

P III 696



**REVISTA DE MEDICINA
SI FARMACIE
ORVOSI
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI
SZEMLE**





U.M.F. Târgu-Mureș



★ 5 5 0 0 0 8 6 1 2 ★

Biblioteca Centrală

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor șef: prof. dr. Ion Pascu
Redactori șefi adjuncți: prof. dr. George Simu
 prof. dr. Fazakas Béla
Secretar de redacție: Szilágyi Ludovic

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÎRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Tîrgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, tel: 15551, fax: 30804

1992, vol. 38

Nr.2

IULIE-DECEMBRIE

SUMAR

INFORMATICĂ MEDICALĂ

- I. Pascu*: Informație, informatică, computerizare 5
- A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu*: Program informatic Warburg 99.
Nota II 7
- S. Bologa, G.P. Suciu, Luminița Blaga*: Studiul retrospectiv al cancerului
tiroidian din județul Cluj (prezentare și calcul cu ajutorul pachetelor de programe EPIINFO, dBASE 111+, FoxBase) 16
- G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira*: Model complex de
analiză biostatistică și epidemiologică aplicabil în studiul bolilor
profesionale, cardiovasculare în cancer 23
- Flora Grigorescu, Iuliana Ștefănescu, F. Demian, I. Pascu*: Rolul și locul
unei biblioteci computerizate în cercetarea și învățămîntul medical . . 28

REFERATE GENERALE

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea*: Profilaxia otitelor medii acute catarale și supurative 32
- C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica*: Chisturile maxilare 39
- Lia Georgescu*: Actualități în diagnosticul și tratamentul componentei fibromialgice din bolile reumatologice 48

STUDII CLINICE

- S. Bologa, F.A. Nicula, E. Neagoe*: Tratamentul chirurgical actual al cancerului de tiroidă 54

• C. Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racoș, Maria Florișteanu: Cu privire la dezvoltarea neuropsihică a unor copii supuși în perioada de sugă unui tratament intensiv pentru boli infecțioase foarte severe . . .	60
• R. Boja, D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, I. Negru, C. Cantăr, L. Schwartz: Emergency percutaneous nephrostomy in the septic kidney	64
G. Oltean: Perturbări ale hemostazei în ciroza hepatică	68

STUDII EXPERIMENTALE

Gh. Feszi, Romanța Lupșa, Enikő Ráduly: Influența unor antagoniști de calciu asupra efectului antinociceptiv al unor opioide	74
M. Olariu, M. Péter, Marcela Ardelean: Biostimulator cu laser He-Ne . . .	80

PERFECTIONARE

Monica Sabău: Declarația de la Edinburgh mereu actuală pentru învățămîntul medical	84
--	----

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

L. Ieremia, I. Maftei, S. Popșor: Concepția noastră asupra rolului ocluziei traumatogene în generarea cracmentelor reciproce ale articulației temporo-mandibulare în cadrul disfuncției menisco-condiliene . . .	88
Sorina Horga: Opinii referitoare la etiopatogenia bruxismului	92

PROBLEME DE FARMACIE

I. Fülzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei: Cercetări în vederea obținerii unor produse farmaceutice din specii de Sphagnum pentru tratamentul arsurilor. Nota I	97
Tőkés B., Ferencz L. : Az alumínium közvetett polarográfiás meghatározása	104
Adriana Popovici, I. Szász: Muco-adhesive haemostatic gel with polyuronides for endonasal administration	108

CAZUISTICĂ

D. Dobreanu, L. Rad, Aurelia Căușe, S. Cotoi: Probleme terapeutice la un caz de diabet zaharat instabil	111
---	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

THE PUBLICATION OF UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY, TÎRGU-MUREȘ

Editor's Office: 4300 Tîrgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, tel: 15551, fax: 30804
România

1992, vol. 38

Nr.2

JULY-DECEMBER

SUMMARY

MEDICAL INFORMATICS

- I. Pascu*: Information, informatics, computerization 5
A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu: Information program Warburg 99.
Note II 7
S. Bologa, G.P. Suciu, Luminița Blaga: Retrospective study on thyroid
cancer in the county of Cluj (Presentation and calculation by means
of packets of EPIINFO, dBASE 111+ and FoxBase programs) . . . 16
G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira: A complex model
of biostatistical and epidemiological analysis applicable in studying
occupational, cardiovascular diseases and cancer 23
Flora Grigorescu, Iuliana Ștefănescu, F. Demian, I. Pascu: Role and place
of computerized library in research and medical training 28

COMPREHENSIVE REPORTS

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea*: Prophylaxis of acute ca-
tarthral and suppurative otitis media 32
C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica: Maxillary
cysts 39
Lia Georgescu: Current problems in the diagnosis and treatment of fib-
romyalgic structure in rheumatological diseases 48

CLINICAL STUDIES

- S. Bologa, F.A. Nicula, E. Neagoe*: Present-day surgical treatment of thy-
roid cancer 54

<i>C. Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racoș, Maria Florișteanu:</i> On the neuropsychic development of certain children having undergone intensive therapy for very severe infectious diseases during the suckling period	60
<i>R. Boja, D. Nicolescu, V. Oșan, I. Bakos, I. Negruș, C. Cănuș, L. Schwartz:</i> Emergency percutaneous nephrostomy in the septic kidney	64
<i>G. Oltean:</i> Disorders of haemostasis in hepatic cirrhosis	68

EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Gh. Fești, Romanța Lupșa, Enikő Ráduly:</i> Influence of certain calcium antagonists on the antinociceptive effect of some opiates	74
<i>M. Olariu, M. Péter, Marcela Ardelean:</i> He-Ne Laser biostimulation	80

POSTGRADUATE COURSES

<i>Monica Sabău:</i> The Edinburgh Declaration - always timely in medical training	84
--	----

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>L. Ieremia, I. Maștei, S. Popșor:</i> Our concept concerning the role of traumatogenic occlusion in generating reciprocal cracking sounds of the temporo-mandibular joint in menisco-condylar dysfunction . . .	88
<i>Sorina Horga:</i> Views on the etiopathogeny of bruxism	92

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>I. Fülzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei:</i> Researches with a view to obtain certain pharmaceutical products from species of Sphagnum in treating burns. Note 1	97
<i>B. Tókéș, L. Ferencz:</i> Indirect polarographic determination of aluminium	104
<i>Adriana Popovici, I. Szász:</i> Muco-adhesive haemostatic gel with polyuronides for endonasal administration	108

CASUISTICS

<i>D. Dobreanu, L. Rad, Aurelia Ciupe, S. Cotoi:</i> Therapeutical issues in a case of unstable diabetes mellitus	111
---	-----

INFORMAȚIE, INFORMATICĂ, COMPUTERIZARE

I. Pascu

Clinica de Neurologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

*"SAPIENS NIHIL AFFIRMAT
QUOD NON PROBAT"*

În ultimele decenii am asistat la o surprinzătoare evoluție a științelor. Matematica, de exemplu, a irumput din tiparele ei rigide și creîndu-și direcții noi de logică, a devenit mai accesibilă celorlalte științe, în special biologiei medicale. Pe de altă parte, științele naturii, aparent rău delimitate, au căpătat contururi mai precise, o dată cu noile lor achiziții. Astfel, inevitabilul s-a produs, și grupul științelor exacte s-a apropiat pînă la intersecție cu grupul științelor biologice. S-a deschis perspectiva pătrunderii în tainele naturii, nu pe căi ocolite și speculative, ci direct și precis. Deducția de ieri este astăzi înlocuită cu determinismul concret și logic.

Informația (INFT) este un concept major al secolului XX și, totodată o premisă substanțială pentru mileniul III. INFT s-a deschis în chip nedefinit tuturor științelor, inclusiv biologiei și medicinei. INFT constituie o deschidere gnoseologică fundamentală. În opinia lui Wiener (1961) INFT este "o măsură a omului". Homo informaticus este un demiurg ce recepționează și stochează informațiile, apoi le ordonează sistematic. În acest fel, omul reușește să treacă de la universul de informații la universul informațional. Omul este modelat de propria sa creație, anume de universul său informațional (Stassel și Ogodescu, 1978). Realitatea ca atare, nu este sursă a informației, însă este convertibilă în informație, putînd fi astfel tratată informațional. INFT este rezultat al atitudinii umane creatoare, și în același timp, un rod al creației. INFT poate fi considerată ca o imagine umană a ordinii universului. Universul informațional poate fi considerat activatorul endogenului. INFT reprezintă o entitate a cărei condiție minimă este aceea de a fi structurabilă. După Drăgănescu (1987), INFT este în primul rînd sens, iar acesta este un proces fenomenologic în informaterie, prin urmare, în materie. În plan biologic INFT asigură reproducerea, însă nu creează. La nivelul sistemului nervos, INFT este fapt cibernetic

(neurocibernetică), deci replicată prin buclele de tip "feed-back", iar gândirea este un proces informațional-fenomenologic (Nicolau și Băldăceanu, 1967; Katz, 1977).

Prin informatică (INFC), Drăgănescu (1987, 1990) înțelege tehnologia informației, la care se adaugă, în mod organic, comportamentul automat al informației din natură (organismele vii și profunzimile materiei) și din societate. Prin excelență evoluție, INFC a trecut prin mai multe etape și, cu siguranță, metamorfoza ei nu se oprește: a) INFC clasică, corespunzătoare informației sintetice, cu programe algoritmice; b) INFC contemporană cu inteligență artificială, corespunzătoare informației cu semnificație formată, bazată pe sisteme expert (acestea pot fi considerate programe, deci programe cu inteligență); c) INFC de viitor va manipula informația fenomenologică din profunzimea materiei și nu poate fi decît consecința unei revoluții în știință, probabil cu efecte antientropice.

INFC a devenit știință de sine stătătoare. Unul din produsele sale cele mai importante este *cibernetica*. Definind-o, putem spune că este știința care studiază principiile și legile comune ale funcționării sistemelor de legături, comandă și control în mașini și organismele vii. Se pare că, un pas hotărîtor în evoluția INFC nu poate fi făcut fără a înțelege ciberneticele procese cerebrale (neurocibernetica).

INFC a cîștigat evident teren în medicină și învățămînt. Astfel, INFC medicală și-a găsit deja o largă și utilă aplicare, ea fiind de gestiune, de proces, de decizie, de laborator etc. Relația medic-informatician trebuie să se stabilească de așa menieră încît să se interfereze de mai multe ori în eliberarea programelor. În faza de aplicare, interesul medicului trebuie să fie mai mare decît al informaticianului.

Computerizarea (COM), ca element final, aplicativ al informaticii, se regăsește din ce în ce mai frecvent în practica , cercetarea și învățămîntul medical.

A doua revoluție industrială și științifică, bazată pe computerizare, "va duce la o lume nu lipsită de standarde, dar mult mai flexibilă și în primul rînd cu o tehnologie adaptabilă la individ și nu invers" (Drăgănescu, 1987).

În domeniul aparaturii medicale de explorare a corpului uman, cele mai spectaculoase rezultate au fost obținute prin computerizarea datelor referitoare la imagini și date din corpul uman: tomografia axială computerizată, rezonanța magnetică nucleară, tomografia cu emisie de pozitroni, ecografia, potențialele evocate, electroencefalografia și electroneurografia computerizată etc. COM deține rolul primordial în protezele și organele artificiale (inima, membre etc.). Aparatura medicală computerizată a atins cote neimaginabile în urmă cu cîțiva ani. INFC medicală de laborator a ajuns în faza de creare a modelelor de virusuri și vaccinuri antivirale. Sistemele expert din domeniile diagnosticului medical, ingineriei genetice și biochimiei medicale vor ocupa un loc din ce în ce mai important în practica și cercetarea medicală. Un asemenea sistem, dialoghează cu medicul în toate problemele profesionale și este permanent perfectibil. Alte direcții de aplicare a COM în medicină sînt în curs

de dezvoltare și, schimbările majore la care mai asistăm , pun bazele medicinei viitoare. În acest context, trebuie privit și învățământul medical, care prin baza de date, prin testele de examinare și prin sistemele expert vor asigura asimilarea mai eficientă a tot ceea ce se impune în transmiterea de la dascăl la elev. Nu trebuie să uităm însă, că medicina este și "artă" și că acest important aspect nu se poate realiza decit prin relația directă profesor-student-holnav.

În final, un cuvînt despre etica cercetării. Chiar în condiții de computerizare, introducerea datelor eronate duce la rezultate catastrofale. Și din acest motiv, cercetătorul trebuie să fie un "Sisiif" fericit și nu un "Zeu" mitoman.

kw: information, informatics; computerization.

Bibliografie

1. Drăgănescu M.: Informatica și societatea. Ed. Politică. București, 1987;
2. Dragomirescu N.: Informația materiei. Ed. Academiei Române, București, 1990;
3. Katz E.: Creier uman și creier artificial. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1977;
4. Nicolau E., Bălăceanu C.: Elemente de neurocibernetică. Ed. Științifică București, 1967;
5. Stossel S., Ogodescu D.S.: Omul și universul informațional. Ed. Facla, Timișoara, 1978;
6. Wiener N.: Cybernetics or control and Communication in the Animal and the Machine. M.I.T. Press and John Wiley & Sons, New York, London, 1961.

PROGRAM INFORMATIC WARBURG 99

Nota II

A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Șchiopu

Disciplina de fiziopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Progresele rapide în hardware și software au implementat definitiv informatica în domeniul științelor fundamentale sau aplicative, astfel încît medicina (experimentală sau clinică) nu se poate sustrage facilităților oferite de o tehnologie de vîrf (1,3,4,5,6,7,8,9,10).

În nota I a acestui articol (2) ne-am referit la studiul dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro, am expus motivele care ne-au determinat să elaborăm un program informatic care să ne permită prelucrarea computerizată a datelor experimentale, am prezentat tehnica de calcul, un eșantion din listing și comentariul aferent.

În nota de față, finală, vom expune în continuare secvențele mai importante ale produsului program WARBURG 99, publicind un comentariu succint al listingului care stă la dispoziția cercetătorilor interesați.

Comentariu

Am arătat anterior (2) că microcalculatorul afișează: "Calculez", executind instrucțiunile de la liniile de program 410-590, după care pe display apare meniul "Date inițiale". Tastind "2" putem revedea datele experimentale introduse în computer (T, K, C, valorile referință și valorile probă), după care, cu orice tastă, revenim la meniul "Date inițiale". Tastind "4" se afișează datele primare: valorile-referință E citite pe termobarometru, diferența ΔE dintre două citiri succesive, valorile-probă notate cu P citite pe manometrul Warburg conectat la suspensia de limfocite, diferența ΔP dintre două citiri succesive ale consumului de oxigen, diferența $\Delta P - \Delta E$ și $\Sigma(\Delta P - \Delta E)$.

În continuare, obținem (cu orice tastă) 3 tabele: "Consumul discret de oxigen", "Consumul adițional de oxigen" și "Consumul de oxigen pe oră" după care ne reîntoarcem la "Date inițiale". Consumurile discrete și adiționale de oxigen sînt exprimate în $\mu l O_2 \cdot 10^{-7}$ pe celulă și interval de timp T, respectiv pe celulă și minut, atît pentru consumul discret cit și pentru cel adițional.

Tastind "5" ("Salvare/Citire date"), putem salva (cu tasta "2") aceste tabele pe casetă sau disc pentru fiecare animal din lotul martor sau experimental. În aceeași manieră putem citi (cu tasta "1") datele salvate, după care cu tasta "M" ne reîntoarcem la meniul anterior (în acest caz, meniul "Date inițiale").

Tastind din nou "M" revenim în meniul principal de unde după dorință putem avea acces la "Programul grafic", "Testul 't' Student", "Coeficientul de variație" și "Tabel sinoptic".

Programul grafic pe care îl accesăm tastind "2", permite transferul de date din tabelul sinoptic (cu tasta "1"), trasarea de grafice (cu tasta "2") sau revenirea la meniul anterior (principal) cu tasta "M". Datele citite de pe casetă sau disc și stocate în tabelul sinoptic sînt transferate în programul grafic. Pentru citirea datelor, avînd pe display meniul principal, tastăm "5" ("Tabel sinoptic") și din nou "5" ("Salvare/Citire TS"), apoi "1" ("Citire date"). Computerul va cere numele fișierului. Fie acesta DFITS6. La întrebarea "Disc (1-8) sau casetă (0) ?", dacă citim, de exemplu, de pe casetă, vom tasta "0" și pe ecran va apărea: "Citesc: *DFITS6".

Caseta cu datele experimentale fiind introdusă în casetofon, vom căuta fișierul DFITS6 și-l vom citi tastind "START" pe claviatura casetofonului.

Pe display va apărea: "Number array: *DFITS6", iar la terminarea citirii se va obține meniul "Salvare/Citire", o subrutină comună pentru meniul "Date inițiale" și "Tabel sinoptic". Fișierele salvate din "Date inițiale" sînt precedate de semnul "+" iar cele salvate din "Tabel sinoptic" de semnul "*". Meniul "Salvare/Citire" are următorul conținut: "Citire date" (tasta "1"), "Salvare date" (tasta "2"), "Catalog disc" (tasta "3") și "Meniul anterior" (tasta "M").

Programul Warburg 99 permite stocarea în "Tabel sinoptic" și în consecință comparația grafică a 40 de loturi experimentale. În exemplul nostru fișierul DFITS6 ocupă în tabelul sinoptic (TS) 6 poziții din cele 40 disponibile, corespunzătoare loturilor de animale codificate cu cifrele 1,2,...6.

Pentru verificarea corectitudinii citirii datelor de pe casetă tastăm "2" (ceea ce corespunde în meniul "Tabel sinoptic" listării datelor din "TS"). Microcalculatorul va întreba: "Ce poziție din TS folosiți?". Tastăm succesiv: 1,2,...6 (urmate evident de ENTER) și pe display vom avea sub formă de tabele datele loturilor 1,2,...6, respectiv pentru fiecare lot în parte consumurile discrete de oxigen G1, G2,...G8, consumurile discrete pe minut SM1, SM2,...SM8, consumurile adiționale de oxigen pe minut F1, F2,...F8 și consumurile de oxigen pe oră: B (prima oră de experiment), D (a doua oră de experiment) și A (consumul mediu pe oră). Datele experimentale ale fiecărui lot pot fi copiate de imprimantă (în cercetările noastre s-a utilizat imprimanta ROBOTRON K 6313).

Datele prelucrate de computer ale celor 6 loturi de șoareci sînt în acest moment în memoria computerului, fiind disponibile pentru reprezentarea grafică. Toate cele 6 loturi ale fișierului DFITS6 pot fi comparate între ele. În acest scop avînd pe display meniul principal, tastăm "2" ("Programul grafic") și apoi "1" ("Transfer date în TS"). Microcalculatorul cere: "Numărul lotului "1" din TS?". Utilizatorul va tasta codul unuia din cele 6 loturi (deci cifra 1,2,3,4,5 sau 6 urmată de ENTER). Computerul ne informează: "Operez transferul", după care cere: "Numărul lotului "2" în TS?". Se va tasta codul lotului "2" care va fi comparat grafic cu primul lot transferat din tabelul sinoptic ca lot "1". Ordinatorul informează din nou: "Operez transferul" după care pe ecran rămîne meniul "Programul grafic". Tastăm "2" ("Trasare grafice") și din nou "2" ("Cu datele existente"), iar la solicitarea opțiunii "1", "2" sau "3" tastăm "2". Se va afișa pe display pe un sistem de coordonate carteziane reprezentarea grafică a consumului discret de oxigen al celor două loturi (fig. nr. 1). Apăsînd oricare tastă urmată de "2" (opțiunea aleasă) vom avea pe ecran succesiv: consumul discret pe minut (fig. nr. 2), consumul de oxigen pe oră (fig. nr. 3), consumul adițional de oxigen (fig. nr. 4), consumul adițional pe minut (fig. nr. 5) și tabelul cu factorii de conversiune (tabelul nr. 1) după care se reintră în meniul "Trasare grafice".

Opțiunile la care ne-am referit ("1", "2", sau "3") permit următoarele facilități: tastînd "1" putem reprezenta grafic utilizînd aceeași legendă pentru două loturi datele experimentale ale unui singur animal din lot; tasta "2" (utilizată mai sus) ne permite să comparăm grafic un lot cu un alt lot (de exemplu lotul martor cu un lot experimental sau două loturi experimentale

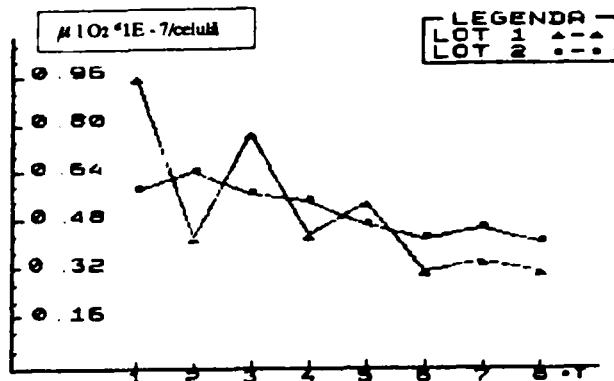


Fig. nr. 1 : Consumul discret de oxigen

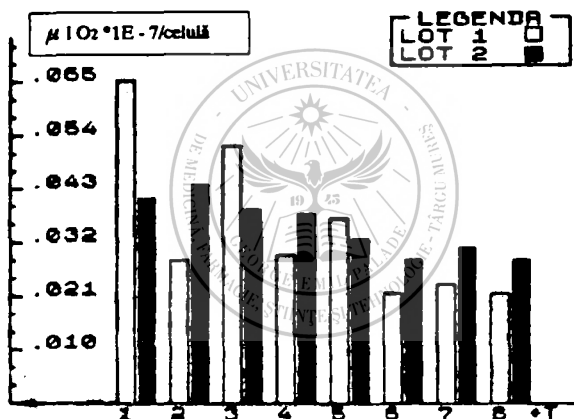


Fig. nr. 2 : Consumul discret pe minut

diferite); tasta "3" asigură în opțiunea cu date variabile compararea datelor de consum ale unui singur animal cu un lot (martor sau experimental) sau ale unui singur animal cu datele unui alt animal de experiență. Tabelul "Factori de conversiune" (tabelul nr. 1) ne permite să urmărim concordanța dintre valorile consumului de oxigen și reprezentarea lor grafică, altfel spus, acuratețea reprezentării grafice a consumului de oxigen.

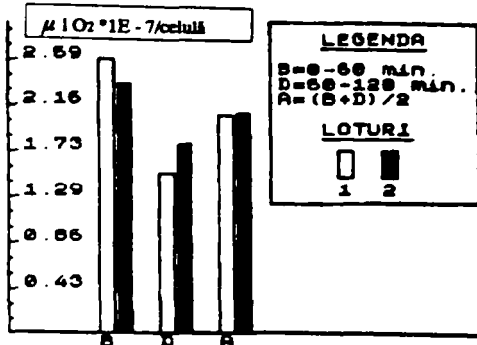


Fig. nr.3: Consumul de oxigen pe oră

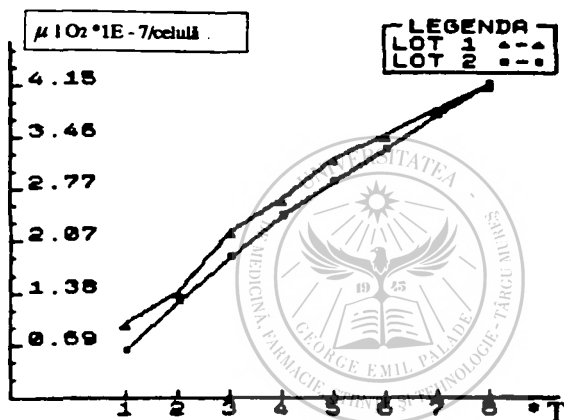


Fig. nr. 4: Consum adițional de oxigen

Dacă se lucrează neglijent în laborator cu metoda Warburg și datele experimentale eronate consemnate în protocolul de experiență se introduc pentru prelucrare și reprezentare grafică în ordinator, computerul ne va avertiza: "Valori incorecte! Nu pot afișa!".

Programul Warburg 99 are inclus în structura sa o secvență (liniile de program 6240-7055) care ne permite să stabilim dacă diferența dintre loturi este semnificativă sau nu, aplicând testul "t" Student. Reprezentăm în fig. nr. 6 o astfel de aplicație.

Pentru ca cititorul avizat să poată verifica cu ușurință acuratețea algoritmului, datele comparate și reprezentate în figură au fost alese intenționat arbitrar. S-au comparat astfel două "loturi" alcătuite din 10 "animale" (valori individuale): lotul martor (M) cu valorile individuale; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; și lotul experimental (E) cu valorile individuale 2,1; 2,2; 2,3;

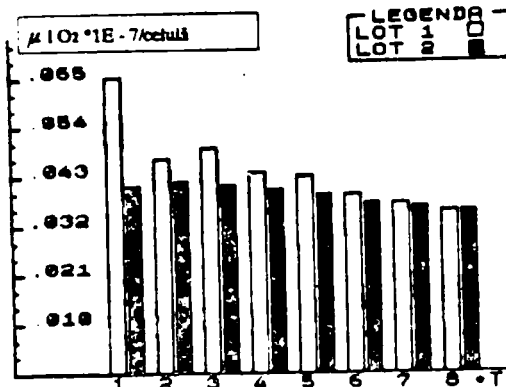


Fig. nr 5: Consum adițional pe minut

Tabelul nr. 1

FACTORI DE CONVERSIUNE			
CONSUM O ₂		OP	
G	1/Ns =	0057222222	
SM	1/Zs =	00045130009	
M	1/Us =	010009444	
SS	1/Ms =	020001944	
F	1/Us =	00045130009	
PROGRAM GRAFIC			
P15 1	N=144/ABS	OX	PY=OX/OP OX=OP*PY OP=OX/PY
P15 2	Z=144/ABS	SMX	
P15 3	U=144/ABS	HX	
P15 4	M=144/ABS	SSX	
P15 5	U=144/ABS	FX	
NOTA			
PY=nr de pixeli pe coordonata Y			
corespunzator unui consum OX			
de oxigen			
OX=Consum experimental de oxigen			
OP=Consum de oxigen raportat la			
1 pixel pe coordonata Y			

Tabelul nr. 2

COEFICIENTUL DE VARIATIE (CV)	
$CV_1 = 11.30$	CV_2 $(10/7) = 1.43$
$CV_2 = 6.43$	
C copie imprimantă	

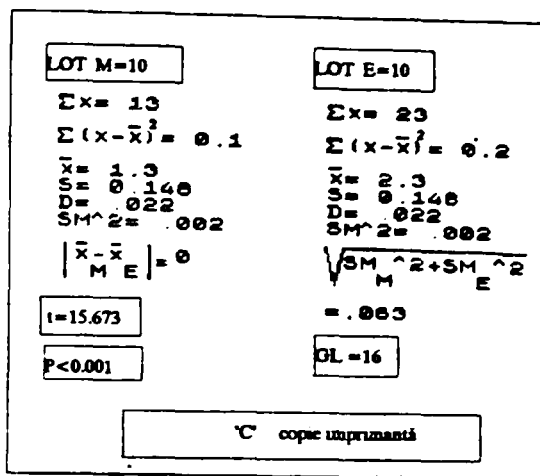


Fig. nr. 6

Tabelul nr. 3

COMPARAREA	
VALORII INDIVIDUALE (N)	
CU MEDIA ARITMETICĂ	
A DISTRIBUTIEI NORMALE (LOT M)	
N	3
LOT M ($\bar{x}$)	1.3
(%)	230.7
OBS	CRESCUT
$\bar{X} \pm 1.96 \cdot 6$	
C copie imprimantă	

2,4; 2,5; 2,1; 2,2; 2,3; 2,4; 2,5. Etapele de calcul precum și valorile numerice GL (grade de libertate), t și p sunt afișate pe display (fig. nr. 6). Găsim că diferența dintre loturi este foarte semnificativă ($p < 0,001$) iar coeficientul de variație (tabelul nr. 2) este 11,38% pentru lotul M (martor) și 6,43% pentru lotul E (experimental).

Dacă vom compara acum o valoare individuală oarecare, să presupunem 3,0, cu media aritmetică a lotului martor M ($\bar{x}=1,3$), microcalculatorul ne va informa că valoarea este "patologică", respectiv semnificativ crescută față de lotul martor cu 230,7% ($p<0,05$).

În programul informatic elaborat de noi, valoarea singulară (3,0) se tratează ca un lot (lotul N) alcătuit din n elemente ale cărui valori individuale sînt obligatoriu egale între ele și respectiv identice cu valoarea cercetată (3,0). Evident, $\bar{x}$ va fi în acest caz tocmai valoarea individuală 3,0 pe care vrem să o comparăm cu media aritmetică ($\bar{x}=1,3$) a distribuției normale (tabelul nr. 3).

Cîteva precizări în legătură cu meniul "Tabel sinoptic". TS ne permite introducerea valorilor individuale ale lotului (tasta "1") și aflarea lui $\bar{x}$ pentru cei 35 parametri de bază ai consumului de oxigen la lotul respectiv, seriile G, SS, F, SM și valorile B, D, A, valori "depozitate" la o anumită poziție dată din TS. Reamintim că programul WARBURG 99 dispune prin matricea elaborată în acest scop cu instrucțiunea DIM de 40 poziții distincte notate cu 1,2,3,...40, corespunzătoare celor 40 de loturi ale căror date experimentale pot fi stocate în memoria microcalculatorului. Programul permite corectarea valorilor dacă din greșeală s-a introdus de la tastatură o valoare eronată și salvarea datelor după eventuala lor corecție pe casetă sau disc. Datele pot fi listate cu tasta "2", modificate cu tasta "3" (modificări în lotul dat, modificări în TS) iar cu tasta "4" avem acces la "Compunere loturi", ceea ce ne permite construirea de loturi din datele de laborator ale fiecărui animal din lot, date salvate prealabil pe casetă sau disc. În acest caz, numele fișierului solicitat de computer devine codul lotului investigat (martor sau experimental).

Acestea sînt, prezentate succint, facilitățile pe care le oferă programul informatic WARBURG 99 în evaluarea dinamicii consumului celular de oxigen in vitro. Menționăm că programul poate fi utilizat de cercetători din variate domenii de activitate medicală (fiziologie, fiziopatologie, biochimie, imunologie, hematologie, oncologie).

Concluzii

1. Pentru studiu computerizat al dinamicii consumului de oxigen al limfocitelor splenice in vitro cu metoda Warburg a fost elaborat produsul program WARBURG 99.

2. Oferind disponibilități pentru prelucrarea unui număr mare de date, programul permite pe lîngă calculul clasic al consumului de oxigen pe oră, calcularea, reprezentarea grafică, compararea și evaluarea pragului de semnificație pentru următoarele valori: consumul discret de oxigen, consumul de oxigen pe minut, consumul adițional de oxigen, consumul adițional pe minut și consumul de oxigen pe oră în 3 variante (prima oră de experiment, a doua oră de experiment, consumul mediu pe oră).

3. Programul permite salvarea datelor experimentale pe casete magnetice sau disc precum și citirea acestora de pe casetă (disc).

4. **WARBURG 99** face posibilă compararea și reprezentarea grafică a 40 loturi experimentale diferite, stabilirea pragului de semnificație cu testul "t" Student și a coeficientului de variație.

5. Secvența din listingul programului intitulată: "Loturile M și N", permite pentru oricare parametru biologic să se afle dacă valoarea găsită la un subiect este normală, scăzută sau crescută în raport cu lotul martor, corespunzător pragului de semnificație admis ($p < 0,05$).

6. Programul oferă utilizatorului tabelul "Factori de conversiune" cu 11 zecimale, care îi permit să verifice în permanență corectitudinea reprezentării grafice a datelor computerizate.

7. Programul poate fi utilizat de cercetătorii din diverse domenii medicale (patologie experimentală, imunologie, hematologie, oncologie) interesați în studiul in vitro al dinamicii consumului celular de oxigen cu metoda Warburg.

8. Unele secvențe din program (testul "t" Student, coeficientul de variație, compararea valorii individuale cu media aritmetică a distribuției normale) pot fi utilizate ca module independente în domeniile de cercetare cele mai diverse.

Key information: program Warburg;

Bibliografie

1. **Bennett J. et al.:** The assessment of a computer administered questionnaire in the differential diagnosis of asthma and chronic airflow limitation. *Br.J.Dis. Chest*, 1988, 82, 268-273;

2. **Cojocaru A., Tocaciu D.C., Șchiopu A.:** Program informatic Warburg 99. *Nota I. Rev. med.* 1991, 37, 43-52;

3. **DeTore A.W.:** Medical Informatics: An Introduction to Computer Technology in Medicine. *Amer.J. Med.* 1988, 85, 399-403;

4. **Kroh H. et al.:** Computer classification of experimental brain tumors in mice. *Exp. Pathol.* 1988, 35, 41-46;

5. **Nichter L.S., Bryant C.A., Edlich R.F.:** Efficacy of Burned Surface Area Estimates Calculated From Charts-The Need for a Computer based Model. *J. Trauma* 1985, 25, 477-481;

6. **Odor J.P.:** Student models in machine-mediated learning. *J.Ment. Def. Res.* 1988, 32, 247-256;

7. **O'Neill H.J. et al.:** A Computerized Classification Technique for Screening for the Presence of Breath Biomarkers in Lung Cancer. *Clin. Chem.* 1988, 33, 1613-1618;

8. **Pringle M.:** Using computers to take patient histories. *BMJ*, 1988, 297, 697-698;

9. **Rizzo G. et al.:** Computer - assisted analysis of fetal behavioural states. *Pren. Diagn.* 1988, 8, 479-484;

10. **Tessler F.N.:** Computer Applications in Radiology Education: A Challenge for the 1990s. *AJR*, 1989, 152, 1169-1172.

A. Cojocaru, D. C. Tocaciu, A. Schiopu

For the computerized study of the dynamics of oxygen consumption of splenic lymphocytes in vitro by Warburg method, the program product Warburg 99 has been worked out

Offering availabilities for processing a large number of data, the program allows, in addition to the classical calculation of oxygen consumption per hour, also the calculation, graphical presentation, comparison and evaluation of the threshold of significance for the following values: discrete oxygen consumption, oxygen consumption per minute, additional oxygen consumption, additional consumption per minute and oxygen consumption per hour in 3 variants /first hour of experiment, second hour of experiment, mean consumption per hour/.

The program makes it possible to save the experimental data on magnetic cassettes or disk, as well as reading them from the cassette/disk.

Warburg 99 allows graphic charts and comparison of 40 various experimental groups, the assessment of the threshold of significance by means of "t" Student test and variation coefficient.

The sequence in the listing of the program named: "M and N Groups" makes it possible for any biological parameter to find out if the value found in a subject is normal, decreased or increased as compared with the control group, corresponding to the threshold of significance permissible $/p < 0.05/$.

The program gives the user the table "Factors of conversion" with 11 decimals, so permitting him to check permanently the correctness of the graphic charts of the computerized data.

The program can be utilized by researchers in various medical fields/ experimental pathology, immunology, physiology, haematology, oncology/, when interested in the study in vitro of the dynamics of cellular oxygen consumption by Warburg method.

Some sequences of the program /"t" Student test, variation coefficient, comparison of individual values with the arithmetic mean of normal distribution/ can be utilized as independent modules in many various research fields.

STUDIUL RETROSPECTIV AL CANCERULUI TIROIDIAN DIN JUDEȚUL CLUJ (PREZENTARE ȘI CALCUL CU AJUTORUL PACHETELOR DE PROGRAME EPIINFO, dBASE III+, FoxBase)

S. Bologa, G.P. Sucișu, Luminița Blaga

Institutul Oncologic "Prof. dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

Studiul prezent este de tip retrospectiv și cuprinde perioada 1 ian. 1980 - 31 dec. 1991.

În studiu au fost incluși 581 pacienți bolnavi de afecțiuni ale glandei tiroidiene, din care 353 cu cancer tiroidian iar 228 cu tiroidă benignă.

Înregistrarea pacienților s-a făcut în intervalul a 10 ani (1 ian. 1980 - 31 dec. 1989), cu o urmărire maximă de 11,5 ani și minimă de 1,5 ani.

Lotul malign l-am analizat din punctul de vedere al unor factori epidemiologici, cum ar fi mediul geografic, hipertiroidismul, sau prin prisma factorilor de prognostic, ca de exemplu: vîrsta, sexul, stadiul, histologia, tratamentul etc. (4, 9, 12, 2, 3, 6).

Vom prezenta succint unele aspecte descriptive, de analiză univariată pentru a putea cuprinde multitudinea de posibilități oferite de programele calculatorului (1, 4, 5, 6, 8, 12).

Tabelul nr. 1

Număr curent <idnum>

Vîrsta f f Sex <A> Județ <A>

Stadiu <A> Histologie <A>

Tratament <A>

Status

Sup fff Int. Lib. fff

Data internare <mm/dd/yy>

Data resuta <mm/dd/yy>

Data ultim control <mm/dd/yy>

Data deces <mm/dd/yy>

Status post-tratament <A>

Surpriza histologică <Y>

Hipertiroidism <Y>

Tireostatice <Y>

Metastaze <Y>

Vîrsta medie este de 48 de ani (mediana coincide cu media), minima fiind de 8 ani, iar maxima de 79 ani.

Lotul studiat conține cazurile județului Cluj, tratate în Institutul Oncologic Cluj (88 pacienți) precum și cazurile apărute în afara institutului, în municipiu, județ sau cele 13 județe arondate.

