenia ei, este litotritia vezicală, efectuată fie pe cale transuretrală, suprapubiană sau extracorporeală. În statistica proprie acest tip de tratament s-a putut efectua în 90,5% din cazuri.

Tratamentul bolilor aparatului urinar inferior, fie cauze, fie independente de litiaza vezicală este tot endoscopic, acesta putându-se efectua ori concomitent cu litiaza vezicală, ori într-o ședință ulterioară.

Cistolitolomia, efectuată singular sau în combinație cu alte intervenții în raport cu maladia asociată, își păstrează locul bine definit în arsenalul terapeutic al litiazei vezicale, procentual sub 10% din cazuistica proprie.

BIBLIOGRAFIE

- 1 MAUERMAYER W - *Transurethrale operationen: Die Lithoripsie*. Springer Verlag, 1981; 393-402
- 2 WITHEAD - LEITER - *Current operative urology*. Experience with the electrohydraulic disintegrator, Springer Verlag, 1987; 943-950
- 3 SCHÖLLER J - *Instrumentelle und operative hamstement-ferrung*. Urologe B 1989; suppl:12-16
- 4 HENDRICK VANDEURSEN, LUC BAERT - *Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for bladder stones with the second generation lithotriptors*. J Urol, 1990; 143:18-20
- 5 NICOLESCU D, CATARIG C, SCHWARTZ L, CANTĂR C - *De ce preferăm litotritia Punch în litiaza vezicală?* Comunicare la Primul Simpozion Național de Endourologie, Târgu-Mureș, 1991
- 6 SCHWARTZ L, NICOLESCU D - *Strategia operatorie a adenomului de prostată asociat cu litiaza vezicală secundară*. Al Doilea Simpozion Național de Endourologie Timișoara, 1992
- 7 SCHWARTZ L, CATARIG C, IMBARUȘ M, NEGRUȚ I, NICOLESCU D - *Tactica și tehnica noastră de litotritie vezicală*. Comunicare la Al Patrulea Simpozion Național de Endourologie București, 1992
- 8 SCHWARTZ L, OȘAN V, NEGRUȚ I, NICOLESCU D - *Considerații pe marginea litiazei vezicale secundare operațiilor obstetrico-ginecologice*. Comunicare la Sesiunea științifică a cadrelor medicale, UMF Târgu-Mureș, 1995

Teratom mediastinal

Alexandru Boțianu¹, Mircea Buruiian³, Petre Boțianu¹, Alexandrina Ioniță², Anca Sin⁴, Ion Pribac⁵, Vasile Damian¹, Dan Cozma¹, Gabriela Jimboreanu⁵, Corina Mărginean⁵, Corina Popovici⁶, Ion Ilca¹, Marcel Hârbu¹

Teratomul mediastinal sau chistul dermoid al mediastinului este o formațiune ce derivă din toate cele 3 foițe embrionare. Se mai numește disembiom heteroplasic. Reprezintă aproximativ 10-18% din toate tumorile mediastinului. Ele se dezvoltă din organe și țesuturi care nu au omolog local în mediastin. Marea lor majoritate (90-95%) sunt benigne. Autorii prezintă cazul bolnavei B.I., 46 ani, internată prin transfer de la Clinica de Pneumoftiziologie pentru dureri la nivelul hemitoracelui drept și dispnee, accentuate în decubit, tuse iritativă, transpirații nocturne, febră, astenie. Examenul radiologic arată o opacitate ovalară inhomogenă parahilară dreaptă, cu dimensiuni de 7x8 cm, bine delimitată, de intensitate subcostală, nedetașabilă de umbra cardiacă. Examenul CT evidențiază o tumoră în mediastinul anterior și mijlociu ce conține atât densități specifice țesutului grăsos cât și calcificări care vin în contact intim cu vasele mari adiacente. Pleurezie. S-a intervenit chirurgical prin toracotomie postero-laterală dreaptă standard, practicându-se extirparea formațiunii cu vindecarea bolnavei. **Cuvinte cheie:** teratom mediastinal, tratament chirurgical.

The mediastinal teratoma or dermoid cyst of the mediastinum is a tumor derived from all the 3-embryonal layers. It is also called a heteroplasic disembioma. It accounts for approximately 10-18% of all mediastinal tumors. It consists of tissues and organs that have no homologues in mediastinum. Their large majorities (90-95%) are benign. The authors report the case of patient B.I., 46 years old, admitted for right thoracic pain, dyspnea increased in recumbent position, irritative cough, nocturnal sweating, fever, asthenia, patient transferred from the Pneumophthisiologic Clinic. Chest x-rays show: right parahilar inhomogeneous oval opacity with the size 7X8 cm, well separated, of a subcostal intensity, unseparable from the cardiac shadow. CT examination shows a tumor lying in the anterior middle mediastinum, with tomodensitometric values of the fat tissue as well as calcifications, in an intimate contact with the adjacent big vessels. Pleural effusion. The patient underwent surgical treatment by a standard right posterolateral thoracotomy tumor extirpation being performed. Full recovery.

Key words: mediastinal teratoma, surgical treatment

Teratomul mediastinal sau chistul dermoid mediastinal este o disembioplazie heteroplasică situată de obicei în mediastinul anterior și inferior. Mai rar, poate fi întâlnit și în etajul superior.

Clasificarea modernă a tumorilor mediastinale este următoarea^{1,2}:

Compartiment anterior	Compartiment visceral	Șant paravertebral
Timom	Chist enterogen	Neurinom – Schwanom
Tumoră cu celule germinale	Limfom	Neurofibrom
Limfom	Chist pleuropericardic	Schwanom malign
Limfangiom	Granulom mediastinal	Ganglioneurom
Hemangiom	Hamartom limfoid	Ganglioneuroblastom
Lipom	Chist mezotelial	Neuroblastom
Fibrom	Chist neuroenteric	Paragangliom
Fibrosarcom	Paragangliom	Feocromocitom
Chist timic	Feocromocitom	Fibrosarcom
Chist dermoid	Chist al ductului toracic	Limfom
Adenom paratiroidian		
Tiroidă ectopică		

¹Clinica Chirurgică II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica ATI II, Târgu-Mureș

³Clinica Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁴Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

⁵Clinica de Pneumoftiziologie, Târgu-Mureș

⁶Clinica Chirurgică I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Primit la redacție: 04.05.1998

Adresa pentru corespondență: Alexandru Boțianu, Clinica Chirurgică II, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu - Mureș

Prima descriere datează din anul 1810 și îi aparține lui Rubino de Parma. Cea mai completă analiză a acestor formațiuni, pe 360 de cazuri studiate, a fost făcută de către Coury în teza sa de doctorat în anul 1945. Termenul de "teratom mediastinal" este destul de larg. Denumirea de chist dermoid este considerată improprie pentru că formațiunea conține în structura sa elemente din toate cele trei foițe embrionare: mezoderm, ectoderm și endoderm. Alte denumiri sunt: teratom embrionar, tumoră teratoidă. Cea mai corectă denumire, de "disembriom heteroplastice" îi aparține lui Coury. În limbajul clinic curent se utilizează mai frecvent termenul de chist dermoid.

Teoriile patogenice nu reușesc să explice toate problemele ridicate de aceste formațiuni. Principalele teorii sunt următoarele³:

1. Teoria malformației (Schumberger) din organele vecine (esofag, tiroidă, timus, aparat respirator) explică prezența în chistul dermoid a epiteliului cilindric cu cili vibrațili și a epiteliului pavimentos.

2. Teoria bigerminală (Geoffroy de Saint Hilaire) susține că doi feți gemeni se dezvoltă inegal, unul incluzându-l pe celălalt. Chistul dermoid este relicvatul embrionar al foetusului inclus. Cazul pe care îl prezentăm susține această ipoteză prin aspectul său de "rulaț de foetus pietrificat".

3. Teoria incluziunii (Verneuil) susține o inclavare cutanată a embrionului, din care o parte rămâne pentru a zace în spate, în timp ce dezvoltarea fetală ar fi inclavată în sânul altor țesuturi și ar duce la formarea unui chist. Este o teorie mai veche (1852) care nu mai este acceptată în această formulare inițială.

4. Teoria monogerminală are două variante: -teoria blastomerică (Roux, Bennet, Willms, Lécine) explică complexitatea disembrioplazică, dar nu poate explica sediul mediastinal și structura tridermică.

-teoria partogenezei gonadoblastice. Celulele gonadoblastice sunt celule de reproducere primitivă care iau naștere între mezoderm și ectoderm și migrează pe cale vasculară după care se fixează pe fața profundă a viitorului epiteliu germinativ. Unele dispar, altele se fixează accidental în capilare unde proliferază dând naștere la disembrioame. Sediul mediastinal anterior al chistelor dermoide s-ar explica prin complexitatea vasculară a mediastinului în etapa fetală. Deși este cea mai larg acceptată în zilele noastre, nici această teorie nu poate răspunde la toate întrebările puse de aceste disembrioplazii heteroplastice.

Anatomia patologică. Chistul dermoid mediastinal are macroscopic un aspect chistic; în 90-95% din cazuri sunt benigne⁴. Cele maligne infiltrază structurile mediastinale și generează sindromul mediastinal. Majoritatea sunt univeziculare, rareori sunt multiveziculare. Peretele interior este tapetat cu

celule epidermice. Conținutul este reprezentat de sebum, fire de păr, cartilagii, dinți, maxilare, membre, glande mamare, glande endocrine, substanță cerebrală. Cu cât țesutul este mai imatur, cu atât posibilitatea de degenerare malignă este mai crescută.

