

1993

Vol. 39

Nr. 2



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





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

ISSN: 1221—2229

U.M.F. Târgu-Mureș



Biblioteca Centrală

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

PUBLICAȚIE A UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
TÂRGU-MUREȘ

Redacția: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 115551, fax: 164407

1993, vol. 39

Nr. 2

IULIE-DECEMBRIE

SUMAR

Cuvântul Rectorului adresat absolvenților cu ocazia terminării studiilor, promoția 1993	5
--	---

REFERATE GENERALE

<i>L. Popoviciu, Maria Tudose-Goria, Daniela Popovici, I. Panica:</i> Actualități în tratamentul epilepsiilor	7
<i>Angela Borda, G. Simu:</i> Actualități de biologie și patologie ale tumorilor vezicale	14
<i>D. Dobreanu, S. Cotoi, M. Sonea:</i> Dinamica neliniară și tulburările de ritm ale inimii	22
<i>M. Horga:</i> Sistem informațional perinatal computerizat pentru municipiul Târgu-Mureș	29

STUDII CLINICE

<i>C. Rusnac, Lucia-Sanda Fetea, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean, Z. Neagoe:</i> Hepatopatia giardiazică la copil	42
<i>Baksa S:</i> Sülyos szülészet és nőgyógyászati vérzések sebészi kezelése érlelő- tésekként. Az arteria hypogastrica bilateralis ligaturája, "sui generis" műtét	47

STUDII EXPERIMENTALE

<i>Gh Feszt, Romania Lupşa, Irén Bőjte, Anikó Graef:</i> Interacțiunea metoclopra- midei cu unele analgezice	56
<i>Ramona Ureche, Z. Ábrám:</i> Indicatori indirecti ai poluării apelor de supra- față	64

PERFEECȚIONARE

<i>I. Pascu</i> : Ischemii în sistemul vertebrobazilar după manipulări chiropractice ale capului și coloanei vertebrale cervicale.....	68
<i>Éva Kiss, Csilla Todea</i> : Rolul endoteliului vascular în reactivitatea vasculară.....	73

PROBLEME MEDICALE ACTUALE

<i>Z. Ander</i> : Anxietățile bolnavului și umanizarea spitalului.....	77
<i>Evelyn Farkas</i> : Câteva considerații privind examinările medicale la angajare..	82

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<i>Ş. Popșor, C. Cîdea</i> : Aspecte ale determinării și înregistrării relațiilor intermaxilare prin metode de deprogramare anterioară	86
<i>M. Pop, Şt. Bocskay, Monica Monea, Livia Murgu</i> : Studii in vitro privind etanșeitatea închiderii apicale a diferitelor materiale de obturație radiculară	91

PROBLEME DE FARMACIE

<i>Silvia Duşa, Izabella Fóris, C. Cséds, C. Duşa</i> : Dozarea Zn^{2+} prin metoda polarografică cu unde rectangulare și prin metoda spectrofotometrică.....	94
<i>Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária</i> : Tetraciklin megatározása 4-aminoantipirinnel.....	99

COMEMORĂRI

Vor 150 Jaren wurde Robert Koch geboren (11 Dezember 1843 - 27 Mai 1910) (<i>M. Péter</i>)	103
---	-----

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE

Reuniunea anuală de științe fiziologice, Târgu-Mureș, 22-23 octombrie 1993 (<i>M. Sabău</i>)	104
---	-----

REVISTA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ORVOSI ÉS GYÓGYSZERÉSZETI SZEMLE

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

Editor's Office: 4300 Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 115551, fax: 164407

1993, vol. 39

Nr. 2

JULY-DECEMBER

TABLE OF CONTENTS

Rector's speech addressed to the graduates on the occasion of the celebration in 1993	5
---	---

GENERAL REPORTS

<i>L. Popoviciu, Maria Tudose-Goria, Daniela Popovici, I. Pantea:</i> Current issues in treating epilepsy.....	7
<i>Angela Borda, G. Simu:</i> Current problems of biology and pathology of vesical tumours	14
<i>D. Dobream, S. Cotoi, M. Sonea:</i> Non-linear dynamics and rhythmic disturbances of the heart.....	22
<i>M. Horga:</i> Computerized perinatal informational system for the town of Tg.-Mureș	29

CLINICAL STUDIES

<i>C. Rusnac, Lucia-Sanda Fetea, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean, L. Neagoș:</i> Giardiasis hepatopathy in children.....	42
<i>S. Bazsa:</i> Surgical treatment of severe obstetric and gynecologic haemorrhages with vascular ligations. Part I. Bilateral hypogastric artery ligation, a "sui generis" method.....	47

EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Gh. Feszi, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anikó Graef:</i> Interaction of metochlorpramide with some analgesics.....	56
<i>Ramona Ureche, Z. Ábrám:</i> Indirect indicators of surface water pollution.....	64

POSTGRADUATE STUDIES

<i>I. Pascu</i> : Ischaemia in the vertebro-basilar system after chiropractic manipulations of the head and the cervical vertebral column	68
<i>Éva Kiss, Csilla Todea</i> : The role of vascular endothelium in vascular reactivity	73

CURRENT MEDICAL ISSUES

<i>Z. Ander</i> : Patients' anxieties and humanization of hospitals	77
<i>Evelyn Farkas</i> : Some considerations concerning medical examinations before entering service	82

PROBLEMS OF DENTISTRY

<i>S. Popșor, C. Cindea</i> : Aspects of determining and recording the intermaxillary relations in the anterior deprogramation method	86
<i>M. Pop, Șt. Bocskay, Monica Monea, Livia Murgu</i> : Studies in vitro regarding the tightness of apical closing of different materials of radicular obturation	91

PROBLEMS OF PHARMACY

<i>Silvia Dușa, Izabella Fôris, C. Csedô, C. Dușa</i> : Zn ²⁺ assaying by polarographic and spectrophotometric methods	94
<i>Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay</i> : Tetracycline determinations with 4-amino-antipyrine	99

COMMEMORATIONS

Robert Koch was born 150 years ago (11 Dezember 1843 - 27 Mai 1910) (<i>M. Péter</i>)	103
---	-----

SCIENTIFIC EVENTS

Annual meeting of physiology, Târgu-Mureș, 22-23 Oct. 1993 (<i>M. Sabău</i>)	104
--	-----

Dragi absolvenți,

Festivitatea de depunere a jurământului lui Hipocrate și de despărțire de "Alma Mater" are o semnificație și o încărcătură emoțională aparte, ea fiind menită să sublinieze solidaritatea unei generații care pășește în viață sub aceeași unitate de timp. În cetatea noastră academică s-a întărit, sper, legătura spirituală între toți studenții, aici a fost locul geometric al tinereții și desăvârșirii voastre profesionale.

Sentimentul uman de adevărată conștiință de sine a fost trezit de primii gânditori eleni care au cristalizat și apoi au dăltuit în piatră, pe frontispiciul templului lui Apollo din Delfi, cuvintele: "Cunoaște-te pe tine însuți" ("Gnothi seauton"). Începea miracolul introspecției, căruia omul îi datorează măsura valorii sale. Pentru istoria umanității, actul - revelație a autocunoașterii a constituit de fapt doar o premisă. Omul are nevoie permanentă de certitudinea progresului său. Cerința pe care o exprimă spiritul vremii noastre ar fi mai curând "Formează-te pe tine însuți". O aspirație care tinde tot mai mult spre omul - arhitect de sine. În esență "Omul este opera omului", el nu este numai rezultatul extrinsec al eforturilor dascălilor, ci și al construirii perpetue de sine.

Perfectibilitatea rezidă prin excelență în orientarea conștiință spre absolut. Descoperirea "Dascălului interior" echivalează cu găsirea vocației, cu drumul spre împlinirea propriei personalități. Piatra de temelie a personalității voastre s-a așezat în perioada cât ați fost sub cupola "Almei Mater", dar lucrarea se va încheia mai târziu și desăvârșirea rămâne pentru totdeauna făgăduință.

Fundamental rămâne relația dintre "ego" și "alter ego", dintre forțele centripete ale individualității umane, indispensabile pentru definirea și conservarea ei și forțele centrifuge care vă cheamă spre ființa socială. Această relație trebuie înțeleasă în flexibilitatea și pluricondiționarea ei.

Morbul cel mai dăunător al construirii de sine este fără îndoială blazarea și scepticismul, ceea ce mă îndeamnă să vă adresez: "Încredeți-vă în voi înșivă". Periplul lui Ulise nu este un exemplu al rătăcirilor la care a fost condamnat de forțe dușmănoase, ci mai curând proba capacității omului de a depăși orice greutate prin intensitatea scopului urmărit. "Per aspera ad astra".

Nu trebuie să uităm că în concepția latinilor "Alma Mater" însemna patria. Suntem contemporanii unei epoci și aparținem unei patrii, numai dacă timpul nostru interior coincide cu cel al istoriei noastre. El nu se măsoară cu orgolii, ci cu ritmul și durata specifică a existenței noastre creatoare, în armonie cu problematica necesară a vremii din care nu poate rămâne afară nimeni care se consideră pe deplin format. Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș trebuie să însemne pentru d-astră, în sensul larg și generos al noțiunii de "Alma Mater", un loc de două ori privilegiat, de intrare în viață și de permanentă întoarcere. Este demn de laudă câștigul, când este rodul înmulțit al germenilor sădiți cu inima curată de noi în sufletul tinereții voastre. "Alma Mater Târgu-Muresensis" nu v-a hrănit numai în anii petrecuți sub scut; ea își va întinde cupola spirituală peste întreaga voastră viață.

Duceți mai departe aspirația largă de umanitate și știință, fiți credincioși "Almei Mater" în primul rând fiind "Credincioși vouă înșivă", cultivând într-o permanentă succesiune ceea ce dascălii voștri v-au învățat cel mai bine: dragostea și încrederea în oameni, acolo oriunde veți fi...

17 iulie 1993

Prof.dr. Ion Pascu

REFERATE GENERALE

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL EPILEPSIILOR

L. Popoviciu, Maria Tudosie-Goria, Daniela Popovici, I. Panteu

Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș

Cel mai mare accent în *prepararea medicamentelor* în ultimii câțiva ani s-a pus pe *creșterea funcției GABA-ergice*, care inhibă activitatea receptoare NMDA (N-metil-D-aspartat) precum și eliberarea de gama-hidroxiubutirat (Vayer și colab., 1987). Se încearcă din ce în ce mai mult (Butler și colab., 1987) administrarea de gama-vinyl-GABA (GVG), preparatul cel mai bine cunoscut fiind *Vigabatrin* (Tartara și colab., 1989). Ben-Menachem și colab. (1989), Löscher (1989), Meldrum (1989), Mumford și Dulac (1991), Richens (1991), Chapman și colab. (1992) și alții au arătat că există o strânsă legătură între neurotransmisia GABA-ergică și producerea efectelor antiepileptice. Se știe că GABA este sintetizată din glutamat în neuronul preterminal via "shunt"-ului GABA. Odată sintetizată, ea este fie metabolizată de către GABA-transaminază (GABA-T) în semialdehidă succinică și apoi convertită prin ciclul acidului tricarboxilic înapoi în glutamat, fie este eliberată în "crăpătura" sinaptică, acționând prin receptorul GABA asupra neuronului postsinaptic (fiind preluată de către neuroni). De asemenea este preluată de către celulele gliale, unde este metabolizată prin aceleași căi descrise anterior (până la succinat și gama-hidroxiubutirat). Ca atare, așa cum am relatat anterior, o creștere a concentrațiilor GABA poate fi obținută pe mai multe căi, cele mai importante fiind: a) blocarea re-uptake-ului; b) inhibiția metabolismului său. Medicamentul Vigabatrin previne metabolizarea GABA prin legarea de GABA-T și inactivarea acestuia. GABA exercită efecte directe și indirecte asupra neurotransmisiei. Efectele directe se traduc prin inhibarea aprinderii ("firing") neuronului postsinaptic. Efectele indirecte sunt mult mai complicate și constau în interacțiunile care apar între toate sistemele de "transmiteri", cele mai bine studiate fiind activarea reciprocă a neuronilor dopaminergici și a neuronilor GABA-ergici. *Preparatele de Vigabatrin (inclusiv medicamentul Sabril)* sunt deosebit de eficiente, crescând rapid nivelele GABA și făcând ca neuronii GABA-ergici să joace un rol de pivot în bucla inhibitorie (Chapman și colab. 1992). După Chapman și