Repartiția pacienților pe județe este prezentată în tabelul nr. 2, iar în tabelele din tabelul nr. 3 prezentăm repartiția pe sexe și pe 3 grupe de vîrstă: sub 30 ani, 31-45 și peste 45 ani, clasificarea necesară analizei univariante a vîstei, ca factor prognostic.

Tratamentele aplicate au fost: chirurgical (CH), radioterapie (RT), chimioterapie (CT) sau asociat. Din tabelul nr. 4 se observă ponderea cea mai mare (66%) a tratamentului asociat: chirurgical + radioterapie (2, 3, 6).

— Clasificarea stadială (tabelul nr. 5) a fost posibilă doar pentru 88 de pacienți, adică numai pentru cei tratați în institutul nostru.

Se observă că ponderea cea mai mare o are stadiul I, ceea ce denotă o concluzie simplă: adresabilitatea crescută în municipiul Cluj-Napoca.

Ținînd cont de experiența acumulată de noi și de literatura de specialitate, cancerul tiroidian are o evoluție "à la longue", ceea ce implică o urmărire minimă de 20 de ani. Această concluzie o avem pe baza analizei univariante a unor factori de prognostic, cum ar fi vîrsta, tipul histologic, sexul, stadiul etc. (2, 6, 3), (tabelul nr.6).

Tabelul nr. 2

Județ	Frec.	%	Cum. (%)
AB	33	9.3	9.3
AR	7	2.0	11.3
BC	1	0.3	11.6
BH	24	6.8	18.4
BN	24	6.8	25.2
BV	6	1.7	26.9
BZ	1	0.3	27.2
CJ	97	27.5	54.7
CS	1	0.3	55.0
CT	1	0.3	55.2
CV	1	0.3	55.5
DJ	3	0.8	56.4
GJ	2	0.6	56.9
GL	2	0.6	57.5
HD	29	8.2	65.7
HG	1	0.3	66.0
HR	4	1.1	67.1
IL	1	0.3	67.4
IS	1	0.3	67.7
MH	1	0.3	68.0
MM	32	9.1	77.1
MS	15	4.2	81.3
NT	1	0.3	81.6
OT	1	0.3	81.9
SB	22	6.2	88.1
SJ	16	4.5	92.6
SM	16	4.5	97.2
SV	6	1.7	98.9
VL	3	0.8	99.7
VS	1	0.3	100.0
Total:	353	100.0%	

Tabelul nr. 3

GRV	Frec.	%	Cum. (%)
0-10	2	0.6	0.6
11-21	9	2.5	3.1
22-32	39	11.0	14.2
33-43	83	23.5	37.7
44-54	93	26.3	64.0
55-65	88	24.9	89.0
66-76	37	10.5	99.4
77-87	2	0.6	100.0
Total:	353	100.0%	

Repartizarea pe clase de vîrstă

VI	Frec.	%	Cum. %
31-45	107	30.3	30.3
< 30	41	11.6	41.9
> 45	205	58.1	100.0
Total:	353	100.0%	

Repartizarea pe sexe

Sex	Frec.	%	Cum. %
F	270	76.5	76.5
M	83	23.5	100.0
Total:	353	100.0%	

Tabelul nr. 4

Repartizarea pe tratamente

Tratament	Frec.	%	Cum. %
CH	60	17.0	17.0
CH, CT	7	2.0	19.0
CH, CT, RT	1	0.3	19.3
CH, RT	233	66.0	85.3
CH, RT, CT	16	4.5	89.8
CT	6	1.7	91.5
RT	21	5.9	97.5
RT, CT	1	0.3	97.7
RT, CH, CT	1	0.3	98.0
RT, CT	7	2.0	100.0
Total:	353	100.0%	

CH=chirurgical CT = citostatice RT = radioterapie

Tabelul nr. 5
Virsta - stadiu

Stadiu	31-45	< 30	> 45	Total
I	22	5	14	41
II	10	4	9	23
III	2	2	5	9
IV	0	1	14	15
Total:	34	12	42	88

Chi pătrat = 18,87

Grad de libertate = 6

Valoarea lui p = 0,00438626 < - -

Tratament - stadiu

Tratament	I	II	III	IV	Total
CH	2	1	1	1	5
CH, CT	0	0	0	1	1
CH, RT	37	21	5	6	69
CH, RT, CT	2	1	0	2	5
RT	0	0	2	4	6
RT, CT	0	0	1	1	2
Total	41	23	9	15	88

Valoarea probabilă este = < 5. Chi pătrat nu este
valabil

Chi pătrat = 34,28

Grad de libertate = 15

Se observă din figurile nr. 1-2 supravieuirile actuariale situate la 10 ani la peste 80%, situație care se modifică deja la 20 de ani, la 71%.

Analiza univariată propriu-zisă, compară supravieuirile actuariale calculate pentru fiecare clasă a factorului de prognostic considerat, prin teste de tip log-rank (4, 8, 9, 10).

Astfel, pentru virstă avem între cele trei clase (fig. nr. 1) o diferență semnificativă de $p=0,049$, adică la limită, care ne indică necesitatea unei urmăririi mai îndelungate și pe un număr mai mare de pacienți. Dacă însă analizăm factorul de sex, nu vom avea un rezultat favorabil la 10 ani, deoarece $p=0,46$, deci o diferență nesemnificativă. Situația se schimbă în cazul stadiului, tipului de tratament sau a tipului histologic, ceea ce implică o considerare a acestor parametri ca factori de prognostic determinanți în orice studiu al cancerului tiroidian.

Tabelul nr. 6

Analiza stratificată inițială

Vîrstă - sex cu sau fără surpriză histologică

Surpriza histologică = +

Vîrstă	Sex		Total
	F	M	
31-45	40	6	46
< 30	13	2	15
> 45	52	16	68
Total:	105	24	129

Chi pătrat = 2,30
Grad de libertate = 2
Valoarea lui $p = 0,31604289$

Surpriza histologică = -

Vîrstă	Sex		Total
	F	M	
31-45	48	13	61
< 30	24	2	26
> 45	93	44	137
Total:	165	59	224

Chi pătrat = 7,81
Grad de libertate = 2
Valoarea lui $p = 0,02012679 < -$

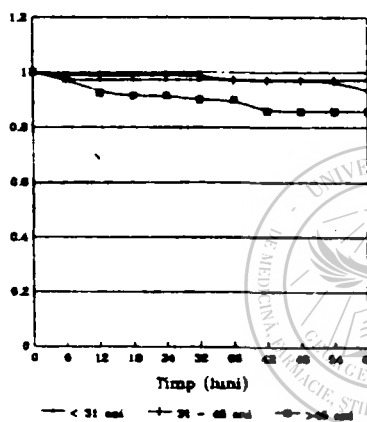


Fig. nr. 1: Supraviețuire actuarială Ty - vîrstă
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

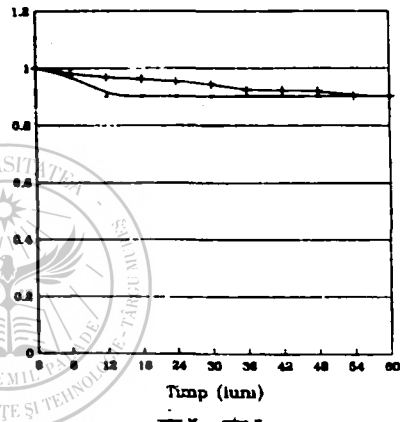


Fig. nr. 2: Supraviețuire actuarială Ty - sex
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Aceste concluzii ne îndreaptă spre necesitatea înregistrării pacienților într-un mod rapid, eficient, pentru a putea fi urmărit în timp îndelungat, fără pierderea informațiilor (5,11,12). Un asemenea sistem de lucru poate fi conceput numai cu ajutorul computerelor ceea ce ne-a determinat să creăm o bază de date specifică localizării cancerului tiroidian cu un pachet minim de programe statistice. Am considerat că din punctul de vedere al adresabilității, cel mai bine ar corespunde pachetele de programe și limbaje de baze de date dBase III+, FoxBase și EPIINFO. Am ales aceste limbaje pentru că au o interfață rapidă de import și export de date cu limbajele BASIC și FORTRAN, care dețin ponderea programelor statistice.

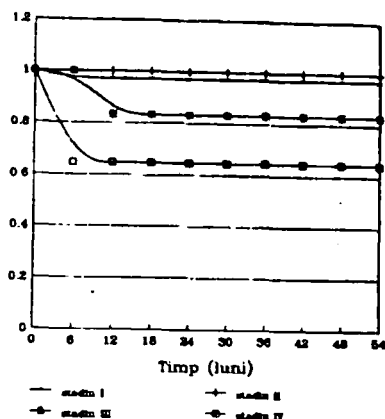


Fig. nr.3: Supraviețuire actuarială Ty - stadiu
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

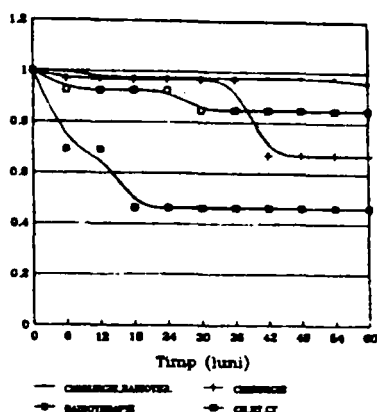


Fig. nr.4: Supraviețuire actuarială Ty - trat.
Institutul Oncologic Cluj-Napoca

Metodologia înregistrării pacienților se face pornind cu un meniu realizat în FoxBase, care ne oferă posibilitatea de alegere a variantelor de lucru, cum ar fi: introducere date noi, adăugare date, corespondență pacient, control pacient, fișă rezumativă pacient, raport de parametri ceruți, analiza multivariată și ieșire din program.

Am realizat introducerea datelor și adăugarea de date în EPIINFO cu ajutorul programelor EPED, ENTER și CHECK. Datele sunt înregistrate în fișiere de tip nume fișier REC, convertibile în majoritatea limbajelor și formatelor utilizate în prezent, în care există biblioteci consistente de prelucrări biostatistice.

Modulul corespondență pacient l-am realizat cu ajutorul limbajelor dBASE III+ și FoxBase.

Controlul pacienților este realizat tot în EPIINFO, dar fișă rezumativă este concepută în dBASE III+, cu comenzi de program din FoxBase.

Raportul de parametri selectați apelează fie modulul ANALYSIS din EPIINFO sau un program din FoxBase.

Analiza univariată este realizată în limbajul dBASE III+, FORTRAN și HARVARD GRAPHICS, care au permis realizarea unui pachet minim de analiză biostatistică, cum ar fi: analiza supraviețuirii actuariale prin calculul supraviețuirii și compararea mai multor clase de factori, cu ajutorul testelor de tip log-rank (de exemplu, pentru compararea a două distribuții de supraviețuire am aplicat testul Cox-Mantel)(9, 10, 11).

În ceea ce privește analiza multivariată, aceasta se realizează exclusiv în FORTRAN și unele module în BASIC. Aceste programe sunt specifice în cercetarea cancerului și cuprind un bagaj de cunoștințe biostatistice de nivel

inalt, care încă nu a pătruns la noi în țară din lipsă de specialiști. Totuși, în institutul nostru am realizat câteva analize multivariate, care au suscitat interes și în occident. Bibliografia va fi credem elocventă în acest sens (4, 9, 12).

În prezent, această bază de date a fost și este realizată în Laboratorul de Biostatistică și Epidemiologie al Institutului nostru, în urma unei analize și experiențe de aproape 6 ani.

Trebuie specificat că nu am creat noi dificultăți în completarea suplimentară de formulare anexate foi de observație, datele se culeg direct din foaia de observație clasică, bineînțeles de o asistentă de ocrotire specializată în acest sens (12, 5).

Aceste pachete de programe sînt și vor fi într-o continuă schimbare, care tînde mereu să fie cît mai optimă, deci lucrarea de față este doar o prezentare a ceea ce se poate lucra pe calculator, o sugestie pentru un cititor avizat. Am încercat să apelăm pachete de programe cît mai accesibile tuturor din punctul de vedere al interfeței cu medicii, asistentele, care după cum știm nu au încă o pregătire informatică minimă, aceasta trebuind să o realizăm ad-hoc, fără să complicăm în mod deosebit existența umană (5, 13).

Sperăm că lucrarea și-a atins scopul în sensul de a da naștere unor întrebări pe care le așteptăm.

Bibliografie selectivă

1. *Bradford Hill*: A Short Textbook of Medical Statistics. Holder & Stoughton, Austin, 1980;
2. *Beierwaltes W.H.*, et al.: Survival time and "cure" in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy, *J.Nucl.Med.* 1982, 23, 561;
3. *Bologa S.*: Principiile chirurgiei radicale în cancerul tiroidian. Comunicare la Consiliu: Cancerul tiroidian-Iași, 1989;
4. *Breslow N.E., Day N.E.*: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I, II, III, IARC-Lyon, 32, 72, 82;
5. *Buyse M.* et al.: Cancer Clinical Trials. Oxford Medical Publications, 1990;
6. *Cline R.W., Shingleton W.W.*: Long term results in the treatment of carcinoma of the thyroid. *Am.J.Surg.* 1968, 115, 545;
7. *Chiricuță L., Gavrilescu T.*: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin - Cancerul tiroidian. Colecția "Enciclopedia Oncologică" 1982;
8. *Com-Nouque Catherine, Laplanche Agnes*: Exercices corrigés de statistique appliqués à la recherche clinique. Medicine-Sciences-Flammarion, Paris, 1987;
9. *Hill Catherine*, et al.: Analyse statistique des données de survie. Medicine-Sciences-Flammarion, Paris, 1990;

10. *Suciu G.P.*: Studiul cazuisticii oncologice din punctul de vedere al observațiilor cenzurate. CONDINF, Cluj-Napoca, 1988;

11. *Suciu G.P.*: Un model de analiză univariată exemplificat pe o cazuistică de cancer rino-faringian, tratat prin iradiere cu Co, in IOCN. Institutul Oncologic Cluj, 1989;

12. *Suciu G.P.*: The Biostatistics System at the Oncological Institute of Cluj. ESO, Milano, 1990.

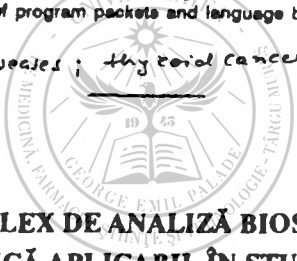
RETROSPECTIVE STUDY ON THYROID CANCER IN THE COUNTY OF CLUJ /Presentation and calculation by means of packets of EPIINFO, dBASE 111+ and FoxBase programs/

S. Bologa, G.P.Suciu, Luminița Blaga

This retrospective study includes 581 patients with thyroid gland conditions, 353 of which having thyroid cancer and 228 showing benign thyroid lesions. Their registration was made in an interval of 10 years, the maximum follow-up being 11.5 years and the minimum 1.5 years. The malignant group was being examined as for certain epidemiological /geographical environment, hyperthyroidism/ and prognostic factors /age, sex, stage, histological lesion, treatment/.

The conclusions have underlined the need of registration of the patients in a rapid way in order to follow up the cases for a long time, without losing information. This aim can be achieved by means of program packets and language bases of data such as dBASE 111+, FoxBase and EPIINFO.

kw: endocrine diseases; thyroid cancer; thyroid lesions;



MODEL COMPLEX DE ANALIZĂ BIOSTATISTICĂ ȘI EPIDEMIOLOGICĂ APLICABIL ÎN STUDIUL BOLILOR PROFESIONALE, CARDIOVASCULARE ȘI ÎN CANCER

G. P. Suciu, Luminița Blaga, Rada Malai, Dana Chira

Institutul Oncologic "Prof.dr. Ion Chiricuța" Cluj-Napoca

Statistica matematică este abordată în general din două motive: existența unei variabilități a fenomenelor naturale și respectiv necesitatea luării de decizii asupra comportării fenomenelor. Acestea obligă la o sintetizare a informație despre un anumit fenomen studiat, ceea ce implică și controlul riscului de incorectitudine a informațiilor, asigurat în mod benefic de biomatematician. Mulțimea informațiilor despre fenomenul studiat constituie baza de elaborare și verificare a unor metodologii de decizie în condiții specifice de incertitudine. Statistica a cunoscut o dezvoltare rapidă din a doua jumătate a secolului nostru o dată cu apariția mașinilor de calcul electronic, devenind tot

mai necesară și chiar indispensabilă pentru mulți cercetători din domenii cum ar fi: chimia, fizica, științele economice, informatica, biologia, medicina, științele sociale, lingvistica etc.

Biostatistica este una din ramurile de bază ale biomatematicii, știință aflată la granița a trei domenii fundamentale: matematica, biologia și medicina. Nevoia stringentă de a evalua și prognoștica unele tratamente, unele cercetări de laborator, într-un mod științific și unitar, a impus aplicarea biostatisticii ca o disciplină de bază în cercetarea medicală.

În Institutul Oncologic Cluj a apărut necesitatea de a ordona cercetarea biomatematică ceea ce a dus la crearea unui sistem biostatistic. Structurarea aplicării biostatisticii într-un sistem a fost necesară datorită problemelor foarte diversificate care au apărut, probleme care trebuiau analizate grupat, modular, pentru a obține studii unitare, riguroase, comparabile interlaboratoare sau interinstitute. În fig.nr. 1 se poate observa structurarea modulară cu interfețele posibile. Analiza biostatistică se desfășoară pe trei direcții fundamentale: cercetarea studiilor clinice, cercetarea fundamentală a datelor de laborator și cercetarea epidemiologică. Interdependența lor este prezentată în structura dinamică din fig.nr 2.

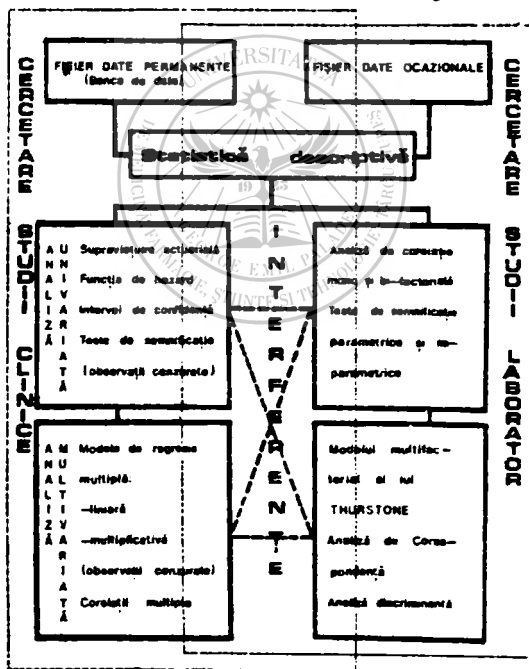


Fig. nr. 1

În general, problemele specifice unui Laborator de Biomatematică și Epidemiologie le-am sintetizat pe trei domenii astfel:

STRUCTURA DINAMICĂ A SISTEMULUI BIostatistic din LOC-N.

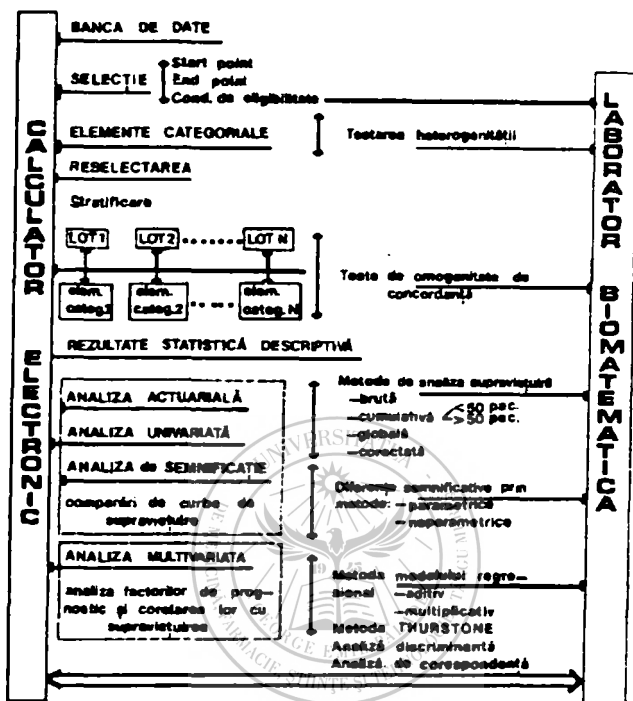


Fig.nr.2

1. Cercetarea epidemiologică - calcul prevalență, incidență, specificitate, statistici descriptive etc.
2. Cercetarea clinică - analiza uni- și multivariată a factorilor de prognostic.
3. Cercetarea fundamentală de laborator - corelații simple, multiple, anal. discriminantă, de corespondență, modele de creșteri tumorale etc.

Un astfel de laborator necesită, evident și aplicarea informaticii în mod dinamic, într-un sistem deschis, facil și mai ales flexibil. În Institutul Oncologic Cluj-Napoca, activitatea acestui laborator este concretizată prin următoarele momente importante:

1. Documentare și cercetare biomatematică fundamentală.
2. Analiza temelor de cercetare propuse.

3. Implementarea pe calculator a programelor.
4. Introducerea datelor pe calculator, calculul specific și obținerea rezultatelor.
5. Analiza și corelarea rezultatelor.
6. Redactarea lucrărilor de cercetare: - studii biomatematice fundamentale;
- studii epidemiologice, clinice și de laborator;
- studii de informatică aplicată în rezolvarea programării și utilizării calculatorului.
7. Pregătiri de cursuri și seminarii aplicative în domeniul biomatematicii pentru familiarizarea personalului de cercetare medical și pregătirea de cadre noi.
8. Participări la manifestările din domeniul biomatematic din țară și străinătate, unde există posibilități reale de schimb de experiență.
9. Traduceri de specialitate în și din limbile de circulație de bază.
10. Corespondența: internă-externă.

Activitatea de cercetare biomatematică din Institutul Oncologic Cluj-Napoca este profilată pe cercetarea cancerului, evident, caracterizată prin prezența observațiilor cenzurate. Această caracteristică conferă aplicabilitatea sistemului biomatematic prezentat și în cercetarea bolilor cardiovasculare și anumitor boli cronice.

Realizarea cercetării biomatematice implică și un personal de cercetare adecvat, specializat pe acest domeniu interdisciplinar, cum ar fi: matematicieni, informaticieni, ingineri calculatoare și chiar economiști sau ciberneticieni. Dotarea laboratorului cu minisisteme sau microsisteme de calcul este obligatorie.

Una din condițiile de bază în cercetarea biomatematică este existența reală a unei bănci de date care să înglobeze informațiile necesare întregului institut, ceea ce constituie de fapt activitatea unui colectiv specializat în elaborarea unei bănci de date medicale și care să asigure în mod dinamic fluxul informațional de intrare-ieșire necesar. Condiția ideală în realizarea unei asemenea baze de date ar fi rețeaua de microcalculatoare, dar deocamdată este necesară realizarea ei pe minisistemele existente. Este cunoscut faptul că în țară s-au făcut numeroase încercări de a pune la punct bănci de date medicale pe minisisteme, care funcționau teoretic dar practic erau greoaie, neputând asigura un flux informațional real.

Din acest punct de vedere și în institutul nostru se are în vedere realizarea unei bănci de date dinamice, bazată pe un limbaj de bază de date viabil, care să poată face față tuturor informațiilor necesare unor prelucrări biomatematice.

În fig.nr. 1, modulul "Fișier de date ocazionale" reprezintă situația curentă, aplicabilă în majoritatea cazurilor când lipsește sau este incomplet primul modul: "Fișier de date permanente - banca de date". Modulul "Statistica

descriptivă" este modulul de ieșire al băncii de date, care se poate realiza pe baza limbajului evoluat al bazei de date folosit. În cazul în care banca de date nu poate asigura obținerea acestui modul, el este finalizat din fișierele de date existente, astfel încât să constituie informația de bază în cercetarea biomatematică din cadrul sistemului biostatistic aplicat în institutul nostru. În general fiecare modul este realizat în proporție de 30-60%, ceea ce a permis realizarea unui mare număr de studii biostatistice și tragerea acestor concluzii.

În orice institut sau laborator de cercetare medicală scopul final este interpretarea, evaluarea și prognosticarea rezultatelor, ceea ce implică ca elaborarea și publicarea lucrărilor de cercetare medicală ce necesită concluzii statistice, să fie bazată pe reguli și criterii biomatematice caracteristice fiecărui tip de studiu, reguli și metode structurate unitar pentru a se putea face comparații reale între rezultatele mai multor institute sau laboratoare.

Bibliografie selectivă

1. *Bradford Hill: A Short Textbook of Medical Statistics* Holder&Stoughton, Austin, 1980;

2. *Breslow N. E., Day N. E.: Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I-II, IARC Serie, No. 32, 82, 1980;*

3. *Chiricuță I., Ghilezan N., Suciu G.P.: Implicațiile informaticii în oncologia modernă. Acad. de Științe, București, 1987;*

4. *Gart J.J. et al.: Statistical Methods in Cancer Research. Vol.III, IARC Serie, No. 79, 1986;*

5. *Ghilezan N., Suciu G.P.: Etapele analizei uni- și multivariate a datelor clinice. Acad. de Științe, București, 1987;*

6. *Simon R.M.: Design and Conduct of Clinical Trials. Ed.De Vita 1987;*

7. *Suciu G.P.: Studiul cazuisticii oncologice din punctul de vedere al observațiilor cenzurate. CONDINF, Cluj-Napoca, 1988.*

*Key: public health; biostatistics; epidemiology;
cardiovascular diseases; occupational cancer;*

A COMPLEX MODEL OF BIOSTATISTICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS APPLICABLE IN STUDYING OCCUPATIONAL CARDIOVASCULAR DISEASES AND CANCER

G.P.Suciu, Luminița Blaga, Rada Măli, Dana Chiriac

The authors present a complex model of biostatistical and epidemiological analysis which can be applied in studying occupational, cardiovascular diseases and cancer, worked out in the laboratory of biomathematics and epidemiology at the Institute of Oncology of Cluj-Napoca. The model classifies the specific problems in 3 categories: epidemiological (calculation of prevalence, incidence, specificity; descriptive statistics), clinical (uni- and multivariate analysis of prognostic factors), and of basic research (simple, multiple correlations; discriminating analysis, that of correspondence; models of tumoural growths).

The module "Occasional data files" represents the current situation that can be applied in most cases when the module termed "Permanent data files-data bank" is missing or is incomplete. The module called "Descriptive statistics in the out-coming module of the data bank", which can be worked out according to the language evolved of the data base utilized.

ROLUL ȘI LOCUL UNEI BIBLIOTECI COMPUTERIZATE ÎN CERCETAREA ȘI ÎNVĂȚĂMÎNTUL MEDICAL

Flora Grigorescu*, Iuliana Ștefănescu*, F. Demian*, I. Pascu **

*Biblioteca Centrală

**Clinica de Neurologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Bibliotecile fac parte dintre acele structuri cărora procesul devenirii le este intrinsec, pentru că sînt cele mai strîns legate de cunoaștere. Între biblioteci, cele universitare au un profil specific, ce decurge din interdeterminarea dintre acestea și învățămîntul superior, în calitatea lor de parte integrantă a învățămîntului. Trebuie să subliniem și strînsa legătura a bibliotecii universitare cu planul de cercetare al institutului pe care-l deservește și orientarea activității bibliotecii în această direcție. Această legătură trebuie însă să depășească nivelul unei simple informări documentare, trebuie să-i permită specialistului din bibliotecă integrarea sa în evoluția cercetării din instituție, pînă în momentul finalizării acesteia sau chiar și mai departe, după acest moment.

Diferitele categorii de beneficiari ai bibliotecii universitare, studenți, cadre didactice, cercetători, cadre medicale, resimt cu acuitate fenomenul de frustrare și presiune produs de explozia informațională, de supralicitarea și depășirea capacităților umane cognitive. La depășirea limitelor de prelucrare individuală a informațiilor se adaugă și imposibilitatea economică de a le procura și explora la timp (1).

Fremont Rider, autor al cîtorva cărți de răsunset în domeniul microformatei, spunea: "Ni se pare că a venit ziua în care, dacă nu vom realiza cel mai perfecționat posibil serviciu bibliografic de informare, civilizația poate muri sufocată, înăbușită de propria sa pletoră tipografică" (citată după 2).

Depășirea acestei crize a informării este o problemă de mare actualitate în lumea întreagă și se rezolvă prin introducerea tehnicii de calcul și în acest domeniu. Rolul principal îi revine tot informării și documentării realizate de bibliotecă, asistată de calculator și de mulțimea mijloacelor de înmagazinare a informației. Informatica își confirmă, și aici, forța operațională, preluînd din sarcinile de rutină ale specialistului, punînd în același timp, la dispoziția beneficiarului, rapid și exhaustiv, informația existentă în baza de date cercetată.

Dacă în lume s-au făcut pași importanți în prelucrarea automată a informațiilor în biblioteci (3), ajungîndu-se la crearea de baze mari de date, cum ar fi Medline în S.U.A. sau Excerpta Medica în Olanda și a unor rețele de transmisie la foarte mare distanță (4), în țara noastră, începînd din acest an se

incearcă introducerea unui sistem unitar de prelucrare automată a publicațiilor. Biblioteca Centrală Universitară București a obținut de la UNESCO, pachetul de programe CDS/ISIS, pe care l-a distribuit tuturor bibliotecilor universitare (5).

Pachetul de programe CDS/ISIS prezintă mai multe avantaje: va fi introdus în toate bibliotecile universitare din țară, permițând comunicarea în rețeaua națională de transmitere a informațiilor, asigură compatibilitatea în cazul intrării noastre într-o rețea internațională, permite conversia informației din baza de date într-un program avansat, realizează o interfață prietenoasă cu utilizatorul (6).

În cazul Bibliotecii Centrale din universitatea tirgumureșeană, impactul cu noua tehnică s-a produs în anul acesta, când World Vision International, ne-a donat un calculator compatibil IBM PC, prevăzut cu un cititor cu laser pentru compact discuri, cu o imprimantă de mici dimensiuni și cu un modem, care va permite intrarea în rețeaua națională și în viitor, în cele internaționale. Conducerea universității a înzestrat biblioteca cu încă un calculator, care ne este de mare ajutor în crearea bazei de date.

Un curs pentru utilizatorii programului CDS/ISIS, organizat de W.V.I. în colaborare cu BCU București, urmat de doi bibliotecari din instituția noastră, ne-a ajutat să ne apropiem și mai mult de problemele de prelucrare automatizată a datelor, pregătindu-ne pentru pasul următor, crearea bazei de date proprii.

Cu ajutorul pachetului de programe CDS/ISIS putem crea baze de date care să răspundă aplicațiilor și cerințelor specifice unui sistem operațional de informare-documentare. Programul ne permite crearea de baze de date atât pentru cărți, cit și pentru articole din reviste de specialitate. Introducerea referințelor bibliografice pentru cărți și articole se face cu ajutorul unui borderou de date, pe care se poate interveni ori de câte ori este necesar, pentru corecturi, modificări sau actualizări. Programul permite regăsirea informației, prin vizualizarea dicționarului de termeni indexați, pe mai multe căi:

- se pot selecta direct termenii doriți în căutare;
- selectarea unei opțiuni cu ajutorul unei chei de căutare, folosind cimpurile de acces: autor, titlu, editură, CZU, descriptori ș.a.;
- efectuarea unei cercetări formulind o ecuație de căutare;
- informația poate fi sortată după una sau mai multe chei de indexare.

Utilizind acest program avem posibilitatea să satisfacem cerințele diverselor tipuri de servicii orientate spre utilizator: bibliografii prestabilite de carte și articole din periodice, bibliografii la cerere, sinteze documentare, participare la crearea instrumentelor naționale de informare, prin elaborarea cataloagelor colective, participarea la sisteme internaționale existente în domeniu prin transfer de date bibliografice, împrumut internațional (7).

În numai două luni de lucru, am reușit să prelucrăm pe calculator, toate cărțile intrate în bibliotecă în cursul anului 1991 și 300 articole din periodicele de specialitate, la care am introdus 510 descriptori, vocabular în

permanență îmbogățire. Din mica noastră bază de date, utilizatorii, cadre didactice medicale și studenți, au beneficiat deja de bibliografii la cerere.

În afara informațiilor pe care le oferim din baza noastră de date, mai punem la dispoziția utilizatorilor noștri și informația de specialitate, stocată pe compact discuri, din anii 1983-1990, din unele bănci mari de date, printre care și Medline.

Informația din baza de date Medline, din anii 1989 - martie 1991, se prezintă sub formă de fișe de articole care, pe lângă obișnuitele date de referință, mai cuprind și descriptori și un consistent rezumat al articolelor. Utilizatorii noștri folosesc frecvent baza de date Medline, atât pentru informația de ultimă oră, cit și pentru conținutul ei extrem de bogat și diversificat. Poate fi ușor accesată cu ajutorul cuvintelor sau expresiilor cheie, fie din formula de căutare, fie din dicționarul de termeni. Cercetarea poate fi efectuată și pe autori, dar și direct pe revista dorită, al cărei conținut poate fi vizualizat și selectat în funcție de opțiune. Programul Medline permite tipărirea sau copierea bibliografiilor dorite (8).

Specialiștii pediatri, precum și studenții interesați beneficiază de un bogat material: "Pediatrics", din anii 1983 - 1990; "Pediatrics in Review", 1985-1990;

"The Pediatric Infectious Disease Journal", 1984-1989. Aceste compact discuri cuprind articolele integrale ale revistelor amintite; pot fi accesate cu ajutorul cuvintelor sau expresiilor cheie, autorilor, subiectelor sau titlurilor dorite, chiar și în cazul în care nu știm siguri de autor sau nu cunoaștem exact titlul lucrării. "Renal Tumors of Children", care oferă imagini color din "National Wilms Tumor Registry", completează materialul pus la dispoziția pediatrilor (9).

Compact discurile cuprinzând sintezele "Year Books", oferă utilizatorilor noștri un bogat material din domeniile: cardiologie, dermatologie, radiologie, terapie cu medicamente, urgențe medicale, medicină internă, neurologie și neurochirurgie, obstetrică și ginecologie, pediatrie, psihiatrie. "The New England Journal of Medicine" ne oferă material din ianuarie 1989 - iunie 1991.

Pentru studenți, un material bogat ilustrat, cuprinzând și chestionare, oferă compact discurile "American Family Physician", 1985-1990 și "The Family Doctor". Putem accesa informația prin cuvinte cheie, expresii, subiecte, fie din formula de cercetare, fie direct din dicționar.

Ne bucură faptul că un număr foarte mare de utilizatori, cadre didactice, cadre medicale, cercetători și studenți solicită informații prelucrate pe calculator. Mulți studenți din anii V și VI au căutat, selectat și tipărit bibliografii tematice, pentru lucrările de diplomă. Cadrele didactice și medicale au folosit materiale extrase la calculator, pentru temele de cercetare, pentru comunicări prezentate la diferite sesiuni științifice din țară și străinătate, pentru redactarea cursurilor.

Una dintre problemele care se discută mult în domeniul informaticii, este aceea a raportului dintre informația de tip clasic, unde documentul primar,

indiferent de tipul publicației, carte, revistă este elementul central și informația de tip modern, tehnicizată și computerizată, unde elementul central este informația despre documentul primar.

Cercetătorii și oamenii de știință, fie sociologi, psihologi, docimologi etc. sînt de părere că, informația de tip clasic este mai bogată în formarea intelectual-afectivă a individului, lărgind contururile spiritual-afective ale spiritualității umane. Prin toate mijloacele pe care le are la dispoziție, tehnice, estetice, psihice, psihosomatice etc., exprimate prin grafie, artă plastică, stilul și principiul lecturii, chiar și simpla răsfoire a unei cărți sau a unei reviste, face ca întregul sistem de stimuli, într-o măsură mai mare sau mai mică, să participe la formarea individului.

Informația modernă este însă mult mai precisă, mai îngustă dar mai adîncă în ce privește formația individului. Ea este determinată de scopul și necesitatea directă de a răspunde asupra capacității de rezolvare a unor anumite situații. În acest sens este mult mai bogată decît cea clasică, pentru că ne prezintă date exhaustive asupra unității biblioteconomice locale, naționale sau internaționale. Reușește astfel să lege inteligențele umane într-un progres, în orice punct geografic s-ar afla.

Indiferent însă care din aceste tipuri le folosim - bine ar fi să le stăpînim ambele - trebuie să ținem cont de următoarele:

- informația există pentru a putea fi folosită;
- fiecărui consumator informația necesară;
- fiecare informație cu consumatorul său;
- informația rapidă economisește timpul consumatorului;
- informația deschide calea unui nou tip de societate, societatea individului informat.

Bibliografie

1. *Maksutovici Cristia*: Așteptări și cerințe ale cititorului student față de bibliotecă, în procesul formării sale. Biblioteca, 1989, 1, 7-8;
2. *Regneală M.*: Recenzie la "Thompson James, The end of Libraries, London, 1981". Biblioteca, 1989, 3, 32-33;
3. *Badea N., Matei D., Teodorescu B.*: Informatizarea bibliotecilor pe plan mondial. Biblioteca, 1988, 4, 31-33;
4. *Banciu Doina*: Rețele de informare automatizate. Biblioteca, 1988, 3, 32-33;
5. *Banciu Doina*: Automatizarea proceselor de informare în bibliotecă. Realizări și tendințe. Curs de inițiere în programul CDS/ISIS, Iași, 1991, aprilie 16;
6. *Banciu Doina*: Prezentarea pachetului de programe "ISIS", București, 1991, august 29;
7. MEDLIS-RO: Stagiul de inițiere privind Automatizarea bibliotecilor medicale din România, Iași, aprilie, 1991;
8. CD-ROM MEDLINE - Tutorial;
9. CD-ROM Disc Passage-Tutorial.