Tabloul clinic. Deși sunt malformații congenitale, teratoamele mediastinale se manifestă clinic tardiv, în adolescență sau la vârsta adultă. Au o evoluție foarte lentă, de obicei fără complicații, și sunt descoperite de obicei întâmplător. Semnele clinice sunt sărace și apar odată cu creșterea formațiunii și instalarea unor complicații: supurație, perforație, degenerescență malignă¹. **Durerea toracică** este retrosternală, intercostală sau epigastrică și se accentuează sau apare numai în decubit. Este explicată prin compresiunea locală și poate îmbrăca numai aspectul unei senzații de tensiune intratoracică. Poate deveni atroce atunci când chistul fisurează. **Dispneea** este rară și apare numai în formele voluminoase cu sediul hilar. Se accentuează în decubit și la efort⁵. **Tusea** este constantă și poate fi însoțită de expectorație cu fire de păr în chistele care au aderat, au supurat și au fistulizat în plămân. **Sindromul mediastinal** complet este întâlnit rareori. Poate fi prezent sindromul de venă cavă (edemul "în pelerină" cu circulație colaterală) și dispnee marcată, inegalitate a pulsului radial la membrele superioare, sindromul Claude-Bernard-Horner, disfonia, paralizia de nerv recurent². În formele degenerate malign semnele de compresiune apar mai precoce și au o evoluție mai rapidă.

Complicațiile cele mai frecvente sunt: supurația, perforația în mediastin, în cavitatea pleurală, pericardică, în bronșii și în esofag. Ultima este extrem de rară pentru că formațiunea se localizează excepțional în mediastinul posterior^{4,5}.

Examenul clinic este foarte sărac. La copii se poate observa o bombare a peretelui toracic cu matitate sau submatitate.

Examenul radiologic arată o opacitate unică, unilaterală, mai frecventă pe dreapta (foarte rar simetrică în ambele regiuni parasternale), inomogenă, de intensitate supracoastală, situată în mediastinul anterior, nedetașabilă de umbra cardiacă, de formă ovoidă, uneori boselată. Alteori are forma de "picătură" și pare atârnată de un pedicul superior^{4,6}. Forma rotunjită arată un chist sub tensiune. Pot fi observate calcificări intrachistice sau imagini intens opace date de dinți, maxilare sau țesut osos. Densitatea este oricum mai mare decât a umbrei cardiace. Formațiunea este imobilă și nu este modificată de mișcările respiratorii sau de poziție, ceea ce permite diagnosticul diferențial radiologic față de chistele pleuro-pericardice. Pe radiografia de profil se poate observa semnul nivelului hidrolipidic al lui Phemister⁴: prezența unei linii care separă net două

zone lichidiene cu densități radiologice învecinate, date de lichidul seros în partea inferioară și de substanța sebacee, grăsoasă, care se adună în partea superioară. Complicațiile de tipul pleureziei, pericarditei, pneumoniei, pot masca radiologic formațiunea, care devine însă evidentă după tratamentul cu antibiotice. Degenerescența sau supurația este sugerată de creșterea rapidă a tumorii de la un examen la altul.

Mediastinografia gazoasă detașează chistul de structurile vecine. Combinată cu tomografia, evidențiază mai bine aspectul intratumoral heterogen.

Kimografia evidențiază faptul că tumora nu este sincronă cu bătăile cordului, ceea ce permite diagnosticul diferențial cu anevrismele cordului și vaselor mari, cu tumorile cardio-pericardice^{4,8}.

Traheobronhoscopia indică stenoze și compresune extrinsecă marcată pe trahee și bronșiile primitive. Poate induce în eroare, sugerând un aspect de inoperabilitate în absența reală a unei tumori maligne. Evidențiază de asemenea fistulele chisto-bronșice, dacă acestea s-au produs și permite extracția unor fire de păr, asigurând un diagnostic ferm.

Puncția chistului poate fi patognomonică dacă aduce sebum sau fire de păr. De obicei nu se practică de teama puncționării unui chist hidatic⁴.

Presiunea venoasă centrală este crescută în sindromul de venă cavă superioară.

Tomografia computerizată arată raporturile exacte ale formațiunii cu cordul, vasele mari, esofagul și bronșiile mari, precum și densitatea elementelor conținute de chist⁹.

Diagnosticul diferențial se face cu tumorile timice (sediu mai cranial), guși endotoracice, chistele pleuro-pericardice (sediu de elecție în unghiul cardio-frenic), lipoame mediastinale, fibroame, tumori diafragmatice cu dezvoltare intratoracică, hernii diafragmatice, chiste hidatice mediastinale sau pulmonare, tumori maligne hilare sau parahilare, sarcoame, seminoame, chiste bronhogenetice, anevrisme vasculare periferice. Pentru chistul dermoid pledează starea generală bună a bolnavului și prezența calcificărilor⁸.

Tratamentul este exclusiv chirurgical și poate îmbrăca un caracter de urgență în caz de supurație și perforație în organele vecine⁴. Calea de acces este toracotomia postero-laterală sau sternotomia mediană. Toracotomia bilaterală cu sternotomie transversală are indicații restrânse la tumorile cu evoluție simetrică dreapta-stânga. Școala română de chirurgie toracică a demonstrat că se pot opera prin toracotomie postero-laterală chiar și tumori care herniază mult de cealaltă parte a liniei mediane⁴. Timpii operatori sunt următorii: deschiderea cavității și aspirarea conținutului; deterjarea mecanică a cavității și extirparea cât mai întinsă a pereților săi. Disecția se execută la nivelul peretelui

chistului, lăsându-se pe loc colerete sau pastile din acesta, acolo unde există pericol de lezare a cordului, traheei, venei cave, ceea ce constituie regula obișnuită a chirurgiei tumorilor mediastinale. Extirparea incompletă duce la recidivă. Probleme dificile tehnic pun tumorile voluminoase și cele malignizate și supurate. Rezultatele postoperatorii sunt bune în peste 90% din cazuri. Decesele apar după reintervenții repetate la bolnavii cu recidivă malignă^{4,7}.

Prezentăm cazul bolnavei B.I., 46 de ani, internată în Clinica Chirurgicală II din Târgu-Mureș în ziua de 28.08.1997 (F.O.1461) prin transfer de la Clinica Ftiziologică cu diagnosticul de "Tumora mediastinală dreaptă. Chist dermoid". Bolnava prezintă de aproximativ 18 luni inițial o senzație de jenă toracică, apoi dureri la nivelul

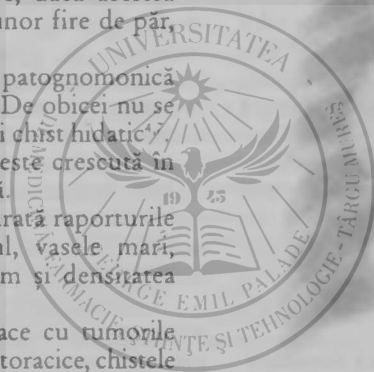


Figura 1. Radiografie toracică PA preoperator



Figura 2. Radiografie toracică profil drept preoperator

hemitoracelui drept însoțite de dispnee nocturnă (în decubit), transpirații nocturne, astenie. Cu două săptămâni înaintea internării durerile se localizează retrosternal și cresc în intensitate. Examenul fizic evidențiază raluri sibilante diseminate bilateral. Radiografiile standard (Figurile 1, 2) și tomografia clasică (Figurile 3,4) evidențiază o opacitate ovalară parahilară dreaptă

cu un diametru de 8 cm, bine delimitată, inomogenă, nedetașabilă sub ecran de umbra cardiacă. Examenul computer-tomografic (Nr. 4880/1997, Conf. dr. Mircea Buruian) (Figura 5): “Explorarea C.T. toraco-mediastino-pulmonară pune în evidență o formațiune tumorală situată în mediastinul antero-superior, excentrică spre dreapta, cu un diametru axial maxim de 5 cm, ce

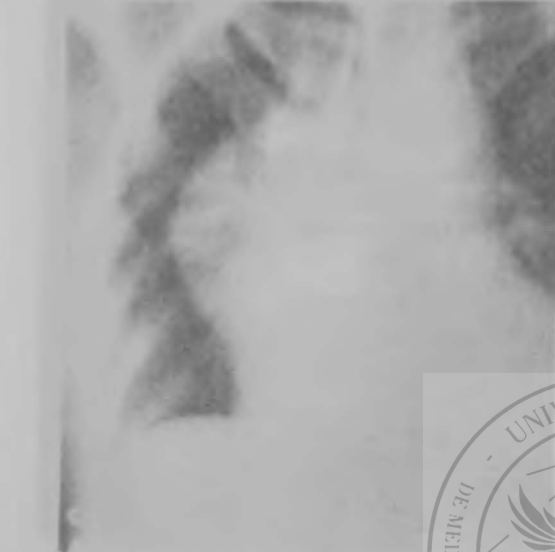


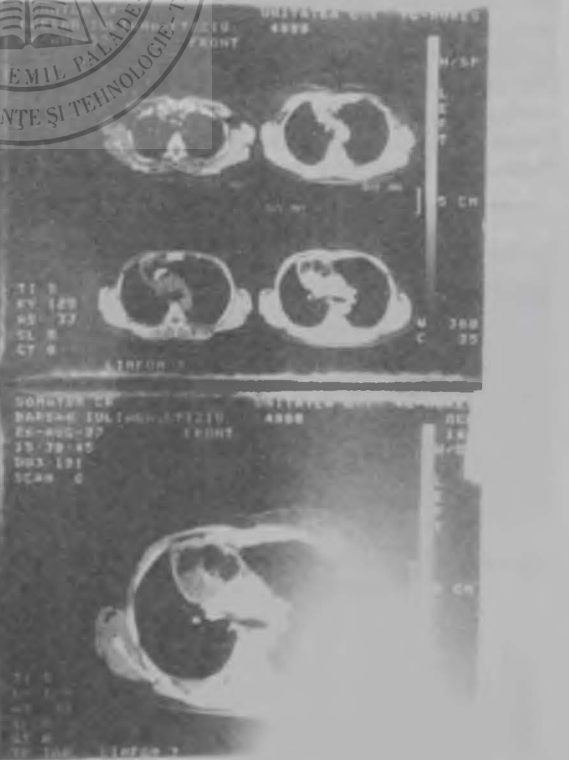
Figura 3. Tomografie standard preoperator



Figura 4. Tomografie standard preoperator



Figura 5. CT toracic preoperator



conține în interior atât densități specifice țesutului grăsos cât și calcificări, elemente specifice pentru chistele dermoide. Formațiunea descrisă vine în contact intim cu vasele mari adiacente. Cantitate minimă de lichid pleural, bilaterală". Bronhoscopia: aspect normal. Probele respiratorii: CV= 2640/3670 (71%), VEMS= 2475/3010 (82%). Ecografia arată o discretă hepatomegalie. Celelalte examinări sunt în limite normale.