colab.(1992) și alții, preparatele de Vigabatrin s-au dovedit a fi inhibitori selectivi deosebit de potenți, cu acțiune lungă și fără toxicitate, prin legarea ireversibilă de GABA-T. În schimb alți neurotransmiteri, ca dopamina, noradrenalina și serotonina nu sunt afectați decât prin administrare de lungă durată a preparatelor de Vigabatrin (Chapman și colab. 1992, Ben-Menachem și colab.1992). Preparatele de Vigabatrin sunt rapid absorbite din tractul gastrointestinal, atingând vârfuri de concentrații serice în decurs de două ore cu un half-life de 6 ore, cu eliminare aproape totală după 24 ore, fără acțiune toxică asupra enzimelor hepatice și cu o bună trecere prin bariera hematoencefalică. Recent, Ben-Menachem (1992), confirmând unele cercetări ale sale din 1989 și 1991, a arătat efectele benefice ale medicamentului Sabril, care este un preparat de Vigabatrin. Tolerabilitatea acestor preparate de Vigabatrin (și ale variantelor acestuia) este deosebit de bună chiar în administrări de lungă durată (Ben-Menachem și colab., 1989, 1991; Dam, 1991; Richens și colab., 1992). Aceste preparate de Vigabatrin și-au dovedit o particulară eficacitate îndeosebi în crizele primar generalizate atât la adulți, cât mai ales la copii (Livingston și colab., 1989; Michelucci și Tassinari, 1989; Uldall și colab., 1991; Gram și colab., 1992), în spasmele infantile (boală West) refractare la alte tratamente (Chiron și colab., 1991; Richens și colab., 1992), dar mai ales în crizele parțiale complexe, îndeosebi în cele cu anomalii EEG unifocale (Michelucci și Tassinari, 1989; Appleton și colab., 1992; Gram și colab., 1992). După Dam (1991) și Gram și colab., (1992), eficacitatea acestor preparate este în medie de 73% (cu variații între 45 și 100%) în tratamente cronice de lungă durată. Ceea ce este interesant este faptul că nu există relație strictă între dozele administrate și răspunsul la tratament, rezultate bune fiind observate și la doze mai mici (în jur de 2 g pe zi), atât la adulți, cât și la copii (Uldall și colab., 1991). S-a arătat (Uldall și colab., 1991; Appleton și colab., 1992) că dozele eficiente și bine tolerate la copii variază între 40 și 80 mg/kg/zi. Tot autorii citați mai sus au arătat că în epilepsia infantilă necontrolată terapeutic prin alte medicamente, eficacitatea preparatelor de Vigabatrin (până la eliminarea crizelor) variază între 38 și 80% din pacienți. Nu s-au semnalat de obicei efecte adverse, cu excepția apariției la aproximativ 13-20% din cazuri de copii a unor stări de hiperexcitabilitate, de hipotonie și/sau de somnolență (Chiron și colab., 1991) și rareori oarecare amețeli și stări de confuzie. Funcțiile cognitive nu au fost alterate, ba dimpotrivă la unele cazuri au fost ameliorate (Richens și colab., 1992). S-a introdus în practică și preparatul MK-801, care este un inhibitor al NMDA și al phencyclidinei (Loo și colab., 1987). Descoperirea acestor medicamente noi anticonvulsivante a deschis o eră de evaluare bazată pe mecanismele fiziologice incriminate în ultimii ani. Cercetări asupra GVG au fost continuate de Meldrum (1986), Ben-Menachem și colab. (1988), Tassinari și

colab. (1987) și Sivenius și colab. (1987), citați de Löscher 1989. Acest medicament este o enzimă care activează ireversibil inhibitorul transaminazei GABA și reduce mult frecvența critică în crizele parțiale complexe intratabile. *Flunarizina*, care acționează la nivel central ca un agent blocant al canalelor de calciu, este actualmente în evaluarea clinică a multor centre antiepileptice și s-au raportat acțiuni antiepileptice (Fröscher și colab., 1988; Caers și colab., 1987, citați de Löscher, 1989). S-a studiat de asemenea, recent (Ghilain și colab., 1988) efectul *Midazolamului* în tratamentul epilepsiei. Se știe că *Midazolamul* este o benzodiazepină folosită ca premedicație și inducere în anestezie generală. Are un nucleu diazepinic contopit cu un nucleu imidazolic, care are un azot bazic în poziția 2, ce permite formarea unei soluții saturate, în aceasta constând efectul antiepileptic al *Midazolamului*.

Autorii indică folosirea *Midazolamului*, mai ales în crizele epileptice repetate, cu atât mai mult cu cât poate fi administrat intramuscular. *Midazolamul* a dat rezultate excepționale în tratamentul crizelor de pavor nocturn și al unor crize psihomotorii morfeice (Popoviciu și Corfariu, 1983).

Studii colaborative multicentrice în dublu-orb încrucișat (Kolpen și colab., 1987, citați de Löscher, 1989), au raportat utilitatea *preparatelor de Clobazam* la bolnavii rezistenți la alte terapii. *Inhibitorii* de NMDA, inclusiv MK-801 și alți antagoniști ai NMDA, ca de pilda *Gabapentin*, sunt mult studiați în ultimii ani. *Gabapentin-ul* a fost introdus inițial ca un posibil drog GABA-ergic și se pare că modul său de acțiune este acela al unui antagonist al aminoacizilor excitatori.

În ultimii ani s-au ivit noi posibilități de preparare a unor medicamente antiepileptice datorită studiului aprofundat al bazelor moleculare și celulare ale epilepsiei. Astfel, s-au adus noi suporturi experimentale asupra următoarelor ipoteze (Meldrum, 1991):

a) un defect în membrana neuronală, fie în transportul de ioni, fie în proprietățile canalelor ionice; b) un defect în mecanismele inhibitorii, constând în special într-o lipsă a funcției inhibiției recurente GABA-mediate; c) un defect în sistemele excitatorii, implicând un exces de excitație; d) unele deficiențe ale sistemelor modulatorii care guvernează funcția excitatorie și inhibitorie. Astfel, se știe că *transmitter-ul* excitator rapid principal în creier este glutamatul, deși pot de asemenea să joace rol de neurotransmitteri și acidul aspartic și analogii sulfonici și sulfonici ai acizilor dicarboxilici. Glutamatul induce excitația prin trei tipuri diferite de receptori postsinaptici, denumiți după agoniștii lor preferați: receptori de NMDA (N-metil-D-aspartat), de Kainat și de AMPA (d-amino-3-hidroxi-5-metil-izoxazolopropionat-originar din quisqualat). Efectele glutamatului (sau a analogilor săi) asupra diferitelor subtipuri de receptori variază în mod evident. În hipocamp, cortex sau striat, activarea receptorilor de NMDA

(prin glutamat, NMDA, aspartat sau quinolinat) produce un pattern de bufee de aprindere intermitentă asociată cu un "shift" paroxistic de depolarizare a potențialului de membrană. Acest pattern de activitate este similar cu cel observat într-un focar ictal sau într-un preparat de secțiune in vitro când s-au indus descărcări epileptiforme prin agenți convulsivi (*Dinggedin* și colab., 1986, citați de *Meldrum*, 1991). Glutamatul, atunci când acționează în alte locuri de receptori (de AMPA sau de Kainat), induce o depolarizare susținută. O serie de autori (citați de *Meldrum*, 1991) au prezentat evidențe clare de alterări ale receptorilor de aminoacizi excitatori prin studii autoradiografice și electrofiziologice. Creșterea sensibilității funcționale a sistemului receptor NMDA a fost dovedită și prin studii de *Kindling* la șoareci (*Módy* și colab., 1988; *Nadler* și colab., 1990, citați de *Meldrum*, 1991). Și strategiile farmacologice au furnizat argumente pentru creșterea activității excitatorii în lobii temporali în unele epilepsii rezistente la tratamente. S-au experimentat droguri care descresc sinteza de glutamat din glutamină, unii dintre agenți folosiți acționând presinaptic și scăzând eliberarea de glutamat. Adenozina (sau analogii stabili metabolic de adenozină) acționează la nivelul receptorilor A₁ adenozină și reduc eliberarea de glutamat. Agoniștii de adenozină sunt agenți anticonvulsivanți (*Dragunow*, 1988). Există și alți agenți farmacologici care scad transmisia excitatorie a aminoacizilor, respectiv a glutamatului (grupați într-un tabel de *Meldrum*, 1991). Printre aceștia se plasează și *baclofenul*, care acționează pe receptorii GABA-B. Medicamentul *Lamotrigine* (LTG) descrește eliberarea stimulată de glutamat (*Leach* și colab., 1991). Există droguri care pot acționa și postsinaptic pentru a bloca excitația dată de glutamat, locurile de acțiune fiind la diverse nivele ale complexului receptor NMDA, de pildă la nivelul glicemiei. S-au descoperit astfel mai mulți antagoniști competitivi și necompetitivi de NMDA cu acțiune anticonvulsivă la diverse animale.

Lamotrigine (LTG) este 3,5-diamino-6(2,3-diclor-phenyl)-1,2,4-triazine, un nou drog antiepileptic, chimic nelegat de drogurile curente. LTG este similar ca și profil farmacologic anticonvulsivant cu fenitoinul și cu carbamazepina. Are efecte în toate formele de epilepsie (tonico-clonică, absențe și crize focale parțiale). LTG inhibă eliberarea de glutamat endogen și de asemenea blochează eliberarea de aspartat (*Leach* și colab., 1991). Cercetări ale multor autori, inclusiv ale lui *Peck* (1991) au arătat bunele proprietăți farmacokinetice ale LTG și un înalt index terapeutic, fără efecte defavorabile farmacodinamice. *Richens* și *Yuen* (1991), *Betts* și colab. (1991) și alții au arătat eficacitatea LTG în crizele tonico-clonice și în crizele parțiale, cu bună tolerabilitate, cu efecte secundare la grupe reduse de bolnavi (amețeli, diplopie, somnolență, cefalee, ataxie, astenie la 10-14% din bolnavii tratați în diverse centre, în special din Anglia).

Se mai studiază unele variante ale vechilor medicamente, ca de pildă *Oxcarbazepina*, care este o posibilă alternativă la *Carbamazepină* și care ar putea îndepărta unele efecte secundare nedorite, ce se datoresc formării de metaboliți epoxid (*Houtkooper* și colab., 1987).

Noi informații continuă să fie generate de cercetări asupra rolului *valproatului* în tratamentul epilepsiilor și asupra unor efecte hepatotoxice ale *valproatului*. Astfel, *Dreifuss* și colab. (1989), au remarcat că riscul de hepatotoxicitate descrește mult cu vârsta (neraportându-se cazuri fatale sub vârsta de 10 ani în monoterapie) și că riscul de hepatotoxicitate este de 1 la 6600 în politerapie, scăzând la 1 la 37600 în monoterapie. La fel, *Scheffner* și colab. (1988, citați de *Dreifuss* și colab., 1989) au arătat că nu există riscuri fatale la un grup de copii sub 10 ani în monoterapie. S-a mai arătat că *valproatul* continuă să joace un rol major în tratamentul epilepsiilor primar generalizate (*Bourgeois* și colab., 1987; *Popoviciu* și colab., 1988) și că acesta poate să aibă un rol semnificativ și în tratamentul crizelor parțiale (*Chadwick*, 1987; *Popoviciu* și colab., 1988). Atât *clobazamul*, cât și *valproatul* au fost recomandate ca terapie adjuvantă în epilepsia rezistentă la terapia convențională (*Callaghan* și *Goggin*, 1988, citați de *Dreifuss* și colab., 1989).

Largi studii cooperative din ultimii ani (*Smith* și colab., 1987) au confirmat faptul că, într-adevăr, *carbamazepina* și *fenitoina* sunt mai bine tolerate decât *primidonul* și *fenobarbitalul*, îndeosebi în crizele parțiale. În crizele parțiale secundar generalizate, la *carbamazepină* și *fenitoină* se poate asocia *valproat* sau *primidon* (*Smith* și colab., 1987; *Popoviciu* și colab., 1988). S-au studiat mai bine și efectele nefavorabile cognitive și comportamentale, îndeosebi la copii, ale unor antiepileptice, ajungându-se la concluzia că *fenobarbitalul*, *fenitoina* și *clonazepamul* pot avea efecte dăunătoare, preferându-se *carbamazepina* și *valproatul* (*Vining* și colab., 1987; *Trimble*, 1988, citat de *Dreifuss* și colab., 1989).

În tratamentul *status-ului epileptic grand mal*, *Peters* și colab. (1992) au propus următoarea schemă terapeutică:

- a) Inițial 1-2 mg *Clonazepam* (*Rivotril*) i.v. încet.
- b) Dacă *status-ul* nu se oprește se trece la o perfuzie cu următoarea compoziție: *Clonazepam* (*Rivotril*) 10 mg cu 300 ml *Glucoză* 5%. Se administrează timp de 25 de minute.
- c) Dacă după 25 minute nu cedează convulsiile, se mai administrează în continuare *Rivotril* 1 mg pe oră, fără să se depășească 16 mg pe zi.
- d) Dacă *status-ul* nu se cupează în 24 de ore, se administrează 250 mg *Fenitoin* în infuzie lentă i.v. tot la 15 minute 100-175 mg.
- e) Dacă nici după această ultimă tentativă nu se cupează convulsiile, se administrează *Thiopental* i.v., lent 200 mg.

Unele progrese s-au făcut și în ce privește *tratatamentul chirurgical al epilepsiei*. S-a ajuns la concluzia (susținută de multă vreme de noi, Popoviciu și colab., 1983, 1984) că sofisticatele investigații stereo-EEG sunt de multe ori dăunătoare (Dreifuss, 1989). Ca atare, pentru viitor s-a propus extinderea metodelor de *magnetoencefalografie* (Sutherling și colab., 1987, citați de Papo și colab., 1989). Continuă să câștige popularitate *intervențiile de corpus callosotomie* (Spencer și colab., 1988; Sass și colab., 1988, citați de Dreifuss și colab., 1989), cu toată scepticitatea unor autori (Dreifuss și colab., 1989), în formele intratabile de epilepsii "nonfocale". Se pare că cea mai mare eficacitate a callosotomiei este în crizele atonice. Crizele tonico-clonice pot beneficia și ele de această intervenție neurochirurgicală în cazurile netatabile. Nu se pretează la această intervenție crizele parțiale (Papo și colab., 1989).