PROFILAXIA OTITELOR MEDII ACUTE CATARALE ȘI SUPURATIVE

V. Mulfay, C. Drașoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

Clinica ORL
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Majoritatea covârșitoare a otitelor medii supurate acute apare în urma infecțiilor transtubare. Microbii care produc aceste infecții sînt răspîndiți pe scară largă, astfel pot fi prezenți și în fosele nazale, în epifaringe etc. În condiții fiziologice acești microbi nu pot pătrunde activ prin trompă în căsuța timpanică, din cauză că sînt opriți și de regulă eliminați spre faringe, de către aparatul mucociliar tubar, care vehiculează susținut secrețiile spre faringe. Prin urmare acești microbi nu vin să producă otita medie cu adresă prestabilită, electiv la o persoană sau ureche oarecare. Acest lucru este imposibil. Pătrunderea microbilor prin trompă, în căsuța timpanică devine posibilă în cursul deschiderilor tubare, în cursul deglutițiilor sau a căscatului, cînd presiunea negativă din căsuță *aspiră aer din epifaringe*. Dar și în aceste cazuri numai, dacă în epifaringe sînt prezenți acești microbi și dacă ei sînt suspendați în lichide, respectiv în secreții. Microbii patogeni care cauzează otitele de obicei nu se înmulțesc în aer, ci în medii de cultură corespunzătoare, ferite de lumină, cu umiditatea și temperatura corespunzătoare, cu conținut de proteine etc. Toate aceste condiții sînt oferite de secrețiile nazale stagnante în nas și în epifaringe.

Prin urmare aerul curat din epifaringe, aspirat prin trompă practic nu periclitează urechea mijlocie. În cazurile însă cînd secrețiile nazale se acumulează și stagnează în epifaringe și blochează, respectiv acoperă orificiul faringian al trompei, presiunea negativă din căsuță, va aspira în loc de aer, secreții nazale care se află tocmai acolo. Aceste secreții pot fi lichide fluide, în care caz presiunea negativă din căsuță le poate aspira pînă în cavitățile urechii medii. În caz că secrețiile sînt viscoase, cleioase, sau chiar gelatinoase, presiunea negativă din cavitățile urechii medii nu le mai poate aspira pînă în căsuță. În aceste cazuri ele vor astupa numai orificiul tubar, sau vor pătrunde doar într-o porțiune incipientă scurtă a trompei, obstruind-o. Astfel apare "disfuncția tubară" obstucția sa neorganică, funcțională, reversibilă.

Observațiile culese pe parcursul asistenței bolnavilor și a experiențelor noastre efectuate în acest scop, confirmă incontestabil două probleme ignorate până acum și anume:

1. Disfuncția tubară (pe lângă inflamațiile, traumatismele și tumorile cu această localizare) este cauzată de cele mai multe ori prin *înfundarea și blocajul trompei de către secrețiile nazale, respectiv epifaringiene stagnante.*

2. *Otitele medii acute catarale și supurative apar în urma aspirației prin trompă, de către presiunea negativă din căsuța timpanică a secrețiilor acumulate și stagnante în epifaringe.* Este firesc că în aceste secreții flora microbiană prosperă cu atât mai mult, cu cât stagnarea lor este de mai lungă durată.

a. În caz că aceste secreții *nu conțin microbi patogeni* aspirația acestora în căsuța declanșează tabloul clinic al *otitei medii catarale* cu simptomele cardinale: disfuncția tubară (obstrucția funcțională), prezența secrețiilor aseptice în căsuța timpanică, hipoacuzia de transmisie, autofonia etc.

b. În caz că secrețiile aspirate din epifaringe *conțin microbi patogeni* se instalează *otita medie supurată acută* (favorizată bineînțeles și de scăderea forței de apărare imunobiologică locală, respectiv generală a organismului).

Otita medie supurată nu se instalează imediat după pătrunderea secrețiilor septice în căsuța timpanică, ci doar după aproximativ 3-5 zile latență, perioadă de timp necesară înmulțirii și pătrunderii microbilor în straturile mucoasei.

Am mai accentuat în lucrări anterioare că în condiții fiziologice, epifaringele celor care respiră susținut prin nas, nu conțin secreții. *Curentul de aer care trece aproximativ de 16 ori pe minut prin fosele nazale ale acestora,*



Fig. nr. 1: Poziția vâului palatin (V) în cursul respirației prin nas. (A-amigdala faringiană; B-cavitatea bucală; N - Fosa nazală; T- torus subarius;

usucă prin evaporare secrețiile produse de glandele din mucoasa nazală, împreună cu lacrimile scurse aici. În cursul respirației nazale vâul palatin fiind verticalizat și acolat de baza limbii, epifaringele nu mai are fund (fig. nr.1). Astfel, orice secreții ar ajunge aici (eventual ar rămâne ne-evaporate) sunt perfect și complet drenate, scurgându-se în părțile mai declive ale faringelui. Astfel, la cei cu respirație fiziologică nazală,

epifaringele oferă în permanență trompei (pentru a fi aspirat în căsuța timpanică) aer curat, încălzit și filtrat, care a trecut deja prin fosele nazale și se pretează pentru a fi resorbit de către mucoasa căsuței timpanice.

Practica curentă arată că *majoritatea covârșitoare a otitelor medii acute apar la cei care tolerează acumularea și stagnarea secrețiilor în nas și epifaringe.*

Pentru o mai bună înțelegere a problemei vom recapitula pe scurt factorii care duc la acumularea și stagnarea secrețiilor nazale în epifaringe, în preajma orificiului faringian al trompei.

Acumularea unor secreții septice în epifaringe este prezentă în cadrul rinitelor și sinuzitelor paranazale, caracterizate printr-o rinoree abundentă. Aceste boli sînt acompaniate frecvent de otite.

Tamponamentele nazale, precum și modificările anatomopatologice obstruante nazale duc la îngreunarea sau suspendarea respirației prin nas și la trecerea la respirația bucală, scăzînd sau oprînd complet uscarea secrețiilor, prin evaporarea lor de către aerul respirat, precum și a drenajului lor spre mezofaringe.

Unii tolerează acumularea și stagnarea secrețiilor nazale și epifaringiene în lipsa totală a modificărilor nazale stenoizante, respirînd cu predominanță prin gură, doar în urma unui obicei vicios.

Trecerea la respirație susținută prin gură și familiarizarea cu acest fel de respirație (patologică și de cele mai multe ori patogenică) este favorizată de următoarele cauze:

Nou-născutul uman este obligator respirator nazal. Dacă i se infundă brusc nasul se sufocă, nefiînd familiarizat cu respirația prin gură. Există o serie de cauze și factori favorizanți, care în cursul vieții îl fac totuși să se deprîndă (de obicei cu chiu și vai) cu respirația prin gură. Între aceste cauze joacă rol de frunte rinitele, adenoiditele, suptul suzetei și al degetului.

La copii, adolescenți și adulți acționează în această direcție rinitele acute, vegetațiile adenoidice, deviațiile septului nazal, hipertrofia cornetelor etc. Mai tirziu polipoza nazală, tumorile benigne și maligne, obezitatea, cardiopatiile etc. o serie de ocupații ca suflători de instrumente muzicale, cîntăreții și oratorii, cei din urmă pentru prescurtarea perioadelor rezervate respirației, în favoarea prelungirii cîntatului, a vorbirii etc. inspiră rapid prin gură. Există și sporturi ca înotul etc. dar și distracții sau pasiuni ca fumatul care sînt legate inevitabil de respirația prin gură.

În consecință un număr însemnat (aproximativ 30% a populației) respiră cu predominanță prin gură, mai rar în urma unor modificări anatomopatologice stenoizante nazale și mult mai frecvent în urma unui obicei vicios.

Nu este totdeauna ușor de stabilit, dacă cineva respiră cu predominanță prin gură, din cauză că ei de cele mai multe ori nu respiră prin gura larg deschisă. De obicei ori își țin gura doar întredeschisă, deseori chiar zîmbînd, ori își deschid gura ușor și doar intermitent, numai cînd inspiră. Urmărind însă cu atenție putem constata că: inspiră mereu sau de cele mai multe ori prin gură cînd încep să vorbească și dorm de regulă respirînd prin gură.

Respirația bucală determină otita medie în felul următor.

Vălul palatin decide prin poziția sa orizontalizată sau verticalizată că vom respira prin gură sau prin nas. În momentul cînd cineva începe să respire prin gură, vălul palatin se ridică și se orizontalizează, închizînd trecerea

epimezofaringiană. Plica faringiană Passavant perfecționează această închidere. Astfel, curentul de aer respirat de acum înainte va traversa cavitatea bucală, ocolind fosele nazale, pe toată perioada acestei respirații. (Situația este identică și în cursul vorbirii, al cîntatului, al fumatului etc.). În cursul acestora, secrețiile nazale nu numai că nu vor fi uscate prin evaporare de către curentul de aer (care în acest caz ocolește fosele nazale) dar nu vor fi nici drenate spre faringe, din cauză că epifaringele are fund: prin vîlul palatin orizontalizat. Acesta din urmă, ocupînd această poziție, împreună cu planșeul fosei nazale, formează o albie (nazoepifaringiană) în care secrețiile nazale (destinate umezirii aerului inspirat, pentru favorizarea schimbului gazos din plămîni) se acumulează și stagnează. Mai cu seamă în cavitățile nazale mici și strîmte, aceste secreții se acumulează rapid, atîngînd relativ repede (în 10-15 minute) niveluri ridicate, acoperînd și inundînd orificiile tubare faringiene (fig. nr.1,2).

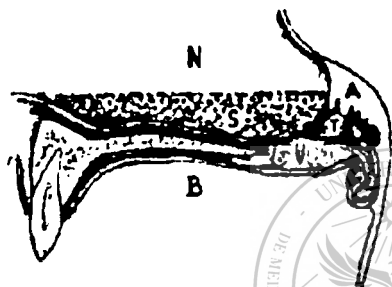


Fig. nr.2-Vîlul palatin (V) se verticalizează și închide fundul cavității în cursul respirației prin gură. În albia (formată de vîlul orizontalizat împreună cu planșeul fosei nazale (N) se acumulează secreții (S) blocînd trompe (T). (A- amigdală faringiană; B- cavitatea bucală).

Secrețiile nazale stagnante, aflate în întuneric ferite de lumină, cu conținut proteinic și temperatură corporală reprezintă un mediu de cultură optim pentru microbi, care se înmulțesc și prosperă cu atît mai mult, cu cît respirația prin gură persistă timp mai îndelungat.

În această situație, în cursul deglutițiilor, în momentul deschiderii trompei, cu orificiul său faringian scufundat în secreții, presiunea negativă din căsuță nu va mai putea aspira aer: în locul

aerului vor fi aspirate secrețiile prezente în dreptul orificiului faringian al trompei.

Otita medie acută reprezintă de cele mai multe ori semn al respirației prin gură.

Pentru înțelegerea mai perfectă a patomecanismului otitelor medii este necesară reformularea concepției simpliste care acceptă în general că o mare parte a funcțiilor fiziologice și fiziopatologice ale urechii medii sînt efectuate exclusiv de către trompa lui Eustachio. Precum am mai arătat *aerisirea cavităților urechii medii* este executată nu izolat și exclusiv de trompa lui Eustachio, ci de patru factori perfect coordonați funcțional.

1. *Mucoasa care căptușește căsuța timpanică*, resoarbe oxigenul și scade progresiv presiunea din căsuța timpanică, realizînd hipotensiunea din cavitățile timano-mastoidiene.

2. *Membrana timpanică normală*, integră și elastică, paralel cu scăderea presiunii intratimpanice se lasă împinsă înăuntru de presiunea

atmosferică externă, ajunsă la dominanță. Devine astfel retractoră, menținându-și însă elasticitatea, și păstrează intenția ca în momentul deschiderii trompei să se reîntoarcă în poziția sa fiziologică.

Trebuie să subliniem că motorul funcției echipresive este presiunea negativă realizată de mucoasa timpanică prin aspirația oxigenului. Această forță de aspirație se imaginează în membrana timpanică normală, elastică (pe parcursul retracției sale) care ca un piston de seringă, în momentul deschiderii trompei se reîntoarce în poziția sa fiziologică, aspirând aerul din cavum în căsuță.

3. Trompa lui Eustachio execută următoarele funcții fiziologice:

a) Drenează secrețiile timpanice spre epifaringe, atât prin poziția sa declivă, precum și prin activitatea aparatului său mucociliar. Acesta din urmă este capabil să vehiculeze și corpi străini minusculi.

b) Fiind închisă perioade lungi și deschisă destul de rar și doar fracțiuni de secundă, trompa acționează fonoizolator, excluzând autofonia. Mulțumită stării sale închise, în urma funcției sale fonoizolatoare, omul aude bine și atunci când vorbește sau cîntă (fiind capabil să converseze sau să cînte acompaniat de instrumente etc.).

c) Prin asigurarea intermitentă a pătrunderii aerului în căsuță, contribuie la oxigenarea urechii interne prin difuzarea oxigenului în perilimfă, prin membrana timpanică secundară.

d) Prin deschiderile sale intermitente contribuie la realizarea schimbărilor alternative de presiune aeriană în cavitățile timpano-mastoidiene, contribuind astfel la:

1. amplificarea pneumatizării apofizei mastoidiene (similar schimbărilor de presiune legate de respirația nazală, care amplifică pneumatizarea sinusurilor paranasale) și

2. la realizarea pneumomasaajului membranei timpanice și a lanțului osicular, aducându-le intermitent în poziții extreme de flexie și extensie, contribuind astfel la menținerea lor într-o stare optimă de funcționalitate.

În cadrul aparatului de ventilație a urechii medii trompa are doar o singură funcție și anume se deschide și se închide intermitent, în cursul deglutițiilor și a căscatului.

4. Al patrulea factor deosebit de important în aerisirea urechii mijlocii este existența unui epifaringe, a unui cavum liber și bine aerat. (Nu întimplător au accentuat clasicii noștri, că membrana timpanică este oglinda cavumului (fig. nr. 3.4).

În momentul cînd individul trece la respirația nazală, precum am arătat vîlul palatin se verticalizează, se acolează bazei limbii, și închide istmul bucofaringian. Cît durează această respirație aerul inspirat va trece prin fosele nazale, uscînd prin evaporare secrețiile din nas. Dacă secrețiile nu s-ar evapora, ele sînt drenate în acest caz fără resturi spre mesofaringe, epifaringele neavînd în acest caz fund (vîlul palatin fiind verticalizat). Astfel se explică faptul că cei cu respirația fiziologică nazală nu acumulează secreții în preajma trompei. În acest caz presiunea negativă din căsuță aspiră prin trompă aer curat din epifaringele liber.

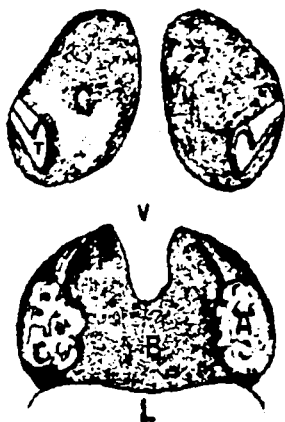


Fig. nr. 3: Poziția valvului palatin (V) în cursul respirației prin nas (văzut din față). Trompa (T) proemină liber în epifaringele (C) acrat. (A- amigdala palatină; B- cavitatea bucală; L- limba).

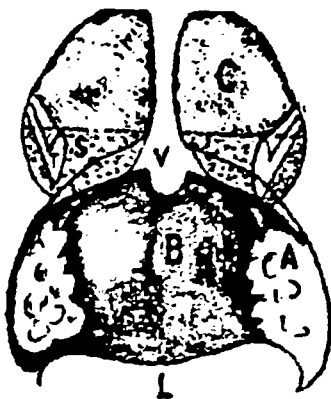


Fig. nr. 4: Poziția valvului palatin (V) în cursul respirației prin gură (B) (văzut din față). Trompa (T) se infundă în secrețiile stagnante din epifaringe (C). (A- amigdala palatină; L- limba).

În cazul când epifaringele conține secreții lichide subțiri, acestea pot fi aspirate pină în căsuța timpanică. Conform conținutului acestora va apărea ori otită catarală, dacă secrețiile sînt sterile, ori otită medie supurată acută, dacă conțin microbi patogeni. Dacă secrețiile epifaringiene sînt cleioase sau chiar, gelatinoase, sub acțiunea presiunii negative din căsuța timpanică ele deseori rămîn neaspirate, doar se lipesc de orificiul tubar, infundîndu-l. Astfel apare *insuficiența tubară* și în consecință otita catarală fără secreții timpanice.

Cele arătate explică originea și natura secrețiilor atît de variate, recoltate din căsuța timpanică, a celor cu otită catarală.

Pe baza celor de mai sus *profilaxia cea mai eficientă a otitelor medii acute, constă în selecționarea celor cu respirație bucală și reepermeabilizarea foselor lor nazale, iar apoi reeducarea lor susținută, organizată la respirație nazală fiziologică.*

În cazul obstrucțiilor nazale organice, reepermeabilizarea chirurgicală a foselor nazale și a epifaringelui este indispensabilă. Se impune la toți aceștia reeducarea postoperatorie organizată, sistematică la respirația susținută prin nas, dar și a celor care respiră bucal doar dintr-un obicei vicios.

Reeducarea la respirația nazală trebuie executată la început în repaus, executînd respirații cit mai profunde, ample și mereu prin nas, atît în cursul inspirațiilor, precum și a expirațiilor.

Trebuie pus accentul și asupra netolerării secrețiilor în nas prin suflarea nasului ori de cîte ori este necesară, atît la copii, cit și la adulți.

1. *Bluestone C.D., Doyle W.J.*: Eustachian tube function: physiology and role in otitis media. *Ann. Otol. Laryngol.* 1985, 94-120;
2. *Buruiană M. et al.*: Otită medie seroasă cronică a copilului. Aspecte etiopatogenice, clinice și terapeutice. *Oto-rino-laring.* 1988, 1-55;
3. *Falk B.*: Negative middle ear pressure induced by sniffing a tympanometric study in persons with healthy ears. *J. Otolaryngol.* 1981, 10, 299;
4. *Hociotă D. et al.*: Componenta imunitară în inflamațiile otice trenante și recidivante. *Oto-rino-laring.* 1978, 1,1;
5. *Hociotă D., Păunescu V.*: Tabla de evaluare a riscului pre- și postnatal a hipoacuziei la copil. *Oto-rino-laring.* 1983, 1,27;
6. *Hociotă D., Solomon S., Loghin V.*: Considerații privind otita seroasă cu timpan închis. *Oto-rino-laring.* 1983, 2,99;
7. *Hociotă D., Solomon S., Ataman T.*: Rolul trompei Eustachio în otitele cronice (unele aspecte particulare ale problemei). *Oto-rino-laring.* 1983, 3, 169;
8. *Lăzeanu M. et al.*: Probleme de fiziopatologie tubară și mijloace actuale de investigație. *Oto-rino-laringol.* 1970, 3, 199;
9. *Mulfay V., Pop V.*: Contribuții la fiziologia trompei lui Eustachio. *Oto-rino-laring.* 1974, 1,1;
10. *Mulfay V.*: Contribuții la etiopatogenia otitelor medii și a hipertrofiei amigdalei faringiene. *Oto-rino-laring.* 1980, 2, 99;
11. *Mulfay V., Mulfay G.*: Etiopatogenia, simptomatologia și tratamentul hemotimpanului idiopatic. *Oto-rino-laring.* 1982, 3, 179;
12. *Mulfay V. et al.*: Contribuții la etiopatogenia otitelor medii supurate cronice. *Oto-rino-laring.* 1978, 1, 41;
13. *Mulfay V., Drasoveanu C., Mulfay G.*: Aparatul de ventilație a urechii mijlocii. *Oto-rino-laring.* 1989, 3, 161;
14. *Zöllner F.*: Anatomie, Physiologie, Pathologie und Klinik der Ohrtrompete, 1942, Springer Verlag, Berlin;

PROPHYLAXIS OF ACUTE CATARRHAL AND SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

V. Mulfay, C. Drasoveanu, Gh. Mulfay, C. Florea

The authors have pointed out that the microbes producing acute otitis media cannot penetrate (under physiological conditions, i.e. during respiration through the nose, when the cavum is free and richly aerated) individually and actively through the Eustachian tube into the cavities of the middle ear, as they are stopped by the activity of tubal mucociliary apparatus, which steadily carries the secretion towards the pharynx. The infection of these cavities, however, are produced most often transtubally, but only when the nasal secretions are accumulated and stagnate in the epipharynx, forming culture media of microbes. These septic secretions in the cavum are aspirated (due to the low air pressure in the tympanic cavity) through the tube into the tympanic cavity, throughout the tubal openings in deglutition. The aspiration of sterile secretions bring about catarrhal otitis, and that of the septic secretions cause suppurative otitis. In conclusion, otitis cases may be prevented by not tolerating the stasis of secretions in the nose, and by sustained breathing through the nose, respectively.

CHISTURILE MAXILARE

C. Drașoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica

Clinica O.R.L.

Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Sinusurile paranazale, mai cu seamă cele maxilare, reprezintă frecvent sediul unor malformații, procese inflamatorii, tumori benigne și maligne, modificări posttraumatice, sau tulburări odontogene cu structură chistică (reală, sau aparentă-radiologică). Varietatea mare etiopatologică a acestor formațiuni chistice, incidența ridicată a unora și rară a altora dintre ele, dar nu în ultimă instanță semiologia variată și evoluția gravă a unora, explică pe deplin interesul crescut al specialiștilor O.R.L., de stomatologie, radiologie, neurologic, pediatrie, oftalmologie etc. manifestat față de ele.

Precum în celelalte centre universitare din țară, astfel și în Clinica O.R.L. din Tirgu-Mureș, colectivul medical a urmărit cu atenție etiopatogenia, semiologia, problemele de diagnostic și tratament puse de chisturile de diferite etiologii ale sinusurilor paranazale. Observațiile noastre în legătură cu procesul de pneumatizare ale sinusurilor paranazale (factorii amplificatori și cei care reduc sau stăvillesc pneumatizarea) au fost prezentate în Revista O.R.L. (17,18). Au fost publicate lucrări și în legătură cu pneumosinusul dilatant (15,23), precum și un studiu mai larg, axat pe semiologia radiologică (simplă și contrastografică) a chisturilor mucoase de retenție (19). Au fost publicate și lucrări referitoare la semiologia, evoluția și tratamentul muco- și piocelelor sinusurilor paranazale (13,16). Date referitoare la celelalte formațiuni chistice rinosinusale am prezentat doar tangențial, în lucrări cu subiecte de graniță, în revista noastră O.R.L. și mai rar în străinătate (12, 14, 20, 22).

Pe baza materialului acumulat în cursul ultimelor decenii dorim să prezentăm aici, din punct de vedere O.R.L., problemele legate de chisturile maxilare, prezentate până acum doar sporadic și sumar în literatura de specialitate (3, 26, 31). Având în vedere evoluția acestor formațiuni chistice la garanția a mai multor specialități (O.R.L., stomatologie, oftalmologie, chirurgie maxilofacială) este indispensabilă sublinierea importanței punerii multidisciplinare a diagnosticului și a diagnosticului diferențial corect și (fiind de cele mai multe ori ascunse vederii) necesitatea cunoașterii perfecte a semiologiei lor radiologice.

Acele chisturi maxilare odontogene și neodontogene de origine malformativă, inflamatoare, tumorală etc. sînt considerate chisturi adevărate, care sînt învelite într-o capsulă dublă: una internă epitelială și alta externă conjunctivă. Conținutul lor de regulă lichidian transparent, gălbui și de obicei bogat în cristale lucioase de colesterol, prezintă și valoare diagnostică.

Majoritatea acestor chisturi evoluează timp îndelungat latent, fără să producă semne clinice remarcabile. Astfel, sînt descoperite deseori accidental și de obicei tardiv, pe radiografii. Capsula epitelială a chisturilor nu crește infiltrativ; chistul crește însă progresiv, dislocînd țesuturile moi și erodînd (secundar, prin compresie) țesutul osos vecin.

Stratul osos care le acoperă se subțiază treptat, din ce în ce mai mult, putînd deveni dehiscent. Astfel poate înlesni fracturile patologice și duce la crepitație, iar apoi la elasticitate - depresibilă palpatorică a regiunii. Chistul poate disloca sau chiar amputa prin eroziune rădăcinile dinților vecini (fig. nr. 1).

Pot lua naștere ori din țesuturile dentiformatoare, ori din incluzii epiteliale rămase în grosimea osului, la nivelul coalescenței mugurilor din care se formează structurile moi și osoase faciale, sau pe rădăcinile dinților, ca rezultat al cariilor complicate cu gangrenă etc. Evoluează timp îndelungat în grosimea osului maxilar și atingînd mărimi considerabile, pot depăși limitele scheletului osos, putînd să se exteriorizeze în vestibulul sau cavitatea bucală, în fosele nazale, sinusul maxilar, dar uneori chiar în orbită. Infectate secundar, conținutul chisturilor devine turbure, roșiat și purulent.

Chisturile maxilare pot fi împărțite pe baza etiopatogeniei lor în:

1. Chisturi neodontogene malformative, care cuprind:

a) Chistul canalului incisiv, numit și chist nazopalatin, din cauză că ia naștere din celulele epiteliale ale canalului nazopalatin. Evoluează pe linia mediană, între cei doi incisivi centrali superiori, divergînd progresiv rădăcinile acestora. Apare mai ales în deceniile medii ale vieții. Poate să se exteriorizeze spre vestibulul bucal, transpalatinal spre cavitatea bucală (dînd naștere la chistul papilei palatine) sau foarte rar nazal.

b) Chistul globulo-maxilar - ia naștere probabil din resturile epiteliale persistente după sudarea oaselor premaxilar și maxilar și se dezvoltă între rădăcinile: incisivului lateral și ale caninului, superiori, vitali. Apare în radiografii sub formă de chist piriform, cu vîrf în jos, divergînd rădăcinile dinților vecini.

2. Chisturile țesuturilor moi cuprind:

a) Chistul mucos de retenție - survine din glandele mici ale mucoperiostului care căptușește sinusurile paranazale. Reprezintă formațiunea chistică cea mai cunoscută și mai frecvent localizată în sinusul maxilar (19).

b) Chistul nazolabial (sau nazoalveolar, „nod” sau „tumefiere” Gerber) - este o formațiune extraosoasă, care apare uni-, sau bilateral sub aripioarele nazale, ridicîndu-le, în cursul evoluției. Poate evolua atît spre vestibulul nazal, precum și spre baza de inserție a buzei superioare (spre vestibulul bucal). Poate să conțină un lichid viscos gălbui. Se extirpă de obicei transvestibulo-bucal.

c) Chistul papilei palatine (incisiv) amintit - se dezvoltă extraosos, în gingia bucală, la extremitatea inferioară a canalului nazopalatin, la nivelul găurii incisive.

3. Chisturile odontogene sînt:

A. Chisturi malformative

a) *Chistul de erupție* se formează în jurul coroanei unui dinte (de cele mai multe ori de lapte) aflat în curs de erupție. Mucoasa crestei alveolare, care îl acoperă devine albăstrui, subțiată și întinsă, fluctuind elastic la palpare. Dispare spontan o dată cu erupția dintelui.

b) *Chistul primordial* (numit de unii și cheratocist) se formează din mugurele dentar, al unui dinte normal sau supranumerar (în locul acestora) prin degenerarea organului smalțului. Apare rar în maxilar. Este căptușit cu epiteliu malpighian stratificat, deseori cheratinizat. (fig. nr.2 și 3). Diferă de chistul coronodentar prin lipsa structurilor dentare calcificate.

c) *Chistul coronodentar* (folicular sau dentiger) se formează în jurul coroanei unui dinte inclus, prin modificarea chistică a organului smalțului și acumularea lichidului chistic, între coroana dintelui și epiteliul smalțului (fig. nr.4 și nr.5). Conține în interiorul său dinte de structură și formă completă, localizat de obicei sus și medial, lângă planșeul orbital. Implantarea rădăcinilor (deseori curbe ale) dintelui, în porțiunea posterioară a planșeului orbitei (precum era cazul bolnavei noastre din fig. nr. 5) îngreuiază considerabil îndepărtarea chirurgicală (fără lezarea conținutului orbitei) a dintelui (2). Uneori dinte din chist poate să se localizeze inferior și lateral.

Chistul coronodentar poate ocupa complet cavitatea sinusului maxilar, lăsând liber doar o zonă marginală îngustă din sinus. Poate disloca și eroda pereții sinusului; mai frecvent cel lateral.

Molarul 3 superior de minte, rămâne frecvent inclus, rezultând chist coronodentar. Acest diagnostic se confirmă și se indică extirparea chistului: dacă nu mai prezintă tendință la evoluție spre locul său fiziologic; dacă are axul deviat; dacă foliculul și mugurele dentar ocupă poziții patologice (dacă nu se localizează în preajma peretelui sinuzal dorsal); dacă sunt prezente structuri osoase sau imagini radiologice patologice (sinusul maxilar umflat și voalat radiologic etc.); dacă sunt prezente complicații supurative și neurologice.

B. Chisturi odontogene inflamatorii

a) *Chistul radiculodentar* (periapical, periodontal apical) se dezvoltă din epiteliogranulomul de pe virful rădăcinii unui dinte devital, sub acțiunea unei inflamații cronice, latente, subclinice, a unui traumatism, sau iritație chimică (de exemplu: plombaj iritant). Celulele epiteliale acumulate în granulom, prin proliferarea lor inflamatoare, se degenerază și se lichiefiază. Astfel, apare cavitatea centrală a chistului, plină cu lichid. Reprezintă cea mai frecventă neoformațiune odontogenă. Survine cel mai des la adulții tineri și rar pe dinții de lapte. Se localizează mai cu seamă pe dinții arcadei superioare și foarte frecvent pe incisivul lateral (fig. nr. 6).

Osteita apicală evoluează în acest caz, într-un mediu particular, caracterizat prin prezența rădăcinilor dinților și a conținutului spațiilor periodontale, prin vecinătatea intimă a sinusurilor maxilare, a foselor nazale și a cavității bucale.

Toate acestea favorizează apariția unor infecții. Evoluția preinfecțioasă este de obicei oligosimptomatică, până la apariția unui puseu

inflamator septic acut: abces dentar, care apoi determină semnele manifeste ale inflamației acute, locale și generale.

În aceste cazuri tratamentele acordate în regim de urgență, deseori incomplete, favorizează nu o dată evoluția nestingherită în continuare a chistului.

Parodontitele apicale cronice pot fi conturate sau neconturate radiologic. În prima grupă figurează granulomul chistic, care prezintă stadiul final al unui granulom epitelial netratat.

Diagnosticul se pune în primul rând pe baza lipsei de vitalitate a dintelui respectiv, imaginea radiologică dentară și sinuzală caracteristică, iar apoi depresibilitatea și crepitația la palparea, a regiunii gingivale respective.

b) *Chistul periodontal lateral inflamator*, reprezintă o varietate mai rară a chistului radicular. Apare pe suprafața laterală a unui dinte devital, la nivelul orificiului unui canal dentinar aberant, a unei căi false sau a unei fracturi radiculare.

c) *Chistul rezidual* este un chist periodontal rămas în osul maxilar, după extracția dintelui cauzal (fără chiuretajul și drenajul complet al chistului). Proliferarea celulelor epiteliale, dacă a pornit o dată, continuă și în perioada de după îndepărtarea cauzei inițiale (după extracție) (fig. nr. 7).

Chisturile de origine dentară apar în țesutul osos, în preajma dintelui din care au pornit. Crescînd, pătrund în sinusul maxilar, proeminînd în cavitatea sa și se mențin dedesubtul căptușelii mucoperiostale (precum un abces cronic al premolarilor sau al primului molar). Vor fi deci acoperite de către peretele osos, ori numai de mucoperiostul (căptușeala) sinusului. Acest acoperiș rămîne prezent și va fi vizibil pe radiografiile atât odontale, precum și sinuzale maxilare. Linia marginală osoasă, individualizează chistul odontogen pătruns în sinus, diferențîndu-l de chistul mucos de retenție, care nu are capsulă osoasă și nici delimitare periostală.

Chistul radiculodentar, include vîrfurile rădăcinii dentare, din care provine, dar poate include și rădăcinile dinților vecini, denudînd lama lor conjunctivă, care le acoperă, fără însă să le devitalizeze.

În urma poziției filmului și a dinților, pe clișeele radiologice dentare (executate în incidență uzuală) imaginea chisturilor radiculodentare rămîne deseori necaracteristică. Astfel, în aproximativ 50% a cazurilor, diferențierea radiologică a granuloamelor de chisturi este incertă. Îngreuiază punerea diagnosticului diferențial și faptul că, chistul poate atinge mărimi considerabile, fără deformări externe nazale, sau bucale. Din acest motiv diagnosticul trebuie pus pe baza semnelor clinice, a radiografiilor, a celor constatate intraoperator și în ultima instanță (în cazul tuturor formațiunilor chistice) pe baza examenului histopatologic.

Porțiunea frontală a maxilarelor, situată între caninii superiori, bolta palatină și planșeul fosei nazale, permite evoluția asimptomatică îndelungată intraosoasă a chisturilor din această zonă. Chiar suprainfectate, produc semne locale reduse, față de semnele generale, sau la distanță, care pot fi alarmante (ca starea generală alterată, cefalalgii, febră, voalarea radiologică a sinusului

maxilar, fără rinoree purulentă și cu puncția și spălătura negativă a sinusurilor maxilare). Am avut trei cazuri la care semiologia locală a fost foarte redusă și s-a reușit cu greu decelarea chistului nazopalatin mare supurat. În unele cazuri doar contrastografia sinusului maxilar poate pune în evidență tumefierea mucoperiostului sinuzal maxilar, care reprezintă singurul semn local: edemul reactiv din vecinătatea focarului supurativ, apărut la nivelul mucoperiostului sinuzal, care - precum se știe - prezintă tendință marcată la edeme.

Doar în cadrul operației Luc-Caldwell lărgite, s-a pus în evidență chistul nazopalatin supurat.

Chisturile mici odontogene se rezolvă de regulă transvestibulobucal de către chirurgia maxilofacială. Cele mai mari care pătrund în sinusul maxilar se rezolvă definitiv prin operația Luc-Caldwell.

Există numeroase *formațiuni tumorale* cu aspect clinic sau radiologic chistic.

I. Tumorile odontogene:

1. Epiteliale

a) *Ameloblastomul* (adamantinomul) apare rar pe osul maxilar și dacă apare are rar structură chistică. Forma numită solidă este formată din mase de țesut, înconjurate de pereți osoși compacți. În forma chistică, una sau mai multe zone din masele amintite devin chistice, dilatăndu-se treptat. În cursul operației, chisturile vizibile în radiografii, nu sînt formațiuni cavitare, ci sînt umplute de obicei cu țesut moale. Calcificări amorphe survin rar în adamantinoame, pete de calcificări pot apărea totuși, similar celor prezente în căptușeala chisturilor odontogene.

b) *Tumoarea adenomatoidă,*

c) *Tumoarea epitelială calcificată (Pindborg) și*

d) *Chistul calcificat.*

2. Mezenchimatoase:

a) *Fibromul central odontogen*. Apare foarte rar în osul maxilar. Dacă calcificarea este redusă poate imita în radiografii chistul odontogen. Dacă apare în sinusul maxilar poate umfla sinusul, bombind pereții acestuia. Crește mai încet decît chistul odontogen. Osificarea fibromului este de regulă intensă și difuză.

b) *Fibromul odontogen și*

c) *Cementoamele.*

3. Mixte:

a) *Fibromul ameloblastic,*

b) *Fibroodontomul ameloblastic,*

c) *Dentinomul și*

d) *Odontoameloblastomul.*

II. Dintre tumorile benigne neodontogene pot îmbrăca aspect radiologic chistic:

1. *Osteoblastomul*,
2. *Fibromul*: a) *osifiant* și b) *neosefiant*,
3. *Hemangiomul* și

4. *Tumoarea cu celule gigante* (osteoclastomul, tumoarea cu mieloplax). Leziunile centrale de osteoclastom localizate pe teritoriul maxilarului pot apărea în radiografii sub forma unor dehiscențe rotunde, ovalare, ușor confundabile cu imaginea chisturilor odontogene. Apare la persoane între 7-20 ani. Marginile sale osoase pot fi mai șterse sau zonele sale marginale pot fi ușor calcificate (fig. nr. 8).

III. Dintre *pseudotumorile de granulație* pot prezenta aspect radiologic chistic:

1. *Epulisul* și
2. *Granulomul central cu celule gigante*.

În materialul nostru figurează patru cazuri de :

3. *Displazie fibroasă monostotică maxilară*, boală rară pe teritoriul maxilarului. Este de obicei mai radioopacă, decît țesutul osos normal și prezintă structură mai ștearsă și neuniformă.

4. *Cherubinismul* poate imita formațiuni chistice; survine și în osul maxilar.

IV. Dintre *tumorile maligne*,

1. *Carcinomul maxilar* poate duce la modificări care să imite chisturi în radiografii. Opacifiază sinusul maxilar și produce destrucții osoase, care pot porni de la oricare parte a sinusului. Crește infiltrativ. Semiologia clinică este deseori caracteristică și distrucțiile osoase puse în evidență prin radiografii pot ușura diagnosticul, care se confirmă în mod obligatoriu prin examen histopatologic.

2. *Sarcomul*

3. Unele *limfoame maxilare* pot determina și ele modificări cu aspect radiologic chistic.

4. *Cilindromul*, (tumoare semimalignă) la o femeie de 37 ani, din materialul clinicii, prezenta radiologic o formațiune chistică maxilară, lipită de peretele median al sinusului. Intraoperator s-a confirmat parenchimos și histopatologic diagnosticul de cilindrom.