Se intervine chirurgical în ziua de 06. 09. 1997 în anestezie generală I.O.T.

Protocol operator nr. 937/1997 (Figurile 6, 7, 8, 9, 10, 11): "Toracotomie posterolaterală dreaptă prelungită anterior. Se găsește o formațiune voluminoasă cu un diametru de aproximativ 8 cm, situată deasupra cordului, în mediastinul mijlociu și anterior, care comprimă vena cavă superioară și pediculul pulmonar drept. Pleurezie sero-citrină în cantitate de 650 ml care se aspiră. Se prepară extracapsular formațiunea, eliberând-o de pericard, de vena cavă superioară și de fața posterioară a sternului, pe cea mai mare parte a circumferinței ei. Pentru a exclude un eventual chist hidatic, se puncționează formațiunea, extrăgându-se conținut grăsos lichefiat. Se deschide formațiunea cu electrocauterul cranio-caudal și se evacuează 3 formațiuni tumorale voluminoase ce conțin resturi embrionare: păr, dinți, cartilagii. Se rezeacă peretele chistului până la limita peretelui cardiac și a venei cave. Se practică hemostază minuțioasă pe trasa de rezecție. Se spală repetat cavitatea chistului dermoid cu apă oxigenată, apoi se completează rezecția chistului. Cavitatea restantă se plombează cu lobul mediu. Drenaj dublu aspirativ toracic Mathey-Evrest. Se închide peretele în planuri anatomice. Pansament." Evoluția postoperatorie e bună, cu

excepția unei pleurezii intrascizurale datorată probabil iritației chimice produse de conținutul chistului, care se resoarbe după 3 săptămâni de tratament cu antibiotice, antiinflamatorii și cortizon. Pacienta e reîncadrată în muncă. (Figurile 12, 13)

Am dorit să prezentăm acest caz datorită rarității sale.

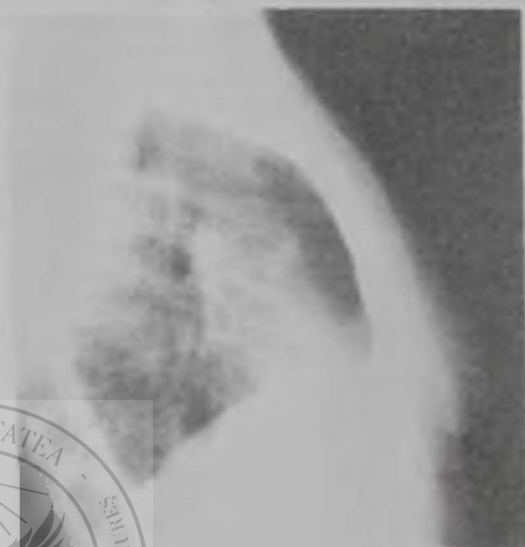


Figura 13. Radiografie toracică profil drept la 6 luni postoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. SHIELDS TW – *Primary lesions of the mediastinum and their investigation and treatment*, in General Thoracic Surgery, Edited by Thomas W Shields, Fourth Edition, vol. 2, Williams & Wilkins, 1994:1724-1769
2. GAISSERT HA, MATHISEN D – *Mediastinal tumours*, in Oxford Textbook of Surgery, Edited by Peter J. Morris and Ronald A. Malt, vol. 2, International Edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press, 1994:1918-1922
3. COMAN C – *Tratat de patologie chirurgicală*, sub redacția Eugen Proca, vol. V, partea a III-a, Editura Medicală, București, 1991:270-284
4. CĂRPINȘAN C, STAN A – *Patologia chirurgicală a toracelui*, Editura Medicală, București, 1971:482-488
5. FRASER RS, PARÉ JAP, FRASER RG, PARÉ PD – *Synopsis of diseases of the chest*, Second Edition, W.B. Saunders Company, 1994:912-913
6. DE GEER G – *Benign and Malignant Mediastinal Lesions*, in Radiologic Diagnosis of the Chest Disease, Edited by Miriam Sperber, Springer Verlag, New York, 1990:484-76
7. HAMELMANN H, THERMANN M – *Procedures on the Mediastinum*, in Thoracic surgery, Edited by H Pichlmaier and FW Schildberg, Springer-Verlag Berlin, 1989:204-210
8. BARCAN F, POPESCU P, VOICU T – *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracale*, Editura Medicală, București, 1980:293-294
9. SPERBER M – *Computed Tomography of the Thorax: Lungs and Mediastinum*, in Radiologic Diagnosis of the Chest Disease, Edited by Miriam Sperber, Springer Verlag, New York, 1990:60-76



Figura 12. Radiografie toracică PA la 6 luni postoperator



Fig.6. Puncția formațiunii exclude un eventual chist hidatic mediastinal. Se observă caracterul compresiv, sub tensiune al chistului.



Fig.7. După deschiderea chistului cu electrocauterul conținutul embrionar herniază datorită tensiunii.



Fig.8. Se prelungește cranial incizia peretelui chistului pentru a se putea extrage al doilea fragment embrionar voluminos

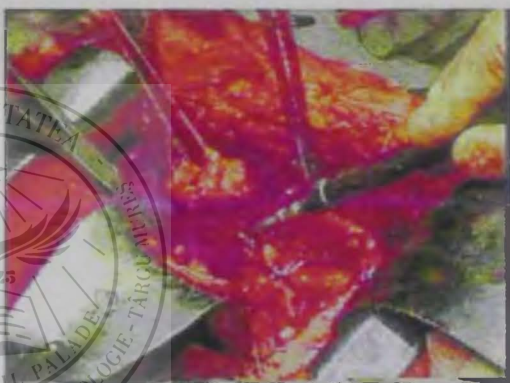


Fig. 9. Electrorezeecția peretelui chistului



Fig.10. Piesele operatorii.



Fig.11. Detaliu, se observă relicvatele embrionare: dinți, păr, cartilagii



Atlas în culori de chirurgie digestivă

Prof. Claudio Cordiano și Prof. George Nardi

A apărut la Editura PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A., Padova, Italia, în limba franceză, „Atlasul în culori de chirurgie digestivă” sub redacția prof. CLAUDIO CORDIANO, Șeful Clinicii Chirurgicale nr. III din cadrul Școlii de Specializare în Chirurgia de Urgență și Medicina de Urgență, „Borgo Trento”, Verona, Italia și a prof. GEORGE NARDI din Clinica de Chirurgie Massachussets General Hospital, Boston, SUA.

Lucrarea este elaborată în două volume, cuprinzând 896 pagini și peste 3000 de figuri, sub redacția unor personalități de prim rang ale chirurgiei digestive de pe toate continentele. Respectând ordinea clasică a capitolelor unei cărți de chirurgie digestivă, lucrarea pornește de la un vast material bibliografic, dar mai ales de la observația clinică și experiența chirurgicală proprie a fiecăruia dintre autori, recunoscuți ca o autoritate în chirurgia aceluia segment digestiv. Din text și imagistica prezentată se impune de la prima lectură o tradiție chirurgicală de excepție, bazată pe o cauzistică proprie impresionantă pentru fiecare capitol. Fiecare subiect este actualizat în context cu progresul tehnic chirurgical, dar și cu dezvoltarea cunoștințelor de fiziopatologie, a perfecționării mijloacelor tehnice de explorare endoscopice, de radiologie intervențională, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, noile posibilități de terapie medicală. Fiecare tip de operație pornește de la noțiuni de anatomie chirurgicală prezentate în scheme în culori, asociate fiziologiei și tehnicii operatorii. Timpul operatoriu este ilustrat amănunțit în fotografii color intraoperatorii de o acuratețe și prospețime a imaginii care cucerește cititorul. Gestul chirurgical este justificat în textul adiacent prin impactul său asupra elementelor de fiziopatologie. Fiecare operație este însoțită de imagistica corespunzătoare preoperatorie și de controlul postoperator, care insistă asupra elementelor de recuperare funcțională obținute prin actul chirurgical. S-au realizat astfel adevărate modele logice ce dezvoltă raționamentul chirurgical, strâns legate de diversele situații întâlnite în practică.

Instrumentele chirurgicale speciale pentru fiecare operație sunt prezentate într-un subcapitol separat.

Principalele capitole abordează esofagectomia cu reconstrucție utilizând stomacul: esofagogastrostomie retrosternală și pretoracică (K. Nabeya și K. Nakayama); esofagomiotomia pentru achalazie (F. Henry Ellis jr); faringogastrostomia după disecție manuală esofagiană (H. Akiyama și M. Tsurumaru); înlocuirea esofagului cu un tub gastric inversat (D. Gavrilu); anastomoza în Y Roux în prevenția refluxului biliar (R. Earlam); tratamentul chirurgical al cancerului epidermoid esofagian: rezecții curative și paliative (C. Cordiano, G. Fracastoro și C. Pistorelli); devascularizarea esofagogastrică și transecțiunea esofagiană (A. Parrachia, E. Ancona și G. Battaglia); esofagoplastia colică (H. Richelme, A. Bourgeon, C. Ferrari și A. Candau); fixarea posterioară și calibrul sfincterian - tehnica Hill (L. D. Hill și C. D. Mercer); maladia de reflux esofagian: tehnica reparatorie Nissen-Rossetti (M. Rossetti și G. Mattarelli); esofagoplastia (A. Rala și R. Arab Fadul); cancerul de cardiac: transplantul jejunal interpus după gastrectomie totală radicală (N. Sakakibara și K. Ogawa); gastrectomia subtotală cu limfadenectomie lărgită (D. Jinnai); gastrectomia totală cu splenopancreatectomie pentru cancer gastric (T. Kajitani și K. Takagi); anastomoza modificată în beta cu jejunostomie după gastrectomie totală (K. Nabeya); vagotomie selectivă proximală (J. Borges d'Almeida); rezecția gastro-duodenală (P. Valdoni); scurt-circuit gastric pentru obezitate (W. O. Griffen); proctocolectomia și ileostomia (N. D. Kock și L. Hulten); rezecția abdomino-perineală pentru cancer rectal cu iradiere preoperatorie prin (CU) accelerator linear (C. E. Welch și L. L. Gunderson); miotomia sigmoidiană (M. Reilly); rezecția anterioară a rectului cu autosutură cu ac EEA (G. Fegiz); înălțare cu anastomoză colorectală extraanală pentru cancer rectal (S. Tagliacozzo); tehnica endoanală de anastomoză colo-rectală joasă: operația Parks (Alan Parks și G. Rosa); rezecția abdominosacrată pentru cancer al părții medii a rectului (K. Eng și S. A. Localio); rezecția tubulară a colonului și