Bibliografie

1. Appleton R., Dulac O., Chiron C. : Sabril in children. Epilog. 1992, 1, 8-10;
2. Ben-Menachem E., et al.: The effect of different vigabatrin treatment regimens on CFS biochemistry and seizure control in epileptic patients. Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 27, S1, 795;
3. Ben-Menachem E., et al.: Effect of long-term, Vigabatrin therapy on selected neurotransmitter concentrations in cerebrospinal fluid. J. Child. Neurol. 1991, 6, S2, 2S11-2S16;
4. Betts T. et al.: Human Safety of Lamotrigine. Epilepsia, 1991, 32, S17-S21;
5. Butler W.H., Ford G.P., Newberne J.W.: A study of the effects of vigabatrin on the central nervous system and retina of Sprague Dawley and Lister-Hooded rats. Toxicol. Pathol. 1987, 15, 143-148;
6. Chadwick D.W.: Valproate monotherapy in the management of generalized and partial seizures. Epilepsia, 1987, 28, S3, 912-917;
7. Chapman A. et al.: Sabril: a rational design. Epilog. 1992, 1, 2-4;
8. Chiron C. et al.: Therapeutic trial of Vigabatrin in refractory infantile spasmus. J. Child Neurol. 1991, 6, S2, 2S52;
9. Dam M.: Vigabatrin in refractory epilepsy in adults and its application in children. J. Child Neurol. 1991, 6, 2S, 2S25-2S29;
10. Dragunov M.: Purinergic mechanisms in epilepsy. Prog. Neurobiol. 1988, 31, 85-108;
11. Dreifuss F.E. et al.: Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. Neurology, 1989, 39, 201-207;

12. Fröscher W., et al.: Double-blind placebo-controlled trial with flunarizine in therapy-resistant epileptic patients. *Clin. Neuropharmacol.* 1988, 11, 232-240;
13. Ghilain S., et al.: Midazolam in the treatment of epileptic seizures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1988, 51, 732;
14. Gram L., et al.: Sabril in adults. *Epilog.* 1992, 1, 5-7;
15. Houtkooper M.A., et al.: Oxacarbazepine (GP 47680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia*, 1987, 28, 693-698;
16. Leach M.J., Baxter M.G., Critchley M.A.E.: Neurochemical and Behavioural Aspects of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S4-S8;
17. Löscher W.: GABA and epilepsies. Experimental and clinical considerations. In: Bommerly M.G., Nistico G. (Eds.), *GABA: Basic Research and Clinical Applications*. Pythagora Press, Rome-Milan, 1989, 260-300;
18. Livingston J.H., et al.: Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 1098-112S;
19. Loo P.A., et al.: The novel anticonvulsant MK - 801 interacts with central phenciclidine recognition sites in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 1987, 135, 261-263;
20. Meldrum B.S.: GABA-ergic mechanisms in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 3S-12S;
21. Meldrum B.S.: Excitatory Amino Acid Transmitters in Epilepsy. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S1-S3;
22. Michelucci R., Tassinari C.A.: Response to vigabatrin in relation to seizure type. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1989, 27, S1, 119S-124S;
23. Mumford J., Dulac O.: Vigabatrin: A new antiepileptic medication. *J. Child. Neurol.* 1991, 6, S2, 253-256;
24. Papo I., et al.: Callosotomy for the management of intractable non-focal epilepsy: a preliminary personal assessment. *Acta Neurochir.* 1989, 96, 46-53;
25. Peck A. W.: Clinical Pharmacology of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S9-S12;
26. Peters U.H., Neundörfer R., Heinrich K.: Klinische Symptomatologie und Therapie der Status epileptici. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1992, 60, 181-205;
27. Popoviciu L., Corfariu O.: Efficacy and safety of midazolam in the treatment of night terrors in children. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1983, 16, 97S-102S;
28. Popoviciu L., et al.: Fiziopatologia crizelor epileptice. In: Arseni C., Popoviciu L. (Eds.), *Epilepsii*, Ed. St. și Encicl., București, 1984, 409-444;
29. Popoviciu L., et al.: Critical review of the epileptic absences. A new electroclinical systematization of the absences (petit mal and "false" absences). *Rev. roum. Méd.-Neurol. Psychiat.* 1988, 26, 99-111;

30. *Richens A.*: Pharmacology and clinical pharmacology of Vigabatrin. *J. Child. Neurol.* 1991, 6, S2, 2S7-2S10;
31. *Richens A., Yuen A.W.C.*: Overview of the Clinical Efficacy of Lamotrigine. *Epilepsia*, 1991, 32, S2, S13-S16;
32. *Richens A., Chauvel P., Trimble M.*: Tolerability of Sabril. *Epilog.* 1992, 1, 11-13;
33. *Smith D.B., et al.*: Results of nationwide veterans administration cooperative study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. *Epilepsia*, 1987, 28, S3, 950-958;
34. *Tartara A., et al.*: Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a lay-term follow-up study. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiat.* 1989, 52, 467-471;
35. *Uldall P. et al.*: Vigabatrin in pediatric epilepsy -An open study. *J. Child Neurol.* 1991, 6, S2, 2S38-2S44;
36. *Vayer P., et al.*: Effect of anticonvulsant drugs on gamma-hydroxy-butyrate release from hippocampal slices: inhibition by valproate and ethosuccimide. *J. Neurochem.* 1987, 49, 1022-1024;
37. *Vining E.P.C., et al.*: Psychologic and behavioural effects of antiepileptic drugs in children a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics*, 1987, 80, 165-174.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1992



ACTUALITĂȚI DE BIOLOGIE ȘI PATOLOGIE ALE TUMORILOR VEZICALE

Angela Borda, G. Simu

Disciplina de morfopatologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Tumorile vezicale, în marea lor majoritate carcinoame uroteliale sau cu celule tranziționale, se caracterizează printr-un potențial biologic heterogen, adică o evoluție diferită pentru tumori similare din punct de vedere etiopatogenic și structural (6). Astfel, unele au un comportament benign, în timp ce altele sunt extrem de agresive producând rapid metastaze și moarte. Aceste variații în aprecierea comportamentului cancerelor vezicale, duc la numeroase controverse în gradarea-stadializarea tumorală și deci în aplicarea unei atitudini terapeutice adecvate pentru fiecare formă

particulară în parte (18). După ultimele date din literatura de specialitate se cunosc puține lucruri în legătură cu factorii biologici și de mediu care influențează evoluția tumorii. De asemenea sunt încă în curs de evaluare markerii agresivității tumorale prin evidențierea profilului antigenic al acestor tumori cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici. Toată atenția specialiștilor este focalizată pe acele caracteristici tumorale care se pot corela cu forme particulare (10).

Cancerul vezical este în mod caracteristic o boală multifocală, existând dovezi certe care sprijină ideea unei origini monoclonale pentru fiecare tumoră, la fiecare loc nou de apariție în uroteliu (9). Tumoriile deja detectabile clinic, sunt agregări a mai multor mii de celule, care în mod colectiv au proprietatea de creștere autonomă, toate dezvoltându-se dintr-o singură celulă, modificată cândva, în trecut, de un factor carcinogen la nivelul celular. Creșterea ulterioară a tumorii, care se produce la un oarecare interval de timp, până când tumoră ajunge la o mărime sau complexitate suficientă pentru a produce simptome clinice poate fi modificată de numeroși factori, care nu sunt carcinogeni ei înșiși. Această teorie a carcinogenezei multistadiale, a fost elaborată de *Berenblum* și colab. (8, 9), urmărind reacțiile pielii de șoarece. Sunt multe dovezi în prezent care demonstrează procesul multistadial al carcinogenezei la ficat, coion, plămân și de asemenea la vezica urinară (8, 9). Transformarea neoplazică în concepția multistadială a evoluției, reflectă deci interacțiunea dintre doi factori: cel de inițiere și cel de promovare.

Inițierea este procesul în urma căruia se produc leziuni biochimice la nivelul ADN-ului nuclear sau la nivelul altor macromolecule celulare, convertind celulele normale în celule tumorale latente sau adormite. Cu toate că acest proces se poate produce rapid, el necesită cel puțin un ciclu celular pentru a apărea modificări ireversibile. În acest fel, orice proces care scade capacitatea celulară de a-și reface ADN-ul nuclear sau accelerează replicarea celulară, poate intensifica creșterea tumorală prin stabilizarea modificărilor genomului celular. Acest fenomen explică în parte efectele cumulative ale variatelor tipuri de carcinogeni implicați în geneza tumorilor vezicale (8, 9).

Promovarea este procesul în urma căruia stimularea selectivă a celulelor inițiate, transformate malign, determină proliferarea lor. Procesul de promovare nu produce de la sine decât proliferare și hiperplazie. Numai dacă procesul de inițiere a avut loc, promovarea poate duce la dezvoltarea tumorii (8, 9, 11).

Cei mai probabili inițiatori ai cancerului vezical sunt diferite substanțe chimice din mediul înconjurător, la care suntem expuși ca rezultat al dietei noastre, a unor obiceiuri sociale sau condiții de muncă (2, 7, 17, 21, 22). Proprietățile carcinogenetice ale câtorva substanțe chimice industriale

cunoscute sub numele generic de amine aromatice (2-naftilamina, benzidina, 4-aminodifenil) sunt atât de bine cunoscute, încât cancerul vezical este privit frecvent ca o boală profesională.

Aceste substanțe sunt considerate carcinogeni totali, întrucât au atât efect de inițiere cât și de promovare. Oricât de agresive ar fi acestea, numai o foarte mică proporție a populației este expusă la ele, așa încât tumorile vezicale ca boală profesională, nu reprezintă decât 1% din totalul tumorile vezicale.

Alte substanțe se consideră a fi carcinogeni parțiali, deoarece ei au numai efect de promovare a creșterii tumorale pe epiteliul deja inițiat, nefiind carcinogeni prin ei înșiși. Astfel, studii epidemiologice retrospective au demonstrat o corelație pozitivă între fumatul de țigarete și cancerul vezical (1, 15), cu o perioadă de latență în dezvoltare semnificativ mai lungă decât în cancerul pulmonar. Se ridică suspiciuni, pentru unii autori chiar certitudini, în legătură cu potențialul probabil al alcoolului (17), cafelei, ceaiului, edulcoranților artificiali ca zaharina și ciclamatul. Cauza unei mici proporții de cancere vezicale este iatrogenică, la bolnavii ce primesc terapie citostatică pentru alte afecțiuni maligne (9). Prezența calculilor vezicali, a infestației cu *Schistosoma haematobium* în unele părți ale Africii, prin iritația cronică pe care o produc asupra uroteliului, accelerează creșterea tumorală la animale de experiență expuse în prealabil la agenți carcinogeni de inițiere. Dar cele mai multe cazuri de cancer vezical la om sunt înregistrate ca spontane și pot fi interpretate ca având o etiologie necunoscută (7).

Pentru procesul de inițiere al carcinogenezei, este necesară doar o scurtă și singură aplicare a unui carcinogen sau al ultimului său metabolit asupra ADN-ului celulei țintă. Pentru promovare, este necesar un tratament prelungit sau repetat cu agentul promotor pentru a determina celulele devenite celule tumorale latente în urma inițierii, să se dividă și să dea naștere la mici focare tumorale. Dacă agentul de promovare este întrerupt prea repede, hiperplazia care a fost provocată va regresa, indicând că stadiile precoce de promovare sunt reversibile. După un timp mai îndelungat de aplicare, dezvoltarea tumorală devine ireversibilă și continuă chiar în lipsa promovării ulterioare (8, 9).

Incidența carcinomului vezical, ca și a altor carcinoame, este aproximativ proporțională cu doza de substanță carcinogenă la care organismul a fost expus, dar relația strictă doză-efect este modificată de toxicitatea carcinogenului. Cu cât doza de inițiere este mai mare, efectul letal asupra celulelor e mai mare și mai puține celule supraviețuiesc pentru promovarea ulterioară. Dacă doza carcinogenă este fracționată și este administrată pe o perioadă mai lungă de timp, relația doză-efect este păstrată și incidența tumorii este proporțională cu doza totală. Aceste experiențe

demonstrează că există un hazard carcinogenetic mai mare la efectul cumulativ al expunerilor repetate la doze scăzute, decât la o doză masivă (8, 9).

În concluzie, se poate afirma că în momentul în care bolnavul prezintă simptome care permit punerea diagnosticului de cancer vezical, boala este deja într-un stadiu avansat din punct de vedere al evoluției biologice și tehnicile de ablație chirurgicală, chemoterapie și / sau iradiere sunt necesare pentru îmbunătățirea condițiilor imediate. Dar după cum știe fiecare urolog, carcinomul vezical este o boală multifocală și individul cu cel mai mare risc de a dezvolta o tumoră vezicală este acela care a avut deja o tumoră, chiar tratată cu succes (5).

Marele risc de recidivă, sau mai corect de dezvoltare a unor noi tumori primare, reflectă existența mai multor celule inițiate cu mulți ani înainte și răspândite în uroteliu. Celulele afectate, pot fi deja promovate spre focare mici, nedetectabile de tumori latente, răspândite în mucoasă, dar rata lor de dezvoltare ulterioară până la tumori simptomatice, poate fi modificată de o serie de factori.

Dacă pacientul are o predispoziție înăscută pentru cancer sau rezistență împotriva dezvoltării unui cancer, dacă factorii de mediu atât cei de inițiere cât și cei de promovare joacă vreun rol în tipul de cancer pe care-l determină, sau de ce chiar în prezența acestor factori cancerul nu apare deloc, sunt întrebări care pentru nivelul actual de cunoștințe rămân deocamdată fără răspuns (10). În urma acțiunii combinate inițiator-promotor proliferarea celulară poate duce la forme benigne de boală. Capacitatea de invazie apare doar într-un număr mic de cazuri și se pare că rol important în dezvoltarea acestei capacități ar avea factorii endogeni, ce țin de organismul însuși. În contrast, faptul că mulți pacienți, fără expunere cunoscută la agenți carcinogeni au fost găsiți cu forme agresive de boală și fără antecedente de tumori vezicale superficiale, indică posibilitatea unei acțiuni combinate între factori necunoscuți endogeni și factori de inițiere, în geneza formelor mai agresive de boală.

Se știe că numai o mică proporție din numărul bolnavilor cu cancer urotelial va evolua spre forme agresive de boală, spre invazie. Mai mult, majoritatea pacienților cu cancer invaziv se prezintă la medic în acest stadiu avansat, fără antecedente de tumori vezicale superficiale. Se pare deci că cele mai agresive tumori își arată malignitatea chiar de la început, în timp ce cele mai puțin agresive, dezvoltă această capacitate mai rar (6). Această categorie de tumori este cea la care aprecierea corectă a gradului de malignitate este de o deosebită importanță, deoarece de ea depinde stabilirea unei conduite terapeutice adecvate, cât și evoluția ulterioară a bolnavului. Aprecierea gradului de malignitate se face în mod clasic pe baza unor criterii microscopice. Aplicarea acestor criterii microscopice este valabilă numai

pentru carcinoamele uroteliale (sau cu celule tranziționale), de departe cele mai frecvente tumori ale vezicii urinare.