V. *Compartimentarea malformativă* deseori congenitală a sinusului maxilar poate prezenta cîteodată în radiografii imagini chistice.

VI. Între *tumorile benigne ale părților moi*, în afara chisturilor adevărate, pot apărea, în mucoperiostul care căptușește sinusul maxilar, *pseudochistul maxilar*, *pseudochisturi nesecretoare*, acumulări de secreții pe bază alergică, sau inflamatoare, care nu au căptușeală epitelială.

Este în general cunoscut că după operațiile efectuate pe teritoriul maxilarului (de exemplu după operațiile Luc-Caldwell) pot să apară *formațiuni chistice multiple*, mai cu seamă la nivelul peretelui anterior și nazal al sinusului.

Fistulele oroantrale postextractionale permanentizate duc la sinuzită maxilară cronică, cu formare de *granuloame inflamatorii*, cîteodată voluminoase, care pot prezenta structuri chistice sau pseudochistice. Înaintea închiderii



Fig. nr. 1:

V.D. ♀ 32 ani. Chistul radiculodentar a amputat rădăcinile molarilor vecini.

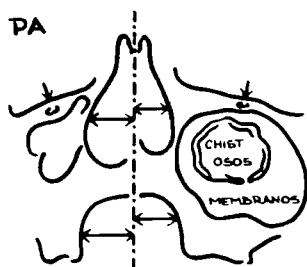


Fig. nr. 2:

H.H. ♂ 5 ani. Chist odontogen primordial în sinusul maxilar stg.
Radiografie simplă, incidență AP

LL



Fig. nr. 3: Radiografia simplă a bolnavului din fig. nr. 2, incidență LL.



Fig. nr. 4:

B.I. ♂ 5 ani. Chist coroncendtar maxilar dr. Radiografie simplă, incidență PA.



Fig. nr. 5:

C.C. ♀ 24 ani. Chist coronodentar supurat al ultimului molar superior stg., cu rădăcinile curbe inserate în planșeul orbital. Radiografie simplă, incidență PA.



Fig. nr. 6: S.M. ♂ 39 ani. Chist radiculodentar.

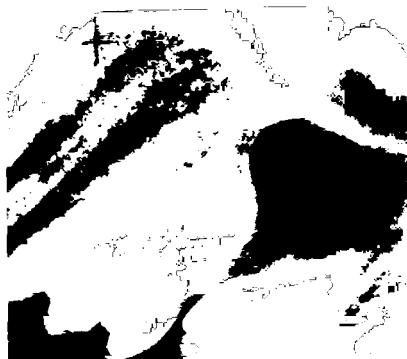


Fig. nr. 7: V.M. ♀ 20 ani. Chist rezidual maxilar.



Fig. nr. 8: M.V. ♂ 14 ani. Osteoclastom al palatului și radiografia simplă axială.

chirurgicale a acestor fistule, otorinolaringologul trebuie să verifice, prin contrastografii, prezența sau absența granuloamelor. Dacă sînt prezente, să le extirpe, în caz că sînt mici, prin endoscopie sinuzală și dacă sînt voluminoase în cadrul unei operații Luc-Caldwell.

În afara chisturilor adevărate pot să apară în oasele maxilare și cavități endosoase necăptușite cu membrană proprie, numite *chisturi esențiale*, sau solitare, pseudochisturi de origine traumatică (Hove), vasculară (Jaffe și Lichtenstein) sau malformative apărute în urma unor tulburări de dezvoltare structurală a osului (Staflner).

Scopul nostru a fost prezentarea chisturilor maxilare, în primul rînd pentru perfecționarea diagnosticului și a diagnosticului diferențial al afecțiunilor maxilare. Cunoașterea acestor date scutește frecvent specialistul de erori de diagnostic și terapeutice regretabile.

În materialul nostru prelucrat, 28-32% a proceselor radiculodentare (rezolvate prin 6000 intervenții chirurgicale) o constituiau chisturile. A fost surprinzător că peste 90% a acestor chisturi au pornit din rădăcina incisivului lateral superior, situat în masa frontală a maxilarului (în trigonul nasopalato-incisiv) (fig. nr.9) care permite evoluția lor îndelungată *mascată*, subclinică (observație care a motivat decisiv elaborarea prezentei lucrări).

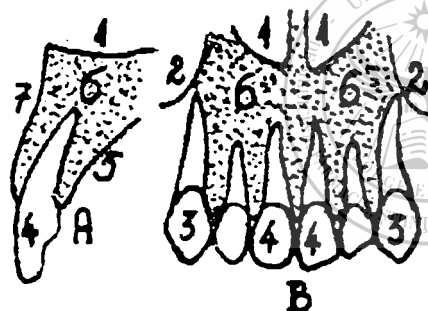


Fig. nr. 9: Trigonul nasopalato-incisiv (schematic): 1=fose nazale, 2=sinusurile maxilare, 3=caninii, 4=incisivii centrali, 5=palat, 6=masa osoasă din trigonul nasopalato-incisiv (punctată), 7=vestibulul bucal. Procepe: A=latero-lateral, B=antero-posterior.

Avînd în vedere simptomatologia deseori necaracteristică și comună celor patru specialități (neurologia, stomatologia, chirurgia maxilofacială și O.R.L.) bolnavii suferind de aceste afecțiuni parcurg deseori atît în timp, precum și în spațiu, un drum lung pînă la precizarea diagnosticului corect și aplicarea tratamentului adecvat, respectiv pînă la vindecare. Tratamentele aplicate în regim de urgență, ambulator, examenele multiple radiologice, incomplete, extracțiile grăbite izolate, puncțiile și spălăturile explorative sinuzale, antibioterapiile de rutină, incomplete etc. aplicate nu o dată succesiv de specialiștii amintiți, se soldează frecvent cu rezultate nesatisfăcătoare. Bolnavul, în multe cazuri, obosit renunță pînă la urmă la tratamente, lăsînd să evolueze boala pînă la apariția unor tulburări grave.

Pentru evitarea acestor lipsuri, pentru acordarea unei asistențe cit mai calificate, eficiente bolnavilor, este indispensabil ca otorinolaringologul să depună tot efortul, într-o colaborare corectă, fructuoasă, multidisciplinară, pentru stabilirea devreme a diagnosticului corect, recurgind la toate posibilitățile de investigație existente și necesare, pentru însușirea cit mai precoce a tratamentului electiv și eficient.

Bibliografie

1. *Burlibașa C.*: Patologia medicală (sub redacția Th. Burgele) Vol. III, Editura Medicală, București, 1977, 544;
2. *Carti J. et al.*: Sur un cas de kyste coronodentaire d'une dent de sagesse supérieure ectopique. Hôpital Maritime de Sidi Abdullah, Tunisie. 1957;
3. *Costinescu N. et al.*: Contribuții la studiul clinic al chisturilor sinusului maxilar. Oto-rino-laringologie, 1957, 3, 195;
4. *Dinu C., Mârțu D., Bild E.*: Complicațiile tratamentului complex al tumorilor maligne rinosinuzale. Oto-rino-laringologie, 1983, 2, 81;
5. *Frank L. J.*: Radiology of chysts of the maxilla. 1963 Guy's Hôpital, London, S.E. 1;
6. *Gârbea S., Neuman H., Olariu B.*: Tumoare cu mieloplaxă a bazei craniului, cu manifestări clinice multiple. Oto-rino-laringologie, 1972, 4, 299;
7. *Glasscock M.E., Hunt W.*: Giant Cell Tumor of the Sphenoid and Temporal Bones. The Laryngoscope, 1974, 7, 1181;
8. *Halperin V., Carr R., Peltier J.*: Follow-up of adenoameloblastomas. Oral Surgery, Oral Medicine and Pathology, St. Louis, 1967, 5, 642;
9. *Kindler W. F.*: Missbildungen der Nase. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, redactată de Berendes, Link, Zöllner. Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, Vol. I 80;
10. *Lăzeanu M., Chelaru C.*: Osteoblastom nazo-maxilar. Oto-rino-laringologie, 1958, 3,, 251;
11. *Memei Gafar, Andreescu C.*: Odontologie și parodontologie. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1983, 204;
12. *Mulfay V., Darvas S.*: Contribuții la radiodiagnosticul sinusului maxilar. Wiener Klinische Wochenschrift, 1960, 13, 229;
13. *Mulfay V., Marmor J.*: Mucocel etmoidal la o copilă de 11 ani. Oto-rino-laringologie, 1961, 1, 69;
14. *Mulfay V., Kertész E.*: Stativ triunghiular pentru contrastografia sinusurilor paranazale cu orificiul inferior. Radiologia, 1963, 2, 173;
15. *Mulfay V.*: Pneumosinus sfenoidal dilatant. Oto-rino-laringologie, 1972, 5, 327;
16. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa:* Muco- și piocelul sinusurilor paranazale. Oto-rino-laringologie, 1975, 1, 19;
17. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa:* Pneumatizarea sinusurilor paranazale, cauzele și simptomatologia hipopneumatizării. Oto-rino-laringologie, 1975, 2, 87;
18. *Mulfay V., Doina Pop D. Popa:* Anomaliile pneumatizării sinusurilor și cefalea. Oto-rino-laringologie, 1975, 4, 241;

19. Mulfay V., Florea F., Demeter I.: Contribuții la radiodiagnosticul chisturilor de retenție maxilare. *Oto-rino-laringologie*, 1960, 1, 1;
20. Mulfay V., Doina Pop D. Popa, Fazakas A.: Contribuții la diagnosticul și tratamentul distrofiei fibroase monostotice maxilare. *Oto-rino-laringologie*, 1976, 3, 167;
21. Mulfay V.: Avantajele și dezavantajele endoscopiei sinuzale. *Oto-rino-laringologie*, 1978, 1, 55
22. Mulfay V.: Diagnosticul și diagnosticul diferențial al cancerului sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1982, 2, 81;
23. Mulfay V. et al.: Contribuții la etiopatogenia și tratamentul pneumosinusului dilatant. *Oto-rino-laringologie*, 1991, 3, 12;
24. Pop T.: Considerații clinice pe marginea unui caz de tumoare cu mieloplaxie în sinusul maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1984, 1, 23;
25. Naumann H. H.: Erkrankungen der Nase. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, redactat de Berendes-Link-Zöllner, Ed. Georg Thieme, Stuttgart, 1964, Vol. I., 201
26. Popescu N. et al.: Aspect particular de chist odontogen al sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1977, 2, 149;
27. Popescu V., Rădulescu M.: Radiodiagnosticul în stomatologie. Editura Medicală, București 1973;
28. Rădulescu M., Popescu V.: Radiologia stomatologică. Editura Medicală, București, 1985;
29. Teodorescu et al.: Problemele mucocelului. Nota III. *Oto-rino-laringologie*, 1979, 3, 173;
30. Timoșca G., Burlibașa C.: Chirurgia buco-maxilo-facială. Editura Didactică și Pedagogică, București 1983;
31. Todea B., Babi V.: Considerațiuni asupra chistului maxilarului superior de origine dentară cu evoluție sinuso-maxilară. *Oto-rino-laringologie*, 1973, 5, 381;
32. Vida I., Ceuca Gr.: Chisturile submucoase ale sinusului maxilar. *Oto-rino-laringologie*, 1978, 1, 69;

MAXILLARY CYSTS

C. Drasoveanu, V. Mulfay, Gh. Mulfay, C. Florea, Lucia Muica

The authors present, based on a significant number of patients and the instructive iconography, the problems concerning the diagnosis and differential diagnosis of maxillary cyst formations localized at the border of dentistry, neurology, ophthalmology, maxillo-facial surgery and otorhinolaryngology. As the aetiology is very varied and evolution rather capricious, often latent for a long time, these formations can often disturb the diagnosis and treatment, very frequently resulting in severe complications. It should be underlined that all the cyst formations, irrespective of their aetiology, even those causing malformations and infections, occasionally can have secondary infection and become phlegmonous with severe evolution. Mainly those localized in bony masses of the front part of the maxillae, between the upper canines, the palatal arch and fossa nasalis can evolve unobserved for a long time after their superinfection, too.

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COMPONENTEI FIBROMIALGICE DIN BOLILE REUMATOLOGICE

Lia Georgescu

Clinica de Balneologie-Reumatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgul-Mureș

Fibromialgia este un sindrom clinic de un interes crescînd în ultimii ani în reumatologia clinică. Prin polimorfismul său clinic, simptomatologia atipică și incidența tot mai ridicată, aceasta creează probleme de diagnostic diferențial tot mai complexe în cadrul afecțiunilor reumatologice, iar prin caracterul refractar la mijloacele terapeutice tradiționale generează teamă de invaliditate, neîncredere în profesiunea medicală, apeluri repetate la internări, abuz de medicamente și tratamente empirice și, în ultimă instanță, consum inutil de timp și mijloace materiale.

Studiile și literatura de specialitate a ultimilor ani au conturat două forme majore înrudite ale acestei afecțiuni abarticulare, și anume: fibromialgia (FM) și durerea miofascială (DMF). Fibromialgia primară este o entitate relativ bine delimitată în conformitate cu criteriile de diagnostic, în timp ce fibromialgia secundară, care grevează afecțiunile reumatologice de fond, este insuficient studiată, iar la noi în țară fiind mai puțin cunoscută, este cu siguranță subdiagnosticată.

Evoluția conceptului de fibromialgie

Reumatismul părților moi reprezintă una din cele mai frecvente cauze de dureri musculoscheletale și alterări funcționale.

Multe din aceste cazuri sînt de natură locală și frecvent cauza precisă este identificabilă și tratabilă. Cu toate acestea, o largă proporție de pacienți cu reumatism al părților moi acuză dureri difuze, frecvent asociate cu o mare varietate de simptome, în absența unor semne fizice definite.

În multe cazuri, simptomele pot fi atribuite unor procese patologice locale sau asociate cu boli sistemice definite. Rămîne însă un grup numeros de pacienți unde nu pot fi demonstrate aceste conexiuni, și unde medicul înfruntă scepticismul atît al pacienților cit și al colegilor. În aceste situații, frecvent se utilizează termenul de "fibrozită", dar etichetarea aceasta are implicații patologice, psihologice și ciinice atît de inconstante și uneori atît de puțin evidente, încît aproximativ doar jumătate din reumatologi recurg la acest

diagnostic, evident fiind deci faptul, că o mare parte din cazuri rămân subdiagnosticate.

Actualmente există un interes crescând față de această entitate clinică, ea devenind explicit descriptibilă, iar astăzi în sfârșit i se poate aplica descrierii tradiționale de sindrom de fibrozită, termenul de fibromialgie reumatică desemnând un sindrom de durere musculo-scheletală generalizată asociată clasic cu redoare matinală, fatigabilitate și multiple arii de sensibilitate în localizări tipice.

Asocierea durerii cronice, a senzației de istovire și a multiplelor acuze somatice cu o bună stare de sănătate fizică aparentă și o supraviețuire lungă, are un istoric îndelungat.

Sindromul a avut mai multe denumiri, incluzind : reumatism muscular, neurastenie, invalidism.

De o excepțională relevanță istorică se bucură literatura medicală germană veche prin lucrările lui *Simons* și *Froriep* (1843) privind prima asociere între "reumatism" și zone dureroase în masa musculară.

În 1904 Sir *W. Gowers* în lucrarea intitulată "Lumbago : lecții și analogii" publicată în revista "British Medical Journal" desemnează termenul de "fibrositis" prin analogie cu celulita.

În același an 1904, *Stockmann*, publică un raport, documentînd 7 biopsii musculare din nodulii fibrozitici, cu un grad redus de reacție inflamatorie, bănuită a fi indusă de o infecție. Autorul oferă de asemenea o succintă definire a profilului considerat tipic al pacienților cu noduli fibrozitari și anume: dureri, fatigabilitate musculară, interferență cu mișcări musculare libere și foarte frecvent o lipsă de energie și vigoare. Încercările repetate de a reproduce elemente histologice descrise de anatomopatologul *Stockmann* au întîmpinat dificultăți.

Acum este clar că termenul de "fibrozită" este o denumire greșită, din moment ce nu există evidențe histologice și de laborator pentru inflamație și pacienții cu fibrozită nu răspund la corticosteroizi.

În 1909 *Osler*, avertizat fiind asupra termenului de "reumatism articular", conchide că: "este cert că țesutul muscular este sediul bolii".

În 1930 studiul citorva biopsii negative din nodulii fibrozitici l-a determinat pe *Hench* (Mayo Clinic) să afirme : "nodulii fibrozitici, care pentru unii autori înseamnă mult, pentru alții sînt accesibili doar degetului închipuirii", afirmînd în continuare că: "fibrozita este o boală pe care medicul o găsește dar chirurgul mai rar". Nu toate autoritățile în materie erau atît de negativiste, noțiunea a cîștigat teren, cu toate evaluările morfologice ulterioare au eșuat sistematic în ce privește descrierea unor modificări de tip inflamator. În fața acestor eșecuri *Elliot* în 1944, a încercat să introducă conceptul de "spasm muscular localizat" iar *Copeman* și *Ackerman* în 1944 au prezentat dovezi care păreau destul de convingătoare în legătură cu hernierea și peduncularea transfacială a țesutului fibrogrăsos (nodulii *Copeman*).

Crucială pentru conceptul contemporan de fibromialgie reumatică este lucrarea lui *Lewis* și *Kellgren* (1937 - 1939) asupra durerii referite.

Observațiile autorilor au fost amplificate de J. Travell privind durerea miofascială și conceptul de imagine corporală.

În aceeași perioadă, literatura de specialitate relevă și alte teorii referitoare la recunoașterea fibrozitei ca o boală de modulare a durerii, cum sînt: "tension rheumatism", "depresie mascată", teoria punctului trigger, bursită neconfirmată, psihoneuroză, reflex distrofic.

La sfîrșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, Smythe (Toronto) acordă un interes special în lucrările sale durerii difuze asociate cu simptome nedureroase cu sint : "pattern" de somn nereconfortant și prezența punctelor sensibile reproductibile fixe în mușchi, elemente indispensabile în stabilirea diagnosticului de fibromialgie. Colaborarea lui Smythe cu Moldofsky s-a concretizat printre altele în lucrarea lor documentară privind studiul tulburărilor de somn de stadiu 4 non-REM la bolnavii cu sindroame algice generalizate. Aceste rezultate obiective au reprezentat factorul major în stimularea interesului reumatologilor nord-americani în studiul fibrozitei și au condus la un studiu clinic al grupului de cercetări condus de Yunus, Wolfe Benett și Campbell care în final duc la etichetarea fibrozitei în mod ferm ca un diagnostic valid.

Rezumînd perspectiva istorică, se poate spune că termenul de fibrozită, statuată de Payne este o denumire greșită, care a generat multe confuzii semantice și nosologice. Noțiunea a evoluat spre conturarea acelor sindroame distincte: fibromialgia și durerea miofascială - recunoscute actualmente ca forme comune în cadrul reumatismului abarticlar.

Fibromialgia reprezintă după ARA (American Rheum. Assoc.) a treia cauză de imbolnăvire (7%) după P.R. (14%) și artroze (13%).

Diagnosticul componentei fibromialgie din bolile reumatologice

Fibromialgia are două forme clinice principale:

- 1.F.M. primară - fără o boală asociată, evidentă ;
- 2.F.M. secundară - cînd fibromialgia se asociază pentru a completa sau a se confunda cu manifestările uneia dintre bolile reumatologice (P.R., LED, P.M., vasculite sistemice, spondilartrita anchilozantă, artrite reactive, Sdr. Sjögren, reumatismul palendromic), neoplazice, infecțioase, endocrine, neuropsihiatrice.

Incidența fibromialgiei secundare bolilor reumatologice este în permanentă creștere, datorită punerii la punct a criteriilor de clasificare și de diagnostic - elaborate de Colegiul American de Reumatologie în 1990 (ACR - 1990).

Criteriile ACR - 1990 pentru clasificarea fibromialgiei secundare prevăd: 1. un istoric de : durere răspîndită în anamneză în ultimele 3 luni, în prezența unei boli reumatologice inflamatorii; 2. durere în 11 din 18 puncte sensibile la palparea digitală cu o forță de aproximativ 4 kg.

Criteriile ACR - 1990 privind caracteristicile majore ale persoanelor cu fibromialgie :

1. Durere generalizată, larg răspândită (97,6%);
2. Sensibilitate: 11 din 18 puncte sensibile (90,1%);
3. Alte simptome: - fatigabilitate (81,4%);
 - redoare matinală de peste 15 minute (77%);
 - tulburări de somn (74,6%);
 - parestezii (62,8%);
 - cefalee (52,8%);
 - anxietate (47,8%);
 - anamneză de dismenoree (40,6%);
 - simptome "sicca" (35,8%);
 - depresie (31,5%);
 - sindrom de colon iritabil (29,6%);
 - urgențe urinare (26,3%);
 - fenomen Raynaud (16,7%);

Pentru diagnosticul de fibromialgie este necesară persistența durerii larg răspândite cu durată de peste 3 luni.

Frecvent în practică, diagnosticul de FM este dificil de stabilit în condițiile în care criteriile ACR 1990 nu sînt satisfăcute. Această eventualitate apare de obicei, cînd în anamneză figurează multe caracteristici ale bolii, dar tabloul clinic nu satisface criteriile punctelor sensibile (criteriul 2). Se sugerează, că dacă 40% pînă la 60% din punctele sensibile (8-10) sînt prezente și pacientul are cel puțin 3 din următoarele simptome : fatigabilitate, tulburări de somn, anxietate, colon iritabil, cefalee, parestezii, un diagnostic de FM secundară poate fi elaborat. Se cere o atenție deosebită în situațiile cînd punctele sensibile nu apar într-o localizare singulară, de exemplu: gît-centura scapulară, eventualitate care poate reflecta mai degrabă o patologie locală decît un sindrom de durere generalizată aferentă fibromialgiei.

În clinică, în fața unui caz de fibromialgie debutantă, practicianul întâlnește triada a) durere musculoscheletală difuză, adesea modulată de factori exteriori (schimbări meteorologice, efort fizic, stres etc.); b) rigiditate musculară în deosebi dimineața, însoțită de oboseală și c) multiple puncte sensibile în sedii caracteristice. Punctele sensibile pot să difere de la un pacient la altul, dar la același bolnav sînt relativ constante ca număr, localizare și sensibilitate.

Această triadă apare fie în stadiile incipiente ale bolilor reumatologice de fond, fie în stadiile avansate cu multiple dezechilibre musculare consecutive deformărilor, anchilozelor din poliartrită reumatoidă sau stadiile finale ale celorlalte colagenoze asociate de regulă cu vasculite sistemice, știut fiind faptul că aceste condiții de dezechilibru muscular, tulburări statice severe și hipoxia sînt condiții indispensabile de apariție a fibromialgiei.

Diagnosticul de FM secundară se stabilește exclusiv pe seama datelor clinice. Ea se poate confunda cu mai multe boli sau poate să facă parte din tabloul clinic al acestora, încît diagnosticul diferențial prezintă numeroase fațete și dificultăți.

În practică se observă frecvent, că acuzele bolnavilor cu boli reumatologice nu cedează la tratamentul specific, ci dimpotrivă se accentuează, acest efect "paradoxal" fiind tocmai rezultatul fibromialgiei secundare supraadăugate.

În acest context, componenta fibromialgică apare ca o entitate reumatologică aparte care conferă anumite particularități clinico-evolutive ale bolii reumatologice inflamatorii de bază, studiul componentei fibromialgice în bolile reumatologice prezintă importanță aplicativă diagnostică și terapeutică din cel puțin următoarele considerente : 1. Odată delimitată, componenta fibromialgică în tabloul clinic al bolilor reumatologice, tratamentul medicamentos se va adresa strict acesteia, reducând astfel potențialul efectelor secundare ale dozelor mari de antiinflamatoare nesteroidiene și/sau corticoterapie. 2. Potențarea secreției de endorfine endogene, recurgind la proceduri fizicale de tratament (TENS); 3. O posibilă corelare a secreției de estrogeni la femei în preajma menopauzei cu apariția fibromialgiei, acest moment fiind și un vîrf de debut al multor afecțiuni reumatologice (poliartrita reumatoidă, osteoporoza, artrozele); 4. Studiul tulburărilor de somn non-REM și a afectivității (depresie, anxietate) va permite asocierea ca metodă adjuvantă de tratament a cimpului magnetic și/sau a procedurilor antistres și biofeedback în tehnicile de relaxare.

În practica reumatologică, pacienții cu componentă fibromialgică apar ca personalități distorsionate, cu credința că sînt amenințați de invaliditate. De aceea ei își pierd repede încrederea în medic și devin noncomplanți, ostili, cverulenți și chiar agresivi. La baza suferinței lor stă un deficit relativ de endorfine endogene și tulburări severe de nocicepție, fenomene fiziopatologice care reclamă sancțiune terapeutică obligatorie pentru ameliorarea suferinței lor.

Astfel, pe lângă tratamentul specific al afecțiunii reumatologice de fond, acești bolnavi vor beneficia de doze mici antialgice din grupul medicamentelor AINS, infiltrații locale cu Xilina 1% (fără preparate cortizonice), antidepresante triciclice (Amitriplină 25-50 mg seara) sau nontriciclice: Trazodona. Medicamentul din ce în ce mai recomandat la ora actuală este un anxiolitic: Alprazolam, care în combinație cu 200-400 mg Paduden s-a dovedit deosebit de eficient. Rațiunea utilizării TENS (stimulării electrice nervoase transcutane) și a MDF (magnetodiaflux sedativ) este eliberarea de endorfine endogene și creșterea pragului durerii somatice.

Bibliografie

1. *Bennett R.M.*: Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West. J. Med.* 1981, 134, 405-413;
2. *Boloșiu H.D.*: Două sindroame reumatologice mai puțin cunoscute : fibromialgia și durerea miofascială. *Viața med.* 1989, 36, 437-448;
3. *Bonica J.J.*: The management of pain. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, 159-197;

4. *Boulware D.W., Schmidt L.*: The fibromyalgia syndrome, *Postgrad. Med.*, 1990, 87;
5. *Campbell S.M., Clark S., Tindall E.*: Clinical characteristics of fibrositis. A "blinded" controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.*, 26, 817-824;
6. *Campbell S.M., Bennet R.M.*: Fibrositis. *Dis. Mon.* 1986, 23, 654-722;
7. *Georgescu L.*: Actualități în diagnosticul și tratamentul periartritei scapuloumerale. Vol. publ. Al V-lea Congres Român de Reumatologie, 1991;
8. *Grichnik K.P., Ferrante F.*: The difference between Acute and Chronic Pain. *The M. Sinai J. of Medicine*, 1991, 58, 217-219;
9. *Klein C.M., Sorkin L.S., Carlton S.M.*: Changes in peptide immunoreactivity in rat dorsal horn following electrical simulation of the sciatic nerve, *Neurosci. Abstr.*, 1989, 15, 299;
10. *Payne T. C., Leavitt F., Garron D.C.*: Fibrositis and psychologic disturbance, *Arthritis Rheum.* 1982, 25, 213-217;
11. *Perini G., Battegay, Muller W.*: Die Behandlung der generalisierten Tendomyopathie, *Aktuel. Rheumatol.* 1985, 10, 59-62;
12. *Smythe H. A.*: Non-articular rheumatism and psychogenic musculoskeletal syndrome. In: *Arthritis and Allied Conditions. Mc Cardy D.J. (red.) ed. a Lea and Febiger*, Philadelphia, 1979, 881-891;
13. *Sorkin L.S.*: Nociceptive Transmission Within the Spinal Cord *The M. Sinai J. of Med.*, 1991, 58, 208-215;
14. *Wall P.D., Melza Ck.*: Textbook of Pain. Churchill, Livinstone, 1984, 2;
15. *Wolfe F.*: Diagnosis of fibromyalgia. *J. Musculoskeletal Medicine* 1990, July, 53-59;
16. *Zimmermann M.*: *Documenta Geigy*, 1985, 14, 2-3.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL ACTUAL AL CANCERULUI DE TIROIDĂ

S. Bologa, F.A. Nicula, E. Neagoe

Institutul Oncologic "Prof.dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

În ultimii patruzeci de ce ani s-au conturat două tendințe terapeutice chirurgicale majore în cancerul tiroidian:

- strategia radicală și ultraradicală: tiroidectomie totală, neck dissection profilactic, împreună cu radioterapie postoperatorie de rutină și izotopoterapie (6).

- procedee chirurgicale limitate (uneori unilateral), împreună cu terapie hormonală în scop de supresie TSH, fără a include în programele terapeutice inițiale izotopoterapie sau iradiere percutană (2).

Individualizarea deciziei terapeutice, aplicată fiecărui tip tumoral, este conduita de elecție, însă nu întotdeauna anatomopatologul poate furniza un diagnostic citologic sau histologic ferm până în momentul deciziei.

Deși medicina nucleară, ecografia, puncțiile citodiagnostice și tomografia computerizată permit un diagnostic tot mai corect în momentul terapeutic, nici una din metode nu este mai sigură decît ochiul experimentat al unui chirurg împreună cu ochiul la fel de experimentat al unui anatomopatolog ce examinează o secțiune înghețată reprezentativă (11).

Tratamentul primar al majorității carcinoamelor tiroidiene rămîne rezecția chirurgicală, existînd controverse asupra extensiei ei.

Hormonoterapia este benefică în cazurile de dependență TSH.

Iodul radioactiv este eficient, însă eficacitatea sa este limitată de faptul că multe din carcinoamele care nu răspund supresiei TSH prin administrare de hormon tiroidian au o aviditate scăzută la iod.

Radioterapia externă este uneori folosită cu eficiență limitată.

Chimioterapia are pînă în prezent valoare foarte limitată.

În ceea ce privește conduita noastră chirurgicală, în majoritatea cazurilor în care s-a precizat diagnosticul pînă în momentul terapeutic chirurgical și în cazurile etichetate suspecte, am practicat tiroidectomii cvasitotale. Tiroidectomia cvasitotală constă în lobectomia extracapsulară de partea lobului purtător de tumoare, cu istmectomie și lobectomie aproape totală intracapsulară contralaterală. Comportă disecția unui nerv recurent,

asigurind integritatea anatomică și funcțională a celui contralateral și a cel puțin unei glande paratiroide contralaterale.

Tiroidectomia totală, adică exereza extracapsulară a întregii glande, obligând la descoperirea și prepararea ambilor nervi laringieni recurenți, s-a practicat de necesitate ori de câte ori s-au constatat leziuni tumorale macroscopice bilaterale, cu tot riscul recurențial și paratiroidian crescut. Rezultatele mai bune în timp (rata scăzută a recurențelor și supraviețuirile prelungite) justifică agresivitatea intervenției.

Justificăm această atitudine prin:

- frecvența plurifocalitate și bilateralitate a leziunilor tumorale (6);
- necesitatea suprimării receptorului glandular al iodului, știut fiind că tiroida înmagazinează cea mai mare parte a iodului pătruns în organism;
- deblocarea metastazelor clinic evidente sau oculte, transformându-le în radio-iod captante sub influența TSH-ului endogen eliberat prin suprimarea mecanismului de feed-back în urma extirpării totale a glandei tiroide, efect obținut în extirpările cvasitotale prin administrare bisecvențională de iod radioactiv, în prima etapă urmărindu-se ablația receptorului glandular restant (13, 15);

- rata scăzută a recurențelor și supraviețuirile prelungite în cazurile cu leziuni tumorale bilaterale;

- nivelul acceptabil al complicațiilor în prezența unei tehnici operatorii corespunzătoare (1, 9).

Procedeele chirurgicale mai limitate (tiroidectomia subtotală) s-au practicat inițial pentru altă patologie tiroidiană decât cea tumorală malignă. În momentul în care ne-am confruntat cu "surprize histologice", după reevaluarea individuală a cazurilor, fie s-a reintervenit, fie s-au aplicat programe de terapie adjuvantă (de preferință administrare bisecvențională de iod radioactiv).

Material și metoda de cercesare

Există consens în literatura de specialitate privind dificultatea lansării unor studii prospective, datorită incidenței și agresivității reduse a cancerului tiroidian (predomină formele diferențiate, cu prognostic bun și supraviețuiri prelungite, ce fac greu interpretabilă eficiența comparată a diferitelor programe terapeutice primare, adjuvante și de urmărire în timp).

Studiul nostru, retrospectiv, are în baza de date 1018 tiroidectomii dintre care 398 au fost efectuate pentru cancer tiroidian sau au fost practicate în situații în care cancerul tiroidian a fost o "surpriză histologică".

S-au luat în studiu elementele de diagnostic pre- și peroperator, criteriile de individualizare a terapiei primare chirurgicale adresată leziunii primare și adenopatiilor clinic evidente, procedeele chirurgicale aplicate și toleranța în timp a tratamentului substitutiv cu extracte hormonale tiroidiene.

1. Elemente de diagnostic paraclinic pre- și peroperator

Radioiodocaptarea a relevat hipofuncție tiroidiană în 73% din cazurile cu cancer tiroidian, 21% au fost normofuncționale și 6% hiperfuncționale.

Scintigrafia tiroidiană a demonstrat noduli "reci" sau hipocaptanți în 88% din cazuri. Citologia a dat rezultate pozitive în 1 din 7 cazuri.

Examinările histopatologice extemporanee au susținut diagnosticul de cancer în 35% din cazurile la care s-a practicat examinarea secțiunilor înghețate, 20% au fost etichetate suspecte și 55% nu au evidențiat semne de malignitate.

Atitudinea în fața unui nodul tiroidian a fost variabilă de-a lungul timpului. La început s-a practicat ablația tuturor nodulilor, indiferent de natura lor ce urma a fi precizată histologic (90-95% s-au dovedit a fi benigni) (7). Folosindu-se ulterior criteriile selective oferite de medicina nucleară, ecografie, puncția citodiagnostică, răspunsul la tratamentul cu hormon tiroidian în scop de supresie TSH, constituie în diverse algoritmi de evaluare a nodulilor tiroidieni, în prezent peste 30% din gușile nodulare operate s-au dovedit a fi cancer (8,14). Această creștere în favoarea tiroidectomiilor aplicate cancerului tiroidian este consecința diagnosticului diferențial tot mai precis al gușilor nodulare.

Surprizele histologice pot să apară chiar în centre cu facilități diagnostice optime, cu echipe de chirurși și anatomopatologi experimentați. În general, "microcarcinoamele" cu diametrul sub 1,5 cm, tip histologic diferențiat, fără plurifocalitate lezională evidențiable clinic, fără adenopatie și fără invazia tranșei de secțiune, nu necesită reintervenție (11).

2. Chirurgia leziunii primare

Dintre intervențiile efectuate în serviciul nostru pentru cancer tiroidian, 83% au fost tiroidectomii totale sau cvasitotale și 17% tiroidectomii subtotale.

Majoritatea s-a practicat pentru carcinom papilar sau predominant papilar (56%), 28% pentru carcinom folicular, 6% pentru carcinom medular, 1,4% pentru tumori oxifile (celule Hürthle), 0,5% pentru limfoame, 3% pentru localizări secundare în tiroidă, 16% pentru carcinoame nediferențiate.

Se cunoaște în studii pe termen lung și din rapoarte histologice că o procedură limitată la un lob implică un risc crescut de recurență, datorită frecvenței plurifocalității lezionale (12). Pe de altă parte, tiroidectomiile totale sînt grevate de un risc crescut al complicațiilor postoperatorii.

Operația cel mai frecvent utilizată de noi a fost tiroidectomia cvasitotală.

Precizăm câteva detalii privind comportamentul nervului laringeu recurent și al paratiroidelor față de actul chirurgical.

a) Nervul laringeu recurent

Din cele 398 de cancere tiroidiene operate, la toate cazurile la care diagnosticul de cancer s-a impus pre- sau peroperator (83%), s-a efectuat disecția și prepararea unuia sau a ambilor nervi laringei recurenți.

Timpul operator delicat, nu a dus la producerea de leziuni ireversibile decât într-un singur caz, în cursul unei tiroidectomii totale cu disecție grea și traumatică a ambilor nervi, care nu și-au mai refăcut funcționalitatea, în ciuda aparentei lor integrități anatomice. A fost necesară traheostomia definitivă.

Fragilitatea proverbială a nervilor recurenți, deși există, este mult exagerată de unii chirurghi. Gestul descoperirii la polul vascular inferior trebuie să fie blind, cu atingerea cât mai rară a nervului, fără dilacerarea fibrelor nervoase. El trebuie lăsat, pe cât posibil, în atmosfera lui celulo-grăsoasă, aplicându-se ligaturi ultraselective, rase la capsulă, pe ramurile arterei tiroidiene inferioare.

În unul din cazuri a fost necesară secționarea nervului recurent, înglobat în tumoare, în mai multe cazuri (12,3%) s-au înregistrat pareze recurențiale cu consecințe variabile asupra fonației și respirației, dintre care trei au necesitat traheostomii temporare, iar unul, așa cum am menționat deja, a rămas cu traheostomie definitivă.

b) Paratiroidele

Glandele paratiroidale sînt greu de evidențiat, mai ales în cazuri cu adenopatii perirecurențiale, cînd se extirpă în bloc cu nodulii metastazați.

Tiroidectomia cvasitotală asigură, prin extirparea intracapsulară a lobului contralateral celui purtător de tumoare, păstrarea cel puțin a unei paratiroidale inferioare. Aceasta va fi, în general, suficientă funcțional.