rectului (F. P. Gall); proctocolectomia urmată de anastomoză ileo-anală cu rezervor în "J" (R. W. Beart); tehnică de splenectomie și evidare ganglionară pentru clasificarea maladiei Hodgkin (R. M. Zollinger, E. W. Martin); rezecții hepatice minore și majore (R. A. Malt); tratamentul chirurgical al chistelor hidatice (F. Saidi); hepatectomie dreaptă (G. B. Ong); transplantul hepatic (A. Guglielmi și T. E. Starzl); derivația mezentericocavă (W. V. McDermott); metodă selectivă de decompresiune a varicelor esofagiene prin derivație coronarocavă (K. Inokuchi); derivație splenorectală selectivă distală (W. D. Warren și J. M. Henderson); anostomoză portocavă (G. Pezzuoli și G. P. Spina); hepatectomie stângă prin tehnica ligaturii vasculare intraparenchimatoase (Ton That Tung); chirurgia stenozelor benigne de căi biliare extrahepatice (M. Knight și Lord Smith de Marlow); hepaticojejunostomie (J. L. Madden);

papilosfincteroplastie (L. Barraya și J. Alemanno); duodenopancreatectomie (G. L. Nardi); pancreatectomie lărgită de la stânga la dreapta (J. Murat, N. Hutten); dublă hepatoporto-jejunostomie în Y pentru atrezie biliară (M. Kasai); pancreato-chisto-duodenostomie externă latero-laterală (J. L. Madden); rezecția convergenței canalelor biliare pentru colangiocarcinom (L. H. Blumgart); Wirsungopancreato-jejunostomie (L. F. Hollender, C. Meyer și J. Bahnini); sfincteroplastie transduodenală (G. L. Nardi); maladia ocluzivă a trunchiului celiac și arterelor mezenterice (M. E. DeBakey și C. H. McCollum).

Prin problemele de tehnică chirurgicală abordate și mai ales prin maniera de prezentare în care elementul didactic se împletește cu o adevărată artă a imaginilor intraoperatorii, cele două volume constituie un moment de vârf al literaturii chirurgicale și o adevărată încântare pentru cel ce le parcurge.

Conf. dr. Alexandru Boțianu



Observații privind tratamentul unui caz de hemangiom

Anca-Victoria Doboș¹, Ovidiu Buțiu¹, George Simu², Ionel Nina³, Călin Doboș⁴

Angioamele faciale sunt tumori cutanate vasculare care cauzează hemoragii și infecții, iar în cazul localizării faciale aduc prejudicii estetice. Prezentăm cazul unui angiom plan tratat utilizând un laser cu CO₂ cu o putere de 4-8 W. Postoperator nu au existat hemoragii, infecții, edeme. Rezultatele sunt convingătoare pentru superioritatea metodei față de cele clasice.

Cuvinte cheie: anginom facial, laser cu CO₂

Facial angiomas are benign vascular skin tumours, which cause bleeding and infections, because of their consistence, and when located on face bring aesthetic impairments. We treated a case of plan angioma, vaporising the tumour using a CO₂ laser with a power of 4-8 W. No bleeding, infection or postoperator oedema has been remarked. These excellent results convinced us that this therapy is superior to classic bleeding methods.

Key words: facial angiomas, CO₂ laser

Angioamele faciale sunt tumori cutanate benigne formate prin hiperplazia tesutului vascular, care datorită naturii lor predispun la hemoragii importante sau suprainfecții iar în cazul localizării în sfera cervico - facială aduc grave prejudicii estetice.^{1,2,3}

Se descriu următoarele forme clinice mai frecvente:

- plane sau "în pată de vin" sunt superficiale, pielea își păstrează caracterele de relief și pilozitate ca și țesuturile normale din jur; sunt rezistente la tratament;

- tuberoase care îmbracă aspect de tumoare; apar la naștere și pot involua sau pot evolua spre creștere progresivă alternând cu perioade de staționare.

În tratamentul angioamelor s-a urmărit criteriul estetic, satisfăcut deplin de terapia laser.⁴

Laserul cu CO₂, supranumit și "bisturiu optic" permite focalizarea fasciculului pe o suprafață foarte mică (câțiva microni) cu obținerea unui efect foarte fin de incizie la o adâncime de 0,2 - 0,6 mm, asociat cu o foarte bună hemostază în linia de incizie.

Țesutul poate fi și vaporizat, vaporizarea făcându-se la o temperatură de 100°C. Se știe că aceasta este temperatura de fierbere a apei. Celula

încălzită brusc la această temperatură face "explozie" - se vaporizează.

Q alta aplicație o reprezintă obținerea hipertermiei prin care temperatura unui țesut viu este crescută la 40°C sau chiar mai mult prin defocalizarea fasciculului laser.⁵

PREZENTAREA CAZULUI

Am utilizat un laser chirurgical cu gaz, CO₂, având o lungime de undă de 10600 nm și o putere ce variază între 4 și 8 W. Timpul de expunere variază pentru fiecare caz în parte, mărimea acestuia determinând gradul de progresie în profunzime.

Am urmărit evoluția unui caz al unui tânăr de 16 ani care s-a prezentat cu un angiom plan dispus ca un placard de culoare roz la nivelul regiunilor infraorbitală, zigomatică și geniană dreaptă. În copilărie a fost mai redus ca dimensiuni, ulterior crescând; bolnavul s-a prezentat datorită prejudiciului estetic. Nu a relatat hemoragii sau suprainfecții în antecedente. A fost supus tratamentului cu laser focalizat, la o putere de 4 W, de la o distanță de 10 cm de țintă, ceea ce a avut ca efect o ușoară mărire a diametrului spotului luminos și, cel mai important, o scădere a temperaturii dezvoltată de fascicul. Timpul de expunere extrem de scurt, 10 milisecunde, a evitat arderea tegumentului determinând însă coagularea proteinelor intravasculare. Acest tratament s-a aplicat în ședințe succesive, pe porțiuni, ajungând la un număr total de trei ședințe, situate la intervale de 7 zile. În final am obținut o crustă uscată și cicatrizare perfectă după 35 de zile (necesar turn-overului epidermic).

¹Clinica de Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

²Disciplina Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

³Centrul Laserterapie Galați

⁴Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu - Mureș

Primit la redacție: 17.02.1997

Adresa pentru corespondență: Doboș Anca-Victoria, str. Pandurilor, nr. 10/11



Figura 1. Anginom plan al regiunii infraorbitală, zigomatică și geniană dreaptă



Figura 2. Același caz după tratamentul cu Laser CO₂

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Am acordat atenție deosebită cazului prezentat, cunoscând rezistența la tratament a angiomului plan.² În același timp, localizarea facială impunea necesitatea obținerii unor rezultate estetice ireproșabile, obiectiv realizat prin utilizarea laserului cu CO₂.

Laserul chirurgical prezintă o serie de avantaje față de tehnicile clasice:

- Un prim avantaj este dat de lipsa totală a hemoragiilor în aplicarea hipertermiei și hemoragii minime în momentul vaporizării.

- Lipsa edemului și a durerii postoperatorii, precum și riscul scăzut de infecție (prin lipsa hemoragiilor și a unui instrumentar intermediar - fasciculul fiind aplicat de la distanță) scutesc bolnavul de tratament ulterior.

- Este ușor de acceptat de pacient pentru că nu necesită internare și nici absenteism profesional.

- La toate acestea se adaugă rezultatele estetice deosebite, care ne îndreptătesc să considerăm această terapie o perspectivă de viitor.

În sfârșit, impactul economico - social al metodei și performanțele ei terapeutice fac ca metoda să fie din ce în ce mai mult folosită în practica medicală.

BIBLIOGRAFIE

1. COLTOIU AL - *Dermato-Venerologie*. Ed Medicală, București, 1993; 382
2. FORSEA D, POPESCU R, POPESCU CM - *Compendiu de dermatologie și venerologie*, Ed Tehnică București, 1996; 312
3. VULCAN P - *Histopatologia bolilor de piele*, Ed Medicală, București, 1959; 238
4. ABERGEL RP, DAVID LM, TREILS MA - *Laser Cosmetic Surgery. A review of our experience*. Am J Cosmet Surg, 1990; 3:147-153
5. ATSUMI K - *Low power laser application in Medicine and Surgery*. Surgical and Medical Lasers, 1989; 2, 50

Grigore Alexandru Benetato

Aurel Cojocaru

Autorul face o succintă trecere în revistă a activității didactico-științifice a lui Grigore Benetato (1905-1972), fiziolog ilustru, întemeietor de școală, continuator al operei lui I Athanasie, N Paulescu, D Danielopolu și I Nițescu. Este menționată ambianța în care Grigore Benetato s-a format ca om de știință, inclusiv activitatea sa în laboratoarele lui OF Meyerhof, laureat Nobel (1922). Sunt consemnate principalele sale contribuții la dezvoltarea fiziologiei contemporane: studiul rolului funcțional al corticosuprarenalei în reacția de adaptare, cercetările asupra mediației chimice, elaborarea variantei românești a metodei "capului izolat" (C Heymans, J Bouckaert, 1939), studiul acțiunii nervos-centrale a hormonilor, polipeptidelor și aminelor biologic active, cercetările asupra mecanismelor nespecifice ale reacției de apărare, purificarea cromatografică a fagocitostimulinelor și imunoglobulinelor, studiile sistematice de ergonomie. Savantul român a creat printr-un efort susținut de patru decenii o remarcabilă școală națională de fiziologie, de factură europeană. **Cuvinte cheie:** istoria medicinei, fiziologie, Grigore Benetato

The author presents a brief review of Grigore Benetato's didactic and scientific work, a brilliant physiologist, founder of a school, disciple of I Athanasie, N Paulescu, D Danielopolu and I Nițescu. The environment in which Grigore Benetato was trained as a man of science is mentioned, as well as his activity in the Meyerhof's laboratories, a Nobel Prize laureate. His main contributions to the development of the contemporary physiology are registered: the study of the functional role of the adrenal cortex in the adaptation reaction; the researches concerning the chemical mediation; the elaboration of the Romanian version of the 'isolated head' method (C Heymans, J Bouckaert, 1939); the central nervous action of the hormones, polypeptides and the biologically active amines; the researches on nonspecific mechanisms of the defense reaction; the chromatographic purification of the phagocytostimulins and immunoglobulins; systematic studies on the ergonomics. The Romanian scientist created, by an unfailing effort for four decades, a remarkable national school of physiology of European structure.