Se obișnuiește să se împartă tumorile vezicale în trei grupuri majore (13). Primul, care cuprinde cele mai numeroase tumori, sunt carcinoamele uroteliale. Cel de-al doilea grup cuprinde tumorile epidermoide, care imită structura epitelului scuamos. Acest tip de carcinom este rar întâlnit în Europa și frecvent întâlnit în Africa unde infestația cu *Schistosoma haematobium* este endemică. Este frecvent însoțit de metaplasie pavimentoasă a uroteliului (19). Al treilea grup cuprinde tumorile glandulare, care imită epitelul de tip intestinal. Adenocarcinomul vezical poate să apară în oricare zonă a vezicii, poate fi însoțit de cistită chistică și are aspectul histologic al oricărui adenocarcinom.

Criteriile microscopice de apreciere a malignității se aplică doar pentru prima categorie, cea a carcinoamelor uroteliale, de departe cele mai frecvente tumori ale vezicii urinare. Ca și la alte categorii de tumori, diagnosticul de malignitate se bazează pe gradul de anaplazie celulară, invazia în stratul subiacent și / sau metastaze la distanță.

Metastazarea este un fenomen tardiv în carcinoamele uroteliale. Invazia stratului muscular este rapid recunoscută. O problemă dificilă de diagnostic rămâne recunoașterea invaziei în lamina propria (corion), cu ruperea membranei bazale. Aceasta datorită faptului că membrana bazală nu este distinctă în microscopia optică ci numai la microscopia electronică. În plus, de cele mai multe ori corionul vezicii urinare nu este prezent în materialul biptic, iar atunci când este prezent, invazia propriu-zisă este greu de diferențiat de invaginarele epitelului în corion ce apare și în condiții de beniguitate, exemplu insulele von Brunn. Diagnosticul și gradul de malignitate al carcinomului urotelial depinde deci în ultimă instanță de gradul de anaplazie celulară. Anomaliile celulare luate în considerație ca dovadă de malignitate sunt: creșterea numărului de rânduri celulare (în mod normal uroteliul este format din 3-6 rânduri celulare), alterarea polarității celulare, lipsă de diferențiere de la bază spre suprafață, polimorfism, neregularități de mărime celulară, alterarea cromatinei nucleare, numărul de mitoze anormale, celule gigante (3, 4, 24).

În funcție de modul de creștere, gradul de anaplazie celulară și capacitatea infiltrativă, carcinoamele uroteliale se pot împărți în patru mari categorii:

1. Carcinoame papilare, cuprind tumori ce cresc în lumenul vezicii urinare și cuprind papiloamele și carcinoamele uroteliale de gradul 1-3, în funcție de gradul de anaplazie celulară. Aproximativ 80% din tumorile vezicale descoperite pentru prima dată sunt de tip papilar. Cele delimitate de un uroteliu normal, sunt clasificate ca papiloame. Carcinoamele papilare gr.1, sunt acoperite de un uroteliu cu o grosime crescută, deci hiperplazic,

dar foarte asemănător cu cel normal: este stratificat și prezintă tendință de maturare spre suprafață cu formare chiar de celule superficiale mari, multinucleate, celulele umbeliforme. Papiloamele, leziuni benigne sunt incluse în această categorie deoarece este bine cunoscut faptul că o proporție semnificativă a lor au un comportament malign, în ciuda aspectului histologic benign. Tumorile papilare de grad scăzut nu prezintă atipii nucleare, raportul nucleu-citoplasmatic este păstrat, mitozele sunt excepționale. În ceea ce privește evoluția acestor tumori, se poate afirma că deși ele pot recidiva după tratament, duc rar la carcinom invaziv.

Carcinoamele papilare gr.3, sunt caracterizate prin anomalii marcate ale celulelor uroteliale: variații importante de mărime nucleară, hiperchromazie nucleară, nucleol proeminent, mitoze numeroase, deseori atipice.

Carcinoamele papilare gr.2, prezintă caracteristici intermediare între cele două categorii. Atât tumorile de gradul 2 cât și cele de gradul 3, prezintă capacitate variabilă de invazie.

2. Tumorile infiltrative, în care creșterea tumorii se produce în interiorul peretelui vezical. Și aceste tumori prezintă grade de malignitate cuprinse între 1 și 3, în funcție de gradul de anaplazie celulară (23).

3. Tumori papilare și infiltrative - combinație între cele două posibilități enumerate mai sus.

4. Tumori nepapilare și neinfiltrative sau carcinomul in situ. Acest termen este folosit pentru leziunile în care apare o anaplazie a epitelului de suprafață a vezicii urinare, fără formare de structuri papilare și fără semne de infiltrație. Spre deosebire de carcinoamele papilare care pot prezenta diferite grade de anaplazie celulară, carcinomul in situ prezintă totdeauna anaplazie celulară marcată. Diagnosticul acestui tip de leziune este de multe ori dificil, datorită faptului că stratul neoplazic se detașează cu ușurință în timpul preparării histologice, lăsând doar o ulceratie. Dacă mai adăugăm că de multe ori carcinomul in situ nu poate fi identificat cistoscopic ca o leziune malignă (bolnavii prezintă doar o mucoasă roșie sau modificări ce corespund unor leziuni inflamatorii), este de înțeles de ce diagnosticul acestei leziuni se pune pe baza examenului citologic al urinei emise spontan. Aceasta cu atât mai mult cu cât celulele provenite din aceste zone sunt extrem de atipice și ușor de recunoscut (13).

Leziunea a fost descrisă pentru prima dată de Melicov în 1952 (6, 13) în piesele de cistectomie, el susținând că reprezintă stadiul inițial al cancerului vezical. În ultimii ani atenția specialiștilor s-a îndreptat din nou asupra acestei leziuni nepapilare. Ea se observă în epiteliul adiacent unei tumori papilare vizibile. Mai recent s-a identificat această leziune și în absența unor tumori vizibile, deci ca leziune de sine stătătoare. Concepția actuală asupra carcinomului in situ s-a cristalizat prin urmărirea citologică a bolnavilor, precum procedee de cartografiere a pieselor de cistectomie. Se

consideră în prezent că această leziune este mult mai frecventă decât s-a crezut până acum, având un prognostic deosebit de nefavorabil. Studii recente demonstrează că aproximativ 80% din carcinoamele in situ progresează spre un carcinom invaziv în decurs de 5 ani de la descoperire, restul de 20% rămânând localizate strict la mucoasa vezicală mai mulți ani, sau chiar dispărând spontan (6, 13, 24).

În ultimii ani s-au pus la punct o serie de metode moderne de investigație, necesare atât urmăririi bolnavilor deja tratați, cât mai ales pentru stabilirea mai corectă de la început a gradului de agresivitate tumorală și deci a prognosticului bolnavului. Merită menționate două dintre acestea: măsurarea cantității de ADN prin metoda flow-cytometry și determinarea profilului antigenic al tumorilor cu ajutorul tehnicilor de imunohistochimie.

S-a dovedit statistic că există o corelație strânsă între cantitatea ADN-ului nuclear și gradul de malignitate al tumorilor vezicale (12). Astfel, în timp ce tumorile de grad scăzut de malignitate sunt diploide sau diploid-tetraploide, tumorile cu grad înalt de malignitate sunt aneuploide. Tehnica flow-cytometry este deosebit de utilă în monitorizarea bolnavilor cu tumori deja tratate, prin măsurarea cantității de ADN din celulele uroteliale din urina emisă spontan. Avantajul constă în posibilitatea detectării prin această metodă a tumorilor vezicale de grad scăzut, care prin examinarea citologică clasică nu se pot diagnostica. Iar urmărirea unui asemenea bolnav prin examinări citologice este esențială, știut fiind că orice manevră endoscopică (iritație), poate promova dezvoltarea unor noi tumori din celulele deja inițiate. Cea de-a doua metodă se referă la determinarea antigenelor asociate tumorii cu ajutorul anticorpilor monoclonali (5, 16). Cu ajutorul acestei metode de mare finețe, se pot detecta modificări imunohistochimice, ce se pot corela cu progresia tumorală, deci cu gradul de agresivitate tumorală. Aceste antigene de suprafață ale vezicii urinare umane au fost clasificate în trei categorii:

a) Antigene panuroteliale - prezente în uroteliul normal;

b) Antigene asociate cu carcinoamele uroteliale de grad scăzut
Recent au fost descrise două antigene asociate cu tumori uroteliale de grad scăzut, M344 și 19A211 cu valoare prognostică în aprecierea acestor tumori, știut fiind că o parte din aceste tumori prezintă totuși capacitate de invazie. În același timp cu ajutorul acestor două antigene se poate aprecia și comportamentul ulterior al carcinomului in situ spre invazie sau spre vindecare spontană.

c) Antigene asociate cu carcinoamele uroteliale cu grad ridicat de malignitate. În această categorie se pot aminti antigenele MABs, T43, T138 și Ki67 precum și izoantigenele de grup sangvin ABH, corelate cu o evoluție agresivă a tumorilor.

Folosirea combinată a celor două metode este de o deosebită importanță atât în depistarea precoce a tumorilor vezicale, cât mai ales în stabilirea gradului de agresivitate tumorală.

Bibliografie

1. *Avarzo B. et al.*: Cigarette smoking and bladder cancer. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, 4, 714-718;
2. *Bethwaite P.B., Pearce N., Fraser J.*: Cancer risks in painters: Study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br. J. Ind. Med.* 1990, 47, 742-746;
3. *Carbin Bengt-E. et al.*: Grading of human urothelial carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. I. Histological description. *J. of Urology*, 1991, 145, 968-971;
4. *Carbin Bengt-E. et al.*: Grading of human urothelial Carcinoma based on nuclear atypia and mitotic frequency. II. Prognostic importance. *J. of Urology*, 1991, 145, 972-976;
5. *Cordon-Cardo C. et al.*: Immunopathologic analysis of human urinary bladder cancer. Characterization of two new antigens associated with low-grade superficial bladder tumors. *Am. J. of Pathology*, 1992, 140, 375-385;
6. *Droller M.J.*: Bladder cancer. *Urologic Oncology*, Raven Press, New York, 1986, 293-321;
7. *Hartage P. et al.*: Unexplained excess risk of bladder cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 1636-1640;
8. *Hicks R.M.*: Multistage carcinogenesis in the urinary bladder. *British Med. Bull.* 1980, 36, 39-46;
9. *Hicks R.M.*: The development of bladder cancer. *Scientific foundation of urology*, W.Heinemann medical books LTD, London, 1982, 711-722;
10. *Iazaki H.*: Cancer of the urinary bladder: current concepts and future. *Nippon Hiniokika Gakkai Zasshi.* 1989, 80, 145-150;
11. *Ito N., Fukushima S.*: Promotion of urinary bladder carcinogenesis in experimental animals. *Exp. pathology*, 1989, 36, 1-15;
12. *Koss L.G. et al.*: Predictive value of DNA measurement in bladder washings-Comparison of flow-cytometry, image cytophotometry and cytology in patients with a past history of urotelial tumors. *Cancer*. 1989, 64, 916-924;
13. *Koss L.G.*: Urinary tract cytology. *Compendium on diagnostic cytology. Tutorials of cytology*, Chicago, 1992, 298-302;
14. *Kotake T.*: Clinical problems in patients who were exposed to carcinogens. *Hinyokika Kiyo*, 1989, 35, 2063-2067;

15. *Martha L. et al.*: Smoking and bladder cancer. *Cancer*, 1988, *61*, 402-408;
16. *Mellon K. et al.*: Cell cycling in bladder carcinoma determined by monoclonal antibody Ki67. *Br. J. of Urology*, 1990, *63*, 281-285;
17. *Nomura A., Kolonel L.N., Yohizawa C.N.*: Smoking, alcohol, occupation, and hair dye use in cancer of the lower urinary tract. *Am. J. Epidemiol.*, 1989, *130*, 1156-1163;
18. *Reuter V.E.*: Pathology of bladder cancer: assesment of prognostic variables and response to therapy. *Semin Oncol.* 1990, *17*, 524-532;
19. *Sakamoto N., Tsuneyoshi M., Enjoji M.*: Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology*, 1992, *21*, 135-141;
20. *Silverman D.T. et al.*: Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. Nonwhite men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, *81*, 1480-1483;
21. *Silverman D.T. et al.*: Occupational risks of bladder cancer in the United States: II. White men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989, *81*, 1472-1480;
22. *Steineck G. et al.*: Urothelial cancer and some industry-related chemicals: an evaluation of the epidemiologic literature. *Am. J. Ind. Med.* 1990, *1*, 371-391;
23. *Sonya Kaubisch, et al.*: Stage T1 bladder cancer: Grade is the primary determinant for risks of muscle invasion. *The Journal of Urology*, 1991, *146*, 28-31;
24. World Health Organization: Histological typing of urinary bladder tumors. International histological classification of tumors, Geneva, WHO, 1973.

Sosit la redacție: 2 martie 1993

DINAMICA NELINIARĂ ȘI TULBURĂRILE DE RITM ALE INIMII

D. Dobreamu *, S. Cotoi **, M. Sonea**

*Disciplina de fiziologie

**Clinica Medicală nr. 3

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Știința haosului, cunoscută și ca dinamică neliniară, este o tehnică de modelare matematică, folosită pentru reprezentarea unor stări complexe ale sistemelor cu buclă de reacție (feed-back), de la inima umană până la sistemele vremii, de la interacțiile dintre neuroni, până la mișcarea

planetelor. Aplicarea ei în biologie a deschis posibilități nebănuite în studiul comportamentului cordului și mai ales în descrierea tulburărilor de ritm.

1. Definirea noțiunilor de haos și fractal prin prisma dinamicii neliniare

Fractaliile, definite pentru prima dată de *Mandelbrot*, de la IBM T.J.Research Center, reprezintă forme geometrice care rezultă prin evoluarea repetată a unei funcții matematice simple, pentru a produce o structură complexă, cu nivel de detaliu infinit (14, 20). Altfel spus, un fractal reprezintă o structură care apare similară la diferite scări de mărime; dacă se mărește o porțiune din această structură, ea seamănă cu structura întreagă (fig. nr. 1).



Fig nr 1: Aspectul circulației într-un anumit teritoriu este de tip fractal.
La orice scară de mărime, aspectul realizat este asemănător.