Doar în două cazuri a fost necesar tratament postoperator cu tahihidrosterol și calciu. Menționăm că ligaturile selective, imediat în vecinătatea capsulei, ale ramurilor tiroidiene inferioare, de partea lobului ce se extirpă total extracapsular, protejează, pe lângă nervul recurent, uneori și paratiroida inferioară. De asemenea, în toate cazurile în care s-a evidențiat paratiroida și disecția a putut compromite ipotetic vascularizația ei, s-au practicat implantări musculare (10).

Unele din bolnavele recuperate clinic au prezentat tranzitoriu semnul Chwostek pozitiv, necesitînd cure intermitente de calciu.

3. Chirurgia metastazelor limfatice loco-regionale

Există consens în atitudinea chirurgicală în raport cu adenopatiile metastatice clinic evidente: îndepărtare chirurgicală de la simpla excizie la neck dissection radical (operația Crile).

Preferăm, cînd este tehnic realizabilă, operația funcțională, adică neck dissection radical modificat, cu conservarea, atunci cînd este posibil, a nervilor implicați, a venei jugulare interne, și a mușchiului sternocleidomastoidian.

De multe ori am fost nevoiți să sacrificăm vena jugulară internă, fără a constata consecințe hemodinamice exprimate clinic. Este adevărat că, deși s-a practicat în câteva cazuri neck dissection bilateral, în nici unul din ele nu s-a sacrificat de ambele părți vena jugulară internă.

A fost uneori necesară sacrificarea mușchiului sternocleido-mastoidian, fie din cauza denervării lui (cu risc de transformare afuncțională într-o coardă rigidă, uneori deranjantă), fie din motive de acces operator și radicalitate a limfadenectomiei.

Limfadenectomia simultană impune de la început o incizie largă latero-cervicală. După experiența noastră, cea mai bună este aceea ce creează două lambouri, medial și lateral. O practicăm de la bun început ori de câte ori avem în plan o limfadenectomie sincronă cu tiroidectomia (în adenopatii evidențiate clinic sau scintigrafic). Întotdeauna însă, izolăm larg cimpul operator, pentru a putea branșa incizia latero-cervical, în cazul adenopatiilor depistate intraoperator.

4. Toleranța în timp a tratamentului cu hormon tiroidian

Este bună, chiar la bolnavi în vîrstă.

În general, se asigură un aport de 100-120 micrograme de hormon tiroidian în 24 de ore, doză întotdeauna bine tolerată. Rolul tratamentului hormonal nu este numai cel de substituție. El este și TSH frenator, contribuind astfel la inhibarea dezvoltării metastazelor la distanță care, în multe cazuri, se dezvoltă sub influența TSH-ului endogen.

Concluzii

1. O dată cu lărgirea sferei investigaționale, progresele medicinei nucleare, punctiile citodiagnostice, sonografia, efectul supresiv TSH al terapiei preoperatorii cu hormon tiroidian, tomografia computerizată și mai nou, IRMN, permit un diagnostic tot mai precis în momentul deciziei terapeutice chirurgicale.

Cu toate acestea evaluarea intraoperatorie macroscopică a leziunilor, împreună cu examenul histopatologic extemporaneu rămin, în multe cazuri cele mai sigure elemente de evaluare și individualizare a terapiei chirurgicale (coroborate, desigur, și cu elementele de diagnostic preoperator).

2. Tratamentul primar al majorității carcinoamelor tiroidiene rămîne rezecția chirurgicală. Operația de elecție pentru noi o reprezintă tiroidectomia evasitotală D'Argent. Tiroidectomia totală extracapsulară o rezervăm la cazurile cu leziuni tumorale evidente macroscopic ale ambilor lobi tiroidieni.

Fragilitatea proverbială a recurentului nu trebuie să oprească chirurgicalul de la a-l descoperi și prepara intraoperator, dar îl indică la atenție mărită și gesturi chirurgicale delicate, în pași mici.

3. Limfadenectomia largă și corect efectuată este curativ eficientă, deoarece cancerul tiroidian este limfofil și evoluează multă vreme loco-regional.

Deși studii recente au demonstrat că adenopatiile metastatice loco-regionale în cancerule tiroidiene ale bolnavilor tineri, forme diferențiate, nu au o semnificație prognostică deosebită, noi am constatat lipsa recidivelor atunci când extirparea s-a făcut larg, în limite sănătoase, neinvadate tumoral. Se pare că limfadenectomia aduce cele mai mari beneficii în adenopatiile extinse, ale vîrstnicilor, în ceea ce privește rata supraviețuirilor.

4. Chirurgia cancerului tiroidian se adresează, în primul rînd, chirurgilor experimentați, atît ca problemă de tactică operatorie, cit și ca problemă de tehnică chirurgicală.

Bibliografie

1. Attie J.N., Khafif R.A., Steckler R.M.: Elective neck dessection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am.J.Surg.* 1971, 122, 464-471;
2. Becker H.D., et al.: Chirurgie der malignen Struma. In: Becker HD, Heinze HD (ed) *Maligne Schilddrüsentumoren*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1986;
3. Bologa S.: Principiile chirurgiei radicale în cancerul tiroidian, Comunicare la Consfătuirea Cancerul tiroidian, Iași, mai 1989;
4. Chiricuță I. et al.: Conduita Institutului Oncologic Cluj în cancerul tiroidian. *USSM Endocrinologie*, București, în colab. cu Fil. Neamț, Simpozionul cu tema: Probleme ale chirurgiei tiroidei, Piatra Neamț, 20 septembrie 1973;
5. Chiricuță I., Gavrilescu T.: Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin - Cancerul tiroidian. *Colecția Enciclopedia Oncologică*;
6. Clark O.H.: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.* 1982, 196, 361;
7. Colcock B. P.: Evaluation of the thyroid nodule. *Surg. Clin. North Am.* 1970, 50, 541;
8. Crile G. jr.: Treatment of carcinomas of the thyroid. In: Inman D.R., and Young S. (ed): *Thyroid neoplasia*, Academic Press. London, 1968;
9. Edis A.J., Ayala I.A., Egdahl R.H.: Surgery of the thyroid. In: *Manual of endocrine surgery*. Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1975;
10. Hickey R. C., Samaan N.A.: Human parathyroid autotransplantation. *Arch. Surg.* 1975, 110, 892;
11. Huber P., Riccabona G.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen vom Gesichtspunkt des Chirurgen aus. In: *Klinische Chirurgie für die Praxis*. Thieme, Stuttgart, 1967, 145;
12. Iida F., Yonekura M., Miyakawa M.: Study of intraglandular dissemination of thyroid cancer. *Cancer*, 1969, 24, 764;
13. Mazzaferri E.L., Young R.L.: Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am. J. Med.* 1981, 70, 511;
14. Shumak K. et al.: Clinical differentiation between thyroid cancer and benign goiter. *J.A.M.A.* 1962, 181, 179;

15. Young R.L. et al.: Pure follicular thyroid carcinoma: Impact of therapy in 214 patients. J.Nucl.Med. 1980, 21, 733.

PRESENT-DAY SURGICAL TREATMENT OF THYROID CANCER

S.Bologa, F. A.Nicula, E.Nesgoe

The authors present the pre- and postoperative diagnostic elements, the criteria of individualizing primary surgical treatment to primary lesions and obvious clinical adenopathies, applied surgical procedures and tolerance in time of the substituting therapy with hormone extracts in 398 malignant thyroid tumours recognized in 1018 thyroidectomies. The current method of investigation allow a more and more precise diagnosis at the moment of therapeutic decision. The microscopic and macroscopic evaluation of the lesions intraoperatively, however, remains in many cases the safest criterion of individualizing surgical therapy. The primary treatment of most thyroid carcinomas remains surgical resection, quasi-total D'Argent thyroidectomy, associated with wide lymphadenectomy.

CU PRIVIRE LA DEZVOLTAREA NEUROPSIHICĂ A UNOR COPII SUPUȘI ÎN PERIOADA DE SUGAR UNUI TRATAMENT INTENSIV PENTRU BOLI INFECȚIOASE FOARTE SEVERE

C.Rusnac, Emilia Popșor, Elisabeta Racos, Maria Florișteanu

Clinica de Pediatrie nr. 3
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Terapia intensivă (TI) a contribuit într-o măsură considerabilă la scăderea mortalității infantile prin îmbunătățirea tratamentului de urgență în boli infecțioase extrem de severe, altădată mortale. Scopul TI nu constă însă numai în salvarea cu orice preț a bolnavilor, ci și în asigurarea - mai ales în cazul copiilor - a unei dezvoltări somatice și neuropsihice corespunzătoare în perspectivă (3,8). Acest lucru este cu atât mai necesar, cu cât, deși se pretinde că TI este, sau ar trebui să fie, o terapie neagresivă, ea nu este lipsită uneori de efecte nedorite, mai ales pe termen lung (2). Desigur, prognosticul îndepărtat al copiilor - mai ales sugari - care au necesitat TI nu depinde numai de aceasta, ci și de felul afecțiunii și gradul tulburărilor fiziopatologice care au impus acest gen de terapie, ca și de "terenul" pe care a evoluat boala (prematuritate, vîrstă mică, distrofie etc.). În aceste condiții este, desigur, greu de apreciat cite dintre secchele tardive neuropsihice se datoresc bolii în sine, terenului pe care a

evoluat și cît putem reproșa TI "agresive", insuficienței sau, mai corect spus, limitelor ei în perioada actuală.

În lucrarea de față ne-am propus să evaluăm dezvoltarea neuropsihică a unui lot de sugari cu boli respiratorii grave, deshidratați severe și septicemii, comparativ cu un grup de bolnavi de aceeași vîrstă și profil de afecțiune, dar care nu au beneficiat de TI.

Material și metodă

Au fost selecționați și convocați, prin invitație scrisă, copii în vîrstă de 3 ani, care în perioada de sugar au necesitat TI pentru pneumopatii dispneizante severe, boli diareice cu deshidratare foarte accentuată și septicemii grave. Au fost excluși, bineînțeles, sugarii "tineri" (cei cu suferință cerebrală la naștere sau care au avut ulterior afecțiuni neurologice organice. Controlul a constatat din anamneza detaliată privind boala de bază, completată cu datele din foaia de observație privind evoluția și tratamentul aplicat (în special felul și durata TI). Din fișa copilului s-a dedus dezvoltarea somatică și neuropsihică pînă în momentul controlului, care a cuprins un examen fizic complet, unul neuropsihic și altul electroencefalografic. La lotul martor s-a aplicat aceeași metodologie de lucru.

Rezultate

Sintetizînd rezultatele obținute, am putut repartiza copiii luați în studiu (37 foști bolnavi și 25 sănătoși) în patru categorii:

- grupul A: subiecți normali 11(29,8%), față de 17 copii din lotul martor (68%);
- grupul B: deficiențe minime la 15 subiecți (42,5%) și 6 martori (24%), care au prezentat: perimetrul cranian cu mici diferențe sub valorile normale, tulburări neuropsihice moderate constînd din modificări de tonus care au întîrziat statica și mersul, retard de limbaj, dar EEG normal la ambele categorii de copii;
- grupul C: anomalii de gravitate medie la 9 subiecți dintre foștii bolnavi (24,3%) și 2 martori (8%) constînd din: anomalii motorii și / sau senzoriale care au făcut însă posibil mersul și motricitatea membrilor superioare cu o întîrziere în luni mai mare ca la grupul anterior; un perimetru cranian cu mult mai mic, tulburări de limbaj exprimate. EEG modificat la 10 (27%) dintre foștii bolnavi (traseu difuz iritativ sau disritmie lentă difuză) și numai la 3 (reprezentînd 8%) din lotul martor;
- grupul D: anomalii majore în 2 cazuri (5,5 dintre copiii care la vîrsta de sugar au avut insuficiență respiratorie severă și / sau deshidratare mare, cu pierdere de peste 10% din greutatea inițială), față de nici un caz din grupul martor. Aceste anomalii au constatat din: microcefalie evidentă, encefalopatie convulsivantă la 1 copil și tetraplegie spastică + cecitate la cel de-al 2-lea copil. EEG difuz alterat (de tip comițial) într-un caz și net focalizat în celălalt caz.

Din analiza rezultatelor noastre se degajă faptul că modificările neuropsihice cele mai accentuate le-am întâlnit la copiii la care starea gravă (respiratorie, digestivă, septicemică) a impus o perioadă de TI mai mare de 3 zile și s-a grevat pe un teren morfofuncțional deficitar (în sensul celor mai înainte arătate). Copiii care au necesitat numai 1-2 zile de TI și nu au prezentat handicapurile respective au evoluat favorabil, indiferent de gravitatea simptomelor respiratorii sau digestive, clinice sau metabolice (cu excepția manifestărilor nervoase, comatoase și / sau convulsivante). În acest sens, trebuie reținut că tocmai copiii care au rămas cu sechele grave neuropsihice și motorii s-au recrutat dintre sugarii care în cursul bolii de bază au evoluat și cu convulsii sau comă (indiferent de profilul afecțiunii: respiratorie, digestivă sau septicemică), manifestări etichetate ca secundare tulburărilor fiziopatologice (hipoxemie, deshidratare, acidoză, CID etc.) pentru care au fost supuși terapiei intensive. Astfel, celor 2 copii cu encefalopatie gravă li s-a aplicat TI cu o durată mai mare de trei zile, au prezentat comă și / sau convulsii și, în plus, erau și sugari handicapați.

Grevarea prognosticului tardiv de prezența unor tulburări fiziopatologice apărute în cursul unor boli grave ale sugarului a fost subliniată de numeroși autori (1,4,5,6,7,8,9,10,12). Aceștia au pus în evidență alterări ale celulelor nervoase ca urmare a tulburărilor survenite în metabolismul energetic și hidroelectrolitic, respectiv acido-bazic. Studii experimentale efectuate de unii autori mai sus-citați au pus în evidență faptul că tulburarea respirației tisulare afectează ireversibil circa 10-20% din celulele nervoase și numai 5-7% din celulele altor organe (cord, rinichi). Tot experimental a fost demonstrată frecvența mai mare a leziunilor nervoase, secundare tulburărilor metabolice în cursul infecțiilor virale (à propos de bronșitele acute) care, în special la organisme tinere, produc o mai accentuată scădere a pH-ului, diminuarea pronunțată a utilizării oxigenului și creșterea produșilor din ciclul acizilor tricarboksilici. Pe de altă parte, s-a descris în literatura medicală o corelație strinsă între frecvența și gravitatea sechelelor neurologice tardive și prezența sindromului infecțios bacterian, în special cu germeni gramnegativi. Clasic, se consideră că permeabilizarea capilarelor este rezultatul hipovolemiei, însă, mai nou, s-a demonstrat că șocul hipovolemic alterează peretele capilar mai tardiv decât administrarea de endotoxină. În plus, în cursul bolilor infecțioase, la hiperpermeabilizarea capilarelor mai contribuie și eliberarea catecolaminelor, a histaminei, serotoninei și a kininelor vasoactive (acestea din urmă de 5-10 ori mai active la nivelul vaselor cerebrale decât histamina și serotonina). În pierderile brutale și nerecuperabile în 6-10 zile ale greutății corporale, Rosser și Waterlou (cit. 11) au pus în evidență o scădere a numărului celulelor oligodendrogiale (lucru remarcat și de Catrinel Rusnac-Stan, în encefalopatia respiratorie, 11), iar Cregg (cit. 11) a observat o reducere a sinapselor corticale.

Aceste fenomene sînt însă în mare parte reversibile, dacă organismul este pus ulterior în condiții corespunzătoare de dezvoltare. De aceea, considerăm copiii care au necesitat TI la vîrsta de sugar ca fiind cu risc crescut și opinăm pentru dispensarizarea lor activă pe timp îndelungat.

Concluzii

Sugarii, mai ales cei handicapați, care au fost supuși unei terapii majore pentru afecțiuni grave (respiratorii, digestive, septicemii) au fost în mod diferențiat influențați în ce privește dezvoltarea somatoneuropsihică ulterioară. Astfel, perimetrul cranian apare mai mult influențat decît creșterea în greutate și înălțime, iar cu privire la gravitatea sechelelor neuropsihice, ele s-au corelat cu felul afecțiunii (bolnavii cu deshidratări severe prin boli diareice acute, au un prognostic mai întunecat decît cei cu boli respiratorii grave), cu asocierea la tabloul clinic al comei și / sau al convulsiilor, cu prezența unor handicapuri, dar mai ales cu durata terapiei intensive (peste 3-4 zile). De aici necesitatea dispensarizării copiilor care în perioada de sugar au fost supuși unei terapii intensive.

Bibliografie

1. *Anca I.* (sub red.): Urgențe în pediatrie. Ed. Medicală. București 1991, 28;
2. *Crivda S.*: Riscuri și erori în anestezie și reanimare. Ed. Medicală, București, 1972, 15;
3. *Fîlipescu Z., Briciu R., Musteștea N.*: Terapia intensivă în urgențele medico-chirurgicale. Ed. Științifică și Enciclopedică, București, 1979, 11;
4. *Kilburn K., H.*: Neurologic manifestations of respiratory failure. Arch. Int. Med. 1985, 116, 409;
5. *Lupu V. et al.*: Aspecte clinico-evolutive în bronșiolita acută gravă a copilului (studiu pe 127 cazuri). Pediatria, 1988, 4, 357;
6. *Maiorescu M.* (sub red.): Tendințe moderne în Pediatrie. Ed. Medicală, București, 1985;
7. *Nelson W. E.*: Textbook of pediatrics. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1987, 345;
8. *Păun L.*: Terapia intensivă în bolile infecțioase. Ed. Medicală, București, 1971;
9. *Popescu V., Dragomir D., Arion C.*: Spasmele infantile (encefalopatia mioclonică infantilă cu hirsutism). Pediatria. 1991, 1-2, 1;
10. *Rusnac C.*: Sindroame în pediatrie. Vol II, Ed. Medicală, București, 1992, 235;
11. *Rusnac-Stan Catrinel*: Studiul encefalopatiei respiratorii la sugar. Teză de doctorat, I.M.F. Tg-Mureș, 1980;
12. *Stokes G. et al.*: Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestation. J. Pediatr. 1981, 98, 871.

ON THE NEUROPSYCHIC DEVELOPMENT OF CERTAIN CHILDREN HAVING UNDERGONE
INTENSIVE THERAPY FOR VERY SEVERE INFECTIOUS DISEASES DURING THE SUCKLING
PERIOD

C. Rusnac, Emilia Popsoar, Elisabeta Racos, Maria Floristeanu

The authors have checked 37 children aged 3 years as for their neuropsychic development during the suckling period, and they have also carried out intensive therapy for respiratory digestive affections and severe septicæmia: 1 case of microcephalia with convulsant encephalopathy and 1 case of spastic tetraplegia and caecity. According to these results the authors propose active dispensary care and special neuropsychic inspection of all children having undergone intensive therapy during the suckling period.

**EMERGENCY PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN
THE SEPTIC KIDNEY**

R. Boja, D. Nicolescu, V. Oşan, I. Bakos, I. Negruş, C. Cantăr, L. Schwartz

Urological Clinic
University of Medicine and Pharmacy, Tîrgu-Mureş

Septicæmia continues to be a most dreaded issue in urology, because of its high lethality rate (15-30%), as 0.5-3.0 % of superior obstructive uropathy cases are complicated with toxico-septic states. The patient's prognosis depends on the promptitude of surgical treatment as well as the measures of reanimation and intensive care (1, 2, 3, 4).

First of all, surgical treatment refers to the rapid and efficient drainage of the kidney, with minimal damage for the patient, by percutaneous nephrostomy (P. N.). Later, the obstruction is removed at "cold" by percutaneous track in case of lithiasis or, even the kidney's advanced lesions make its maintenance useless. On the other hand in the extreme, in patients with a single functional or surgical kidney, P. N. may be definitive (5, 6, 7).

Material and Method

In 6 years (1 Apr. 1985-31 Jul. 1991) we had 250 superior obstructive uropathy cases, of whom 64 were hospitalized in severe state with toxico-septic shock. Obstructive anuria on the single functional or surgical kidney was revealed in 35/64 patients. This had complication in 3 patients after percutaneous nephrolithotomy (PNL) for staghorn stones (2 cases) and obstructive pyelic stone (1 case). All the patients had urinary infections with resistant Gram-negative germs.

The positive diagnosis of obstructive uropathy was established according to natural history, radiologic and echographic findings. That of infectious shock, based on clinical criteria: fever, shivering, poor general state, moist and cold teguments, pale cyanotic limbs (reduced peripheral blood-flow). Complementary paraclinical and biological examinations guided the diagnosis and treatment. Of these we should mention only the most important ones: TA, pulse, diuresis, CVP, haemoleukograma, plasmatic fibrinogen, trombocyte count, determination of blood urea, and creatinine, ionogram and acidbase equilibrium; bacteriological examination of blood and urine (haemoculture and uroculture, respectively).

With a view to ensure an efficient drainage of the kidney, P. N. was performed in emergency in all patients (Table 1).

Table 1.

Obstructive uropathy	Nr.	ARF	CRF
1. Pyonephrosis $\pm$ lithiasis	9	9	-
2. Calculous anuria	35	35	-
3. Infected hydronephrosis $\pm$ lithiasis	6	3	3
4. Genital cancer in women	5	2	3
5. Bladder tumours	6	2	4
6. Advanced prostatic cancer	3	1	2
Total:	64	52	12

Operating time was 5-10 minutes.

The anaesthesia was local "ab initio", 20-40 ml xyline 1%. There is rapidly in execution, efficient and well tolerated by all patients with obstructive uropathy associated with toxico-septic shock. 25/64 of the patients had single functional or surgical kidney.

After performing the derivation, we made an energetic intensive care consisting in: antibiotherapy, perfusions, blood, plasm, under CVP control, cardiotonic treatment and vaso-active drugs (DOPAMINE). After volemia increase (repeated CVP control), hepatoprotectives, diuretics, general roborants and oxygen therapy. In patients with DIC (thrombocytopenia, decrease of plasma fibrinogen, decomposition products of fibrinogen in the urin), heparin was administered in therapeutical doses.

Results

Postoperatively, during the first 48 hours, we had 7 deaths. Other 4 patients died after 5-7 days because of irreversible renal failure, on the ground of older parenchymatous damage. The comparatively high death-rate, 11/64 patients (17,18%) is due to advanced renal parenchymatous deficiency.

hydro-electrolytic and acid-base disturbances, which is an expression of multiple organic failure (MSOF) in toxico-septic shock.

After the amelioration of the general state and the recovery of the normal biological constants, the track of percutaneous nephrostomy ensures the way of ulterior approach to the endoscopic treatment of the obstructive calculus and/or pyeloureteral junctional stenosis (endopyelotomy-E.P.) (fig. 1). In patients with advanced renal lesions and opposite healthy kidney, nephrectomy was carried out.

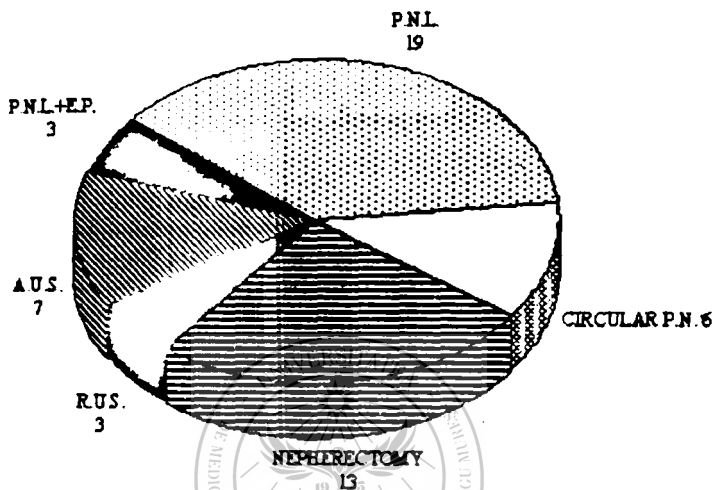


Fig. 1.: Subsequent operations

In 6 patients with neoplastic obstructive uropathy, with a single functional kidney, P.N. was transformed into definitive circular nephrostomy, in which the constants of renal function were not restored to the normal. The intervention is well tolerated by all patients. The circular nephrostomy tube ensures, in addition to an efficient drainage, the safety and good conditions of urine discharge, by means of a protecting device.

Discussion

High urinary diversion is performed in all superior obstructive uropathy.

Open nephrostomy and anaesthesia are tolerated with much more difficulty by patients in septic condition, with parenchymatous renal deficiency; thus the high postoperative mortality and morbidity rate of these patients can be explained.

On the other hand, it is just so efficient in comparison with classical open nephrostomy, but it has quite superior advantages. If the general state of the patient does not allow other type of analgesia, it can be performed without any problems even in local anaesthesia. Being an "in situ" intervention, through a 1 cm wound, surgical aggression is minimal. Under the same circumstances, P.N. does not necessitate dissections and tissue dehiscences, being much more tolerated by such kind of patients (5, 6, 7).

Echography has a major part in performing a correct P.N., as it is efficient just in the presence of dilated pyelocaliceal system (8, 9).

In calculous anuria, after obstruction removal and the improvement of the general state and biological constants, P.N. ensures a subsequent way of approach of resolving renal and/or superior ureteral lithiasis. Obstructive pelvic ureteral stone can also be resolved safely through RUS, under P.N. protection (6, 7, 8, 10).

The prognosis of these patients depends first of all on performing a rapid and efficient drainage, with minimal aggression. Reanimation and intensive care are just as important, and they must be implemented as rapidly as possible (5, 8, 9).

In patients with urinary or genital neoplasms in the small pelvis, which invade the terminal ureters, high urinary diversion in emergency, with definitive character, represent in such cases the last therapeutical measure meant to save the patient's life (6, 8, 9).

The rapid colmatage of the P.N. tube, or mostly its dislocation, in certain prolonged survivals, can be easily resolved by transforming it into percutaneous circular nephrostomy.

Conclusions

1. P.N. is a simple and efficient method for high urinary diversion, through 1 cm skin wound.
2. It avoids dissections and extended tissue dehiscences.
3. It prevents retroperitoneal fibrosis responsible for stasis and ulterior stone recidivation.
4. It can be carried out in local anaesthesia if the patient's general state does not allow another analgesia.
5. The operating time is much shortened, as it is only 7 minutes.

Bibliography

1. Wilson R.F.: Science and Shock: A Clinical Perspective. Ann. Emerg. Med. 1985, 14, 714-723.
2. Pinsky M. R., Manuschak G. M.: Multiple systems Organ Failure of host defense homeostasis. Crit. Care Clin. 1989, 5, 2; 199-219.

3. Meakins J. L., Wicklund B., Forse R. A.: The Surgical intensive care unit: Current concepts in infection. Surg. Clin. North A. 1980, 60, 117-132.
4. Musher D. M.: Cutaneous manifestations of bacterial Sepsis. Hosp. Pract. 1989, 15, 71-98;
5. Nicolescu D. et al.: O nouă tehnică de derivație urinară înaltă: Nefrostomia percutanată. USSM Tîrgu-Mureș, Apr. 1986;
6. Nicolescu D. et al.: Our remarks on 350 percutaneous renal operations. Congr. Soc. Maghiare Endourol. Szeged, Apr. 1988;
7. Korth K.: Grenzen des perkutanen Steinschirurgie: Ergebnisse und neue Möglichkeiten des perkutanen Zugangs zur Niere. Urologe A., 1984, 23: 302;
8. Nicolescu D. et al.: The place of echography in percutaneous nephrostomy and nephrostolithomy. Int. Urol. Nephrol. 1988, 20, 2: 111-113;
9. Korth K.: Percutaneous surgery of kidney stones. Ed. Springer Verlag, 1984;
10. Boja R. et al.: Die Stelle der anterograden Ureterscopie in der perkutanen Behandlung des oberen Harnleitersteins. 9. Gemeinsame Sitzung der Ungarischen und Österreichischen Gesellschaft für Urologie. Budapest, 7-8 sept. 1990.

EMERGENCY PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY IN THE SEPTIC KIDNEY

R.Boja, D. Nicolescu, V. Osan, I. Bakos, I. Negru, C. Cantâr, L. Schwartz

Of 250 superior obstructive uropathy cases we have studied 64 patients hospitalized with toxico-septic shock. The constant symptom was arterial hypertension. Other 3 patients with long-standing urinary infections due to lithiasis developed this dreaded complication after PNL (staghorn stones-2, pyelic stone-1).

In complicated obstructive uropathy cases associated with toxico-septic shock, percutaneous nephrostomy for high urinary derivation in emergency is usually made in local anaesthesia. Its aim is rapid and efficient deobstruction of the kidney, with minimal damage for the patient; then it is followed by strong antibiotherapy associated with other reanimation and intensive therapy measures. There were 11 deaths. The stone generating obstructive uropathy was removed subsequently, after the improvement of biological constants and general state of the patient, under the protection of percutaneous nephrostomy.

PERTURBĂRI ALE HEMOSTAZEI ÎN CIROZA HEPATICĂ

G. Oltean

Clinica Medicală nr. 1 Tîrgu-Mureș

Tulburările hemostazei observate în cursul cirozelor hepatice au la bază multiple și complexe mecanisme, susceptibile de a se potențializa (1, 2, 6, 7, 13). Aceste mecanisme sînt adesea intricate și ele se referă la anomaliile numărului și funcțiilor plachetare, deficitul de sinteză a proteinelor coagulării prin insuficiența hepatocelulară, hipersplenismul, hiperfibrinoliza, coagularea

intravasculară diseminată (6). Decizia terapeutică, care depinde atât de tabloul clinic cât și de anomaliile biologice, presupune cunoașterea precisă a fiziopatologiei acestor procese, o interpretare judicioasă a bilanțului hepatic preterapeutic, o supraveghere biologică riguroasă a tratamentului (5, 10, 11).

Modificări ale hemostazei sînt detectate la aproximativ 75% dintre bolnavii cu hepatopatii cronice (3, 4, 8). Datele clinice relevă însă că marea frecvență a anomaliilor de hemostază la bolnavii hepatici nu se însoțește de o incidență egală a hemoragiilor, care survin doar la aproximativ 20% a cazurilor (9, 12).

Scopul acestei lucrări este de a studia perturbările hemostazei, incidența și caracteristicile acestora, la bolnavii cu ciroză hepatică.

Material și metodă

Prezentul studiu se referă la un număr de 84 de bolnavi cu ciroză hepatică (44 bărbați și 40 femei) spitalizați în Clinica Medicală nr.1 din Tîrgu-Mureș. În 67 de cazuri este vorba despre forme compensate de ciroză hepatică, iar în 17 cazuri sînt prezente fenomene de decompensare vasculară și/sau parenchimatooasă. Ciroza era de origine etanolică în 35 de cazuri (41,66%), posthepatită virală în 29 de cazuri (34,52%) și mixtă (etanolică + posthepatitică) în 20 de cazuri (23,80%).

Studiul hemostazei a fost prospectiv, utilizîndu-se metode standardizate. Pentru hemostaza primară au fost determinate timpul de sîngerare (TS; N: 2-4 minute) și numărul de plăcuțe sangvine (N: 150-300 G/L). Pentru investigarea coagulării au fost determinate: fibrinogenemia (N: 200-400 mg%), timpul Quick (TQ) exprimat prin activitatea de protrombină (N: 80-100%), timpul parțial de tromboplastină activată (PTTa; N: 30-50 secunde), timpul Howell (TH; N: 70-140 secunde), timpul de trombină (TT; N: 15-20 secunde), timpul de consum al protrombinei (N: peste 40 secunde), dozarea factorilor complexului protrombolic (normal 70-100%). Fibrinoliza a fost studiată prin determinarea timpului de liză a cheagului euglobulinic (TLCE; N: 180 ± 30 minute), timpul reptilazei (N: 15-20 secunde), fibrinolizei spontane (N: 5-10%) și determinării produșilor de degradare a fibrinogenului / fibrinei (PDF). Aprecierea stării de hipercoagulabilitate s-a făcut prin utilizarea testului de activare reziduală a serului (TARS; N: 50-70 secunde), a testului pentru monomeri de fibrină (TMF), depistarea hiperfibrinogenemiei sau a hiperplachetoziei.

Au fost studiate următoarele aspecte:

- incidența clinică a manifestărilor hemoragice;
 - principalele anomalii ale hemostazei în cirozele hepatice, în funcție de fenomenele de activitate și de stadiul evolutiv;
 - perturbările hemostazei în funcție de factorii etiologici ai cirozelor.
- Datele au fost prelucrate statistic.

Rezultate obținute

1. *Incidența clinică a manifestărilor hemoragice* la bolnavii cu ciroză hepatică este redată în tabelul nr. 1. La cei 84 de bolnavi au fost întâlnite 105

manifestări hemoragice clinic evidente (izolate sau în asociere). Acestea au fost prezente în 34,52% a cazurilor (29 bolnavi). Cealaltă boală nu au prezentat un sindrom hemoragic clinic evident, deși în multe dintre cazuri erau prezente modificări ale hemostazei.

Tabelul nr. 1

Prezența clinică a manifestărilor hemoragice în cirozele hepatice

Nr.	Manifestarea	Nr.	%
1.	Epistaxis	20	23,80
2.	Gingivorragii	16	19,04
3.	Echimoze, sufuziuni	19	22,61
4.	Purpură	9	10,71
5.	Menometroragii	4	4,76
6.	Hematemezi și / sau melenă	10	11,90
7.	Singerări hemoroidale	25	29,76
8.	Hemoragii cerebrale	2	2,38
Total		105 manifestări 29 cazuri	34,52 %

Se remarcă o frecvență mai mare a hemoragiilor mucoase, îndeosebi a epistaxisului (23,80%), gingivoragiilor (19,04%), a echimozelor și a sufuziunilor îndeosebi posttraumatice (22,61%). Hemoragiile digestive superioare au fost prezente în 11,90% din cazuri, iar singerarea din noduli hemoroidali reprezintă cea mai frecventă manifestare hemoragică (25 cazuri, 29,76%). În două cazuri (2,38%) decesul bolnavilor a survenit ca urmare a apariției unor hemoragii cerebrale.

2. *Principalele anomalii ale hemostazei în funcție de prezența sau absența fenomenelor de activitate a bolii* sunt prezentate în tabelul nr. 2. Se remarcă alterarea testelor de coagulare într-un procentaj relativ crescut, atât în cirozele hepatice active cât și în cele inactiv, fapt explicat prin existența unor leziuni avansate ale procesului cronic cirotic.

Tabelul nr. 2

Modificări ale hemostazei în cirozele hepatice (84 cazuri)

Nr.	Testul	Forme inactiv (n=31) Nr. (%)	Forme active (n=53) Nr. (%)
1.	Fibrinogen sub 200 mg%	14 (45,16)	41 (77,35)
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	4 (12,9)	27 (50,94)
3.	Act. protrombină sub 80%	19 (61,29)	32 (60,37)
4.	PTTa peste 60 secunde	11 (35,48)	28 (52,83)
5.	T.Howell peste 140 secunde	14 (45,16)	37 (69,81)
6.	T. trombină peste 30 secunde	9 (29,03)	14 (26,41)
7.	T. consum F.II sub 30 secunde	26 (83,87)	48 (90,56)
8.	Schöden F.II, V, VII, X	18 (58,06)	33 (62,26)
9.	Fibrinoliză spontană peste 10%	10 (32,25)	21 (39,62)
10.	TLCE sub 100 min.	8 (25,80)	26 (49,05)
11.	T.reptilază prelungită	6 (19,35)	27 (50,94)
12.	PDF prelungi	11 (35,48)	31 (58,49)
13.	ThMP pozitiv	1 (3,22)	6 (11,32)
14.	TARS sub 50 secunde	8 (25,80)	11 (20,75)

Modificările activității de protrombină, ale PTTa și TH, scăderea fibrinogenemiei și a factorilor dependenți de vitamina K sînt principalele anomalii de coagulare înregistrate. Hiperfibrinoliza este constatată mai frecvent în cirozele hepatice active (prezența PDF, prelungirea timpului reptilazei și TLCE scurtat). Hipercoagulabilitatea este demonstrată cu ajutorul TARS în 19 cazuri (46,55%). Scăderile fibrinogenului sînt întîlnite în 77,35% din cazurile de ciroze hepatice active, iar asocierea unor valori scăzute sub 150 G/L ale plăcuțelor sangvine ridică suspiciunea unei fibrinolize secundare în cadrul unei coagulări intravasculare diseminate (CID). Întrucît testul pentru monomerii de fibrină este pozitiv doar în 14,54% dintre cazuri, rezultă că fibrinoliza primară este mult mai frecventă în lotul nostru de bolnavi. Pe de altă parte, existența unei fibrinolize crescute poate masca manifestarea unei C.I.D.

3. În tabelul nr. 3 sînt prezentate modificările factorilor hemostazei și fibrinolizei în cazurile cu *ciroză hepatică decompensată* (17 bolnavi), față de un grup de bolnavi cu ciroze hepatice fără semne de decompensare vasculară și / sau parenchimatoasă, în ambele cazuri fiind vorba despre forme active de boală.