Key words: history of medicine, physiology, Grigore Benetato.

"Scientia nihil aliud est quam veritatis imago" - Francis Bacon

"Notre médecine repose sur la physiologie expérimentale: médecine expérimentale" - Claude Bernard

La un sfert de secol de la trecerea sa în lumea umbrelor, personalitatea lui Grigore Benetato (1905-1972) se detașează cu pregnanță din lumea științifică a vremii sale. În Bucureștiul aceluși timp, halucinant și grotesc ca un decor kafkian, într-o zi strălucind de un soare nepăsător la tragediile umane, câțiva dintre admiratorii săi asistam neputincioși în fața corpului neînsuflețit al celui care fusese în viață una din stelele de primă magnitudine ale fiziologiei românești. Îmi reveneau atunci obsedant în minte versurile argheziene:

"În șirul vieții noastre întreg, se face seară,
O seară fără sunet, nici vânt, nici amintiri.
Ieri a plecat o barcă, azi alte bărci pleacă,
Convoi de goluri strâmpte, pe undele subțiri".

Plecaser, într-adevăr. Dar cine era cel pe care Charon îl trecuse peste apele Aheronului și ce operă lăsase în urma lui? Cu regretul de a nu fi văzut la trecerea aproape a unui deceniu de la Revoluția Română din 1989 o ediție completă și adnotată a operelor sale (să fi apărut totuși și nu știu?), mi-aș îngădui creionarea trăsăturilor omului și operei sale.

Savant de vocație europeană, om de remarcabilă cultură, dotat cu inteligență scănteietoare, sensibilitate și rafinament, Grigore



Grigore Alexandru Benetato
(1905 - 1972)

Benetato,^{1,2,3,4} a fost un demn continuator al operei marilor săi înaintași: Ioan Athanasie, Nicolae C Paulescu, Daniel Danielopolu, Ion I. Nițescu.^{3,5,6,7,8,9,10,11}

S-a născut la Chișinău. Absolvent al Facultății de Medicină din Cluj (1929), lucrează la catedra de biochimie, apoi la catedra de fiziologie din capitala spirituală a Transilvaniei sub conducerea profesorului I. Nițescu.

Își perfectează, între cele două războaie mondiale, cunoștințele de biochimie și fiziologie în laboratoarele profesorilor P. Rona, B. Zondek, R. Mangold și cu deosebire ale lui O. F. Meyerhof de la Universitatea din Kiel, laureat al Premiului Nobel (1929) pentru descoperirea relației dintre consumul de oxigen și metabolismul acidului lactic în mușchi.

În 1937 este ales profesor titular și director al Institutului de Fiziologie din Cluj pe care îl conduce până în 1958 când este chemat la București ca șef al Catedrei de fiziologie a Institutului de Medicină și Farmacie (actuala Universitate de Medicină și Farmacie "Carol Davila") și director al Institutului de Fiziologie normală și patologică "Daniel Danielopolu".

Grigore Benetato a fost unul dintre marii didacți ai vremii sale. Înalta ținută științifică a prelegerilor, spontaneitatea și verva lor cuceritoare, au făcut din cursurile sale de

fiziologie un model al genului. Activitatea sa științifică se regăsește în lucrările publicate în țară și străinătate¹² și a fost consemnată în tratate, manuale, monografii și rapoarte științifice dintre care menționăm: "Elemente de fiziologie medicală" (1934) în colaborare cu Gh. Popovici, "Problemele fiziologiei moderne în discuția Congresului Internațional de Fiziologie din Leningrad" (1935), "Transfuzia de sânge conservat" (1942), "Tratat elementar de fiziologie" (1948), "Mecanisme de reglare cortico-viscerale" (1957), "Elemente de fiziologie normală și patologică" (1962), "Metode bioradiotelemetrice în medicină" (1971).^{2,13,14,15,16,17}

Preocupat de mecanismele de coordonare și integrare care reglementează activitatea diverselor structuri morfologice în vederea îndeplinirii funcțiilor cardinale și menținerii homeostaziei, scria în 1964 în revista "Fiziologia normală și patologică": "Termenul de *homeostazie* introdus în fiziologie în urmă cu 30 de ani de către Walter Cannon, dezvoltând concepția lui Claude Bernard despre stabilitatea mediului intern, în concepția fiziologiei de astăzi cuprinde totalitatea mecanismelor care reglează funcțiile cardinale, vegetative și de relație, menținând organismul în stare de echilibru funcțional adică în stare de *sănătate*".

Cercetările efectuate de G.A. Benetato și colab. la Institutul de Fiziologie din Cluj încă din 1935, continuate la Institutul "Daniel Danielopolu" din București și publicate în "Comptes Rendues de la Société de Biologie" (1935), "Clujul medical" (1936, 1938), "Bulletin de la Société de Chimie Biologique" (1937), "Journal de Physiologie et Pathologie Générale" (1939), au adus contribuții importante pentru înțelegerea rolului funcțional al corticosuprarenalei în reacția de adaptare.

La animalele suprarenalectomizate GA Benetato constată diminuarea potasiului tisular. Aceeași constatare este valabilă pentru țesuturile animalelor senile, variațiile potasiului muscular fiind în raport cu excitabilitatea mușchilor la animalele nou născute și adulte, ceea ce pledează pentru rolul pe care acest ion îl are în menținerea edificii coloidale și a capacității funcționale a țesuturilor. Procesul de denaturare reversibilă a proteinelor din nervii animalelor normale și suprarenalectomizate a fost studiat în raport cu modificările survenite în excitabilitatea și conductibilitatea fibrelor nervoase.

Studiind rolul hormonilor corticosuprarenali în menținerea integrității structurale și funcționale a proteinelor din organe, GA Benetato a adus argumente pentru procesul de transconformație a macromoleculelor proteice în cursul excitației, devansând ideile epocii.

Într-adevăr, cercetările ulterioare au confirmat că procesul de transconformație a proteinelor, esențial în procesul de excitație, se traduce prin devierea pH-ului izoelectric de la latura alcalină, modificarea puterii de rotație, dezionizarea, descărcarea și insolubilitatea proteinelor din sistemele excitabile, prin modificarea structurilor secundare și terțiare ale macromoleculelor proteice, cu deplierea acestora și exteriorizarea grupărilor carboxilice, aminice, oxidrilice și sulfhidrice mascate care devin accesibile metodelor biochimice și biofizice de investigație.^{18,19,20}

În acea vreme îmi încredințase, fiind încă la Cluj, studiul puterii tampon a nervului în insuficiența corticosuprarenală. Exigent, orgolios, conștient de erudiția și forța sa creatoare, era onest: am fost surprins să văd citat acest studiu făcut sub conducerea sa într-o lucrare pe care a publicat-o în "Studii și cercetări de fiziologie" (1959, pag. 286).

A cercetat încă din 1935 *mediatorii chimici* ai influxului nervos, la scurt timp după ce Otto Loewi și Henry H Dale au introdus noțiunile de "substanță transmițătoare", respectiv de "transmisie chimică",³ fiind mereu racordat, la numai cei 30 de ani ai săi, la cele mai recente descoperiri științifice ale vremii.

A demonstrat cu N Munteanu în 1936 și 1941 existența unui mecanism colinergic în centrul hipotalamici și în sinapsele bulbare²¹ și a evidențiat rolul modulator al serotoninei și histaminei în activitatea centrilor encefalici, cu mult înainte de caracterizarea structurală a sinapselor modulatorie.²²

Curiozitatea sa ardentă, interesul manifestat pentru înțelegerea mecanismelor de integrare a funcțiilor l-au condus la perfecționarea metodei "capului izolat" (C Heymans și J Bouckaert, *Ergebnisse der Physiologie*, 1939) imaginată de fiziologul belgian de la Universitatea din Gand, Corneille Jean François Heymans (1882-1968), laureat al Premiului Nobel (1938) pentru punerea în evidență a rolului mecanismelor sinusale și aortice în reglarea respirației.

Varianța românească a metodei "capului izolat" cu măduva spinării păstrată²³ elaborată de Grigore Benetato, Cornel Oprișiu și Ion Baci²⁴ s-a bucurat de o amplă rezonanță la cel de al XX-lea Congres Internațional de Fiziologie (Bruxelles, 1956) al cărui președinte de onoare a fost profesorul Heymans însuși. Cu această metodă precum și prin procedeul de perfuzie a encefalului izolat au studiat *GA Benetato* și

colaboratorii săi acțiunea nervos-centrală a hormonilor (tiroxina, adrenalina), polipeptidelor (angiotensina, bradikina) și aminelor biologice active (histamina).

În studiul *variațiilor concentrației calciului sanguin* a adus dovezi concludente pentru rolul sistemului nervos central în reglarea secreției paratiroidelor (1954-1964). Excitarea electrică a regiunii hipotalamice la câini cu tetanie paratiroidică cronică determină creșterea moderată a calcemiei și acumularea mucoproteinelor plasmatiche, pledând pentru existența unui mecanism extrapariroidian de mobilizare a calciului, acționând direct asupra oaselor (1962).

A demonstrat *acțiunea tiroxinei și a angiotensinei asupra secreției de aldosteron*. A relevat *acțiunea sensibilizantă a adrenalinei asupra centrilor organovegetativi superiori* (1952) și a dovedit că ea se exercită asupra formațiunii reticulate din bulb și mezencefal (1957) punând în evidență acțiunea antagonistă a adrenalinei și a clorpromazinei asupra centrilor vasomotorii.²⁵

A pledat cu argumente experimentale pentru *rolul neurosecreției în biochimismul funcțional al creierului și în procesul de activitate bioelectrică corticală*.