Descrisă de un matematician, tehnica fractaliilor s-a dovedit extrem de utilă în construcția pe calculator a imaginilor obiectelor naturale, cu detalii și texte ciudate. Pornind de la o formă inițială și respectând anumite reguli matematice, se pot genera imagini, incredibil de asemănătoare cu obiectul adevărat. Astfel, un obiect extrem de detaliat, poate fi înglobat într-un volum mic de informație (20).

În științele biologice metodele fractale sunt utile pentru descrierea dinamicii sistemelor neliniare. Astfel, asemănător fractaliilor, sistemele L, descrise la *Lindenmayer* în 1968, reprezintă un model matematic al creșterii plantelor, pe baza unor secvențe repetate de transformări ale unei forme inițiale (20).

Haosul, în terminologia uzuală, desemnează un comportament total neregulat, aleator. În contrast cu aceasta, în limbaj matematic haosul este un sistem determinist, care la un anumit moment dat prezintă o aparență de dezordine și complexitate (11).

Anumite funcții matematice simple, pot prezenta uneori o comportare "bizară", scăpând la un moment dat de sub controlul matematic și părând că un factor aleator a intervenit în sistemul generat de aceea lege matematică (fig. nr. 2). În cazul acestora, se poate constata că o mică modificare a unui parametru, poate produce o schimbare importantă în structura sistemului; astfel de puncte de modificări abrupte sunt desemnate cu termenul de *bifurcații* (14, 17). După un număr de bifurcații, comportamentul pare să devină aleator, dezordonat, deși în realitate, el este guvernat de aceeași lege matematică. Structura sistemului la orice nivel de detaliu este practic similară cu cea a sistemului ca întreg, el realizând un aspect fractal.

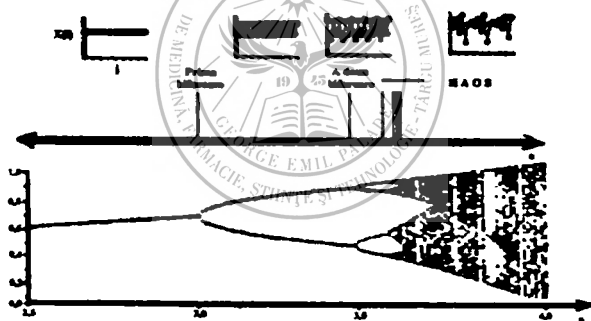


Fig. nr. 2: Diagrama funcției $x_{i+1} = ax_i(1-x_i)$ în funcție de diferite valori ale parametrului "a", pe domeniul de variație a lui x între 0 și 1. Se observă că pentru un mic domeniu a lui "a", cuprins între 3,7 și 4, funcția iese de sub control, această ieșire făcându-se printr-o succesiune de puncte critice, numite *bifurcații*.

Pentru analiza unei mișcări haotice, sunt utilizate reprezentările grafice sub forma diagramelor de evoluție în timp a unui parametru caracterizând sistemul. Pe baza acestora se poate calcula spectrul Fourier al evoluției în timp, care în cazul sistemelor deterministe relevă prezența componentelor periodice (14).

Mai sugestive sunt însă, reprezentările grafice sub forma diagramelor planare, redând valoarea parametrului X_i în funcție de X_{i-1} , așa-numitele "return maps". În cazul sistemelor deterministe, se poate observa cum, cu o anumită periodicitate, valorile reprezentate în diagramele planare încep să se suprapună (fig. nr. 3). Aspectul este ca și cum o anumită regiune din plan ar atrage curba; astfel de regiuni poartă numele de *atractori* (14, 15). În opoziție, în cazul sistemelor aleatorii, astfel de atractori lipsesc, aspectul diagramei planare fiind total neregulat.

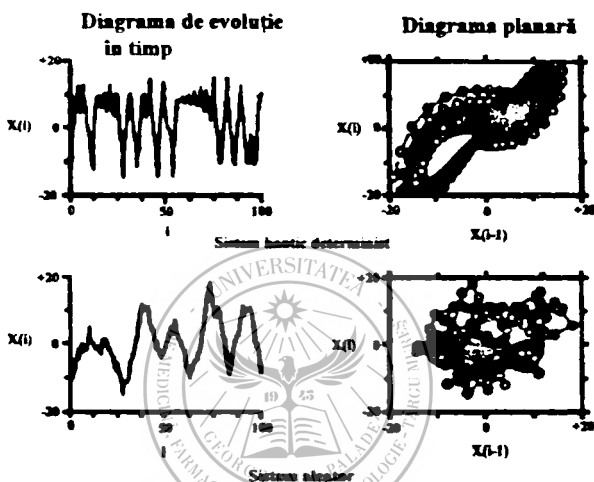


Fig. nr. 3: Diagrama de evoluție în timp și cea planară ("return maps") în cazul unui sistem haotic determinist și a unui aleator. Se observă că, în ciuda aspectului asemănător al diagramelor de evoluție în timp, în cazul diagramei planare, pentru sistemul determinist, valorile se suprapun cu o anumită periodicitate.

II. Fractaliile și dinamica neliniară în electrofiziologia cardiacă

Dinamica neliniară s-a dovedit a fi un model foarte atractiv pentru studierea comportamentului electrofiziologic al inimii, din mai multe puncte de vedere. În primul rând, pentru că, așa cum s-a văzut, în cazul sistemelor neliniare, o ecuație matematică simplă poate genera un comportament complicat: din punct de vedere practic, este mult mai comod a se analiza comportamentul unui sistem pe baza unor formule matematice simple.

De asemenea, dinamica neliniară poate furniza noi metode analitice și grafice, pentru ca, pe baza datelor experimentale să se construiască mecanisme plauzibile ale fenomenelor electrice cardiace. Însăși structura histologică a sistemului de conducere a impulsului în inimă (atât sistemul Hiss-Purkinje, cât și miocardul contractil) sunt exemple tipice de structuri fractale.

Studii referitoare la proprietățile electrofiziologice ale țesutului miocardic au evidențiat experimental tipuri de comportament, explicate pe baza dinamicii neliniare. Modele matematice relativ simple, au reușit să descrie destul de exact acest comportament (2, 13, 16).

Identificarea fără ambiguități a teoriei haosului în tulburările de ritm ale inimii, este însă dificilă, datorită greutății de-a efectua experimentele în care un parametru este schimbat progresiv și astfel să apară fenomenul de bifurcare. Nu totdeauna este ușor a găsi o formulă matematică simplă, care să descrie cu exactitate comportamentul electrofiziologic al inimii, cu atât mai mult cu cât datele experimentale, recoltate prin înregistrări electrofiziologice, se referă mai ales la fenomene locale, în timp ce, la nivelul cordului întreg fenomenele pot avea o complexitate mult mai mare. În plus, foarte probabil, multe dintre procesele electrice cardiace au un comportament aleatoriu și nu determinist (8).

Un exemplu de aplicabilitate a teoriei haosului la studiul tulburările de ritm, îl constituie *fibrilația*, aritmie în care activările sunt foarte frecvente (400-500/min) și complet neregulate ca amplitudine și succesiune în timp. Se pune întrebarea, dacă această neregularitate este haos, în sensul determinist al cuvântului, sau o mișcare total dezordonată, aleatorie.

Studii electrofiziologice efectuate în condițiile unei monitorizări continue, au arătat că debutul fibrilației este totdeauna declanșat de o extrasistolă, urmată de o serie de unde rapide, regulate, cu o frecvență de 300-350/min, și apoi de activitatea rapidă și neregulată (400-450/min), caracteristică fibrilației (1, 11, 12). Un asemenea comportament, susține punctul de vedere conform căruia, fibrilația este rezultatul final al unei secvențe de bifurcații, până la un nivel la care se creează aparența de dezordine.

Astfel s-ar explica apariția fibrilației atriale, la pacienți cu cord aparent indemn, legat de modificarea dimensiunilor fractale ale sistemului de conducere intraatrială a excitației. Aceste dimensiuni sunt determinate de proprietățile electrofiziologice ale miocardului atrial și îndeosebi de viteza de conducere a impulsului și durata fazei refractare (9, 19).

Înregistrarea cu electrozi de sucțiune a potențialului de acțiune monofazic din atriul drept (RAMAP), a permis o corelație între durata RAMAP și frecvența atrială, investigată prin electrocardiogramă intracavitară (3, 5, 10, 11).

Aceasta sugerează că, probabil aceeași lege matematică ar descrie propagarea impulsului în atri, în variate condiții clinice. Numai că în cazul unei durate mari a RAMAP, corespunzând unei faze refractare lungi, se creează aparența de ordine, caracteristică ritmului sinusal, în timp ce în condițiile unei faze refractare scurte, mișcarea capătă aparența de dezordine, rezultând haosul fibrilației atriale. Tranziția între cele două stări se face prin puncte de bifurcație succesivă, corespunzând unor variante cunoscute clinic

de aritmii, care se pot transforma cu ușurință una în alta: ritm sinuzal—tahicardie atrială cu bloc—flutter atrial—fibrilație atrială (fig. nr. 4). Durata RAMAP a putut fi corelată și cu stabilitatea ritmului sinuzal după defibrilare (6, 7).

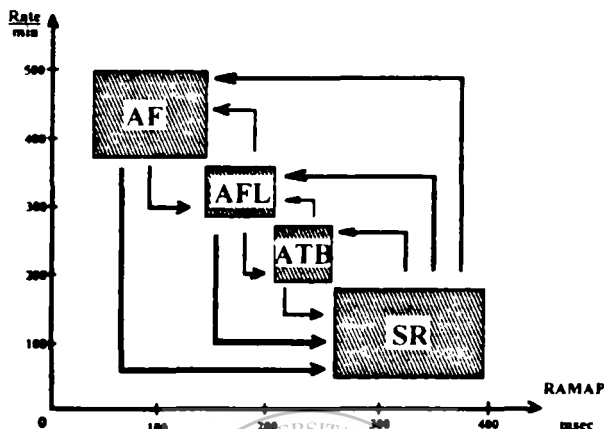


Fig. nr. 4: Valoarea frecvenței atriale, în funcție de durata RAMAP, înregistrat cu electrozi de sucțiune. RAMAP = potențialul de acțiune monofazic din atriul drept; AF = fibrilație atrială; AFL = flutter atrial; ATB = tahicardia atrială cu bloc; SR = ritm sinuzal.

Administrarea de droguri care modifică durata RAMAP, va influența structura sistemului, în sensul organizării, sau dimpotrivă, al dezorganizării sale aparente, ducând la trecerea cu ușurință a unei forme de aritmie atrială în alta (fig. nr. 5).

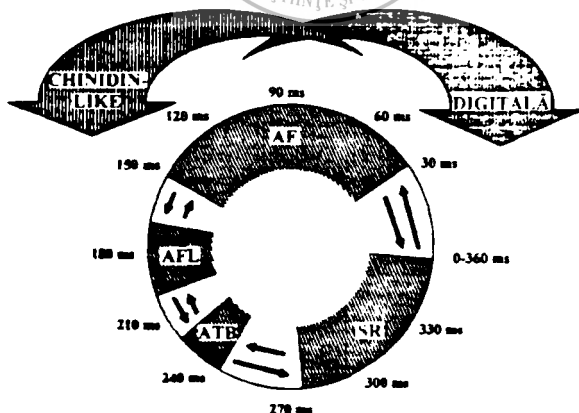


Fig. nr. 5: Tranzițiile între diverse tipuri de aritmii atriale, sub efectul diferitelor droguri, în funcție de durata RAMAP.

Conversia fibrilației atriale la ritmul sinuzal, prin administrarea de droguri chinidin-like, care măresc durata RAMAP, ar fi un model de tranziție pe o "cale lungă", prin mai multe puncte critice de bifurcație, corespunzând electrofiziologic scăderii numărului circuitelor de reintrare și ciclic succesiunii cunoscute, fibrilație atrială—flutter atrial—tahicardie atrială cu bloc—ritm sinuzal (19).

Dimpotrivă, digitala, scurtând durata RAMAP, ar favoriza succesiunea inversă, fiind cunoscut efectul ei aritmogen (18). Administrată însă în condițiile fibrilației atriale, ea crește numărul circuitelor de microreintrare, cu dispoziție, viteze și mărimi total aleatorii, accentuând gradul de dezordine al sistemului și tocmai prin aceasta, trecând printr-un punct critic, ducând la reorganizarea lui, adică la restabilirea ritmului sinuzal (4).

Abordarea mecanismelor ce stau la baza tranzițiilor între fibrilația atrială și ritmul sinuzal, prin prisma teoriei haosului, deschide perspective noi în înțelegerea fenomenelor observate clinic și certificate prin studii electrofiziologice. Această nouă viziune ar putea aduce date noi în evaluarea unor situații patologice, precum și în cunoașterea mai aprofundată a mecanismelor ce par a le guverna.