Tabelul nr. 3

Anomalii ale hemostazei și ale fibrinolizei în ciroza hepatică decompensată

Nr.	Testul	Ch compensată (n=17)	Ch decompensată (n=17)
		Nr. (%)	Nr. (%)
1.	Nr. plachete (G/L) ($M \pm DS$)	112 $\pm$ 16,5	96 $\pm$ 7,14
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	5 (29,41)	8 (47,05)
3.	T. trombină peste 30 secunde	5 (29,41)	15 (88,23)
4.	Fibrinogen sub 200 mg%	9 (52,94)	15 (88,23)
5.	Act. protrombină sub 80%	11 (64,70)	16 (94,11)
6.	PTTa peste 60 secunde	5 (29,41)	14 (82,35)
7.	F. II, V, VII scăzuți	11 (64,70)	16 (94,11)
8.	TLCE sub 100 min.	3 (17,64)	8 (47,05)
9.	TARS sub 50 secunde	5 (29,41)	6 (35,29)
10.	PDF prezenți	7 (41,17)	13 (76,47)
11.	TMF pozitiv	1 (5,88)	3 (17,64)

Se constată modificări semnificative statistic ale hemostazei și ale fibrinolizei la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată: în acest sens, modificările cele mai importante sînt cele ale TT ($p < 0,001$), ale PTTa ($p < 0,01$), precum și scăderea fibrinogenului, perturbările factorilor II, V, VII, X și prezența PDF ($p < 0,05$). Este vorba, foarte verosimil, de o accentuare a fibrinolizei, neputîndu-se preciza dacă este o fibrinoliză primară sau una secundară în cadrul C.I.D. Nu sînt întîlnite modificări semnificative din partea numărului de plachete sangvine (ca valori medii $\pm$ deviație standard) și nici a numărului de cazuri cu plachete sangvine scăzute.

4. *Modificările parametrilor hemostazei și fibrinolizei, în funcție de factorul etiologic al cirozelor*, sînt prezentate în tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4.

Modificările hemostazei în funcție de etiologia cirozelor hepatice

Nr.	Testul	Ch post hepatice (n=29)	Ch etanolice (n=35)	Ch mixte (n=20)
1.	Fibrinogen sub 200 mg%	15 (51,72)	28 (80,00)	12 (60)
2.	Nr. plachete sub 150 G/L	11 (37,93)	8 (22,85)	12 (60)
3.	Act. protrombină sub 80%	18 (62,06)	21 (60,00)	12 (60)
4.	PTTa peste 60 secunde	16 (55,17)	15 (42,85)	8 (40)
5.	TLCE sub 100 min.	7 (24,13)	16 (45,71)	11 (55)
6.	Fibrinoliză sp. peste 10%	8 (27,58)	13 (37,14)	10 (50)
7.	T. reptilază prelungit	10 (34,48)	10 (28,57)	13 (65)
8.	TARS sub 50 secunde	5 (17,24)	5 (14,28)	9 (45)
9.	TARS peste 70 secunde	5 (17,24)	14 (40,00)	9 (45)
10.	PDF prezenți	9 (31,03)	22 (62,85)	11 (55)
11.	TMF pozitiv	1 (3,44)	1 (2,85)	5 (25)

Se constată o mai pronunțată scădere a valorilor fibrinogenului în cirozele hepatice de etiologie etanolică, pe cînd numărul scăzut al plăcuțelor sangvine este mai frecvent întîlnit în cazul etiologiei mixte și posthepatitice. Scăderea activității de protrombină, modificarea PTTa și alterările factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în formele posthepatitice, pe cînd hiperfibrinoliza (alături de scăderea valorilor fibrinogenului și modificările funcțiilor plachetare) este mai frecventă în cazurile cu etiologie etanolică.

Concluzii

1. Manifestările clinice hemoragice sînt prezente în 34,52% a cazurilor de ciroză hepatică, deși în peste 80% a bolnavilor cu această suferință sînt depistate modificări ale hemostazei și ale fibrinolizei. Pe primul plan se află sîngerările hemoroidale, urmate de hemoragiile mucoase (epistaxis, gingivoragii) și de hemoragiile digestive superioare (prin ulcere sau ulceratii gastroduodenale și mai rar prin ruperea de varice esofagiene).

2. Testele globale de coagulare (TQ, TH, PTTa, Fbg) sînt alterate într-un procentaj relativ crescut, atît în cirozele hepatice active cît și în cele inactive. Hiperfibrinoliza, ca și starea de hipercoagulabilitate (CID) sînt mai frecvente în cirozele hepatice active.

3. Modificările hemostazei și ale fibrinolizei sînt mai pronunțate la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată față de cei cu ciroză hepatică compensată.

4. Modificările numărului plăcuțelor sangvine, ale activității de protrombină, ale PTTa și ale factorilor dependenți de vitamina K sînt mai frecvente în cirozele hepatice de etiologie virală, pe cînd scăderea fibrinogenului și hiperfibrinoliza sînt mai frecvente în cazurile de ciroză hepatică cu etiologie etanolică.

Bibliografie

1. *Audhuy B.*: Les troubles de l'hémostase au cours de la cirrhose: conduite à tenir, *Med.Int.* 1984, 19, 1, 32-37;
2. *Audhuy B. et al.*: Importance des troubles de l'hémostase primaire dans la survenue des hémorragies digestives haute du cirrhotique. *Ann. Gastroentérol. Hepatol.* 1984, 20, 4, 177-182;
3. *Carr M. Justine*: Disseminated Intravascular Coagulation in Cirrhosis, *Hepatology*, 1989, 10, 1, 103-110;
4. *Cucuianu M.* : Anomalii ale coagulării și fibrinolizei în bolile hepatice în *Biochimia clinică a hemostazei*. Ed. Dacia, 1983, 274-278;
5. *Glassman A.B.*: Platelet Abnormalities in Hepatobiliary Diseases. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 1990, 20, 2, 119-122;
6. *Kelly D.H., Tuddenham E.G.D.*: Hemostatic problems in liver disease. *Gut*, 1986, 27, 3, 339-349;
7. *Kelly D.A., Summerfield J.A.*: Hemostasis in liver disease. *Semin.Liver Dis.* 1987, 7, 182-191;
8. *Podymova S.D. et al.*: The mechanisms of disorders in the hemostatic system of patients with chronic diffuse liver disease. *Ter.Arkh.* 1990, 62, 2, 72-76;
9. *Soria C. et al.*: Study of acquired dysfibrinogenaemia in liver disease. *Thromb.Res.* 1980, 19, 29-41;
10. *Takahashi H.*: Fibrinolysis and Fibrinogenolysis in Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1990, 34, 4, 241-246;
11. *Takahashi H.*: Thrombin and Plasmin Generation in Patients with Liver Disease. *Amer.J.Hematol.* 1989, 32, 1, 30;
12. *Tanaka M.*: Thrombocytopenia in Liver Cirrhosis. *Acta Hematol Japonica*, 1989, 52, 4, 785-791;
13. *Walker F.J.*: Protein C deficiency in liver disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 1990, 20, 2, 106-112.

DISORDERS OF HAEMOSTASIS IN HEPATIC CIRRHOSIS

G. Olean

In 84 cases / 44 males and 40 females / with hepatic cirrhosis we have studied the modifications of haemostasis and fibrinolysis. The study was prospective, standard methods being used in evaluating primary haemostasis, coagulation, fibrinolysis and hypercoagulation.

In 80% of the cases anomalies of haemostasis were found, whereas obvious clinical haemorrhagic manifestations occurred only in 34.52% of the patients. The gross tests of coagulation /TQ, PTTa, TH/ were altered both in the active and inactive forms of the disease, hyperfibrinolysis and condition of hypercoagulation are more frequent in active hepatic cirrhosis. Anomalies of coagulation and fibrinolysis are more marked in the decompensated forms of cirrhosis. Platelet modifications of TQ, PTTa and factors depending on vitamin K are more frequent in cirrhosis of viral aetiology, while the fall of fibrinogen and hyperfibrinolysis are found more often in ethanol cirrhosis cases.

INFLUENȚA UNOR ANTAGONIȘTI DE CALCIU ASUPRA EFECTULUI ANTINOCICEPTIV AL UNOR OPIOIDE

Gh. Fesz, Romanța Lupșa, Enikő Ráduly

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Antagoniștii de calciu sau - cu un termen mai precis - blocanții canalelor calciului (BCC) se utilizează de aproape două decenii pe scară tot mai largă în afecțiuni cardiovasculare ca medicamente antianginoase, antiaritmice, hipotensive, vasodilatatoare periferice (Bruckner 1985, Cuparencu 1985, Fesz 1986, Stroescu 1988). Ulterior, utilizarea lor a început să se extindă și la alte domenii ale terapiei în neurologie, endocrinologie, gastroenterologie etc. (Godfraind și colab. 1987, Marion și Williams 1990).

Cu 6-8 ani în urmă au apărut primele date experimentale care semnalau acțiunea antinociceptivă a unor BCC și influența lor sinergică-potențializatoare asupra analgeziei produse de anumite opioide (Benedek și Szikszay 1984, Hoffmeister și Tettenborn 1986, Del Pozo și colab. 1987). Rezultatele erau în concordanță cu acele cercetări anterioare care au pus în evidență rolul depleției cerebrale a ionilor Ca^{++} în mecanismul producerii analgeziei de opioide (Kakunaga și colab. 1966, Way 1980).

Acste cercetări ne-au determinat la urmărirea problemei interacțiunii BCC cu analgezice. Problema merită tot interesul, cu atât mai mult cu cât studiile ulterioare au arătat că interacțiunea BCC cu opioidele este diferențiată, neinfluențând de exemplu deprimarea respirației și efectele lor cardiovasculare (Szikszay și colab. 1986 a, 1986 b; Horváth și colab. 1990, Carta și colab. 1990).

Pornind de la aceste considerente am studiat influența a doi BCC avînd structură chimică diferită și mecanism de acțiune intim deosebit: verapamilul (Isoptin) și nifedipina, asupra efectului analgezic a două opioide: compusul sintetic petidină (Mialgin) și morfina - prototip al opiaceelor. De notat că deși petidina este un medicament de mare importanță practică, în literatura de specialitate consultată nu am găsit date referitoare la interacțiunea sa cu BCC.

Material și metodă

Experiențele au fost efectuate pe 264 șoareci albi, masculi, de 20-35 gr greutate corporală, repartizați în loturi de câte 20-80 animale. Efectul antinociceptiv al substanțelor cercetate a fost urmărit cu testul plăcii încălzite (Woolfe și MacDonald 1944, Knoll 1962, Simionovici și colab. 1983) practicat într-o variantă adoptată la disciplina noastră. S-a determinat prelungirea timpului de reacție la un stimul nociceptiv caloric reprezentat de așezarea animalului pe o suprafață cu temperatura de 53° C, testată înainte respectiv la 30 și 60 minute după administrarea medicațiilor studiate. La exprimarea procentuală a efectului antinociceptiv am considerat ca analgezie completă (100%) o prelungire a timpului de reacție la 75 secunde. Evaluarea statistică a semnificației rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student.

Substanțele cercetate au fost injectate toate într-un volum de 0,1 ml/10 g-corp în următoarele doze: verapamil (Isoptin fiole) 5 și 10 mg/kgc pe cale s.c., nifedipină (dizolvată în sol. etanol 18%v/v) 1 și 2 mg/kgc pe cale intraperitoneală, peidina (Mialgin fiole) 10 și 20 mg/kgc injectată s.c., morfina clorhidrică (dizolvată în ser fiziologic) 5-7, 5-10 mg/kgc administrată s.c. Loturile martor au primit după caz ser fiziologic s.c., respectiv solvent pentru nifedipină i.p. Medicațiile testate au fost injectate concomitent, antagonistul de calciu sau placebo (solvent) fiind urmat de substanța analgezică.

Rezultate

Isoptinul în doză de 10 mg/kgc a produs prelungirea semnificativ mai mare a timpului de reacție decît placebo, manifestînd un efect antinociceptiv slab (13,9%), dar statistic semnificativ însă numai la 30 minute după injectare. *Nifedipina* în doza administrată, ca și solventul acesteia, nu a influențat semnificativ timpul de reacție (tab. nr. 1,2).

Tabelul nr. 1

Efectul antinociceptiv procentual al asocierii nifedipină + morfina

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30'	La 60'
III/1	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	3,2%	5,5%
III/2	Solvent pentru nifedipină 10 mg/kgc	30	4,1%	3,3%
III/3	Nifedipină 1mg/kgc	20	3,3%	5,5%
III/4	Morfina 10 mg/kgc	50	36,7%	22,9%
III/5	Solvent pentru nifedipină + morfina 10 mg/kgc	80	39,10%	26,2%
III/6	Nifedipină 1mg/kgc + morfina 10mg/kgc	20	62,8% ^x	167,1% ^{xxx}
III/7	Nifedipină 2 mg/kgc + morfina 10mg/kgc	60	54,5% ^{xx}	41,7% ^x

NB. x: p<0,05; xx: p<0,01; xxx: p<0,001

Tabelul nr. 2

Efectul antinociceptiv procentual al asocierilor verapamil (Isoptin) + petidină (Mialgin) și verapamil (Isoptin) + morfină

Gr.	Substanțe și doze administrate	N	Efect antinociceptiv	
			La 30'	La 60'
1.	Ser fiziologic 10 mg/kgc	40	9,3%	11,4%
2.	Isoptin 10 mg/kgc	10	13,9%	13,1%
I/3	Mialgin 10 mg/kgc	50	20,4%	15,8%
I/4	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	40	27,0%	11,3%
I/5	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 10mg/kgc	30	50,8% ^{xxx}	26,6%
I/6	Mialgin 20 mg/kgc	40	51,8%	15,2%
I/7	Isoptin 5 mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	26	51,8% ^x	20,1%
I/8	Isoptin 10mg/kgc + Mialgin 20mg/kgc	28	60,9% ^{xx}	35,1% ^x
II/3	Morfină 5 mg/kgc	20	22,1%	20,6%
II/4	Isoptin 10 mg/kgc + morfină 5mg/kgc	20	33,7%	26,3%
II/5	Morfină 7,5 mg/kgc	20	43,6%	27,1%
II/6	Isoptin 10mg/kgc + morfină 7,5mg/kgc	20	56,1%	54,7% ^{xxx}
II/7	Morfină 10 mg/kgc	20	53,7%	36,4%
II/8	Isoptin 10mg/kgc + morfină 10mg/kgc	20	59,0%	50,7%
NB. x: p < 0,05; xx: p < 0,01; xxx: p < 0,001				

Efectul antinociceptiv al morfinei, de intensitate dependentă de doză, a fost intensificat și prelungit în urma asocierii cu Isoptin în doză de 10 mg/kgc. Intensificarea efectului a fost mai accentuată la 60 de min. decît la 30 de min. după injectare, manifestîndu-se deci mai ales în faza cînd efectul morfinei prezenta deja o scădere marcată. La această determinare asocierea Isoptinului cu morfină în doză de 7,5 mg/kgc a manifestat un sinergism de tip potențializator (54,7% efect antinociceptiv) (tab. nr. 2).

Nifedipina lipsită de acțiune antinociceptivă proprie a potențat efectul morfinei în doză de 10 mg/kgc atît la 30 cit și la 60 de minute după injectare, deși măsura potențării nu a fost paralelă cu mărirea dozelor de nifedipină. Solventul n-a modificat acțiunea morfinei (tab. nr.1).

Mialginul în doză de 10 și 20 mg/kgc a exercitat un efect antinociceptiv semnificativ, dependent de doză, dar mai slab decît efectul morfinei, manifestînd o scădere apreciabilă la 60 de minute după injectare. Isoptinul a influențat efectul Mialginului în măsură diferită în funcție de doză: în doză de 5 mg/kgc verapamilul a intensificat acțiunea petidinei numai în doză de 20 mg/kgc, pe cînd în doză de 10 mg/kgc a potențat deopotrivă efectul dozelor de 10 și 20 mg/kgc de Mialgin. Măsura intensificării efectului petidinei sub influența Mialginului a fost considerabil mai mare – mai ales la 30 de minute – decît în cazul morfinei (tab. nr.2).

Discuții

Experiențele de față vizează de fapt două probleme: pe de o parte acțiunea antinociceptivă proprie a BCC, pe de altă parte influența lor asupra efectului analgezic al opioidelor cercetate.

În ce privește acțiunea antinociceptivă – analgezică a BCC datele bibliografice sînt în parte contradictorii (*Benedek și Szikszay* 1984, *Del Pozo* și colab. 1987, *Carta* și colab. 1990). Divergențele de păreri pot fi explicate în bună parte prin deosebirile diferitelor teste analgezimetrice folosite de autori. Rezultatele noastre concordă cu datele lui *Hoffmeister și Tettenborn* (1986) care denotă lipsa efectului antinociceptiv propriu unui derivat dihidropiridinic – nimodipina.

Sub aspectul interacțiunii cu BCC, analgezicele opioide cel mai frecvent studiate pînă acum au fost morfina, fentanylul și derivații de benzomorfan. Rezultatele cercetărilor de față referitoare la interacțiunea morfinei cu verapamilul și nifedipina confirmă în linii mari datele din literatura de specialitate. Totodată observațiile noastre aduc completarea că efectul sinergic optim se obține dacă există o anumită proporție între dozele substanțelor anticalcice și opioide. Astfel, accentuarea maximă a efectului antinociceptiv am constatat-o asociind verapamilul în doză de 10 mg/kgc cu doza de 7,5 mg/kgc de morfină, respectiv combinind 1 mg/kgc de nifedipină cu 10 mg/kgc de morfină.

În experiențele efectuate cu petidina (*Mialgin*) am constatat că aceasta – cum era și de așteptat – a exercitat un efect antinociceptiv mai slab decît morfina. Acest efect a fost potențat de verapamil, intensificîndu-se chiar în măsură mai mare decît efectul analgezic al morfinei asociate cu aceeași doză de verapamil. Punerea în evidență a potențării acțiunii analgezice a petidinei (*Mialgin*) prin verapamil – sub aspect teoretic – pledează pentru concluzia că diminuarea influxului de Ca^{++} are un rol relevant și în acțiunea antinociceptivă a acestui opioid fenilpiperidinic, la fel cum a fost demonstrat în cazul altor opioide ca morfina și fentanylul.

Constatarea noastră interesantă că în urma asocierii cu verapamil efectul antinociceptiv al petidinei a crescut mult mai accentuat decît cel al morfinei poate fi interpretată în lumina datelor noi referitoare la mecanismul intim de acțiune al acestor opioizi. În comparație cu morfina, petidina și metabolii săi acționează mai mult asupra receptorilor opioizi de tip κ decît pe cei de tip μ prin care morfina își produce efectul analgetic în primul rînd (*Jaffe și Martin* 1985). Ori, așa cum reiese din datele experimentale recente, activarea receptorilor κ modulează direct (prin o proteină G_i) influxul ionic prin canalele de Ca^{++} , în timp ce receptorii μ (prin proteină G corespunzătoare) în primul rînd măresc efluxul de ioni K^+ hiperpolarizant și scad activitatea adenilatciclazei, influențînd numai în mod indirect permeabilitatea canalelor de calciu (*Schwarz și Katki* 1990, *Carta* și colab. 1990, *Millan* 1990).

Sub aspect practic, sinergismul dintre agenții BCC și analgezicele opioide este semnificativ pentru terapeuică. În acest context prezintă interes deosebit observațiile că unele efecte – în primul rând cel analgetic – ale opioidelor sunt potențate prin BCC, în timp ce altele nu sunt influențate (de exemplu cele cardiovasculare) sau sunt chiar diminuate (de exemplu hipermotilitatea) (Szikszay și colab. 1986a, 1986b, Martin și colab. 1990). Astfel, în urma asocierii cu BCC s-ar putea aștepta la atenuarea unor efecte secundare nedorite ale analgezicelor opioide. Astfel de asocieri – după părerea noastră – vor putea fi valorificate terapeutic mai ales în dureri însoțite de fenomene spastice, putându-se conta atât pe accentuarea analgeziei cit și pe atenuarea acțiunii spasmogene a analgezicelor de tip morfinic.

Bibliografie

1. Benedek G., Szikszay M.: Potentiation of thermoregulatory and analgesia effects of morphine by calcium antagonists. *Pharmacol. Res. Commun.* 1984, 16, 1009-1017;
2. Bruckner I.: Medicția blocantă a canalului calciului în bolile cardiovasculare. *Viața med.* 1985, 32, 465-469;
3. Carta F. et al.: Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.* 1990, 70, 493-498;
4. Cavicchini E. et al.: Dihydropyridinosensitive calcium channels in opioid-induced thermic and behavioral effects. *Acta Physiol. Hung.* 1990, 75, Suppl. 55-56;
5. Dollery C.T.: Clinical pharmacology of calcium antagonists. *Am. J. Hypertens.* 1991, 4, 88-95;
6. Del Pozo E., Caro G., Baeyens J. M.: Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 137, 155-160;
7. Fesz G.: Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare. *Rev. med.* 1986, 32, 5-12;
8. Godfraind T., Miller H., Wibo M.: Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol. Rev.* 1987, 38, 321-416;
9. Hoffmeister F., Tettenborn D.: Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type: antinociceptive effects, interference with opiate-mu-receptor agonists and neuropharmacological actions in rodents. *Psychopharmacology*, 1986, 90, 299-307;
10. Horváth Gy., Benedek Gy., Szikszay M.: Enhancement of fentanyl analgesia by clonidine plus verapamil in rats. *Anesth. Analg.* 1990, 70, 284-288;
11. Kakunaga T., Kaneto H., Hano K.: Pharmacologic studies on analgesics. VII Significance of the calcium ion in morphine analgesia. *J. Ph. exp. Thera.* 1966, 153, 134-145;
12. Knoll J.: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatának módszerei. In: *A kísérleti orvostudomány vizsgáló módszerei*. (Szerk. Kovács A.), Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962, vol. VI, 210-324;

13. *Mariott J. F., Williams R.H.*: Calcium antagonism: mechanism of action and novel indications. *Pharmaceutic. J.* 1990, 244, 6574;

14. *Martin M.I., Lizasoain I., Leza J.C.*: Calcium channel blockers: effect on morphine-induced hypermotility. *Psychopharmacology*, 1990, 101, 267-270;

15. *Schwarz S., Katki A. G.*: Effects of calcium-channel blockers (CCB) on mu and delta opioid receptors in rat brain membranes. *Progr. Clin. Biol. Res.* 1990, 328, 109-112;

16. *Simionovici M., Carstea Al., Vlădescu C.*: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1983;

17. *Stroescu V.*: Blocantele canalelor calciului (farmacologie și terapeutică) În: Actualități în medicina internă (red.: St. Suceanu) Ed. Medicală, București, 1988, 242-260;

18. *Szicszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Interactions between verapamil and morphine on physiological parameters in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986, 238, 192-197;

19. *Szicszay M., Snyder R.F., London E.D.*: Effects of diltiazem on morphine induced respiratory decline. *J. Pharm. Pharmacol.* 1986, 38, 625-627;

20. *Way E.*: Calcium interactions in opiate analgesia, tolerance and physical dependence. In: *Opiate receptors and the neurochemical correlates of pain* (ed. S. Fürst), Pergamon-Akadémiai Kiadó, Oxford-Budapest, 1980, 153-163.

INFLUENCE OF CERTAIN CALCIUM ANTAGONISTS ON THE ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF SOME OPIATES

G. Fezz, Romania Lupoa, Enikő Ráduly

The authors have investigated comparatively the interactions of two calcium antagonists with analgesics petidine /meperidine/ and morphine, making use of hot plate test on mice.

Verapamil /Isoptin/ had a weak antinociceptive effect and intensified supra-additively the action of morphine. Nifedipine, not having an antinociceptive action of its own, also potentiated morphinic analgesia. The antinociceptive effect of petidine was potentiated by verapamil even to a greater extent, depending upon the dose. Thus, verapamil doses of 5mg/kg/body weight s.c. intensified the antinociceptive action of petidine given in doses of 20 mg/kg/body weight s.c., while a 10 mg/kg dose potentiated the effect of 10 and 20 mg/kg doses of petidine.

The present results show that the reduction of Ca^{++} influx has a relevant role also in the antinociceptive action of petidine, as it was demonstrated in the case of morphine. The synergism between the blockings of calcium influx and opiates can be made use of therapeutically especially in spastic pain, as it is possible to rely on both the augmentation of analgesia and on the attenuation of the spasmogenic action of opiates.

BIOSTIMULATOR CU LASER He - Ne

M. Olariu*, M. Péter**, Marcela Ardelean*

* Disciplina de biofizică farmaceutică

** Disciplina de microbiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cercetări relativ recente și chiar publicații cu caracter de sinteză (1) au scos în evidență o serie de aplicații clinice, fizio-terapeutice, obținute prin biostimulare cu laser He-Ne. Dintre rezultatele obținute la noi în țară am remarcat pe cele din domeniul reumatologiei (2, 3), aplicațiile în O.R.L. referitoare la terapia otitelor (4), cele din stomatologie (5, 6), tratamentul arsurilor chimice (7, 8), tratamentul artritelor (9), a unor afecțiuni inflamatorii (10), rezultatele obținute în acupunctură (11) etc. Aceste rezultate practice, obținute în domenii clinice foarte variate, se pare că devansează aspectul teoretic legat de interpretarea mecanismului biofizic care stă la baza obținerii acestor efecte de ameliorare a unor stări patologice. Deși au fost descrise o serie de procese primare care apar la interacțiunea acestei radiații cu materia vie, în special procese de natură fotobiochimică, interpretarea mecanismului de acțiune rămâne dificilă datorită capacității reduse de penetrație în țesut a fasciculelor utilizate (1-2 cm). În anumite cazuri, când afecțiunea este situată în profunzime, sintem obligați să admitem și existența unei modalități de acțiune care să excludă necesitatea pătrunderii radiației pînă la locul afecțiunii, să nu țină seamă de fenomenul de absorbție. În astfel de cazuri se pare că pătrunderea informației poate avea loc și prin intermediul unor canale energetice localizate în biocimp. Rezultatele obținute în acupunctură încurajează această ipoteză.

Pe de altă parte, pentru o interpretare completă a mecanismului de acțiune, considerăm că sînt necesare mai multe rezultate experimentale privind efectul acestei radiații asupra unor procese biochimice sau biologice care pot fi urmărite la nivel de laborator. În acest sens, noi am încercat să evidențiem un eventual efect asupra transportului osmotic la nivelul membranei eritrocitare. Rezultatele obținute măsurind viteza de hemoliză prin metoda împrăstierii radiației laser (12) au arătat că acest proces nu este afectat de iradierea eritrocitelor. În continuare prezentăm rezultatele obținute atunci cînd am studiat procesul de proliferare a unor microorganisme, experiențe în care de fiecare dată am semnalat un efect de biostimulare.

Metoda și tehnica utilizată

Procesul de proliferare, precum și efectul radiației laser asupra vitezei de multiplicare, respectiv asupra activității celulare, este analizat prin

intermediul procesului de evoluție în timp a numărului de microorganisme dintr-un mediu de cultură lichid. Acest proces a fost analizat prin metoda împrăștierei radiației laser, pe baza unor curbe $I=f(t)$ care exprimă variația în timp a intensității semnalului laser difuzat de mediul care conține specia studiată.

Panta acestor curbe exprimă viteza de proliferare, iar modificarea ei față de o probă martor evidențiază efectul urmărit.

Pentru experiențe am ales două specii care proliferază ușor la temperatura camerei: *Saccharomyces cerevisiae* și *Rhodotorula rubra*. Mediul de cultură a fost un mediu lichid, special preparat, astfel încât absorbția luminii în mediu să fie suficient de mică pentru a nu voala intensitatea împrăștiată de microorganisme. Iradierea germenilor a fost făcută direct în mediul de cultură. Montajul optic utilizat este prezentat în fig. nr.1.

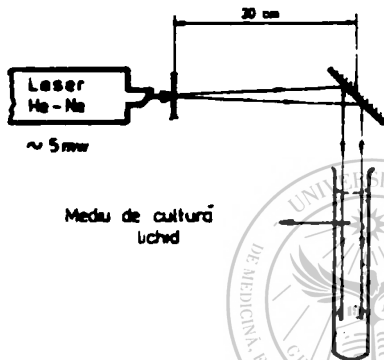


Fig. nr. 1. Dispozitivul utilizat pentru iradierea probelor

Am utilizat un laser model LG-10 de fabricație IFTAR București, lucrind la o putere de 5-10 mW. Atât proba martor, cât și proba iradiată au fost menținute la temperatura camerei. Măsurătorile pe care le-am efectuat (cu o precizie de o zecime de grad) nu au semnalat nici o diferență de temperatură între cele două probe, ceea ce înseamnă că o eventuală stimulare a vitezei de proliferare în proba iradiată nu poate fi pusă pe seama temperaturii.

Determinările au fost efectuate cu ajutorul unui fotogoniografometru fabricat la

Institutul de Fizică București, sursa de lumină utilizată fiind același laser pe care l-am folosit și pentru iradierea probelor. Pentru observații am fixat unghiul de împrăștiere la 60° . Semnalul electric, proporțional cu densitatea microorganismelor la momentul respectiv, a fost măsurat la un milivoltmetru electronic.

Rezultate și concluzii

În fig. nr. 2 sunt redată rezultatele unor determinări efectuate în condiții identice, pentru două probe însămințate cu specia *Saccharomyces*, curba L fiind obținută pentru proba iradiată, iar curba M fiind martorul. Deși aspectul celor două curbe este asemănător, semnalăm un efect de stimulare a procesului de multiplicare în sensul că în proba L, perioada de latență este ceva

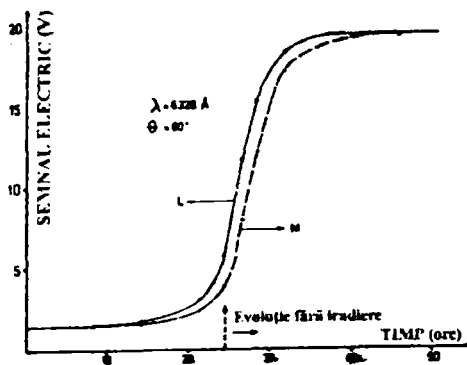


Fig. nr. 2: Evoluția în timp a numărului de germeni în cazul speciei *Saccharomyces cerevisiae*.
M - probă martor; L - probă iradiată cu laser He-Ne.

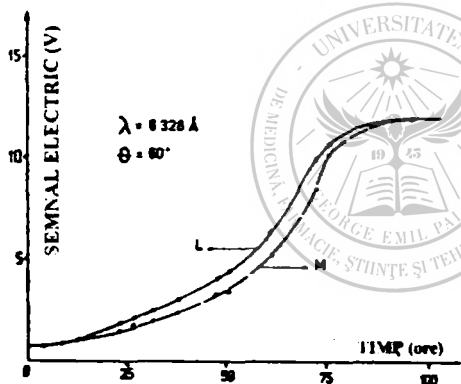


Fig. nr. 3: Evoluția în timp a numărului de germeni în cazul speciei *Rhodotorula rubra*.
M - probă martor; L - probă iradiată cu laser He-Ne.

mai scurtă, are o viteză de proliferare crescută, iar densitatea germenilor este mai mare pentru toată perioada desfășurării procesului. În final se ajunge la aceeași densitate, aceasta fiind determinată de calitățile nutritive ale mediului. Rezultatele prezentate în fig. nr. 2 corespund unei experiențe în care proba L a fost iradiată numai în primele 24 de ore după însămînțare. În alte experiențe, în care iradierea a fost făcută pe toată durata efectuării observațiilor, rezultatele au fost identice. Deci radiația laser acționează asupra procesului în perioada de latență, faza exponențială de evoluție a procesului nefiind afectată. Efectul este mai pronunțat atunci cînd perioada de latență este mai mare (cînd densitatea germenilor la însămînțare este mai mică).

Rezultate cu totul asemănătoare am obținut atunci cînd specia analizată a fost *Rhodotorula rubra* (fig. nr. 3). În ambele cazuri, deși efectele semnalate sînt mici, avînd în vedere că acestea se reproduc cu regularitate și avînd convingerea că nu am lucrat în condițiile experimentale de

maximă eficiență, considerăm că existența unui efect de "biostimulare" este evidentă.

Bibliografie

1. Vasilu V.: Cercetări științifice și inginerie tehnologică în domeniul laserilor. Institutul Central de Fizică, București, 1989, 60-91;

2. *Suțeanu Șt. et al.*: Tratatamentul unor boli reumatice cu laser biostimulator He-Ne. Studii și Cercetări de Fizică, 1988, 40, 599;

3. *Ignat P., Suțeanu Șt.*: Cercetări experimentale privind utilizarea laserilor atermici în reumatologie, Conferința Națională, Laserii și Medicina, Spitalul I. Cantacuzino, București 29-31 mai 1991, 3-27;

4. *Nicolau S. et al.*: Metodă și instalație cu laser pentru terapie în otite. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 110;

5. *Pascu M.L., Vasiliu V., Găucan N.*: Echipament laser pentru aplicații în biostimularea stomatologică. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 120;

6. *Nicolau S. et al.*: Instalație pentru terapie cu laser He-Ne în paradontoza incipientă. Consfătuirea Națională de Fizică, București, 20-21 oct. 1987, 110;

7. *Vasiliu V. et al.*: Utilizarea radiației emise de laserul cu He-Ne în tratamentul arsurilor chimice. Studii și Cercetări de Fizică, 1989, 41, 22;

8. *Ionescu P., Vasiliu V., Grigore N.*: Model experimental pentru studiul acțiunii terapeutice a radiației emise de laserul cu He-Ne în tratamentul arsurilor chimice. Conferința Națională, Laserii și Medicina, Spitalul I. Cantacuzino, București, 29-31 mai, 1991, 68-85;

9. *Niculescu Gh. et al.*: Laser treatment in artheroses. Third International Conf. TQE, Bucharest, 29 aug.-3 sept. 1988, 569, Ed. CIP Press;

10. *Ignat P. et al.*: Experimental research concerning the antiinflammatory effect of helium-neon laser. Third International Conf. TQE, Bucharest, 29 aug.-3 sept. 1988, 565, Ed. CIP Press;

11. *Bîgu V. et al.*: Considerații cu privire la efectele bioenergetice și terapeutice ale aplicării laserului în acupunctură. Consfătuirea Națională de Laseri, Centrul Național de Fizică București, 20-21 octombrie, 1987, 109;

12. *Olariu M. et al.*: Metodă de studiu pentru rezistența osmotică a membranei eritrocitare, Rev. med. 1987, 2, 179.

He-Ne LASER BIOSTIMULATION

M. Olariu, M. Péter, Marcela Ardelean

This paper shows the measurable laboratory findings which can confirm the existence of certain biostimulation effects of some biological processes in the interaction of laser radiation with living matter. These processes are not related to photosynthesis. The process consists in the increase of proliferation rate of certain micro-organisms when they are irradiated with 6328 Å He-Ne laser radiation.

DECLARAȚIA DE LA EDINBURGH MEREU ACTUALĂ PENTRU ÎNVĂȚĂMÎNTUL MEDICAL

Monica Sabău

Disciplina de epidemiologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

S-au scurs cîțiva ani de la Conferința ținută la Edinburgh (7-12 august 1988) la care s-au discutat multe din problemele ce frământau la acea dată școlile de medicină din cele 67 țări participante din toate continentele lumii.

Ținînd cont de accelerarea proceselor complexe care au schimbat fața Europei în ultimii ani, cu importante repercusiuni și asupra aspectelor științifice, epidemiologice și sociale ale medicinei, un punct de vedere conceptual nou asupra învățămîntului medical se impune.

Începînd cu 1990, realitățile din țara noastră ridică noi și numeroase probleme pentru care trebuie să găsim o rezolvare demnă de secolul nostru și cel următor.

Este cel puțin costernant să constatați că după atîția ani, optimista chemare de la Alma Ata (1978) care cerea "Sănătate pentru toți în anul 2000" se lovește încă de atitudinea indiferentă sau chiar negativistă a multor medici. Progresul tehnic, devenit un scop în sine, a ajuns la apogeu și tinde spre perfecțiune, dar puțini bolnavi au un acces real la tehnicile de vîrf. Majoritatea oamenilor privesc cu considerație către aceste tehnici neglijîndu-și sănătatea și măsurile de prevenție. În acest fel, medicina s-a apropiat de bolnav îndepărtîndu-se de omul sănătos (1,2,7). Medicina contemporană trebuie să se adapteze noilor necesități ale omului, să devină mai activă, mai eficientă pe termen lung, mai puțin costisitoare, antrenînd participarea populațională mai largă (6,8) la ameliorarea calității vieții tuturor (3), căci sănătatea și nu boala este componenta fundamentală a existenței umane (4). Viitorul medic trebuie să înțeleagă faptul că este necesar ca medicina contemporană să abordeze problema sănătății și a bolii la nivel populațional (4,5), să asigure protecția sănătății printr-un echilibru optim al mediului extern și intern, astfel, ființa umană nu va fi privită "singular" ci în întregul său.

Nu este posibil un progres fără o reasezare a priorităților naționale și internaționale, fără restructurarea conștiinței internaționale și redistribuirea

resurselor. Școlile de medicină au rămas datoare în multe privințe în realizarea acestor lucruri pentru că nu și-au conștientizat studenții despre importanța lor.

Rolul unor organisme internaționale, cum ar fi UNESCO este deosebit, având în vedere că în majoritatea țărilor învățămîntul medical este controlat de ministerele învățămîntului și nu de cele ale sănătății. Conlucrarea dintre acestea nu este însă din păcate perfectă nicăieri, iar educația medicală este încă departe de a fi concertată cu necesitățile reale ale societăților respective. Sintem legați de programe învechite și nu renunțăm la date vechi, unele de peste 50 de ani, fără să amintim măcar despre tendințele actuale în anumite specialități, care nici nu figurează în programele analitice. Desigur s-au făcut multe pentru a remedia aceste lucruri și inițiativele noastre sînt laudabile, ele trebuie continuate cu perseverență pentru a putea realiza dezideratul celor spuse la Edinburgh de James Grant, directorul executiv al UNICEF "Educația medicală a anilor '90 trebuie judecată în funcție de necesitățile și posibilitățile secolului XXI cînd absolvenții noștri vor profesa și nu după necesitățile secolului XX care rămîne în urma noastră".