Încă din 1955, utilizând metoda diatermo-electrică Rein a demonstrat unele *particularități ale circulației cerebrale*, independența relativă a vasomotricității cefalice de reacțiile vasomotorii generale.²⁶

A aprofundat studiul *proceselor imunobiologice* pe care le-a abordat din perspectiva unei modernități surprinzătoare. A demonstrat cu I Baci, L Vlad, I Florescu, L Șovăilescu și alți colaboratori rolul hipotalamusului în activarea sistemului fagocitar mobil și sesil și în reacția anamnestică (1944-1955) și a inițiat o metodă practică de investigare a nivelului funcțional al centrilor diencefalici prin proba leucocitozei și fagocitozei provocate.

Originala teză "Rolul sistemului nervos central în reacția fagocitară" cu care eminentul om de știință român acad. Ion Baci și-a promovat doctoratul "magna cum laude" în anii tinereții Domniei Sale, a fost elaborată sub conducerea profesorului Grigore Benetato (1946). Abia în zilele noastre, oamenii de știință americani au descoperit prioritatea mondială a cercetărilor savanților români: cititorul va putea găsi în primul număr al Revistei americane de neuroimunologie tableta solicitată academicianului Ion Baci de redactorul șef al publicației asupra acestor cercetări *princeps* ale școlii românești de fiziologie privind rolul sistemului nervos central în reglarea proceselor imunobiologice. Cercetările lui *GA Benetato*

³ Ideea unei secțiuni transversale la nivelul celei de a doua vertebre cervicale și a introducerii unui manșon pneumatic i-a fost sugerată de acad. Ion Baci, pe atunci (1946) asistent al profesorului.²⁴

asupra neuroimunomodulării sunt continuate și astăzi cu înegalabil succes de acad. Ion Baciuc.^{5,26}

Împreună cu I Baciuc, Șt Secăreanu, A Cojocaru și alți colaboratori, savantul român a demonstrat eliberarea în cursul reacției imunobiologice nespecifice a substanțelor fagocitostimulatoare în sângele eferent al măduvei osoase (1962) pe care le identifică cu alfa - și betaglobulinele serice, purificându-le prin cromatografie pe schimbători de ioni derivați ai celulozei.¹² *GA Benetato* a adus de asemenea contribuții valoroase la studiul encefalomielitelor alergice experimentale.

A început la Cluj și București, începând cu sfârșitul primei jumătăți a secolului nostru, cercetări de fiziologia muncii. Unele din articolele sale din 1936, incriminatoare prin conținutul lor, asupra alimentației țaranului din Munții Apuseni^{27,28} precum și monografiile: "Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator"²⁹ și "Problema alimentației pentru individ și colectivitate"³⁰ au constituit puncte de plecare în cercetările sale de ergonomie dezvoltate de elevii și colaboratorii săi. A studiat cheltuielile energetice la diferite categorii de muncitori (agricultori, muncitori siderurgici, tăietori de lemne, lucrători din industria porțelanului etc.), a pus bazele cercetării mecanismelor de adaptare în activități speciale ca munca în hiperbarism (scafandri), hipobarism (personal navigant), automatizare (transportul Diesel-feroviar) și a abordat unele aspecte ale medicinei cosmice.³²

Grigore Benetato a fost membru al mai multor societăți științifice: Academia Română (Academia RPR respectiv Academia RSR), Societatea de Fiziologie a USSM, Societatea Națională de Medicină Purkinjă, Uniunea Internațională a Științelor Fiziologice, Academia Internațională de Astronautică, Societatea Europeană de Biochimie Farmacologică, Societatea de Chimie Biologică, Societatea Internațională de Farmacologie etc.

A creat o remarcabilă școală de fiziologie normală și patologică având la Cluj și București printre colaboratorii săi apropiați, ilustre personalități ale fiziologiei românești actuale, ele însele la rândul lor șefi de școală: acad Ion Baciuc (Cluj-Napoca), acad I Haulică (Iași), prof P Derevenco (Cluj-Napoca), prof V Neștianu (Craiova), prof P Groza (București), dr doc M Uluitu (București).

A avut la Cluj și București un număr impresionant de colaboratori pe care n-am să-i enumăr aici; ei pot fi găsiți în lucrările științifice publicate de maestru. Cu timpul, unii dintre colaboratorii săi au fost promovați profesori sau conferențieri în învățământul universitar

românesc: M Cucuianu, B Cuparencu, M Dorofteiu, L Gozariu, L Grosu, Viorica Miulescu, R Oprean, Eva Rosenfeld, V Șoltuz, I Șovrea, M Telia, C Toader, L Tomuș, V Vasilescu, A Cojocaru et al.

Discipolii săi au imprimat o concepție fiziologică modernă la disciplinele medicale pe care le-au condus (fiziologie, fizică medicală, biofizică, farmacologie, biochimie clinică, fiziopatologie, endocrinologie, chirurgie generală, chirurgie oro-maxilo-facială) în importante centre universitare românești: București, Cluj, Iași, Târgu - Mureș, Craiova, Sibiu. I-a avut de asemenea colaboratori pe profesorii D Michail (oftalmologie), C Oprișiu (chirurgie buco-maxilo-facială), Șt Secăreanu (chimie medicală) și alții. Unii dintre numeroșii săi colaboratori au părăsit lumea noastră efemeră și contradictorie, lăsând în inimile celor care i-au cunoscut amintirea neștersă a unor împătimiți ai științei.

Grigore Benetato a creat o mare școală națională de fiziologie și a fost sufletul viu și dinamizator al acestei școli. Din aceste considerente e regretabil să constatăm că și atunci când Europa era divizată de aparent ireductibile rivalități, că și astăzi, sub auspiciile integrării euro-atlantice, eminente iatroistoriografi și istorici ai științei, contemporani^{31,32,33,34,35,36,37,38} din centre universitare ale unor țări de veche tradiție științifică și cultură pe care România le stimează și pe care illo tempore, *GA Benetato* le-a fascinat prin erudiția, inteligența și ironia sa redutabilă, se complac într-o subtilă amnezie când este vorba de personalitatea acestui remarcabil om de știință român, care a fost în același timp un mare european. Sperăm ca într-o zi să putem reciti opera sa, editată de Academia Română sau poate de o altă prestigioasă instituție similară a țării, într-o versiune engleză sau franceză, în beneficiul nu numai al culturii noastre, dar și al celei universale.

Grigore Benetato a fost, în felul său, un savant unic. Și va rămâne astfel, *ad vitam aeternam*, de o verticalitate și rigoare științifică exemplare în peisajul științei contemporane.

BIBLIOGRAFIE

- 1 BACIU I - *Fiziologia normală și patologică*, în Bologa VL (sub îngrijirea): *Istoria medicinei universale*. Ed medicală, București, 1970:370-386
- 2 COJOCARU A - *Acad prof dr Grigore Benetato (1905-1972)*. Revista Medicală, 1972; 18:369-370
- 3 IFTIMOVICI R - *Istoria medicinei*. Ed ALL, București, 1994: 278-282

- 4 SPIELMANN I - *Istoria medicinei*. Litografia IMF Târgu Mureș, 1981:230-232, 250
- 5 BACIU I - *Privire în oglindă*. Steaua, 1996; 47, 3:52-54
- 6 BOLOGA VL, DUȚESCU B, GHELERTER I ET AL - *Istoria medicinei*. Ed medicală, București, 1963:244-245
- 7 BRĂTESCU G - *Dușoniar cronologic de medicină și farmacie*. Ed științifică și enciclopedică, București, 1975: 248
- 8 DUȚESCU B, MARCU N - *Medicina în perioada dintre cele două războaie mondiale, în Bologa VL, Brătescu G, Duțescu B, Milcu Șt M - Istoria medicinei românești*. Ed medicală, București, 1972: 288-413
- 9 MARIN F - *Vieți dedicate omului*, vol 2 Ed Dacia, Cluj-Napoca, 1994: 92-97
- 10 MILCU ȘT M - *Endocrinologia*, în Bologa VL (sub îngrijirea): *Istoria medicinei universale*. Ed medicală, București, 1970:460-467
- 11 SIMIONESCU C - *Medicina veterinară*, în Bologa VL. (sub îngrijirea): *Istoria medicinei universale*. Ed medicală, București, 1970:652
- 12 COJOCARU A - *Cercetări experimentale asupra fracțiunilor cromatografice ale globulinelor serice în cursul reacției de adaptare la stimuli nespecifici și antigenici*. Teză IMF Cluj, 1965:181-187
- 13 BENETATO G - *Problemele fiziologiei moderne în discuția Congresului Internațional de fiziologie din Leningrad (1935)*. Clujul medical, 1936; XVII, 1:20-28
- 14 BENETATO G - *Tratat elementar de fiziologie*, vol I Editura "Cartea Românească", Cluj, 1948
- 15 BENETATO G, SAGER O - *Mecanisme de reglare conico-viscerală*. Ed Academiei RSR, București, 1957
- 16 BENETATO G - *Elemente de fiziologie normală și patologică*, Vol I-II, Ed medicală, București, 1962
- 17 BENETATO G, VRĂNCIANU R, IONESCU VAE - *Metode bioradiotelemetrice în medicină*. Ed Academiei RSR, București, 1971
- 18 BENETATO G, OPREAN R - *Contribuții la studiul asigării animalelor suprarenoprive* Clujul medical, 1936, 17:131-138.
- 19 BENETATO G, MUNTEANU N - *Influența echilibrului acidobazic al alimentelor asupra unor proprietăți fizico-chimice și capacități de lucru a mușchiului izolat*. Clujul medical, 1936; 17:500-502
- 20 BENETATO G, OPREAN R, MUNTEANU N - *Contribuțiuni la studiul mecanismului fizico-chimic al senilității*. Clujul medical, 1938, 19:711-723
- 21 BACIU I - *Fiziologie*, ediția a II-a. Ed didactică și pedagogică, București, 1977
- 22 ULUITU M - *Un mare deschizător de drumuri: profesorul Grigore Benetato*. Viața medicală, 1992; 4:2
- 23 BENETATO G, OPRISU C, BACIU I - *Systeme nerveux central et phagocytose*. J Physiol, 1947; 39:191-197
- 24 BACIU I - *Comunicare personală*
- 25 BENETATO G, OPRISU C, BACIU I ET AL - *Sur l'action antagoniste de l'adrénaline et de la chlorpromazine sur les centres vaso-moteurs*. J Physiol, 1957; 49:811-819
- 26 COJOCARU A - *Un maestru al fiziologiei contemporane*. Revista de medicină și farmacie/Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 1996; 42:146-152
- 27 BENETATO G - *Ancheta asupra alimentației țăranului din munții Apuseni (comuna Măgura)*. Clujul medical, 1936; 17:661-676
- 28 BENETATO G - *Ancheta asupra alimentației țăranului din munții Apuseni (comuna Măgura)*, Partea a II-a. Clujul medical, 1936; 17:762-772
- 29 BENETATO G - *Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator*. Tip "Transilvania", Cluj, 1933
- 30 BENETATO G - *Problema alimentației pentru individ și colectivitate*, Partea I-II-a. Ed "Cartea Românească", Cluj, 1939
- 31 BARIET M, COURRY CH - *Histoire de la Medecine*. Librairie Arthème Fayard, Paris, 1963
- 32 HASTINGS P - *Medicine. An international history*. Ernest Benn, London & Tonbridge, 1974
- 33 MAGNER LN - *A history of medicine*. Marcel Dekker Inc., New-York-Basel-Hong-Kong, 1992
- 34 METTE A, WINTER I - *Geschichte der Medizin*. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1968
- 35 MEYER-STEINER TH, SUDHOFF K - *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1965
- 36 SHRYOCK RH - *Histoire de la Medecine moderne*. Armand Colin, Paris, 1956
- 37 SOURNIA J CH - *Histoire de la medecine et des medecins*. Larousse & La Découverte, Paris, 1991
- 38 TATON R - *Histoire générale des sciences*. La science contemporaine. Le XX^e siècle. Presses Universitaires de France, Paris, 1964