Bibliografie

1. Bennet R., Pentecost B.: The pattern onset and spontaneous cessation of atrial fibrillation in man. *Circulation*, 1970, 41, 981;
2. Chiavolo DR., Gilmour Jr. EF., Jalife J.: Low dimensional chaos in cardiac tissue. *Nature*, 1990, 343-653;
3. Cotoi S.: Duration of the right atrial monophasic action potential and the transitions between atrial arrhythmias and sinus rhythm. *Rev. Roum. Med. Int.* 1980, 18, 83-93;
4. Cotoi S., Carașca E.: Digitalis, a defibrillatory drug. *Rev. Roum. Med. Int.* 1988, 40, 319;
5. Cotoi S., Carașca E., Georgescu C.: Two varieties of the atrial fibrillation studied by monophasic potential recording. *Jap. Heart. J.* 1978, 19, 479;
6. Cotoi S., Gavrilescu S., Pop T.: The prognostic value of right atrium monophasic action potential after conversion of atrial fibrillation. *Europ. J. Clin. Invest.* 1972, 2, 472;
7. Cotoi S., Georgescu C., Kifor I.: Aprecierea stabilității ritmului sinuzal după defibrilație. *Rev. med.* 1978, 24, 138;
8. Denton AT., et al.: Fascinating rhythm: A primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am. Heart J.* 1990, 120, 1419;
9. Frame LH., Simonson MB: Oscillations of conduction, action potential duration, and refractoriness. A mechanism for spontaneous termination of reentrant tachycardias. *Circulation*, 1988, 78, 1277;

10. *Gavrilescu S., Cotoi S., Pop T.*: Monophasic action potential of the right human atrium. A simple bedside suction technique, and the first results in atrial arrhythmias. *Cardiology*, 1972, 57, 200;
11. *Gavrilescu S., Cotoi S., Pop T.*: Monophasic action potential of the right atrium in paroxysmal atrial and fibrillation. *Brit. Heart J.* 1973, 35, 585;
12. *Gavrilescu S., et al.*: Fibrilația atrială experimentală la câine. Modul de declanșare și oprire spontană a fibrilației atriale. *Fiziologia normală și patologică*, 1973, 19, 521;
13. *Glass LM.*: Is cardiac chaos normal or abnormal? *J. Cardiovasc. Electrophysiol*, 1990, 1, 481;
14. *Glodberger AL., Rigney DR., West BJ.*: Chaos and Fractals in Human Physiology, *Scientific American*, 1990, 2, 35;
15. *Grassberger P., Procaccia I.*: Characterization of strange attractors. *Phys. Rev. Lett.* 1983, 50, 346;
16. *Guevara MR., Glass LM.*: Phase locking, period-doubling bifurcations, and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. *Science*, 1982, 214, 1350;
17. *Kaplan DT., Goldberger AL.*: Chaos in Cardiology. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*, 1991, 2, 342;
18. *Repique LJ., Shah SN., Marais GE.*: Atrial fibrillation 1992. Management strategies in flux. *Chest*. 1992, 101, 1095;
19. The task forces of the working group on arrhythmias of the european society of cardiology: The "Sicilian Gambit": a new approach to the classification of antiarrhythmics drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanism. *Europ. Heart. J.* 1991, 12, 1112;
20. *Valdes R.*: What is Bio Computing? *Dr. Dobb's Journal*, 1991, 175, 46.

Sosit la redacție: 3 martie 1993

SISTEM INFORMAȚIONAL PERINATAL COMPUTERIZAT PENTRU MUNICIPIUL TÂRGU-MUREȘ

M. Horga

Institutul de Sănătate Publică și Cercetări Medicale Târgu-Mureș

Obstetrica este un domeniu al medicinei în care aportul informaticii a fost recunoscut de mult timp însă progresele au fost și sunt încete, parțial datorită complexității aspectelor medicale implicate și lipsei unor specialiști

în domeniul de graniță al informaticii medicale, parțial datorită rezistenței personalului medical. Cu toate acestea, multiplele avantaje pe care le poate oferi informatica și acestui domeniu, au condus în ultimul deceniu la alocarea unui mare volum de muncă și la realizări complexe, cu repercusiune directă în planul îmbunătățirii standardului de asistență al femeii gravide.

Unul dintre domeniile prioritare de aplicație a informaticii în obstetrică este reprezentat de sistemele perinatale. Obstetricienii au recunoscut dintotdeauna necesitatea unui sistem informațional eficient care să facă legătura între cele trei segmente ale continuumului perinatal (etapele prenatală, intranatală și postnatală), sistemul actual de evidențe medicale manuale nestructurate fiind incomplet și nestandardizat. Pe măsură ce cerințele adresate asistenței perinatale au devenit mai complexe și clinicienii au resimțit nevoia corelării evenimentelor din cele trei etape în scopul evaluării evoluției sarcinii, definirii și cuantificării stărilor de risc și luării prompte a deciziilor profilactice sau terapeutice corecte, utilitatea potențială a sistemelor computerizate a fost din ce în ce mai mult recunoscută. Un alt factor care a contribuit la această recunoaștere a fost conceptul de regionalizare a asistenței perinatale, concept care are ca o componentă majoră introducerea și utilizarea evidențelor obstetricale și neonatale uniforme computerizate.

În prezent, sistemele perinatale regionale computerizate au câpătat o răspândire relativ mare, oferind echipei medicale accesul rapid la baze de date ample conținând date despre sarcină, naștere, lăuzie și nou-născut și permițând analize și prelucrări complexe. Obiectivul lucrării de față a fost de a elabora structura și componentele de bază ale unui astfel de sistem perinatal destinat centrului nostru, în scopul îmbunătățirii asistenței perinatale și delimitării mai bune a sarcinilor cu risc crescut.

1. Obiectivele sistemului

Un sistem perinatal computerizat trebuie să răspundă în principal la două scopuri majore:

1. să contribuie la îmbunătățirea directă a calității asistenței perinatale;
2. să permită analiza imediată sau retrospectivă a diferitelor aspecte a asistenței perinatale.

Obiectivele care trebuie atinse în vederea realizării acestor scopuri sunt:

1. asigurarea comunicării și coordonării eforturilor tuturor celor care contribuie la bunul mers al sarcinii;
2. furnizarea unui mecanism unitar și standardizat de culegere a datelor relevante medicale și socio-demografice;

3. permiterea gestionării moderne a datelor medicale și a unei metode de identificare și prezentare clară a problemelor care pot afecta bunăstarea mamei sau a fătului și pe baza acestora oferirea posibilității delimitării sarcinilor cu risc;

4. consemnarea derulării pașilor diagnostici și păstrarea astfel a logicii aplicate în luarea deciziilor în cazul acestor probleme, furnizarea de rapoarte la cerere;

5. urmărirea tuturor parametrilor importanți ai sarcinii normale sau cu risc (simptome, semne, date paraclinice și de laborator) și consemnarea progresului survenit în rezolvarea problemelor;

6. ghidarea conduitei și acțiunilor și educarea cadrelor medicale care răspund de urmărirea și îngrijirea gravidei;

7. permiterea ușoară și coerentă a culegerii de date pentru cercetări medicale retrospective sau prospective, precum și pentru evaluarea calității asistenței medicale acordate.

II. Structurarea elementelor culese

Având în vedere cele trei etape distincte ale continuumului perinatal și specificul informațiilor medicale implicate în fiecare din aceste perioade, datele care trebuie culese în cadrul sistemului au fost structurate în trei secțiuni:

A. Date referitoare la gravidă în perioada prenatală;

B. Date referitoare la gravidă în perioada intra- și postnatală;

C. Date referitoare la nou-născut.

Pentru fiecare etapă de mai sus au fost realizate evidențe specifice adecvate computerizării și echivalentul lor în planul bazei de date. Elementele de informație culese se adresează unor scopuri multiple, de la necesitățile administrative la cele medicale diagnostice, terapeutice și la identificarea factorilor de risc. Conceptul de bază care a ghidat structurarea acestor evidențe a fost cel al orientării pe problemă.

Evoluția spectaculoasă a tehnicilor informatice și penetrarea lor tot mai puternică în domeniul medicinei a condus la schimbarea radicală a opțiunii clasice referitoare la evidențele medicale. Având în vedere structura relativ fixă a fișelor obstetricale și neonatale, intervalul limitat de timp al unei sarcini și numărul relativ redus de finalizări posibile, se consideră actualmente că teoria sistemelor orientate pe problemă și reflectarea ei în planul evidențelor obstetricale - fișa orientată pe problemă - poate constitui baza teoretică și respectiv instrumentul fundamental prin care se pot îndeplini obiectivele enumerate mai sus (cap. I). Pe scurt, în limbajul unui sistem orientat pe problemă, obstetricianul utilizează o listă completă de probleme, compilată de el sau de altcineva, derivată dintr-o bază de date specifică oricărui caz, pentru a formula un plan de acțiune concret pentru

fiecare problemă. Problemele care ies din competența sa sunt identificate pentru îndrumarea gravidei spre o asistență de specialitate. Pentru toate problemele sunt consemnate coerent și accesibil măsurile luate și evoluția.

O evidență medicală orientată pe problemă reprezintă o metodă de organizare a informației medicale referitoare la gravidă, bazată pe interacțiunea dintre cele patru faze ale gândirii medicale:

1. Baza de date - definită explicit și utilizată întotdeauna;
2. Lista de probleme - actualizată permanent;
3. Planurile inițiale de acțiune - clare și specifice fiecărei probleme active, etichetate pentru o urmărire clară.

Aceste faze sunt bine cunoscute și în general aplicate de noi, respectiv în orice problemă medicală urmărim mai mult sau mai puțin conștient aceste etape de strângere de informații, identificare a problemelor, stabilirea conduitei terapeutice și urmărire a evoluției sub tratament. Ceea ce nu se face și ceea ce sistemul propus impune este colectarea și organizarea acestui material familiar într-un mod standardizat, complet, ușor accesibil și de încredere.

Prima evidență realizată este fișa de urmărire a gravidei, care cuprinde 203 elemente de informație, grupate în următoarele capitole: date generale gravidă, date generale soț, condiții de muncă și viață, antecedente menstruale, antecedente obstetricale, examen fizic general, examen ginecologic, examene ecografice, examen colposcopic, examene de laborator, consultații prenatale, internări în spital, centralizator factori de risc anamnestici, la luarea în evidență, apăruti în cursul sarcinii.

A doua evidență realizată este foaia de observație clinică obstetricală, care cuprinde 97 elemente de informație, grupate conform structurii clasice a unei foi de observație. Nu au fost incluse în structură elementele examinărilor obiective și de laborator care au stat la baza diagnosticilor înregistrate, deoarece sistemul nu a fost conceput ca un sistem expert de asistare a diagnosticului, ci doar ca un sistem de gestiune a unor baze de date perinatale.

A treia evidență realizată este foaia de observație clinică a nou-născutului, care cuprinde 146 elemente de informație grupate în următoarele capitole: date generale nou-născut, antecedente părinți, probleme în cursul sarcinii și nașterii prezente, starea nou-născutului după naștere, investigații, vaccinare și vitaminizări, starea nou-născutului la externare.

III. Caracteristicile sistemului de achiziție a datelor

Introducerea datelor în calculator este un proces susceptibil de greșeală atât datorită medicului cât și operatorului. Pentru evitarea acestor greșeli, sistemul de achiziție a datelor a fost prevăzut cu următoarele măsuri de siguranță:

- obligativitatea de a introduce date în anumite câmpuri (în acest caz valorile lipsă sau neintroducerea datelor în câmpuri importante sunt împiedicate);

- interdicția de a introduce date în anumite câmpuri (în acest caz acele câmpuri sunt sărite automat la introducere și nu acceptă nici o valoare de la tastatură);

- acceptarea numai a anumitor valori în anumite câmpuri (în acest caz valorile diferite de cele definite ca fiind legale nu sunt admise);

- acceptarea doar a valorilor cuprinse între anumite limite minime și maxime;

- salturi condiționate de anumite valori;

- codificarea automată a anumitor răspunsuri;

- afișarea la cerere a unei liste de coduri cu semnificațiile lor.

În ceea ce privește modalitatea practică de introducere a datelor în rețea, cea mai simplă și probabil ieftină abordare o reprezintă prelucrarea off-line a datelor prenatale, intrapartum și neonatale. Problema care se ridică în acest caz este decalajul în timp și necesitatea programării complexe în fiecare caz de analiză sau cercetare. Un sistem mai sofisticat este cel interactiv on-line care utilizează un calculator dedicat clinicii și teritoriului deservit de aceasta, care ar furniza nenumărate opțiuni, incluzând introduceri și prelucrări on-line, având însă dezavantajul evident al costului mult mai mare.

Din cele de mai sus se observă că există două metode de culegere computerizată a datelor, cea prospectivă și cea retrospectivă. În prima variantă, datele sunt introduse on-line, pe măsură ce sunt culese, în a doua datele sunt introduse off-line, după ce au fost culese.

1. Culegerea retrospectivă a datelor. Aceasta poate fi făcută după externare, după naștere sau după fiecare consultație prenatală.

Sunt raportate în literatura medicală numeroase sisteme de introducere a datelor după externarea gravidei, în toate informația fiind transferată de la foile de observație scrise de mână la computer prin intermediul unor formulare de codificare care pot fi completate de personalul medical sau de secretare. Tipurile de formulare utilizate sunt retrospective și ca urmare suferă de importanțul dezavantaj al imposibilității de a obține informații complete sau corecte după externare în cazul unor omisiuni, erori sau date ilizibile în evidențele inițiale. În consecință, în acest caz acuratețea sistemului computerizat este limitată de calitatea evidențelor scrise de mână, de erorile în transferarea informației în coduri și de erori în introducerea datelor în calculator. Datele introduse în acest mod retrospectiv s-au dovedit a avea valoare limitată în asistența clinică a gravidelor.

Culegerea datelor după naștere a fost facilitată prin introducerea microcalculatoarelor care pot fi utilizate de personalul medical de la sala de

naștere și a programelor incorporând rutine de verificare și alertare asupra erorilor. Acest tip de programe au îmbunătățit evident acuritatea datelor introduse și aceasta este abordarea pe care o propunem pentru sistemul descris.

Introducerea datelor după fiecare consultație prenatală extinde principiul retrospectiv la toate evenimentele perioadei, necesitând însă o mare cantitate de muncă și un personal numeros. Sisteme de acest tip sunt utilizate pe scară largă în Statele Unite ale Americii.

2. Culegerea prospectivă a datelor. În acest caz, datele sunt introduse direct în calculator, on-line, fără a fi în prealabil scrise pe hârtie, iar copia fizică, tipărită pe hârtie (hard copy) este produsă ulterior de către calculator.

Această metodă poate fi utilizată pentru a culege mai ales datele anamnestice și are nenumărate avantaje: oferă variante nelimitate, furnizează o anamneză complexă în scop clinic și elimină erorile de codificare. Modificarea simplă a programelor pentru a schimba anumite aspecte ale bazei de date este mult mai ieftină și mai rapidă decât retipărirea documentelor, însă este nevoie de restructurarea întregii rețele și de educarea personalului medical pentru introducerea datelor. Având în vedere mutațiile profunde pe care le implică această variantă în structura și funcționarea rețelei perinatale tradiționale, precum și costul ridicat pe care îl presupune, această abordare este deocamdată nerealistă în condițiile noastre.