De aceea cred că declarația este deosebit de actuală mai ales pentru noi cei care abia de curînd sîntem în postura de a o cunoaște și aplica. Ea cuprinde mai multe aspecte care se cer dezbătute, rezolvarea lor depinzînd de o mai bună conlucrare între noi toți, cei care ar trebui să fim interesați în dezvoltarea continuă a învățămîntului medical.

Declarația de la Edinburgh

"Scopul învățămîntului medical este acela de a forma medici care să promoveze sănătatea pentru toată lumea, ceea ce nu s-a realizat în multe locuri, în ciuda progresului enorm al științelor biomedicale din acest secol. Pacientul așteaptă de la medic ca acesta să fie un ascultător atent, un observator minuțios, un interlocutor sensibil, un clinician eficient, a trata doar bolnavii nemaifiind un lucru suficient. Mii de oameni suferă și mor zilnic de boli care sînt prevenibile, curabile sau autoinduse, iar milioane nu au acces la asistență medicală de nici un fel".

"Aceste neajunsuri au fost de mult identificate dar eforturile de a introduce mai multă conștiință socială în școlile medicale nu a avut un succes notabil. Ele au dus la o indoielă crescută în învățămîntul medical asupra echității tratamentului medical, distribuirii serviciilor medicale și a costului general pentru societate".

"Această preocupare a făcut să apară multe dezbateri naționale și regionale care au cuprins și un număr mare de persoane de la diferite nivele, implicate în învățămîntul medical și serviciile sanitare. Ele reflectă convingerile unui număr crescînd de medici care se ocupă de învățămînt și practica clinică ca și a altor persoane legate de acestea, studenți și public în general".

"Cercetarea științifică continuă să aducă mari recompense, dar omul are nevoie nu numai de știință ca atare, cadrele didactice medicale trebuind să aibă în vedere și necesitățile de sănătate ale societății în general, ca și pe cele ale individului".

"Multe îmbunătățiri pot fi aduse, respectiv obținute prin acțiuni ale școlilor medicale legate mai ales de: -

1. Lărgirea sferei de acțiune a programelor de învățământ pentru a include toate resursele comunității nu numai spitalele;

2. Asigurarea ca programele legate de învățământ să reflecte prioritățile naționale și resursele disponibile ce pot fi alocate;

3. Asigurarea continuității învățământului toată viața, trecindu-se de la metodele pasive auzit de răspindite, la un învățământ activ, inclusiv studiul autocontrolat și independent ca și la metodele tutoriale;

4. Asigurarea unor programe și sisteme de examinare care să garanteze însușirea competenței profesionale și a valorii sociale și nu numai reținerea și redarea informațiilor;

5. Instruirea cadrelor didactice și în calitate de educatori, nu numai ca specialiști într-un domeniu și răspândirea meritelor didactice la fel ca și meritele în cercetare și practică clinică;

6. Instruirea suplimentară legată de managementul pacienților, cu un accent crescut pe promovarea sănătății și prevenirea îmbolnăvirilor;

7. Urmărirea integrării învățământului cu știința și practica, utilizând de asemenea și dispozitivele clinice sau comunitare ca o bază de învățare;

8. Utilizarea unor metode de selecție pentru studenții mediciști care să cuprindă nu numai evaluarea capacității intelectuale și realizării academice ci și evaluarea calităților personale;

9. Încurajarea și facilitarea cooperării între Ministerele Învățământului și Sănătății, serviciile de sănătate publică și alte organisme, în politica comună de dezvoltare, planificare a programelor și implementare a lor;

10. Asigurarea unor condiții de admitere în învățământul medical care să coreleze numărul de studenți cu necesitățile naționale de medici;

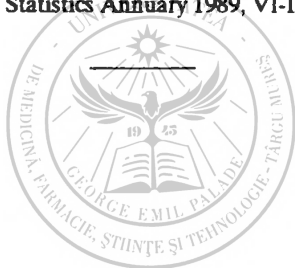
11. Creșterea unor posibilități comune de studiu pentru învățământ, cercetare și deservire, cu alte profesii legate de menținerea sănătății ca o parte a pregătirii pentru lucru în echipă;

12. Clarificarea responsabilităților și alocarea de resurse pentru un învățământ medical continuu".

"Reforma învățământului medical necesită mai mult decât un acord, ea necesită o mare dorință de a acționa, o conducere viguroasă și voință politică. În unele cazuri sprijinul financiar este neapărat necesar, dar multe se pot realiza prin redefinirea priorităților și realocarea a ceea ce este deja existent. Prin această Declarație noi pledăm și îi chemăm și pe alții să ni se alăture într-un program susținut și organizat pentru a schimba caracterul învățământului medical, pentru ca acesta să îndeplinească cu adevărat necesitățile societății în care ne aflăm. Noi de asemenea pledăm pentru crearea unei rețele organizatorice, necesară pentru ca aceste cuvinte solemne să fie traduse într-o acțiune susținută și efectivă. Cadrul este realizat, timpul pentru a acționa este în funcție de noi".

Bibliografie

1. *Abbott P.*: L'art de la médecine. Forum mond. santé. 1983, 3, 192;
2. *Eylenbosch W.J., Noah N.D.*: Surveillance in health and disease. Oxford University Press, Tokyo, 1988;
3. *Holland W.W.*: Evaluation of health care. Oxford University Press, Oxford, 1983;
4. *McKeown Th.*: The road to health. World Health Forum, 1989, 10, 408;
5. *Popescu Gr.*: Răspunderea socială a medicului contemporan. Rev. Forum. 1983, 5, 35;
6. *Susser M.*: Epidemiology, health and society., Oxford University Press, New York, 1987;
7. *Tobacman J.K., Wenzel R.P.*: Clinical Epidemiology, further consideration. J. clin. Epidemiol. 1990, 48, 633;
8. *Yach D., Mathews C., Buch E.*: Urbanisation and health: methodological difficulties in undertaking epidemiological research in developing countries. Soc. Sci. Med. 1990, 31, 507;
9. xxx The Edinburgh Declaration. Lancet 1988, II, 464;
10. xxx World Health Statistics Annuary 1989, VI-IX.



CONCEPȚIA NOASTRĂ ASUPRA ROLULUI OCLUZIEI TRAUMATOGENE ÎN GENERAREA CRACMENTELOR RECIPROCE ALE ARTICULAȚIEI TEMPORO-MANDIBULARE ÎN CADRUL DISFUNȚIEI MENISCO-CONDILIENE

L. Ieremia, I. Maftai, S. Popșor

Disciplina de protetică dentară
Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mureș

Sunetele existente la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare (A.T.M.) reprezintă cele mai obișnuite semne de disfuncție menisco-condiliană, deținând o frecvență ce variază între 25-80% (Solberg și colab., 1979; Pollman, 1980; Martinez și colab., 1981; Sivalet și colab., 1983). Ele pot fi de două categorii: cracmente și crepitații, fiind însoțite sau nu de durere provocată prin mișcările mandibulei în cele trei direcții spațiale (sagital, frontal și transversal).

Referitor la prima categorie de așa-zise gnatosonii, cracmentele, acestea pot fi de două feluri: reciproce și nereciproce. Marea majoritate a autorilor, printre care amintim pe Frolich (1956), Eichner (1967), Breustedt și colab. (1981), susțin că zgomotele articulare de timpul cracmentelor reciproce ce apar la coborîrea și ridicarea mandibulei se datorează unui asincronism menisco-condilian. Ele sînt corelate de cele mai multe ori de către o dislocare anterioară a meniscului articular față de capul condilului mandibular, deținînd sau nu posibilitatea reducerii lui (Jeremia și colab., 1987). O astfel de disfuncție intracapsulară a A.T.M. a fost denumită de către Farrar și colab. (1979), respectiv Dolwick și colab. (1984) „deranjament intern” avînd un tablou clinic specific celor două entități clinice.

Sub raportul etiologiei luxației meniscale anterioare și a zgomotelor articulare reprezentate prin cracmente reciproce, sînt incriminate două mari categorii de factori de risc: ocluzia traumatogenă și traumatismele A.T.M.

Printre multiplele cauze ale unor anomalii de ocluzie, caracterizate prin impacte dento-dentare de tipul contactelor premature și a interferențelor ocluzale, ce pot provoca dislocarea anterioară a meniscului articular cu consecințe disfuncționale, se situează și edentația terminală. Datorită absenței

suportului de susținere a stabilității ocluzale prin pierderea grupului premolaro-molar, uni-sau bilateral, într-o perioadă mai lungă de timp apare sindromul disfuncțional al A.T.M. cu triada caracteristică: durere, cracmente reciproce și reducerea capacității maxime de deschidere a cavității bucale

Conform experienței noastre, la început, mai ales la tineri, acuzele ocluziei traumatogene (O.T.) lipsesc sau sînt diminuate, conflictele dento-dentare fiind „mascate” de către o intercuspidare ce poate deveni maximă după ce s-a scurs o perioadă lungă de adaptare. O astfel de ocluzie de obișnuință, conveniență, sau habituală, noi am denumit-o de intercuspidarea maximă impusă compensată (*Ieremia și colab.*, 1984, 1989). Ea se caracterizează prin existența de stopuri ocluzale cantitative, dar nu și calitative, care atît timp cît posibilitățile individuale de apărare ale terenului sînt eficiente pot anihila multă vreme consecințele potențialului nociv al impactelor odontale. Un atare subiect uman rezistent constituțional, pe fondul stării de sănătate deplină a organismului, dominat și de un echilibru psihocortical evident, deține capacitatea de a se opune prin mecanismele proprii de compensare ale parodontiului față de acțiunea distructivă a constrîngerilor ocluzale, păstrînd în continuare homeostezia aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.).

Dacă la același individ intervine un eveniment epigenetic de terapie iatrogenă ce acționează violent asupra unităților odonto-parodontale producînd o mutație evidentă în relațiile între arcadele dentare purtătoare de impacte ocluzo-articulare, într-un timp scurt vor fi epuizate mijloacele adaptative și de apărare ale Ap.D.M. Ca și repercusiuni, apare fie perturbarea, fie alterarea unor țesuturi moi sau dure nu numai la nivelul parodontiului, complexului neuromuscular, ci și în A.T.M.

În situația perturbării asistăm la prezența unor leziuni tisulare cu caracter reversibil, însoțite adeseori de disfuncția A.T.M. caracterizată prin dislocarea anterioară a meniscului, cu posibilitatea reducerii față de capul condilului mandibular, la care cracmentele reciproce pot să fie interpretate drept un preludiu sau antreul osteoartritei A.T.M. (*Ieremia și colab.* 1988, 1989).

În contextul menționat, dacă nu se iau măsuri terapeutice, intercuspidarea maximă (I.M.) își pierde caracterul „salutar”, survenind decompensarea ocluziei, cu faza caracteristică de alterare a funcționalității menisco-condiliene, neexistînd posibilități de remanierare deoarece leziunile tisulare sînt ireversibile în intimitatea structurilor dure și moi ale A.T.M. Asemenea deranjament intern caracterizat prin limitarea permanentă nereductibilă a deschiderii cavității bucale, la care cracmentele reciproce dispar în totalitate apărînd crepitații, este caracteristică dislocării anterioare a meniscului A.T.M. fără șansa reducerii față de capul condilului mandibular.

În condițiile edentațiilor parțiale terminale, caracterizate și prin pierderea dimensiunii verticale de ocluzie, o astfel de sursă etiologică a cracmentelor reciproce poate să cauzeze modificări ale suprafețelor dure proprii A.T.M. Astfel, după *Blackwood* (1966), *Hansson* și colab. (1977 a,b, 1986), asemenea metamorfoză este produsă printr-o proliferare celulară cu formare de cartilagi din mezenchimul nediferențiat. În consecință, apar schimbări ale

formei capului condilului mandibular și a tuberculului articular temporal specifice unui proces biologic de autoapărare prin remodelare progresivă. *Monçini* (1977) susține că acest fenomen nu este altceva decât un răspuns adaptativ al A.T.M. față de stresurile ocluzale reprezentate prin impactele dento-dentare traumatogene. Conform experienței noastre, această etapă ar corespunde perioadei de perturbare menisco-condiliană, la care cracmentele reciproce putem să le considerăm ca niște „semnale de alarmă” ale unei disfuncții îndelungate. Într-o etapă mai avansată corespunzătoare apariției alterărilor tisulare severe cu caracter ireversibil, în aceleași condiții de edentație parțială terminală, datorită distalizării condililor mandibulari se va produce obstrucția lichidului sinovial cu consecințe asupra irigației meniscului articular, generind fenomene de remodelare excesiv regresivă de tip artrozic, caracterizată prin liza osoasă (*Oberg* și colab., 1971, *Yavelow* și colab. 1971, *Annika Izbzrg-Holm*, 1980). Conform opiniei noastre, acest fenomen de autodistrucție care poate fi considerat drept o expresie a depășirii capacităților de autoprotejare ale A.T.M., corespunde entității morbide de dislocare anterioară a meniscului articular, fără șanse de reducere. Prin intermediul celor mai moderne mijloace de investigație de tipul rezonanței magnetice nucleare, s-a dovedit că marea majoritate a blocajelor permanente ale deschiderii cavității bucale se datorează ruperii atașamentului posterior al meniscului, ce nu mai poate fi repositionat prin mijloace conservative, printre care cele protetice (*Jeremia* și colab., 1987). În asemenea situații, chirurgiei bucomaxilofaciale îi revine sarcina de a rezolva remedierea printr-o tehnică de meniscopexie, urmată de o consolidare protetică adecvată. Asupra acestei probleme ne vom referi într-o lucrare viitoare.

Bibliografie

1. *Blackwood H.J.J.*: Cellular remodeling in articular tissue. J. Dent. Res. (Suppl), 1966, 3, 480-484;
2. *Breustedt A.* et al.: Protetische Stomatologie. Ed. Johan Ambrosius Barth, Leipzig, 1981;
3. *Dolwick M.F., Katzberg R.W., Helm C.A.*: Internal derangements of the temporomandibular joint: fact or fiction? J. Prosthet. Dent. 1984, 49, 415-418;
4. *Eichner K.*: Röntgenkinematographische Studien der Bewegungen des Kondyles Zahnloser Patienten. Dtsch. Zahnärztl. Z. 1967, 2, 251-259;
5. *Farrar W.B., Mc. Carty W. L. jr.*: Inferior joint space arthrography and characteristics of condylar path in internal derangements of T.M.J., J. Prosthet. Dent. 1979, 41, 548-555;
6. *Frölich F.*: Symptome in Zusammenhang mit funktionellen Störungen des Kiefergelenks S.S.O. 1956, 47, 980-987;
7. *Hansson T.* et al: Thickness of soft tissue layers and the articular disk in the temporomandibular joint. Acta Odontol. Scand. 1977, 35, 77-83;

8.Hansson T., Öberg T.: Arthrosis and deviation in form in the temporomandibular joint: a macroscopic study on a human autopsy material. Acta Odontol. Scand. 1977, 35, 567-574;

9.Hansson T.L.: Current concepts about the temporomandibular joint. J. Prosthet. Dent. 1986, 55, 370-371;

10.Jeremia L., Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.: Considerațiuni clinico-aplicative privind caracteristica și varietatea poziției de intercuspidare maximă (P.I.M.). Rev. med. 1984, 30, 8-12;

11.Jeremia L., Dociu I.: Funcția și disfuncția ocluzală. Ed. Medicală, București, 1987, 217-222;

12.Jeremia L. et al.: Aspecte privind evoluția mijloacelor de investigație radiologică a articulațiilor temporomandibulare (A.T.M.). Stomatologia, 1987, 34, 121-126;

13.Jeremia L., Dodu Sanda: Activități referitoare la frecvența, etiopatogenia și diagnosticul osteoartrorzei articulației temporomandibulare (O.A.A.T.M.). Stomatologia, 1988, 34, 195-204;

14.Ieremia et al.: Contribuții la evaluarea frecvenței cu aprecierea prevalenței simptomelor sindromului disfuncțional dureros cranio-mandibular (S.D.D.C.M.) asociat sau nu cefaleei migrenoase recurente și bruxismului la 99 investigați anamnestici pe baza unui index propriu curativo-profilactic. În: Culegere de probleme de stomatologie infantilă, lucrări prezentate la cel de al XIV-lea Curs de stomatologie infantilă la Tîrgoviște din 30 iunie - 2 iulie, 1988, Ed. U.S.S.M., București, 1989, 77-82;

15.Isberg-Holm Annika: Temporomandibular joint clicking. Departament of Oral Radiology, Karolinska Institute, School of Dentistry, Stockholm, 1980, 5-29;

16.Martinez C., Barghi N.: Prevalence of various types of T.M.J. clicking. (Abstract). J.Dent. Res. 1981, 60, 529;

17.Mongini F.: Anatomic and Clinical evaluation of the relationship between the temporomandibular joint and occlusion. J.Prosthet. Dent. 1977, 38, 539-551;

18.Öberg T., Carlsson G., Fayers C.: The temporomandibular joint: a morphologic study on a human autopsy material. Acta Odontol. Scand. 1971, 29, 349-384;

19.Pollman N. L.: Prevalence of various types of T.M.J. clicking. J. Maxillofac. Surg. 1980, 8, 155-157;

20.Solberg W.K., Woo M.V., Houston J.B.: Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. J. Am. Dent. Assoc. 1979, 98, 25-34;

21.Stivalet N. et al.: Prevalence of types of T.M.J. clickings, (Abstract). J. Dent. Res. 1983, 62, 171;

22.Yavelow I., Arnold G.S.: Temporomandibular joint clickings. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1971, 32, 708-715.

OUR CONCEPT CONCERNING THE ROLE OF TRAUMATOGENIC OCCLUSION IN
GENERATING RECIPROCAL CRACKING SOUNDS OF THE TEMPORO-MANDIBULAR JOINT
IN MENISCO-CONDYLAR DYSFUNCTION

L. Ieremia, I. Maftci, S. Popsor

Having made use of some sources in current literature concerning the role of traumatogenic occlusion in bringing about menisco-condylar dysfunction of TMJ, the authors with vast experience express their opinion of the genesis of reciprocal cracking sounds in the conditions of the existing partial terminal edentations. In this connection they have underlined the two existing stages of a maximum intercuspitation that were forced and compensated, and are corresponding to the anterior displacement of the meniscus with a chance of reduction against the condylar head and of decompensated maximum intercuspitation, which sometimes occur by breaking the posterior meniscal attachment, —in such a manner blocking condylar kinetics, and so special therapeutical problems may be raised.

OPINII REFERITOARE LA ETIOPATOGENIA
BRUXISMULUI

Sorina Horga

Disciplina de proteică dentară

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Conceptul englez "bruxism" derivă din cuvântul francez "bruxomanie", propus de *Marie și Pietkiewicz* în 1907. *Frohmman* a fost probabil primul care a utilizat în 1931 denumirea de "bruxism". Deși *Karolyi* nu a folosit încă în 1901 un astfel de termen, el a descris corect manifestările cu predominanță dento-parodontale ale așa zisei "nevralgii traumatice", provocată prin contracția mușchilor maseteri (*Ramfjord, Ash, 1975; Ieremia, Dociu, 1987*).

Mult mai târziu, în 1928, *Tischler* consideră fenomenul de "încleștare și scrișnire a dinților" ca o "manie ocluzală nevrotică" (autor citat de *Rozencweig* în 1979), pentru ca în 1938 *Miller* să restrângă utilizarea denumirii de "bruxism" la scrișnirea nocturnă interarcade și propune pe cea de "bruxomanie" pentru același obicei manifestat în cursul zilei.

Termenul de parafuncție cu efect de autodistrucție asupra componentelor aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.) a fost propus de abia în 1971 de către *Drum*, care consideră că o asemenea "manifestare aberantă" se exercită inconștient, în mod automatizat, fie diurn, fie nocturn.

După *Ieremia* (1991) bruxismul reprezintă o parafuncție, caracterizată prin folosirea anormală a funcției obișnuite de masticatie fără a deține un substrat alimentar.

La o primă vedere, prin consultarea literaturii de specialitate, de la început se remarcă opinii variate și uneori contradictorii, asupra etiologiei bruxismului.

Conform unor cercetări clinice, efectuate de către mai mulți autori (Ramfjord, 1961; Greene și colab., 1969; Solberg și colab., 1975; Ramfjord și Ash, 1975; Lefer, 1978; Zarb și Carlsson, 1979; Jeremia și colab., 1987) se poate afirma că deseori pe fondul existenței unui sindrom disfuncțional dureros cranio-mandibular (SDDCM) se remarcă asocierea fie a unui bruxism diurn (centric), fie a celui nocturn (excentric). Aceasta se datorează unei cumulări, intrinseci și intercondiționări a trei mari categorii de factori de risc: ocluzali, neuropsihici și combinați.

În cadrul ocluziei traumatogene (OT) ce deține o evidentă potențialitate de generare atât a disfuncției complexului neuromuscular, cât și asupra articulației temporo-mandibulare (ATM), bruxismul are o poziție predominantă. Parafuncția este cauzată de multiplele influxuri nociceptive provenite de la nivelul impactelor ocluzale (generate de către malpoziții dentare postextracționale în edentația parțială) și a unor arii reflexe proprioceptive din ATM-urile solicate, ce vor influența în mare măsură însăși particularitatea psihosomatică a handicapatului bruxoman (Jeremia și colab., 1988).

Dintre cele mai nocive conflicte dento-dentare de tipul interferențelor ocluzale, se situează cele de partea inactivă a condilului orbitant în mișcarea de lateralitate. Pericolul constă în faptul că acestea distrug armonia lateropulsiei mandibulei sub acțiunea unei contracții ipsilaterale a mușchiului pterigoidian extern în stare de hipertonie izometrică. După Ramfjord (1982) direcția rezultantă a forțelor traumatizante are tendința de a provoca torsiuni sau rotații ale dinților suprasoliciți. Asemenea obstacole ocluzo-articulare asociate cu stresurile psihice, de obicei, declanșează bruxismul excentric (Jeremia și colab., 1987).

În condițiile unei OT, informațiile provenite de la mecano-receptorii parodontali ajung la cortex prin intermediul căilor aferente. La acest nivel, după o prealabilă analiză asupra periculozității influxurilor nociceptive, sistemul nervos central poate să ia două categorii de atitudini: ocolirea impactelor dento-dentare sau autoabrazierea lor. În primul caz se va instala o ocluzie habituală caracterizată printr-un angrenaj interdentar aparent normal, deoarece ea maschează anumite conflicte dento-dentare existente. La început tabloul clinic subiectiv lipsește, iar cel obiectiv este dificil de evaluat. O astfel de intercuspidare maximă impusă compensată (Jeremia și colab., 1984, 1987, 1989) se caracterizează prin existența de stopuri ocluzale cantitative, dar nu și calitative. Atâta timp cât posibilitățile individuale de păstrare a homeostazei sistemului orofacial sint eficiente, ele pot anihila multă vreme potențialul nociv al impactelor odontale. În momentul în care intervine o "mutație" violentă în cadrul relațiilor interarcade, cum este o lucrare protetică fixă cu relief ocluzal iatrogen, aceasta va fi capabilă să epuizeze mecanismele proprii de autoapărare față de solicitările biomecanice supraliminare, apărând fie perturbarea, fie chiar alterarea unor țesuturi moi sau dure, nu numai la nivelul parodonțului, complexului neuromuscular, ci și în ATM. În contextul menționat se

declanșează un bruxism cu predominanță nocturnă în tendința de a anihila prin autoabraziere factorul iatrogen menționat anterior. Asemenea parafuncție se va produce în mod reflex, datorită impulsurilor transmise de către scoarța cerebrală, pe căi eferente, mușchilor ridicători ai mandibulei (maseteri, temporali, pterigoidieni interni) și cei de lateropulsie (ptergoidian extern, cu contracție ipsilaterală).

Cea de a doua categorie de factori etiologici responsabili de apariția bruxismului o reprezintă cei neuropsihici. Aceștia în ultimii ani au generat numeroase studii complexe, nu numai în specialitatea de stomatologie, ci și în alte domenii medicale.

Printre primii care au sesizat corelația existentă între așa zisa "manie ocluzală" și asupra solicitărilor nervoase a fost psihiatrul *Moulton* (1955). El a scos în evidență faptul că mulți bruxomani au o sensibilitate emoțională deosebită față de cei care nu au asemenea parafuncție, iar scrișnirea inter arcade ar reprezenta "o posibilitate de descărcare" a auzimitor tensiuni nervoase insuportabile care s-au cumulat.

Pornindu-se de la această afirmație autori ca *Rugh* și colab. (1988) au observat că pacienții cu bruxism diferă de alții care nu sînt bruxomani, prin personalitatea și nivelul emoțional individual. Cercetările efectuate de către același colectiv american au arătat faptul că subiecți depistați ca "purători" ai acestui fenomen de autodistrucție a sistemului orofacial (SOF) rareori au afecțiuni majore de natură psihiatrică. În schimb, același grup de indivizi posedă un specific al personalității lor în sensul că față de variatele stresuri reacționează diferit, printr-o hiperreactivitate, anxietate și chiar ostilitate.

După *Glickman* (1974) tensiunea emoțională poate altera pragul de toleranță la disconfortul provocat de diarmonia ocluzală.

Numeroși autori printre care amintim pe *Lefer*, *Pilling*, *Lupton* și *Yemm* (autori citați de *Jeremia* și *Docu*, 1987) au arătat că anumite caracteristici ale personalității umane pot avea un rol etiologic important în producerea bruxismului, un loc preponderent deținându-l stereotipul psihonevrotic.

În acest cadru există tendința unor medici și psihologi de a evalua stereotipurile de personalitate și a caracteristicilor psihoemoționale la handicapații ce dețin bruxism pe fondul unui sindrom disfuncțional dureros menisco-condilian al ATM folosind variate tipuri de chestionare-inventar și indexe (*Jeremia*, *Grecu*, 1991).

După *Ramford* și *Ash* (1975) există și situații cînd unui indivizi au o tendință pasageră de a strînge arcadele dentare printr-o contracție puternică a mușchilor ridicători ai mandibulei la care se asociază efortul de a domina o stare hiperemoțională. Totuși asemenea atitudine nu poate fi considerată ca o manifestare de bruxism, fiind o formă de reținere a tensiunii nervoase. La fel, o stare de surescitare sau o tensiune fizică foarte puternică corelată de acțiunea unor ridicări de obiecte grele sînt adeseori acompaniate de o constricție dentară, stări care nu pot fi considerate drept bruxism.

După *Gross* și *Mathews* (autori citați de *Jeremia* și colab., 1987) stresurile puternice pot provoca un focar de excitație crescută la nivelul

anumitor centri corticali, coordonatori ai activității reflexe proprii tonicității mușchilor masticatori.

Rao și Glaros (autori citați de Rugh, 1988) consideră că starea de tensiune musculară se poate amplifica, mai ales în cadrul bruxismului diurn, de către stările emoționale excesive, însoțite de anxietate.

După Jeremia (1991), în cadrul bruxismului, fie diurn sau nocturn, sub raport psihosomatic, poate să existe o combinație între anxietate, stres și apariția unor afecțiuni generale cum sînt boala ulcerosă și cea hipertonică. Asemenea entități morbide sînt în fond reacții fiziopatologice survenite ca urmare a multiplexelor suprasolicitări nervoase repetitive și de lungă durată.

Studii relativ recente efectuate de către Rugh și colab. (1988) au dovedit că unele evenimente stresante, existente la anumiți indivizi, ca de exemplu: decesul în familie, divorțul etc. pot provoca bruxism sau agrava existența acestei parafuncții. De asemenea bruxismul nocturn (ca și parasomnic) caracterizat prin automatisme masticatorii hipnice, ar putea fi considerat ca și o manifestare psihonevrotică condiționată de variate stresuri cumulate în timpul activității diurne (familiale, școlare, sociale) la care de multe ori asemenea handicapați dețin o OT (Jeremia, 1991). Cu alte cuvinte asistăm la o formă combinată a celor două categorii de factori etiologici: ocluzali și psihosomatici.

Formele nocturne ale acestei parafuncții pot să apară în orice stadiu al somnului, fiind mai frecvente în cadrul ciclurilor de R.E.M. (Rapid Eyes Mouvements).

O categorie etiologică aparte responsabilă de apariția bruxismului este cea de natură neurologică. Pe primul plan se situează traumatismele craniocerebrale survenite în timpul copilăriei urmate de meningoencefalite virale, inclusiv imaturități cerebrale de tipul oligofreniei. Uneori chiar anumite tumori cerebrale, stări epileptice cu antecedente traumatice vechi și schizofrenia pot fi surse de generare a acestor automatisme masticatorii hipnice.

Asemenea surse etiopatogenice au polarizat preocuparea altor specialități medicale, interesul pentru aceasta rămînînd în apanajul cercetărilor medicinei generale.

Bibliografie selectivă

1. Barelle J.J.: *Dynamique des occlusions*. Ed. J.Prelat, Paris, 1974;
2. Burhui V.: *Gnatologie clinică*. Ed. Junimea, Iași, 1979;
3. Jeremia L., Balaș Mioara: *Bruxismul, parafuncție de autodistrucție a aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.), entitate clinică distinctă*. *Stomatologia*, 1985, 32, 185-194;
4. Jeremia L., Dociu I.: *Funcția și disfuncția ocluzală*. Ed. Medicală, București, 1987;
5. Mongini F.: *The Stomatognathic System: Function, Dysfunction and Rehabilitation*. Quintessence, Chicago, 1983;
6. Perry H.T. et al.: *Occlusion in a stress situation*. *J. Am. Dent. Assoc.* 1960, 60, 626;

7. *Posselt U.*: Physiologie de l'occlusion et rehabilitation. Ed. J. Prelat, Paris, 1969;
8. *Ramfjord S.P., Ash M.M.*: L'occlusion. Ed. J. Prelat, Paris, 1975;
9. *Rugh J.D., Orbach R.*: Occlusal Parafunction in Textbook of Occlusion. Quintessence, Chicago, 1988;
10. *Rozencweig D.*: La brycose forme severe de bruxisme. Cah. de Prot. 1979, 25, 103-112;
11. *Zarb G.A., Carrlson G.F.*: Temporomandibular Joint Function and Dysfunction, Munksgaard, Copenhagen, 1979.

IEWS ON THE ETIOPATHOGENY OF BRUXISM

Sorina Horga

A lot of authors who studied bruxism agree that occurrence and maintenance of this parafunction two types of factors are necessary: neuropsychic and occlusal ones.

The author tried to present various aetiological opinions in special literature, according to their chronological order.



CERCETĂRI ÎN VEDEREA OBTÎNERII UNOR PRODUSE FARMACEUTICE DIN SPECII DE SPHAGNUM PENTRU TRATAMENTUL ARSURILOR

Nota I-a

L. Fûzi*, A. Maniu**, Emilia Oprea***, L. Fûlöp*, F. Jenei**

*Disciplina de botanică-farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

** Spitalul Orășeneșc Ocna-Mureș

*** SC Farmacia "Ephedra" Tîrgu-Mureș

Încrângătura Bryophyta însumează circa 20000 de reprezentări care ocupă o poziție intermediară între talofite și cormofite.

În ultimii ani se semnalează progrese rapide în cercetarea și investigarea farmaco-botanică și fitochimică a briofitelor în vederea cunoașterii componenților organici și activitatea biologică a acestora. Rezultatele obținute în acest domeniu până în prezent se referă doar la 5% din totalul taxonilor încadrați în această încrângătură.

Dintre cei mai importanți componenți identificați la taxonii încrângăturii menționăm: *terpeni*, monoterpeni, diterpeni, tetraterpeni, sesquiterpeni; *fenoli*: derivați ai acidului cinamic, derivați ai bibenzilului și bis(bibenzilului), eteri fenolici, flavonoide, izoflavonoide, biflavonoide, sfagnorubini (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Privind activitatea biologică a compușilor enumerați semnalăm acțiunea citostatică, antiinflamatoare, antifungică și antibacteriană (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*).

Sphagnalele, la care se referă cercetările noastre, cuprind circa 350 de specii monoice sau dioice răspândite pe tot globul, din care 52 de taxoni sînt europene, iar în flora României se cunosc pînă în prezent circa 13 specii.

Produsul vegetal (*Sphagnum*) a fost recoltat în județul Alba din mlaștina "Tăul fără fund" situată la circa 2 km de comuna Băgău, între o serie de culmi muntoase, formată prin alunecări de teren ale unor depozite argiloase.

Speciile genului *Sphagnum* în medicina populară locală sînt utilizate pentru proprietățile absorbante, antiinflamatoare, cicatrizante și epitelizante.

Pornind de la aceste considerente, am cercetat posibilitatea obținerii unui produs sub formă de gel destinat pentru tratamentul arsurilor de gradul I, II și III, și de altă natură (7, 8, 9).

La 600 g *Sphagnum magellanicum* uscat și mărunțit se adaugă 12-15 mii ml apă distilată (până cînd apa se găsește în exces). Se ține în fierbere timp de 120 minute, completînd pe parcurs apa evaporată. Se lasă în repaus 24 de ore, apoi a doua zi se încălzește din nou timp de 120 minute. După răcire extractul se filtrează și apoi materialul vegetal se presează prin tifon; se recomandă sac de filtrare confecționat din pînză de bumbac. Filtratul se evaporă apoi pînă la 600 ml în evaporator rotativ sau în lipsa acestuia pe baia de apă. Cantități mai mici de extract fluid (50-100 g *Sphagnum*) se pot obține și cu aparatul Soxhlet.

Proprietăți: Lichid de culoare brun-închis cu miros slab caracteristic asemănător tinoavelor, gust slab sărat. Condiții de puritate - fier cel mult 0,1%, metale grele cel mult 0,01%.

Reacții de identificare: 10 ml extract fluid se amestecă cu 10 ml metanol cu formarea de precipitat (poliuronide), apoi se filtrează, iar filtratul tratat cu cîteva picături de clorură ferică își schimbă culoarea prin intensificarea lentă (derivați fenolici).

În compoziția hidrolizatului de *Sphagnum* se constată prezența acidului galacturonic, arabinoză, xiloză, ramnoză, galactoză, glucoză.

Se presupune că acidul uronic și glucidele identificați prin cromatografie de strat subțire fac parte din structura poliuronidelor din *Sphagnum* (*Sphagnosol*) de care depind și unele proprietăți terapeutice.

Extractul fluid descris mai sus se supune liofilizării, iar din liofilizatul obținut se prepară un gel semifluid care a fost furnizat Spitalului Orășenesc din Ocna-Mureș în vederea testării acestuia în tratamentul arsurilor termice și de altă natură.

Rezultatul testărilor spitalicești sînt redată în tabelul nr. 1 în care scopul produsului a fost utilizat la 60 de pacienți internați.

Cu ocazia testării gelului în tratamentul arsurilor de gradul I, II și III s-au observat următoarele:

- În funcție de precocitatea tratamentului durerea și secreția dispăre la 15-20 minute de la începerea aplicării produsului, cînd se formează o peliculă protectoare.
- În nici un caz nu s-a constatat suprainfecție microbiană.
- Aplicarea precoce a gelului scade mult timpul de vindecare și în majoritatea cazurilor nu se observă cicatrice.
- Durata tratamentului este mai redusă cu circa 50% în comparație cu cele clasice.

Concluzii

1. Studiile efectuate cu speciile genului *Sphagnum* au iustificat folosirea acestei plante în medicina tradițională locală.