Sub specie aeternitatis

Aurel Cojocaru

Autorul face o succintă trecere în revistă a activității științifice a academicianului Gheorghe Brătescu, prilejuită de împlinirea de către marele iatroistoriograf român a 75 de ani de existență și aproape a jumătate de secol de activitate creatoare. Se fac referiri la contribuțiile revelatoare ale Domniei Sale la istoria medicinei române și universale. Sunt menționate cele mai importante texte memorialistice din autori români și culegerile de studii și cercetări medico-istorice. Este subliniată influența benefică și stimulatorie a Domniei Sale asupra învățământului universitar românesc de istoria medicinei.

Cuvinte cheie: istoria medicinei, iatroistoriografi români, Gheorghe Brătescu

The author writes a brief review of the scientific work of the scientist Gheorghe Brătescu, on the occasion of this year's commemoration of 75 years of existence and almost half a century of creative work of the great historian. References are made to his contributions to the Romanian and universal medicine. The most important memoirs texts from Romanian authors and different studies as well as medical and historical researches are mentioned. The beneficial influence of his work on the Romanian University Education for medical history especially is also mentioned.

Key words: history of medicine, romanian medicine historians, Gheorghe Brătescu

Ori de câte ori am simțit nevoia de a găsi un punct de sprijin, o certitudine, în contorsionata istorie a medicinei, supusă influențelor de tot felul, l-am recitat, printre alți eminenți iatroistoriografi, pe Gheorghe Brătescu. Și aceasta din anii tinereții, când unii dintre noi, copleșiți de responsabilitatea ce ne revenea ca ucenici ai celui care a fost Grigore Benetato, ne duceam oboșiți, după ce laboratorul ne devorase energiile, la Institutul de istoria medicinei, unde trona aulic și ceremonios distinsa figură a lui Valeriu Lucian Bologa. Acolo te abandonai unui alt gen de lectură care-ți încălzea sufletul și aflai că fiziologia, oricât de scumpă inimii noastre, era numai o parte a "artei de a vindeca" a cărei istorie multimilenară se pierdea într-o negură deasă, nedeslușită pentru noi, partizani rezoluți și ireductibili ai "metodei experimentale". Așa l-am cunoscut prin intermediul scrierilor sale pe iatroistoriografu Gheorghe Brătescu.

Istoria medicinei și farmaciei românești a secolului XX nu poate fi concepută fără activitatea prestigioasă a acestui savant, mai puțin-cunoscută studenților, medicilor și farmaciștilor din această zonă geografică a țării.

Academicianul Gheorghe Brătescu s-a născut la 16 iunie 1922 la Vălenii de Munte. A studiat la Colegiul Național "Sf. Sava" pe care l-a absolvit în 1941. Urmează cursurile Facultății de Medicină din București și obține titlul de doctor în 1949.

Președinte al Societății de istoria medicinei-Filiala București între anii 1977 și 1986, membru titular al Academiei de Științe Medicale din 1991, academicianul Gheorghe Brătescu și-a consacrat viața studiului istoriei medicinei universale și evoluției propriiei noastre medicine publicând o suită de monografii de cel mai stringent interes științific, traduceri adnotate din operele unor autori celebri, texte memorialistice ale unor medici români precum și 12 culegeri de studii și cercetări medico-istorice.^{1,2,3,4} A reprezentat iatroistoriografia românească la memorabile congrese internaționale.^{5,6} Este citat în lucrări științifice, manuale și cursuri universitare^{7,8,9,10} redactate de autori români și străini.

Activitatea sa științifică este indisolubil legată de Centrul de Organizare a Ocrotirii Sănătății și de Institutul de Igienă și Sănătate Publică din București.

Interesul său pentru medicina universală s-a concretizat în lucrări cum sunt: "Hipocratismul de-a lungul secolelor" (1968), cu o tratare exhaustivă a subiectului și o impresionantă dedicație: "În amintirea tatălui meu, medic

hipocratic de țară", "Miracolul grec în medicină: hipocratismul" (1992) sau "Freud și psihanaliza în România" (1994).¹¹ A publicat lucrări de sinteză: "Etica medicală" (1969) sau "O istorie a medicinei" (1975), destinată marelui public, semnată N. Vătămanu și G. Brătescu.^{12,13}

A scris o "Schiță de istorie a istoriografiei medicale", despre "Medicina primitivilor" și "Medicina chineză" în tratatul de "Istoria medicinei universale" apărut în 1970 sub îngrijirea lui VL Bologa, fiind unul dintre redactori (CI Bercuș, G. Brătescu, N. Vătămanu) și a redactat în colaborare un excelent "Dicționar cronologic de medicină și farmacie" (1975).^{14,15}

A dat expresie preocupării sale statornice pentru medicina românească în lucrări cum sunt: "Istoria ocrotirii sănătății muncitorilor din România" (1957), "Sănătatea Bucureștilor 1862-1944" (1970), "Tinerețea lui Carol Davila" (1979), "Grija pentru sănătate. Primele tipături de interes medical în limba română" (1988), "Pasteurianismul în România" (1996).^{16,17,18,19}

Acad. Gheorghe Brătescu este unul dintre redactorii excelentului tratat de "Istoria medicinei românești" apărut în 1972, sub redacția lui VL Bologa, G. Brătescu, B. Duțescu și Șt. M. Milcu, lucrare atât de necesară, despre care acad. Șt. M. Milcu scria în "Cuvânt înainte": "Istoria medicinei românești s-au devotat cu competență și patriotism acestei opere. S-a reușit astfel să se elimine riscul unei tratări "provinciale" a istoriei medicinei noastre". Într-adevăr, au colaborat la această monumentală lucrare prestigioși iatristorici și istorici ai farmaciei din toate provinciile românești: Gabriel Barbu, Constantin I. Bercuș, Gheorghe Brătescu, Benone Duțescu, Ion F. Georgescu, Nicolae Marcu, Ștefan Marius Milcu, Constantin Săndulescu, Nicolae Vătămanu (București); Valeriu Lucian Bologa, Ion Horațiu Crișan, Samuel Izsák (Cluj); Constantin Romanescu (Iasi); Atila Stoiacovici (Timișoara); Iosif Spielmann (Târgu Mureș); Arnold Huttman (Brașov), ulterior profesor la Universitatea din Aachen). Academicianul Gheorghe Brătescu a scris pentru acest tratat cea mai mare parte din capitolul VI: "Sănătatea publică după Unirea principatelor", "Medicii în războiul de independență", "Știința medicală după Unirea principatelor", "Organizarea sanitară între 1885-1916", "Afirmarea științei medicale românești", "Preocupări de medicină socială" (în colaborare cu A. Stoiacovici) și "Serviciul sanitar în războiul din 1916-1918".⁵

Datorită străduinței Domniei Sale au devenit accesibile publicului românesc operele lui Ibn Sina (Avicenna), Claude Bernard, René Descartes, Julien Offroy de la Mettrie etc. din care a publicat traduceri comentate. Statornica sa iubire pentru

trecutul medicinei noastre l-a determinat să publice însemnările memorialistice ale lui Zaharia Petrescu, Gheorghe Marinescu, Francisc Rainer, Iuliu Moldovan et al.

Traducerea din limba franceză (1958) a capodoperei lui Claude Bernard: "Introduction à l'étude de la médecine expérimentale" (Paris, 1865), însoțită de un studiu introductiv fără egal, de pertinente note explicative și indice de nume, reprezintă un model al genului, relevând incontestabilul talent scriitoricesc al Domniei Sale.

Cu o intuiție remarcabilă, în studiul său introductiv, academicianul Gheorghe Brătescu recunoscând în savantul francez "un mare deschizător de drumuri" scrie: "Claude Bernard face parte din categoria atât de restrânsă a savanților care n-au cunoscut propriu-zis înfrângerea în activitatea de cercetare științifică. Atunci când ipoteza inițială se dovedea neîntemeiată, ilustrul fiziolog știa să tragă toate concluziile din asemenea nereușite și să-și orienteze investigațiile în direcția rodnică. Eroarea însăși are laturile ei pozitive pentru cel înzestrat cu spirit critic".²¹ Această aserțiune a marelui nostru iatristoriciograf își păstrează și astăzi nealterată valabilitatea, după trecerea aproape a patru decenii de când a fost formulată.