IV. Sistemul de gestiune a bazei de date

Sistemul propus pentru gestionarea bazei de date perinatale constă din programe independente nelegate de date concrete, destinate achiziționării, memorării, regăsirii și analizării datelor. Organizarea logică și fizică a datelor sunt separate. Prin utilizarea comenzilor, utilizatorul definește operația logică dorită asupra datelor, sistemul efectuând traducerea comenzilor în proceduri fizice efective, furnizând rezultate.

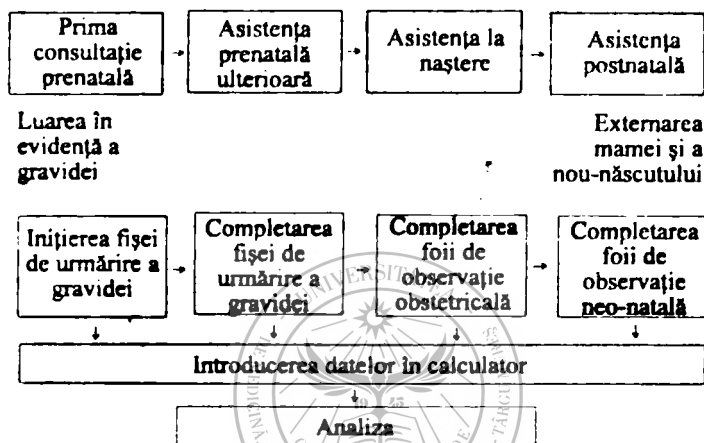
După o inițiere scurtă, utilizatorii pot învăța folosirea comenzilor fără a mai fi nevoie să cunoască modul în care datele sunt realmente înmagazinate și prelucrate sau modul în care sistemul funcționează de fapt. Această abordare oferă un număr de avantaje, cum ar fi:

- utilizarea sistemului este ușoară și poate fi învățată rapid;
- baza de date poate fi restructurată din mers pe măsură ce necesitățile clinice sau de cercetare o cer;
- introducerea datelor se poate face controlat cu ajutorul programelor de validare a formatelor, limitelor, valorilor legale etc., ceea ce reduce rata erorilor;
- confidențialitatea datelor poate fi asigurată la diferite nivele prin alocarea codurilor și parolilor sau prin separarea fișierului conținând numele și datele personale ale pacienților de restul datelor.

V. Structura generală a sistemului

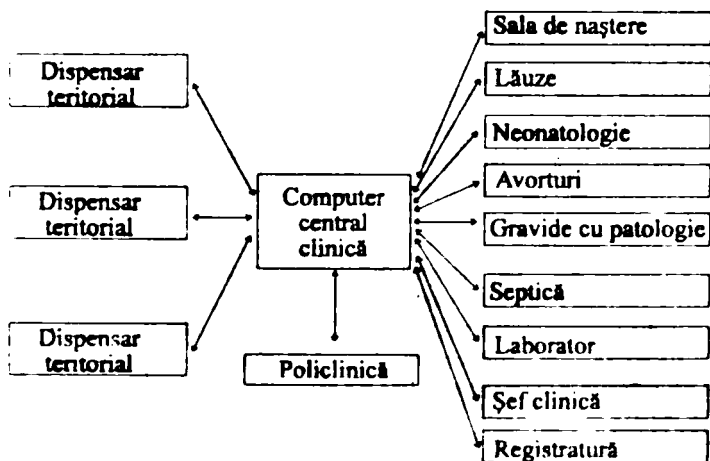
Fluxul de informații în sistemul computerizat se poate suprapune peste schema rețelei de asistență perinatală în modul următor:

Rețeaua de asistență perinatală



Sistemul informațional perinatal computerizat

Localizarea terminalelor în cadrul rețelei ar trebui să fie următoarea:



VI. Analiza datelor

Folosind facilitățile de analiză ale Epi Info se pot efectua asupra datelor introduse numeroase prelucrări, ca de exemplu: listări, frecvențe, medii și deviații standard, tabelări, statistici diverse (diferențe semnificative, corelații și regresii) etc. Selectarea datelor de analizat și a analizei dorite se face, așa cum am mai menționat, într-un mod interactiv prietenos, fără a fi nevoie de cunoștințe de programare.

Rezultatul analizelor poate fi reprezentat și sub o formă grafică (diagrame din coloane, histograme, diagrame structurale în cerc, diagrame în linie, diagrame de dispersie) prin afișare de display sau imprimare.

VII. Hardware și software

Sistemul a fost conceput pe un calculator personal compatibil IBM-AT rulând la 12 MHz, cu o memorie RAM de 1 MB, unitate de disc flexibil de 5,25", unitate de disc dur de 40 MB, placă grafică și monitor color EGA, sub sistemul de operare MS-DOS 3.1.

Dacă pentru volume reduse de date, introduse retrospectiv, acest calculator s-a dovedit a fi suficient, în cazul implementării sistemului în rețea, cu terminale multiple conform structurii generale propuse în capitolul II, capacitatea, viteza și facilitățile lui sunt depășite, fiind nevoie de un calculator mult mai performant și bineînțeles de terminale (stații de lucru) proprii fiecărei locații stabilite.

Software-ul utilizat pentru realizarea aplicației de față a fost Epi Info versiunea 5, un sistem complex elaborat de Centrul de Control al Bolilor din Atlanta, Georgia, SUA în colaborare cu Organizația Mondială a Sănătății în 1990. Acest software conține un procesor de texte, un sistem de gestiune a bazelor de date, un sistem de analiză statistică și un sistem de prezentare grafică a rezultatelor prelucrărilor.

VIII. Discuții și concluzii

Avantajele introducerii în practică a acestui sistem sunt multiple și documentate extensiv de experiența numeroaselor centre medicale care îl utilizează.

În primul rând, utilizarea lui poate conduce la o îmbunătățire netă a calității asistenței prenatale, prin punerea la dispoziția medicului a unui volum mare de date sistematizate logic și ușor accesibile, care permit identificare mai bună și precoce a problemelor care pot afecta sarcina, luarea unor decizii prompte și urmărirea eficienței lor. Totodată, aceasta joacă un puternic rol educativ adresat membrilor rețelei obstetricale.

Acest sistem standardizat permite aplicarea unor metode de identificare precoce și dinamică a sarcinilor cu risc, bazate pe parametri obiectivi și nu pe impresii și aprecieri subiective și prin aceasta conduce la dirijarea mai bună a asistenței specializate specifice și la îmbunătățirea spectaculoasă a evoluției și prognosticului acestei categorii de sarcini. Prin corelarea fișei prenatale cu fișele intra- și postnatale se pot determina greutatea specifice ale factorilor de risc în determinismul diferitelor stări patologice neonatale. Stabilirea acestor greutăți specifice ale factorilor de risc pe o populație dată face posibilă inițierea unor studii prospective deosebit de importante care să urmărească modificarea lor sub influența diferitelor practici profilactice sau terapeutice, validând sau infirmând conduite bazate până acum doar pe "bunul-simț" clinic sau propuse pe baza unor cercetări experimentale.

Unul dintre marile avantaje legate de introducerea sistemului este însă posibilitatea computerizării asistenței prenatale, ca un pas important pe calea construirii unei rețele perinatale regionale moderne. Acest obiectiv este perfect realizabil în condițiile noastre cu o investiție rezonabilă și cost-eficientă și ar conduce la crearea unei baze de date complete, asupra căreia ar putea fi aplicați oricând (așa cum se procedează curent în alte centre) algoritmi de căutare, selectare, calcul statistic, precum și logici de tip expert pentru asistarea activității de asistență medicală, cercetare și învățământ. Ușurarea accesului la date complexe și actualizate dinamic, reduce încărcarea memoriei și timpul medicului, oferindu-i condiții mai bune pentru decizii optime și creație originală.

Programele descrise au fost realizate și testate pe un singur calculator. Având în vedere structura actuală a rețelei perinatale din Târgu-Mureș și modalitățile efective posibile de culegere și introducere a datelor, se propune următoarea strategie de introducere a acestui sistem în practică:

1. Computerizarea clinicii de obstetrică și ginecologie. Primul pas trebuie să fie instalarea unui calculator în clinică, pentru început personalul necesar fiind reprezentat doar de o operatoare introducere date. Prin introducerea retrospectivă a datelor fie după naștere, fie după externare, s-ar crea o bază de date proprie a clinicii și s-ar putea genera automat toată formularistica utilizată curent, de la certificatele de naștere la biletele de ieșire.

Într-o etapă următoare se vor instala terminale în sala de naștere și în secția de lăuze, care, în condițiile instruirii și antrenării personalului medical și ale ajustării programelor de introducere a datelor la cerințele acestuia, va permite introducerea mai rapidă și standardizată a datelor.

În a treia etapă terminalele vor fi instalate la nivelul subsecțiilor care se ocupă de patologia obstetricală (avorturi, gravide cu patologie, septică), volumul de date crescând prin introducerea lor în cursul sau după fiecare internare.

2. Computerizarea dispensarelor teritoriale din punct de vedere al asistenței perinatale. Pornind de la câteva dispensare pilot, se pot instala terminale sau stații de lucru în cabinetele de consultație obstetricală, iar medicii de medicină generală și asistentele de obstetrică se pot instrui în utilizarea calculatorului, specific referitor la fișierele de urmărire a gravidei pe care le vor cunoaște deja prin utilizare manuală. Aceste dispensare vor fi punctele cheie de culegere și introducere a tuturor informațiilor referitoare la gravidele din teritoriul lor, programele ghidând acest proces și ajutând la evitarea omisiunilor, erorilor și duplicărilor. Pe lângă datele memorate vor fi generate copii tipărite ale carnetelor de gravidă, care vor fi purtate asupra gravidelor și vor permite consemnarea unor date medicale și în afara dispensarului, urmând ca aceste date să fie introduse periodic în calculator la acest nivel.

3. Extensia sistemului și legătura cu dispensarele teritoriale. Prin instituirea unui sistem de legătură între dispensare și clinică (inițial prin trimiterea periodică de dischete conținând actualizările survenite în bazele de date și ulterior prin legarea prin intermediul modemurilor a calculatoarelor de la nivelul dispensarului cu calculatorul central situat în clinică) se va realiza transferul continuu de date către baza centrală. Astfel se va putea ști în orice moment care este situația gravidelor din teren, iar în cazul prezentării unor gravide la clinică pentru consultații sau internare, o mare parte a informațiilor vor fi deja culese și accesibile, ajutând la punerea diagnosticului, la estimarea riscului și la instituirea măsurilor terapeutice. Potențialul maxim al calculatorului de a ajuta echipa medicală în asistența femeii gravide va fi realizat cu adevărat atunci când subsistemele create pentru diferite etape și localizări vor fi integrate.

Tranziția de la sistemul clasic la cel computerizat nu este atât de dificilă precum ar părea. Pentru început, trebuie ajuns la un consens privind conținutul, formatul și modul de completare a documentelor și stabilite liniile fundamentale de organizare și funcționare ale rețelei perinatale bazate pe noile tipuri de evidențe. Toți participanții la asistența prenatală trebuie luați în considerare în acest consens, redactându-se în final un document de principiu care să includă o descriere detaliată a documentelor în forma finală, date privind protocolul exact de completare a lor, modalitățile exacte în care ele pot fi modificate în viitor, responsabilitățile pentru completarea fiecărei porțiuni a lor, detalii privind păstrarea și circulația lor, legăturile între nivelele rețelei perinatale, precum și alte principii de bază necesare funcționării noului tip de rețea. Acest document de principiu devine astfel un standard care permite aprecierea comportării și contribuției tuturor celor implicați în realizarea unei asistențe prenatale moderne.

După realizarea consensului și a documentului de principiu, devine esențială organizarea unor sesiuni de instruire a personalului medical implicat în utilizarea sistemului. Acest lucru se poate dovedi dificil datorită

rezistenței la schimbare a cadrelor implicate și necesită organizarea și autoritatea conducerii rețelei obstetricale. În scopul testării corectitudinii și eficienței utilizării sistemului, depistării și corectării deficiențelor, se începe prin aplicarea lui într-o zonă pilot cu populație omogenă.