Tabelul nr. 1
Testarea produsului Sphagno-gel în tratamentul arsurilor

Nr.crt.	Numele și prenumele	Vîrsta (ani)	Diagnostic	Modul de administrare	Durata tratamentului (în zile)	Rezultat	Observații
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1.	P.M.	53	Arsură gr. I/II, suprainfectată	Oncijuni 3/zi	6	vindecat	Tratament anterior: Jecolan, Oxidort - fără rezultat
2.	L.E.	31	Arsură gr. I membr. inf. stg.	Aplicații locale zilnice	8	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor, Jecozinc - fără rezultat
3.	S.A.	40	Arsură gr. II	Aplicații locale zilnice	21	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor, Jecozinc - fără rezultat
4.	S.D.	18	Arsură chimică - glezna stîngă	Aplicații locale zilnice	7	rezultat bun	
5.	R.M.	56	Arsură gr. I - braț drept	Aplicații locale zilnice	15	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
6.	G.O.	56	Arsură gr. II - mîna dreaptă	Aplicații locale	8	vindecat	
7.	O.T.	27	Arsură gr. III	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
8.	M.A.	19	Arsură gr. II ambele gambe	Aplicații locale	6	bolnav	Pierdut din evidență
9.	B.A.M.	13	Arsură gr. I/II - mîna dreaptă	Aplicații locale 1-2/zi	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
10.	C.D.	39	Arsură gr. I/II - mîna dreaptă	Aplicații locale 3/zi	4	vindecat	
11.	I.O.	37	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicat la 30' de la arsură	1	vindecat	
12.	C.O.		Arsură gr. I/II - buza inf.	Aplicat la 30' de la arsură	1	vindecat	
13.	V.M.	14	Arsură gr. I/II - glezna stg. inf.	Aplicații locale 2/zi	5	vindecat	
14.	M.V.	24	Arsură infectată	Aplicații locale 2/zi	5	vindecat	

15.	M.C.	8	Arsură gr. II - fesa și faja posterioară a coapsei drepte	Toaletă cu aplicare ulterioară Sphagnogel	8	vindecat	
16.	M.A.	58	Arsură gr. I/II - policele drept	Aplicații zilnice cu Întrerupere de 3 zile	11	vindecat	
17.	B.T.	2	Arsură gr. II mîna antebraț și braț	Aplicații locale 3/zi	8	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
18.	G.D.	58	Arsură gr. II - picior stg.	Aplicații locale 3-4/zi	12	vindecat	
19.	T.V.	52	Arsură gr. II - antebraț stg. circular	Aplicații locale zilnice	14	vindecat	
20.	S.I.	8	Arsură gr. II - antebraț stg.	Pansamente locale cu aplicare de gel	10	vindecat	Tratament anterior: pansamente cu soluție antiseptică, a dus la supurația plăgii
21.	F.B.	6	Arsură gr. II - fese și perineu	Aplicații locale la interval de 2 zile	7	vindecat	
22.	B.R.	40	Arsură gr. I/II - picior drept	Badionări la 2 zile	9	vindecat	
23.	C.C.	4	Arsură gr. II - braț, antebraț	Badionări la 3 zile	10	vindecat	
24.	D.R.	65	Arsură gr. II - gamba stg.	Aplicații locale 2-3/zi	10	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
25.	B.A.M.	30	Arsură gr. I/III - mîna	Aplicații locale 3/zi	7	vindecat	
26.	B.R.	40	Arsură gr. II - gamba piciorului drept	2-3 onguini/zi		evoluție favorabilă	Caz pierdut din evidență. Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
27.	M.A.V.	33	Arsură gr. I/II - index stg.	Aplicații zilnice	2	vindecat	Tratament anterior: cu ulei comestibil, fără rezultat
28.	C.N.	18	Arsură gr. II	Aplicații zilnice	10	ameliorare evidentă	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
29.	S.M.	34	Arsură gr. II	Aplicații locale zilnice	8	evoluție spre vindecare	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
30.	I.M.	19	Arsură chimică ambele picioare	Aplicații locale	2	evoluție spre vindecare	
31.	P.G.	54	Arsură chimică - mîna dreaptă	Aplicații pansament sub	2	evoluție spre vindecare	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare

32.	F.F.	38	Arsură chimică	Aplicații zilnice	2	tratament întrerupt, bolnavul pierdut din evidență	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
33.	B.S.	40	Arsură gr. III - mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	7	evoluție spre vindecare	
34.	R.M.	55	Arsură gr. II - abdomen	Aplicații locale	10	vindecat	
35.	T.A.	32	Arsură gr. I - pielea păroasă a capului	Aplicații locale	2	vindecat	
36.	C.V.	60	Arsură gr. II - fața, brațe, antebrațe	Aplicații locale zilnice	12	vindecat	
37.	B.M.	30	Arsură chimică - picior drept	Aplicații locale 3/zi	7	vindecat	
38.	S.I.	32	Arsură gr. I	Aplicații locale zilnice	2	vindecat	Tratament anterior: Jecolan - fără rezultat
39.	M.I.	8	Arsură gr. I	Aplicații locale	1	vindecat	
40.	I.E.	32	Arsură gr. I - braț drept	Aplicații locale	10	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
41.	T.L.	61	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	7	vindecat	
42.	M.M.	28	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	2	vindecat	
43.	V.D.	20	Arsură gr. II - antebraț	Aplicații locale 3/zi	4	vindecat	
44.	S.V.	60	Arsură gr. II - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușoară ameliorare
45.	B.G.	28	Arsură gr. I - policele drept	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	
46.	B.R.	18	Arsură gr. II - picior stg.	Aplicații locale	5	vindecat	
47.	M.M.	66	Arsură chimică	Aplicații locale	3	bolnav pierdut din evidență	
48.	O.S.	16	Arsură gr. III - antebraț	Aplicații locale zilnice	7	evoluție spre vindecare	
49.	M.S.	42	Arsură gr. I/II - abdomen	Aplicații locale zilnice	6	vindecat	
50.	M.E.	48	Arsură gr. II - gît	Aplicații locale	7	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - ușor ameliorat

51.	S.A.	50	Arsură gr. I - mîna dreaptă	Aplicații la 30' de la arsură	1	vindecat	
52.	G.R.	24	Arsură gr. I/II - picior stg.	Aplicații locale	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
53.	W.R.	45	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	4	vindecat	
54.	Z.S.	35	Arsură gr. II - deget mijlociu	Aplicații locale	5		Tratament cu întrerupere, ameliorare evidentă
55.	B.L.	29	Arsură gr. I - față	Aplicații locale 2/zi	3	vindecat	
56.	L.J.	33	Arsură chimică - braț drept	Aplicații locale	5	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat
57.	K.M.	40	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	5	vindecat	
58.	N.O.	55	Arsură gr. I/II - picior drept	Aplicații locale zilnice	4	vindecat	
59.	M.P.	45	Arsură gr. I - mîna stg.	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	
60.	A.C.	25	Arsură gr. I - deget mîna dreaptă	Aplicații locale zilnice	3	vindecat	Tratament anterior: Spray Bioxiteracor - fără rezultat

2. Aplicând o metodă de analiză chimică calitativă a produsului vegetal s-au pus în evidență următorii compuși:

- fitosteroli
- compuși fenolici
- poliholozide

3. Analiza cromatografică a hidrolizatului de *Sphagnum* a indicat prezența: xilozei, arabinozei și a acidului galacturonic. Prin prezența acestor compuși s-ar putea explica activitatea imuno-farmacologică a produselor, iar acțiunea antiinflamatoare-analgică este explicată și prin prezența beta-sitosterolului.

4. Pentru valorificarea unor specii de *Sphagnum* folosite în medicina tradițională în scopuri terapeutice, în această lucrare se descrie obținerea unui produs farmaceutic sub formă de gel destinat tratamentului arsurilor termice și de altă natură. Testarea gelului pune în evidență lipsa suprainfecției microbiene, o vindecare redusă cu 50%, în comparație cu tratamentele clasice, iar după aplicarea acestui produs durerea și secreția dispar la 15-20 minute, cind se formează o peliculă protectoare.

Bibliografie

1. Hegnauer R.: Bryophyta. In: R. Hegnauer (Ed.): Chemotaxonomie der Pflanzen, Vol. VII, Birkhäuser, Basel, 1986, 374;

2. Fûzi I., Maniu A., Fûlöp L.: Études en vue de réaliser des produits pharmaceutiques à partir d'espèces de *Sphagnum* à utilisation dans différentes dermopathies. Comunicare prezentată la cel de al IX-lea Congres Național de Farmacie, București 28-29 septembrie 1989;

3. Zinsmeister H. D., Becker H., Eicher T.: Bryophytes a source of biologically active, naturally occurring material?: *Angeordnete Chemie* 1991, 30, 130;

4. Máthé I. et al.: Separarea și identificarea unor glucide și acizi uronici din produse obținute din specii de *Sphagnum*. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai, 1991;

5. Fûzi et al.: Cercetări în vederea obținerii unor produse farmaceutice din specii de *Sphagnum* cu aplicabilitate în medicația herpesului. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai 1991;

6. Fûzi I. et al.: Realizarea unui produs medicamentos din specii de *Sphagnum* pentru tratamentul arsurilor. Comunicare prezentată la cea de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș 17-18 mai 1991;

7. Fûzi I. et al.: Date privind aplicabilitatea unui gel obținut din specii de *Sphagnum* în diferite afecțiuni stomatologice. Comunicare prezentată la cea

de-a XVII-a sesiune anuală de Valorificare a cercetării științifice. Tîrgu-Mureș, 17-18 mai, 1991;

8. *Füzi I.* : Briofitele ca surse naturale a unor componenți organici secundari cu activitate biologică semnificativă. Comunicare prezentată la sesiunea științifică anuală a cadrelor didactice UMF Tîrgu-Mureș, 12-13 decembrie 1991;

9. *Füzi I., Oprea Emilia, Fülöp L.*: Researches with a View to Elaborate some Pharmaceutical Products from the Species of Sphagnum. Medicinal Plant Research and Utilization '92, 3. National Conference on Phytotherapy. Székesfehérvár, Hungary 30. September - 2 October 1992.

RESEARCHES WITH A VIEW TO OBTAIN CERTAIN PHARMACEUTICAL PRODUCTS FROM SPECIES OF SPHAGNUM IN TREATING BURNS. Note 1

I. Füzi, A. Maniu, Emilia Oprea, L. Fülöp, F. Jenei

In order to utilize certain species of Sphagnum used in traditional medicine for curative purposes, in this paper the authors have described a pharmaceutical product in the form of gel in treating burns. The clinical test of the gel has revealed the lack of microbial superinfection, a 50% reduced healing as compared with classical treatments. After applying this product, the pain and secretion disappear in 15-20 minutes, when a protective film is formed.



AZ ALUMÍNÍUM KÖZVETETT POLAROGRÁFIÁS MEGHATÁROZÁSA

Tótkés B., Ferencz L.***

* Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Fizikai Kémia Tanszék

** MATIRO RT. Marosvásárhely, Kémiai Analitikai és Anyagvizsgáló Laboratórium

Az alumíniumnak a technikában, élelőszervezetekben, valamint különböző gyógyszerkészítményekben betöltött szerepe szükségessé teszi olyan korszerű módszerek bevezetését, amelyekkel az említett rendszerek összetétele és a komponensek közötti kölcsönhatások eredményesen tanulmányozhatók. Biológiai aktivitását illetően, az alumíniumot az utóbbi időkig inaktívnak tartották (1, 2). Az elmúlt két évtizedben azonban több közlemény jelent meg az Alzheimer-kór biokémiai okáról, amelyek szerzői valószínűnek ítélik, hogy ez a betegség az agysejtekben felhalmozódott alumínium következménye. Hasonlóképpen megemlítjük, hogy bár az alumínium megszokott körülmények között nem fitotoxikus, de gátolja a kalcium, a magnézium és néhány más fontos

tápelem felvételét, ezért nagyobb koncentrációban a gyökerek fejlődésében, s általában a növények élettani folyamataiban zavarokat okoz (3).

Az alumínium meghatározására jelenleg használatos analitikai módszereknek számos hátránya van, amelyek alkalmazhatósági területüket és pontosságukat számottevően befolyásolják (4, 5). Ezek figyelembevételével célul tűztük ki egy olyan eljárás kidolgozását, amely magasabbfokú követelményeknek is eleget tesz. Ebben a dolgozatban egyik közvetett polarografiás módszerünket mutatjuk be. Megjegyezzük, hogy az alumínium közvetlen polarografiás meghatározása számos nehézségbe ütközik: túlságosan negatív potenciálon, az alapoldat leválási potenciálja közelében jelentkező, pH-függő lépcsője mennyiségi célokra csak korlátozott mértékben értékesíthető (6, 7).

Az alábbiakban leírt közvetett módszer azon alapszik, hogy az Al^{3+} ion az eriochromfekete T (nátrium-(1-hidroxi-2-naftilazo)-6-nitro-2-naftol-4-szulfonát) polarografiás szempontból aktív molekulájával stabil komplexet képez, és a festékmolekula lépcsőmagassága az oldatba vitt Al^{3+} ionok koncentrációjával arányosan csökken.

Módszer

Az eriochromfekete T polarografiás görbéit 25% metanolt tartalmazó nátriumacetát-ecetsav pufferoldatból (pH=4,0) Universal Polarograph OH 105 (Radelkis) típusú készülékkel vettük fel. Az oldott oxigént argon átbuborékolatásával távolítottuk el. A csepegési időt Tast Rapid Adapter OH 991 segítségével szabályoztuk, és különleges esetektől eltekintve $t_1 = 1,50$ s értéken tartottuk. Az elektródpotenciálokat, illetve a féllépcsőpotenciálokat telített kalomelelektroddhoz (TKE) viszonyítva mértük.

Eredmények és értékelésük

Az Al^{3+} koncentrációját az eriochromfekete T ($C_0 = 0,57$ mM) polarografiás lépcsőmagasságának a csökkenéséből számítottuk ki az Ilkovič-egyenletnek megfelelő korrelációs egyenletből ($i_h > 1$ mm);

$$C = -9,12 \cdot 10^{-5} i_h + 0,011 \text{ g/l; } n=5; r=-0,990$$

Az egyenlet lineáritása kitűnő.

Mivel minden mért csökkenés a reakciópartnerek jól meghatározott (ismert, illetve kiszámítható) mennyiségeinek felel meg, ezekből az adatokból meghatároztuk a vegyületi molarányt: kísérleti körülményeink között ezt a kölcsönhatást középértékben a 2 Al: 3 eriochromfekete T viszony írja le.

A tanulmányozott polarografiás görbe féllépcsőpotenciálja Al^{3+} ionok jelenlétében, illetve hiányában gyakorlatilag változatlan. Ez arra utal, hogy a depolarizátor mindkét esetben ugyanaz marad - az indikátor molekula; a képződött termék lépcsője kiesik a mérhető potenciáltartományból. A görbék logaritmikus elemzése a következő eredményekhez vezetett:

a) az erikromfekete T lépcsője:

$$E = -0,1357 \lg \frac{i}{i_h - i} - 0,3056 \text{ V}; \quad n=8; r=-0,9996$$

b) Al^{3+} jelenlétében;

$$E = -0,1330 \lg \frac{i}{i_h - i} - 0,2910 \text{ V}; \quad n=8; r=-0,992$$

Az ezekből adódó féllépcsőpotenciálok (-0,306 V, illetve - 0,291 V) gyakorlatilag megegyeznek. Hasonló következtetésre jutunk az elektronátlépés kinetikai rendűségére (α_{na}) kapott értékek összevetéséből (0,427, illetve 0,438); ezek az adatok úgy értelmezhetők, hogy a potenciálmeghatározó elektroddreakció-lépésben az elektronszere 1, függetlenül az Al^{3+} jelenlététől vagy hiányától. Az elektroddreakció irreverzibilis.

Az áram, illetve a transzportfolyamatok jellegének a meghatározásához tanulmányoztuk a határáram függését a higanyoszlop magasságától (állandó csepegési idő mellett), illetve a csepegési időtől (állandó higanyoszlopnyomás mellett). Ezeket a függéseket az alábbi korrelációs egyenletek írják le:

a) az erikromfekete T lépcsője, Al^{3+} nélkül:

$$i_h = 121,08 \quad t_1^{0,217} = 121,08 \quad t_1^{1/4,60}; \quad n=6; r=0,9995$$

$$i_h = 5,607 \quad h^{0,759} = 5,607 \quad h^{2/2,63}; \quad n=7; r=0,9990$$

b) Al^{3+} jelenlétében:

$$i_h = 69,38 \quad t_1^{0,261} = 69,38 \quad t_1^{1/3,83}; \quad n=6; r=0,9991$$

$$i_h = 32,59 \quad h^{0,232} = 32,59 \quad h^{2/8,60}; \quad n=7; r=0,893$$

Az összefüggésekből kitűnik, hogy míg az indikátor határárama önmagában megközelíti a diffúziós jelleget, Al^{3+} jelenlétében számottevő kinetikus hatás is fellép. Ez utóbbi a komplex terméknek a transzportfolyamatra is kiható disszociációs egyensúlyával értelmezhető. Ez a következtetés összhangban van a határáram hőmérsékleti együtthatójának kísérletileg meghatározott értékeivel (3,0%/fok, ill. 3,6 %/fok); az Al^{3+} jelenlétében számított együttható - bár kis mértékben - meghaladja a diffúziós áramokra jellemző értéket.

Azok a fémionok, amelyek az erikromfekete T-vel ugyancsak stabilis komplexet képeznek, zavarják a meghatározást. Ennek elkerülésére ezeket az ionokat álcázni kell. A Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} álcázása KCN-dal, a Fe^{3+} ioné trietanolaminnal valósítható meg.

Következtetések

1. A leírt polarográfias módszer lehetővé teszi az alumínium mikromennyiségeinek a módszerre jellemző pontosságú ($\pm 3\%$) közvetett meghatározását. A zavaró elemeket kémiai úton álcázzuk.
2. A polarográfias adatokból kiszámítható a reakciótsáks vegyülési mólaránya.
3. Az elektródreakció irreverzibilis, a potenciálmeghatározó szakaszban egyetlen elektron lép át, kinetikai rendűsége $\alpha_n \approx 0,43$.

Irodalom

1. Străjescu M., Teodor Felicia: Elemente de chimie bioanorganică, Ed. Dacia, Cluj, 1979;
2. Kőrös E.: Bioszervetlen kémia, Gondolat, Budapest, 1980;
3. Szamosi J.: Gyermekkori mérgezések, 3. kiadás, Medicina, Budapest, 1980;
4. Hillebrand W.T., Lundell G.E.: Applied Inorganic Analysis, 2. kiadás, John Wiley and Sons, New York, 1953;
5. Kolthoff I.M. et al.: Volumetric Analysis, 3. kötet, John Wiley and Sons, New York, 1957;
6. Brezina M., Zuman P.: Die Polarographie in der Medizin, Biochemie und Pharmazie, Akad. Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1956;
7. Proszt J., Györfi K., Cielezky V.: Polarográfia. Akad. Kiadó, Budapest, 1964.

INDIRECT POLAROGRAPHIC DETERMINATION OF ALUMINUM

B. Tótkés, L. Ferencz

The importance of aluminum in technics, living beings and in various pharmaceutical preparations imposes the use of efficient methods in studying the composition of these systems and the possible interactions between the components. In order to eliminate the inconveniences of analytical methods used at present in the quantitative determination of aluminum, mainly in microquantities, the authors suggest the introduction of an indirect polarographic method. It is based on the formation of a stable complex between Al^{3+} ions and Eriochrome Black T. In the presence of Al^{3+} , the polarographic wave of the indicator decreases, and out of the difference it is possible to calculate the concentration of metal ions. The effect of various factors /pH, concentration, capillary parameters, temperature/ upon the polarographic data and accuracy of determinations are studied for the choice of optimal conditions. The peculiarities of the interactions between Al^{3+} ions and Eriochrome Black T are discussed.

MUCO-ADHESIVE HAEMOSTATIC GEL WITH POLYURONIDES FOR ENDONASAL ADMINISTRATION

Adriana Popovici, I. Szász

Technical Pharmaceutical Laboratory,
University of Medicine and Pharmacy, Tirgu-Mures

Our investigations have considered (1) the preparation of a muco-adhesive gel on a base of polygalacturonic acids existing in pectin extracted from quince, using an original process (1) and the testing of its availability, and (2) the assessment of its haemostatic effect.

The use of pectins as haemostatic agents was reported in Romania in 1958 by Ionescu-Stoian et al. (2), who demonstrated by pharmacological experiments in rats that pectin, administered intravenously, reduced the bleeding time (BT) by 50%, in a quantity of 0.001 g/kg body weight.

Material and methods

Preparation of the muco-adhesive gel and determination of its availability.

In view of the pharmacological efficiency of the combination of pectins with different macromolecular substances, the pectin obtained as a hydrolysis product in an acidic medium using fruits of *Cydonia vulgaris* was combined with a bivalent cation (Mg^{2+}) in the form of magnesium glutamate (2.6%). The combination of the pectin hydrogel (Pectogel) (PG) with other hydrogels was carried out in the ratio 1/1. The inclusion of the cation was based on the research results (4, 5, 6) which demonstrate the cytoprotective effect, and the stopping of wounds in muco-cutaneous therapy, and the anti-herpetic, decongestive, osmotic and anti-inflammatory effect.

The dialysis method (7) was used to evaluate the dynamics of the transfer of the cation from the mixed Pectogels and uncombined hydrogels. Magnesium was determined quantitatively by the complexometric method (B), by daily sampling of specimens for six days ($37 \pm 0,1^{\circ}C$). The total quantities comparatively transferred are shown in Table 1.

Results and discussion

The results obtained show that the most efficient combination is the 1/1 mixture of 3% pectin gel and 4% methylcellulose hydrogel, prepared in the presence of preservatives (0.075 g% nipagine and 0.025 g% nipasole) with a content of 2.6 weight % of magnesium glutamate.

Table 1

Comparative transfer of magnesium (%) from single hydrogels and hydrogels combined with 3% pectin gel (PG)

Hydrogel	Mg ²⁺ (%)	Hydrogel with pectin gel 1/1	Mg ²⁺ (%)
methylcellulose 4%	61.52	methylcellulose 4% + PG	92.75
carbonylmethylcellulose 5%	21.10	carbonylmethylcellulose 5% + PG	45.83
hydroxyethylcellulose	82.94	hydroxyethylcellulose 3% + PG	85.13
sodium alginate 3%	40.65	sodium alginate + PG	37.32
bentonite 30%	33.22	bentonite 30% + PG	87.25
polyethylene glycols 400 + 4000 1/1	89.82	polyethylene glycols 400 + 4000 + PG	96.24
pectin 3% + glycerol 10% + water 87%	99.36	pectin 3% + glycerol 10% + water 87%	99.36
reference (2.6% of magnesium glutamate)	98.43		

Assessment of pharmacological effects

The haemostatic effect of the 3% Pectogel was monitored by determining the bleeding time (BT) in rats (110 g, n=20) (2.9). The rats were kept for 2 to 3 min with the tail in the controlled -temperature bath at $38 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, and haemorrhage was caused by the incision of the tail at a distance of 2 mm from the apical region. The BT was determined by recording the time from the moment of incision to the production of haemostasis. In Table 2, the result obtained on the batch of control animals, in which no Pectogel was applied, are compared with the haemostatic effect of the product, identified with a quantity of 0.03 g pectin, corresponding to 0.009 g of polygalacturonic acids, where the reduction in BT is 41.70%.

Table 2

Bleeding time (average values) in controls and specimens (s)

parameter	controls	specimen tests
bleeding time (s)	59.95 ± 2.50	34.90 ± 1.0
bleeding time: controls/specimens	1.71	
reduction of bleeding time (%)	41.70	

Conclusions

A formula is developed for the preparation of a muco-adhesive gel containing certain synthetic macromolecular substances (methylcellulose) and natural substances (pectin) and bivalent cation (magnesium).

The pectin in the hydrogel selected displays an obvious haemostatic effect, by reducing the bleeding time by 41.70%.

References

1. Popovici Adriana, Suciu Gabriela, Tokés B.: Etude de l'interaction de la pectine avec des substances auxiliaires et quelques principes actifs. 5^{ème} Congrès Int. de Technol. Pharm., Paris, 30 May/1 June 1989, Vol IV, 353-360;
2. Ionescu-Stoian P. et al.: Acțiunea hemostatică a pectinelor din *Cydonia vulgaris*, Vol. Conferința Națională de Farmacie, București, 29 iunie, 1958;
3. Popovici Adriana et al.: Studiul biodisponibilității magneziului din noi preparate solide, Farmacia 1986, 34, 23-27;
4. Spencer H. et al.: Magnesium-28 studies and magnesium balance in man, J. Am. College of Nutrition, New-York 1985, 4, 3;
5. Durlach J.: Magnesium in Clinical Practice, John Libbey, London, 1988;
6. Popovici Adriana et al.: Étude des possibilités de réalisation de nouveaux médicaments des sels de magnésium, Archives Médicale Balkaniques, Athens, 9/13 September 1988, Vol XX, 126-127;
7. XXX Roumanian Pharmacopoeia, 9-th Edition, Editura Medicală, Bucharest, 1976;
8. Popovici Adriana et al.: Cercetarea acțiunii hemostatice a preparatelor din pectină. Sesiunea Anuală de valorificare a cercetării științifice, Tirgu-Mureș, May 1990, Vol. XVI, 36.

MUCC-ADHESIVE HAEMOSTATIC GEL WITH POLYURONIDES FOR ENDONASAL ADMINISTRATION

Adriana Popovici, Irbolya Szász

The authors' aim was to obtain certain gels based on polygalacturonic acids existing in pectin extracted from quince (*Cydonia vulgaris*), using an original procedure with a view to apply them in endonasal therapy as muco-adhesive preparations with haemostatic effect.

The favourable effects pointed out by availability tests were obtained by associating one gel of 3% pectin /Pectogel/ with one gel of methylcellulose hydrogel /1:1/ in the presence of 2.6% magnesium glutamate with cytoprotecting and anti-inflammatory effect, -an association selected from 8 preparations. The pharmacological tests in rats revealed the haemostatic effect of Pectogel, which reduces the time of coagulation by 41.70% as compared with the controls.

PROBLEME TERAPEUTICE LA UN CAZ CU DIABET ZAHARAT INSTABIL

D. Dobreanu*, L. Rad**, Aurelia Ciupe**, S. Cotoi**

* Disciplina de fiziologie

** Clinica Medicală nr. 3

Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Observația noastră cuprinde problemele terapeutice ridicate de echilibrarea metabolică a unei paciente suferind de diabet zaharat insulino-dependent instabil.

Cazul clinic

Bolnava H.L. de 44 ani, de profesie asistentă medicală, suferă de diabet zaharat insulino-dependent din anul 1976 fiind tratată cu insulină lentă 28 U.I./zi. Din antecedentele bolnavei reținem: tromboflebită a gambei drepte; cu sindrom posttrombotic consecutiv; consum crescut de etanol.

Cu aproximativ 5 zile înaintea internării, bolnava prezintă înrăutățirea rapidă a stării generale, cu senzația de sete, poliurie, grețuri. Apar frisoane, febră, concomitent cu dezvoltarea unui placard eritematos la nivelul gambei drepte. Urmează la domiciliu tratament cu Efitard, apoi, avînd în vedere evoluția nefavorabilă, cu alterarea în continuare a stării generale și scădere ponderală importantă, este internată în Clinica Medicală nr. 3.

La internare prezintă febră – 37,8°C – , placard eritematos inflamator bine delimitat în treimea inferioară a gambei drepte, tegumente și mucoase uscate, cu semne evidente de deshidratare, respirație acidotică cu halenă cetonică, moderată hepatosplenomagalie. T.A.: 140/80mm Hg, Puls 120/min.

Examinări de laborator: Glicemia 387 mg%; Glucozurie: 72,7 g%, 2500 ml/24 ore; Corpi cetonici: ++++; Leucocite: 13000/mm³; VSH: 46/96mm; Proteine totale: 6,8 g% din care Albumine: 45%; Alfa-1-globuline 5%, Alfa-2-globuline 14%, Beta-1-globuline 8%, Beta-2-globuline 6%, Gamaglobuline 22%, raport Alb/Glob fiind 0,81. Examenul fundului de ochi arată angioretinopatie diabetică.

Se trece la echilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică parenterală, instituindu-se și regimul alimentar pentru diabet. Insulina s-a administrat în 3

prize zilnic, în funcție de valorile glicemiei determinate de 3 ori pe zi și ale glucosuriei. S-au administrat în medie 44-48 U.I. de insulină cristalină pe zi.

Tratamentul erizipelului s-a făcut cu Penicilină G și AINS (Indometacin) ump de 13 zile, iar pentru influențarea terenului s-au administrat hepatotroifice (Metaspar).

Inițial s-a constatat o evidentă ameliorare clinică și biologică, cu dispariția respirației acidotice și atenuarea simptomelor subiective. Valorile glicemiei au oscilat în această perioadă între 90-289 mg%. Corpii cetonici urinari au diminuat treptat, până la dispariție.

În ziua a 5-a, apariția unor valori crescute ale glicemiei impun sporirea dozelor de insulină la 60 U.I./zi, pentru ca, ulterior să se producă un nou dezechilibru. Reapar simptomele subiective, respirația devine acidocă, reapar corpii cetonici în urină, iar valorile glicemiei prezintă variații mari între determinările dimineața și cele seara, uneori chiar cu ~~fenomene~~ de hipoglicemie (fig. nr.1).

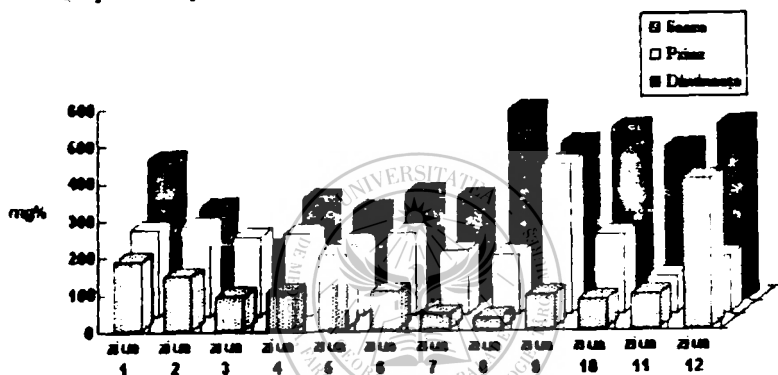


Fig. nr. 1. Valorile glicemiei în cursul evoluției; de remarcat creșterile glicemiei și diferențele mari între valorile de dimineața și seara, începînd din ziua a 8-a.

Tabelul nr. 1

Valorile glicemiei și dozele de insulină cristalină administrate pentru cîteva zile în cursul evoluției

Ziua	Dimineața		Prînz		Seara	
	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)	Glicemia (mg%)	Insulina (U.I.)
ziua a 7-a	280	24	170	16	40	glucoză i.v.
ziua a 8-a	510	36	160	16	30	glucoză i.v.
ziua a 9-a	420	20	400	20	90	-
ziua a 10-a	460	20	212	8	75	6

Începînd cu ziua a 11-a s-au redus dozele de insulină administrate dimineața și la prînz. Se produce ameliorarea stării generale; corpii cetonici diminuează pînă la dispariție, iar începînd cu ziua a 13-a se trece la administrarea unui preparat retard de insulină (Insulină lentă- 28 U.I./zi) într-o singură priză.

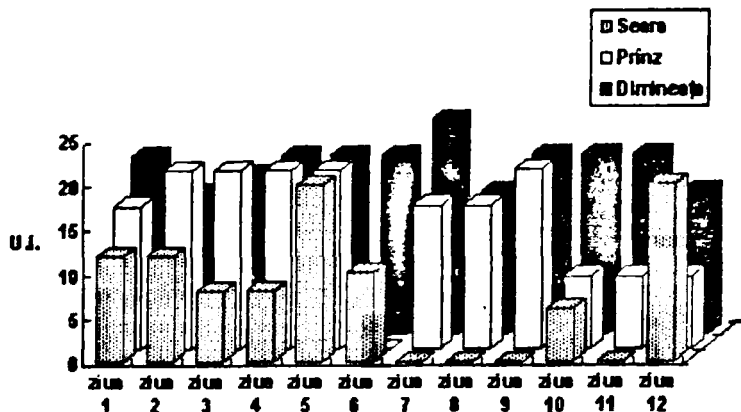


Fig. nr. 2: Dozele de insulină cristalină administrate. De remarcat doza mare administrată în ziua a 5-a, ca și repartuția dozelor începînd din acest moment.

Evoluția a fost favorabilă, bolnava externîndu-se fără simptome subiective și echilibrată din punct de vedere metabolic.

Discuții

Diabetul zaharat instabil al adultului ("brittle adult diabetes") se caracterizează prin oscilații mari ale glicemiei, cu tendință la frecvente puseuri de acidoză și hipoglicemie. Ponderei lui este dificil de evaluat, determinarea frecventă a glicemiei demonstrînd procentul mare de diabetici (peste 80%) la care echilibrul metabolic este suboptimal (5,6).

O parte din cazurile de diabet zaharat instabil se datoresc unor factori endogeni, în marea lor majoritate legați de răspunsul inadecvat al hormonilor de contrareglare glicemică (glucagon, glucocorticoizi, catecolamine, somatostatina) (7). În alte situații, instabilitatea diabetului este determinată de factori exogeni, cel mai adesea un tratament inadecvat.

La cazul prezentat, factorul principal care a determinat dezechilibrul metabolic se pare că a fost prezența infecției streptococice, pe un teren modificat de sindromul posttrombotic și de dezechilibrele metabolice secundare diabetului și afectării hepatice prin consum cronic de alcool. Echilibrarea relativ rapidă a diabetului prin creșterea dozelor de insulină, ca și scăderea necesarului insulinic la dozele inițiale după vindecarea erizipelului, sînt argumente în favoarea acestei ipoteze.

După o evoluție inițială favorabilă se produce însă un nou dezechilibru, declanșat de nerespectarea regimului alimentar. Bolnava fiind o veche diabetică și în plus și cadru medical, s-a acordat mai puțină exigență în privința controlului strict al regimului.

Dozele mari de insulină au dus la accentuarea dezechilibrelor metabolice printr-un fenomen similar efectului Sömogy. Hipoglicemiile insulin-induse determină ca un fenomen de rebound, prin răspuns întârziat și exagerat al hormonilor de contrareglare o hiperglicemie, interpretată de multe ori ca o insuficiență de insulină. Se recurge la o nouă creștere a dozei, închizându-se un cerc vicios și ajungându-se în final la cetoacidoză (1,4). Hipoglicemiile nocturne au fost menținute și de un orar de administrare al meselor inadecvat, bolnava primind între orele 7,00 și 19,00 toate mesele și rămânind peste 12 ore noaptea fără aport glucidic.

La menținerea unor valori crescute ale glicemiei matinale au mai contribuit cel puțin încă doi factori: fenomenul de "zori de zi" (the dawn phenomenon) determinat probabil de scăderea matinală a sensibilității țesuturilor periferice la insulină în cadrul unui ritm circadian (1,5) și epuizarea dozei de insulină injectată anterior.

Dezechilibrele metabolice la care se poate ajunge în urma unei conduceri rigide a tratamentului, ridică și problema criteriilor de apreciere a controlului metabolic al diabetului.

Technici de înregistrare continuă au demonstrat că există bolnavi cu o mare lăbilitate glicemică, simpla măsurare a valorilor glicemiei à jeun dovedindu-se a fi insuficientă pentru realizarea unui control metabolic adecvat. Diverșii indicatori propuși, cum ar fi MAGE ("Mean Amplitude of the Glycemic Excursions") sau MODD ("Mean of Daily Difference") nu au intrat încă în practica curentă (4, 5, 6).

În practica zilnică de spital, informații utile sînt furnizate de determinarea unui profil glicemic care să cuprindă valorile à jeun, înainte de culcare și la 3 noaptea; informațiile primite în acest fel s-au dovedit a avea o corelație bună ($r=0,89$) cu valorile obținute prin înregistrarea continuă a glicemiei (5).

Glucozuria constituie o altă sursă de informații privind echilibrul metabolic, existind și aici limitări în interpretarea rezultatelor. Depășirea capacității de transport maximal a glucozei la nivel tubular, fie în cazul unei rate de filtrare crescute, fie scăderea transportului maximal, explică unele glucozurii mari la glicemii moderate (2).

Glucoza fiind o moleculă reactivă, reacționează cu grupările amino libere din structura proteinelor, rămânind atașată de molecula proteică pînă la dezintegrarea acesteia. Reacția fiind neenzimatică, cantitatea de proteină glicozilată astfel formată este o funcție a glicemiei medii și a duratei de viață a proteinei respective. Durata de viață a hematiilor fiind de 120 de zile, dozarea hemoglobinei glicozilate - prin metode colorimetrice sau folosind rășini schimbătoare de cationi (Biorex) - reprezintă un valoros indicator al controlului metabolismului glucidic în timp (3). Normalizarea concentrației acesteia necesită 4-6 săptămîni de normoglicemie (5).

Technicile de infuzie continuă a insulinei, realizate prin sisteme "closed-loop" sau "open-loop" rămîn deocamdată o problemă de perspectivă, deși ar constitui modalitatea ideală nu numai de realizare a echilibrului

metabolic, dar și de obținerea de informații patogenetice (4, 5). Mai accesibile ar fi sistemele "home monitoring" folosind calea clasică a injecțiilor cu insulină, dar presupunând determinarea de cel puțin patru ori pe zi a glicemiei în funcție de care se stabilește necesarul de insulină.

Concluzii

1. Diabetul zaharat instabil ridică numeroase probleme terapeutice, atât prin posibilitatea complicațiilor acute, cât și datorită incidenței mari a complicațiilor degenerative cronice la acești bolnavi.

2. Tratamentul va începe totdeauna prin depistarea și înlăturarea cauzelor care au declanșat și întrețin dezechilibrele metabolice.

3. Regimul alimentar și îndeosebi rația de hidrați de carbon vor fi strict urmărite, asigurând un aport cât mai uniform în 5-6 mese zilnic, corelate cu activitatea fizică și orarul injecțiilor de insulină.

4. Până la echilibrare se vor folosi numai preparate de insulină cu acțiune rapidă în 3 administrări zilnice. La nevoie se va introduce și o a patra doză nocturnă, evitându-se în acest mod scăderea de sub control în timpul nopții.

5. Nu trebuie scăpat din vedere posibilitatea apariției unui dezechilibru prin dereglare iatrogenă a raportului normal dintre insulină și hormonii de contrareglare (fenomen Sömogy).

6. În urmărirea evoluției bolnavului este necesară folosirea unor tehnici adecvate de apreciere a echilibrului metabolic. Interpretarea profilului glicemic în funcție de aportul alimentar și dozele de insulină administrate, aduce informații utile, permițând evitarea greșelilor terapeutice dezechilibrante.

Bibliografie

1. *Exarcu-Teodorescu I.*: Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin. Ed. Medicală, București, 1989, 602-603;

2. *Guyton A. C.*: Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1986, 919-930;

3. *Jermendy G. et al.*: Glikozilált haemoglobin kromatográfiás meghatározása diabetes mellitusban. Magyar Belorvosi Archivum, 1984, 2, 67-73;

4. *Kumar P.J., Clark M.L.*: Clinical Medicine. Bailliere Tindall, London-Philadelphia-Toronto-Tokyo, 1989, 754-756;

5. *Păun R.*: Tratat de medicină internă - Boli de metabolism și nutriție. Ed. Medicală, București, 1986, 350-364;

6. *Pieptea R.*: Diabetul zaharat în practica medicală. Ed. Academiei, București, 1989, 306-307;

7. *Saragea M.*: Tratat de fiziopatologie. Ed. Academiei, București, 1985, 738.