La a 75-a aniversare a Domniei Sale, academicianul Gheorghe Brătescu rămâne pentru noi tot un model autentic de tinerețe și spiritualitate, de temperanță și modestie. Aș vrea ca anul ce vin să ducă la realizarea tuturor proiectelor Domniei Sale de viitor.

Mă uit la volumele pe care le-a scris și care stau, tăcute, în rafturile bibliotecii mele. Se întinde un arc peste timp și am sentimentul că peste secole, când cineva, aici pe meleagurile noastre străbune sau în alt colț de lume, va face o sinteză a iatristoriciografiei românești, opera acad. Gheorghe Brătescu își va păstra sub specie aeternitatis inestimabila ei valoare.

BIBLIOGRAFIE

1. BARBU G, BRĂTESCU G, MANOLIU V - *Istoria medicinei. Studii și cercetări*. Editura medicală, București, 1957
2. BRĂTESCU G - *Aspecte istorice ale medicinei în mediul rural*. Editura medicală, București, 1973
3. BRĂTESCU G - *Din tradițiile medicinei și ale educației sanitare*. Studii și note. Editura medicală, București, 1978
4. BRĂTESCU G - *Trecut și viitor în medicină. Studii și note*. Editura medicală, București, 1981
5. BRĂTESCU G, MANOLIU V - *Sources roumaines de l'iconographie médicale du XVI-e siècle*. Communication présentée au XV-e Congrès International d'Histoire de la Médecine, Madrid, 1956

- 6 BRĂTESCU G - *Les débuts de l'ère pastorienne en Roumanie*. Communication présentée au XVI-e Congrès International d'Histoire de la Médecine, Montpellier, 1958
- 7 ANCUSA M, NISTOR F - *Istoria medicinei*. HIMT, Timișoara, 1986:188
- 8 COJOCARU A - *Istoria medicinei*, vol I UMF, Târgu Mureș, 1995: 292
- 9 IFTIMOVICI R - *Istoria medicinei*. Editura ALL, București, 1994:367
- 10 ROMANESCU C - *Istoria medicinei. Evoluția practicei și teoriei medicale*. IMF, Iași, 1981:177
- 11 BRĂTESCU G - *Hipocratismul de-a lungul secolelor*. Editura științifică, București, 1968
- 12 BRĂTESCU G - *Etica medicală*. Editura științifică, București, 1969
- 13 VATĂMANU N, BRĂTESCU G - *O istorie a medicinei*. Editura Albatros, București, 1975
- 14 BOLOGA VL - *Istoria medicinei universale*. Editura medicală, București, 1970
- 15 BRĂTESCU G - *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*. Editura științifică și enciclopedică, București, 1975
- 16 BRĂTESCU G - *Istoria ocrotirii sănătății muncitorilor din România*. Editura medicală, București, 1957
- 17 BRĂTESCU G - *Sănătatea Bucureștilor (1862-1944)*. Editura medicală, București, 1970
- 18 BRĂTESCU G - *Pasteurianismul în România. Viața medicală*, 1996; 8, 364:2-3
- 19 BRĂTESCU G - *Grija pentru sănătate. Primele upărituri de interes medical în limba română (1581-1820)*. Editura medicală, București, 1988
- 20 BOLOGA VL, BRĂTESCU G, DUȚESCU B ET AL - *Istoria medicinei românești*. Editura medicală, București, 1972
- 21 BERNARD C - *Introducere în studiul medicinei experimentale*. Editura științifică, București, 1958



In memoriam



Așa cum a trăit: discret, fără stridențe, fără a incomoda, dedicat muncii, cinstei familiei și societății, a părăsit viața în data de 2 Martie 1997 cel ce a fost Conf. dr. Nüszl Ladislau la vârsta de 59 de ani.

Coleg de o deosebită delicatețe, organizat în muncă, de o probitate ireproșabilă, devotat specialității pe care o practica, cadru didactic mult apreciat, cercetător meticulos, iubit de bolnavi și de personal, a lăsat în urma sa sincere regrete.

Dumnezeu să-l odihnească în pace.



Șeful Clinicii Dermatologice
din Târgu - Mureș

Prof. dr. Buțiu V Ovidiu

În memoria dr. Fugulyán Grigore, medic primar oftalmolog

În ziua de 27 martie 1996 a încetat din viață dr. Fugulyan Grigore, unul dintre cei mai buni medici primari oftalmologi din Târgu - Mureș. S-a născut la 20 ianuarie 1920 în Ungaria. Gimnaziul l-a terminat la Cluj unde din 1933 a fost crescut de către mătușa sa, dr. Fugulyán Katalin, renumit medic oftalmolog.

A fost student la Facultatea de Medicină din Cluj până în 1944 după aceea și-a continuat studiile la Budapesta și apoi în Halle unde în 1945, după absolvire, a primit diploma de doctor-medic.

Reîntors în România s-a instalat la Târgu - Mureș unde în 1947 a depus din nou jurământul lui Hipocrate. A făcut parte din prima promoție de medici ai Facultății de Medicină din Târgu - Mureș.

Și-a început cariera universitară în 1946 ca preparator la Clinica de Oftalmologie din Târgu - Mureș. Din 1949 a fost asistent universitar până în 1964. În perioada 1953-59 a fost directorul Școlii Tehnice Sanitare. A obținut gradul de medic primar în 1959, iar cel de Doctor în științe medicale în 1967.

Din 1964 până în 1983 când a fost pensionat și-a desfășurat activitatea medicală în Policlinica Județeană din Târgu - Mureș.

Numărul lucrărilor științifice depășește 160. Domeniul pe care l-a studiat mai mult a fost glaucomul. A demonstrat cu observații clinice și studii experimentale că și procesele pulmonare au rol în creșterea tensiunii oculare. A introdus la Clinica de Oftalmologie din Târgu - Mureș tratamentul cu glicerol în glaucom. Lucrările sale

au apărut în Revista Medicală, Oftalmologie, Szemészet, etc, iar extrase din lucrări și în publicații din străinătate.

A colaborat la redactarea de cursuri universitare în domeniul oftalmologiei împreună cu prof. V. Săbădeanu, dr. Szerémi, dr. Henter Kálmán, scriind despre analizatorul optic și despre bolile cristalinelor.

În 1989 a publicat împreună cu prof. Fodor F. volumul intitulat „Îmbătrânirea ochilor”.

A fost membru al Societății Europene de Glaucom, al Societății Ungare de Oftalmologie, a participat la congrese în țară și în străinătate. A publicat numeroase articole pe diverse teme în Dolgozó Nő, Új Élet, în ultimii ani și în ziarul local Népújság.

La Târgu - Mureș, cunoștințele sale au fost apreciate mai ales de bolnavii pe care i-a consultat și tratat.

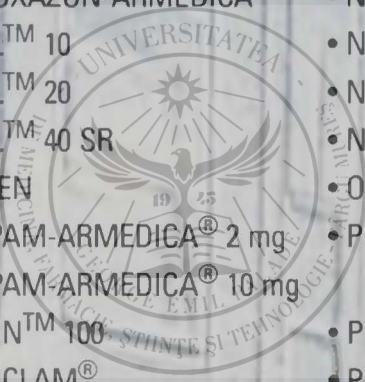
Până în august 1995 a lucrat la Policlinica cu Plată din Târgu - Mureș când, după o zi de muncă, boala instalată brusc l-a împiedicat în continuarea activității medicale.

Să ne aducem aminte de el cu pioșenie pentru că și-a consacrat întreaga lui viață pentru binele bolnavilor și al familiei sale.

Dr. Fugulyán Katalin,
Târgu - Mureș
10. 08. 1996



- ACICLOVIR
- ACID ACETILSALICILIC
- ACID ACETILSALICILIC
TAMPONAT
- AMBROXOL 30
- ANTALCOL
- CLORZOXAZON-ARMEDICA®
- CORDIL™ 10
- CORDIL™ 20
- CORDIL™ 40 SR
- CUTADEN
- DIAZEPAM-ARMEDICA® 2 mg
- DIAZEPAM-ARMEDICA® 10 mg
- DOXYLIN™ 100
- EDULCICLAM®
- EFEDRINĂ-ARMEDICA®
- EXTRAVERAL
- FASCONAL P®
- FENILBUTAZONĂ
- FENITOIN
- GLUBEN™ 5
- HERPESTOP®
- HIPAZIN
- IODOSEPT®
- ISOPTIN® 40mg
- ISOPTIN® 80mg
- JECOLAN
- KETARFEN®
- LORIVAN™
- MAFENID
- MASTOPROFEN
- MEGUAN®
- NITRAZEPAM-ARMEDICA® 2,5 mg
- NITRAZEPAM-ARMEDICA® 5 mg
- NITROVITAL L 0,05 %
- NITROVITAL L 0,10 %
- OXAZEPAM-ARMEDICA®
- PENICILINĂ V SARE DE POTASIU
400.000 U.I.
- PIRACETAM-ARMEDICA®
- PREDNISON-ARMEDICA® 1mg
- PREDNISON-ARMEDICA® 5mg
- REVULSIN
- RYTMONORM® 150 mg
- ROMPARKIN®
- SALIFORM
- SIROFER®
- TOLBUTAMID-ARMEDICA®
- TROFOPAR®
- TUMIZON
- UNGUENT CU SULF ȘI CARBONAT
DE CALCIU



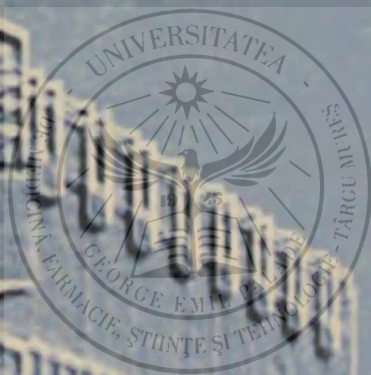
ROMÂNIA, 4300 TÂRGU-MUREȘ, STR. CUZA VODĂ NR. 99-103

TEL. (004) 065-164.067; FAX: (004) 065-164.875; TELEX: 65252 ARMED



PRODUCĂTOR DE MEDICAMENTE
MANUFACTURER OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS

**TÂRGU-MUREȘ
ROMÂNIA**



ARMEDICA S.A.

1998