Bibliografie

1. *Abdella T.N.* et al.: Development of the perinatal data project. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, *109*, 60-62;
2. *Agronow S.J.* et al.: Maintenance of a genetic data set on multiple data base and statistical analysis systems. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, *109*, 34-35;
3. *Anderson G.* et al.: Practical Application of Computer-Assisted Decision-Making in an Antenatal Clinic - A Feasibility Study. *Meth. Inform. Med.* 1976, *15*, 224-229;
4. *Barron S.L., Macfarlane A.J.*: Collection and use of routine maternity data. *Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol.* 1990, *4*, 681-697;
5. *Brownbridge G., Lilford R.J., Tindale-Biscoe S.*: Use of a Computer to Take Booking Histories in a Hospital Antenatal Clinic. *Med. Care.* 1988, *26*, 474-487;
6. *Catanzarite V.A., Jelovsek F.R.*: Computer application in obstetrics. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, *156*, 1049-1053;
7. *Chik L.* et al.: Perinatal Database Management System. *Meth. Inform. Med.* 1981, *20*, 133-141;
8. *Davidson E.C.Jr., Gore J., Umbdenstock L.*: Different regional users. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, *109*, 22-25;
9. *Davis H.C.* et al.: Computer report generating system for perinatal data in a tertiary hospital. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, *109*, 45-48;
10. *Dean A.G.* et al.: Epi Info, Version 5: a word processing, data base, and statistics program for epidemiology on microcomputers. USD, Incorporated. Stone Mountain, Georgia, USA. 1990;
11. *Diaz J.* et al.: Preliminary experiment with computerized anamnesis in gynecology and reproductive health. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1986, *24*, 285-290;
12. *Fawdry R.*: The development and evaluation of a computerised antenatal questionnaire. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1989, *28*, 229-235;
13. *Finer N.N., Fraser A.J.*: Neonatal Data Base and Automated Discharge Summary Using a Personal Computer and Proprietary Software. *Pediatrics*, 1985, *76*, 269-273;
14. *Gibbons P.S.* et al.: The OBFIL perinatal database. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, *109*, 63;

15. *Glass R., Humphrey M.*: Summary of Labour and Obstetric Audit by Microcomputer. Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol. 1987, 27, 46-49;

16. *Gonzalez F.A., Fox H.E.*: The development and implementation of a computerized on-line obstetric record. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1989, 96, 1323-1327;

17. *Grover J.W. et al.*: A centralized, computer-based perinatal data retrieval system for thirteen metropolitan hospitals. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 37-39;

18. *Guthrie K.A., Kelly M., Lilford R.J.*: Information systems and audit in antenatal care. Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol. 1990, 4, 207-229;

19. *Hammond W.E. et al.*: A perinatal database management system for ambulatory care. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 40-41;

20. *Herbert W.N.P. et al.*: Development of a multicenter computerized obstetrical record abstract. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 35-36;

21. *Jelovsek F.R. et al.*: Information Management Needs of the Obstetrician-Gynecologist - A Survey. Obstet. Gynecol. 1989, 73, 395-399;

22. *Jennett R.J., Warford H.S.*: A computerized perinatal data system. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 11-16;

23. *Lilford R.J. et al.*: The Development of On-Line Taking Systems in Antenatal Care. Meth. Inform. Med. 1983, 22, 189-197;

24. *Lilford R.J., Chard T.*: Computers in Obstetrics: A Review. Obstet. Gynecol. Surv. 1983, 38, 125-137;

25. *Lumb M., Fawdry R.*: Linking and integrating computers for maternity care. Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol. 1990, 4, 743-769;

26. *Maresh M.*: Data collection for an obstetric department. Bailliere's Clin. Obstet. Gynaecol. 1990, 4, 699-709;

27. *Maresh M. et al.*: Selection of an obstetric data base for a microcomputer and its use for on-line production of birth notification forms, discharge summaries and perinatal audit. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1983, 90, 227-231;

28. *Maresh M., Dawson A.M., Beard R.W.*: Assessment of an on-line computerized perinatal data collection and information system. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1986, 93, 1239-1245;

29. *Merkatz I.R., Stephan P., Dickinson W.*: The Cleveland regional perinatal network's computerized information system. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 17-21;

30. *Michel Y., Miller M.C., Levkoff A.H.*: The South Carolina statewide perinatal information system. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 26-28;

31. *Neches N.M., Sherline D.M., Strassner H.T.*: Costar - computer stored ambulatory record Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1982, 109, 61;

32. *Quaak M.J., Westerman R.F., VanBemmel J.H.*: Comparison between written and computerised patient histories. *Br. Med. J.* 1987, 295, 184-190;

33. *Smith L.P. et al.*: A research - oriented system for MCGILL obstetrical neonatal data (MOND). *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 49-50;

34. *Smith R.P., Holzman G.B.*: The application of a computer data base system to the generation of hospital discharge summaries. *Obstet. Gynecol.* 1989, 73, 803-807;

35. *Sokol R.J., Chik L.*: A perinatal database system for research and clinical care. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 57-59;

36. *Stead W.W. et al.*: A computerized obstetric medical record. *Obstet. and Gynecol.* 1977, 49, 502-509;

37. *Umbdenstock L.*: Auditing records in automated data systems. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 64;

38. *Winegar A. et al.*: A system to monitor patient care in a perinatal region. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983, 145, 39-43;

39. *Wirtschafier D.D. et al.*: Obstetrical automated medical record system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 29;

40. *Wirtschafier D.D., Blackwell W., Sumner J.*: Alabama perinatal registry information utility for health services evaluation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 30-31;

41. *Work B.A. Jr, Kriewel T.J.*: Maternal-perinatal data system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1982, 109, 32-33.

Sosit la redacție: 28 octombrie 1992

STUDII CLINICE

HEPATOPATIA GIARDIAZICĂ LA COPIL

C. Rusnac, Lucia-Sanda Fetea, Maria Florișteanu, Marcela Sigmirean,
L. Neagoș

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

Suferința hepatică din cursul giardiazii este relativ frecvent menționată în literatura de specialitate și străină, atât la adulți cât și la copii (1, 2, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 19, 20). Sub termenul de hepatopatie giardiazică se descrie un context morbid definit de elemente clinice (hepatomegalie plus semne digestive), biologice (alterarea unor parametri funcționali hepatici) și histologice (diverse grade de distrofie hepatocelulară, aspecte de hepatită reacțională și excepțional de hepatită cronică (3).

Luând în considerare frecvența în creștere a giardiazii subliniată de unii autori (6, 10, 21), pe de o parte, iar pe de altă parte relația dintre această parazitoză și ficat, menționată și de alți autori pe lângă cei mai sus menționați (12, 15, 17), dar și de o serie de observații personale privind existența unei hepatomegalii și a unor teste funcționale hepatice alterate la copiii cu giardiază, am dorit să reactualizăm o problemă care, de fapt, a stat tot timpul în atenția clinicienilor și a cercetătorilor.

Material și metodă

Dintr-un număr de 93 copii cu giardiază (diagnostic stabilit pe baza prezenței chisturilor în materiile fecale sau a formelor vegetative ale parazitului în sedimentele de bilă, obținută prin tubaj duodenal) a fost selecționat un lot de 67 bolnavi fără antecedente de hepatită epidemică, fără antigenemie HBs și fără context clinico-biologic de hepatită virală. Vârsta acestor bolnavi (38 fete și 29 băieți) a fost cuprinsă între 9 luni și 16 ani. Pe lângă un examen clinic atent, acestor bolnavi li s-au efectuat următoarele investigații paraclinice: bilirubinemie, teste de disproteinemie, transaminaze, proteinogramă, imuno-electroforeză, timp de protrombină, colesterol seric și fosfataze alcaline*.

* Investigațiile au fost efectuate cu metodele obișnuite în laboratorul Clinicilor de Pediatrie nr. 2 și 3 și laboratorul disciplinei de fiziopatologie al U.M.F. Târgu-Mureș.

Rezultate și discuții

Redăm sub formă de tabel simptomatologia clinică și de laborator prezentată de copiii noștri.

Tabelul nr. 1
Semnele clinice

Semnele/simptomele	Nr. cazuri	%
Greturi și/sau vărsături	27	40,3
Meteorism abdominal	19	28,3
Senzația de "gură amară"	21	31,4
Astenie, somnolență postprandială	10	14,9
Dureri în hipocondrul drept	33	49,3
Hepatomegalie, din care:	55	82,1
- până la 1 cm	23	34,3
- până la 2 cm	20	29,8
- peste 2 cm	12	17,9

Așa cum se poate constata, nici unul dintre copii nu a prezentat icter sau subicter, iar în ce privește hepatomegalia, ea a fost însoțită de sensibilitate la presiune și, uneori, de consistență ușor crescută, doar în cazurile cu ficat depășind rebordul costal cu 2 cm sau mai mult. La 9 copii a fost prezentă și o splenomegalie (în 4 cazuri asociată hepatomegaliei), dar fără legătură cu suferința hepatică și, respectiv, cu giardiază.

Tabelul nr. 2
Rezultatele investigațiilor paraclinice

Sindroamele hepatice	Valori normale		Valori patologice	
	Nr.caz	%	Nr.caz.	%
Sindromul inflamator:				
Probe de disproteinemie	21	31,4	46	68,6
Imunoglobuline serice	32	47,7	35	52,3
Sindromul hepatocitolic				
Transaminaze (TGP și TGO)	57	85,1	10	14,9
Sindromul hepatoprov:				
Albumine serice	16	23,9	51	76,1
Timpul Quick	29	43,3	38	56,7
Sindromul colestatic:				
Bilirubina serică	67	100,0	—	—
Colesterolemia	60	89,5	7	10,5
Fosfatazele alcaline	67	100,0	—	—

Așa cum se poate observa, suferința hepatică la copiii noștri cu giardiază s-a exprimat biologic, în primul rând prin teste patologice ale sindromului hepatoprov (scăderea albuminelor serice la peste 75% și prelungirea timpului de protrombină la peste 50% dintre bolnavi). Pe locul doi ca frecvență s-a situat sindromul inflamator, reprezentat prin teste patologice de disproteinemie la peste 65% dintre bolnavi și imunoglobuline crescute la peste 50%. Urmează sindromul hepato-citolic, la mare distanță de primele două sindroame, transaminazele fiind crescute doar la 15% dintre bolnavi. Ultimul este sindromul colestatic, scăderea colesterolului seric întâlnindu-se numai la 10% dintre copiii cu giardiază. Menționăm însă că valorile patologice constatate de noi, fie ele scăzute sau crescute, au fost slab sau cel mult moderat pozitive sau negative, probe intens alterate fiind găsite la unii copii care semnalau și alte îmbolnăviri cu *Giardia lamblia* în antecedente. În plus, în acord și cu datele din literatura medicală (16, 18), și noi am întâlnit sugari cu giardiază având probe de disproteinemie și transaminaze normale. În sfârșit, la controlul efectuat la 3 și 6 luni după tratamentul giardiază, tratament la care am asociat și o terapie hepatoprotectoare (Mecopar, Silimarină și/sau Liv.52), am constatat normalizarea testelor funcționale hepatice anterior alterate.

Comentarii

Făcând abstracție de observațiile privind participarea hepatică în giardiază adultului (1, 2, 4, 8, 9, 10, 11), trebuie să amintim că observații nu mai puțin semnificative s-au făcut în rândul copiilor parazițați cu *Giardia lamblia*. Astfel, menționăm pe *Săbăduș-Barnea* și colab. (cit. de 10) care au întâlnit hepatomegalii la 62% din 102 copii cu giardiază, iar probe de disproteinemie pozitive la 31%. Hepatomegalie de stază consemnează și *Fazakas* (6) la 50% dintre copiii cu giardiază, iar *Otilia Lucian* și colab. (14) la 25% până la 56% (în funcție de vârstă), pe lângă probe de disproteinemie și transaminaze crescute la 30% și respectiv 5% (colesterol seric scăzut la 5%). Rezultate asemănătoare comunică și *Valeria Constantinescu* și colab. (3), care întâlnesc de asemenea hepatomegalii de diferite dimensiuni la copiii cu giardiază, reacție timol moderat crescută, TGP atingând valori de 2-3 ori peste cele normale și hiposerinemie cu creșterea fracțiunilor alfa 2 și, în special, a gamaglobulinelor. În funcție de aspectul histopatologic al ficatului obținut prin biopuncție hepatică, acești autori identifică două forme de hepatopatie giardiazică care ar putea reprezenta și stadiile secvențiale ale bolii: forma distrofică și hepatita reacțională giardiazică. Prima formă, în corelație strânsă cu malabsorbția intestinală - așa cum subliniază și *Hoskins* (cit. de 15) și *Maria Stănescu* (21) - are tabloul clinic dominat de: anorexie, accelerarea tranzitului sau scaune moi, semilichide, stagnare sau pierdere în

greutate, ficat mărit cu consistență normală, iar din punct de vedere biologic hiposerinemie și creșterea tuturor fracțiunilor globulinice, TGP nemodificat, reacția timol moderat crescută. Histologic, se întâlnesc leziuni de distrofie hidroprotidică și, în mai mică măsură, distrofie grasă; spațiile porte sunt normale. În forma de hepatită reaccională, în care masivitatea și durata infestației pare să joace un rol important, simptomatologia digestivă generală este mai atenuată, în timp ce durerile în hipocondrul drept, astenia și anorexia sunt mai pronunțate. Ficatul, uneori cu consistență crescută, depășește falsele coaste cu 2-4 cm și este sensibil la palpare. În sânge sunt crescute transaminazele (de 2-3 ori peste valorile normale), există hiposerinemie cu creșterea fracțiunilor alfa și, în special, gama, iar reacția timol și VSH sunt crescute. Histologic, la distrofia hepatocitului se adaugă o infiltrație moderată cu celule mononucleare a spațiilor porte și la periferia lobului hepatic și discretă reacție kupfferiană (3). Observații asemănătoare au făcut la noi *Rusnac* și colab., observații pe care le-au comunicat în anul 1977 la Constătuirea pe țară de parazitologic, ținută la Târgu-Mureș.

Concluzii

1. La cei 67 bolnavi cu giardiază (copii între 9 luni și 16 ani), semnele clinice de suferință hepatică s-au întâlnit în proporții diferite, variind între 28,3% (meteorism abdominal postprandial) și 82,1% (hepatomegalie de diferite grade).
2. Din punct de vedere biologic, pe primul plan al suferinței hepatice s-a situat sindromul hepatoprov, urmat imediat de cel inflamator și la distanță mare s-au exprimat sindroamele hepatocitolitice și colestatice.
3. Rezultă că hepatopatia giardiazică este o realitate clinică și biologică de care trebuie să ținem seamă la patul bolnavului, cu atât mai mult cu cât giardiaza este în creștere ca frecvență, mai ales la copii. În aceste condiții rolul acestei parazitoze în producerea suferinței hepatice trebuie reevaluat și precizat prin noi investigații biologice, dar mai ales, histopatologice.

Bibliografie

1. *Andor T., Bottger E.*: Unele aspecte ale lambliazei în asistența ambulatorie. *Viața med.* 1965, 20, 1397-1400;
2. *Chautriot P.*: Un cas de hepatite aigle primitive a *Lamblia*, avec menace d'abcès. *Arch. Mal. Appar. dig.* 1931, 21, 236-237;
3. *Constantinescu Valeria, Scumpu Gh., Gavaza Gh.*: Hepatopatia lambliazică. În volumul consfătuirii cu tema: "Aspecte teoretice și practice ale hepatopatiilor cronice la copil". Onești, 25 IX 1976, 145-146;

4. *Dobrzjanska Alina, Sadlak Maria*: Zachowanie su Transaminaza GOT a GTP w surowich krwi dzieci zaragonych *Lamblia intestinalis*. Wlad. Parazytol 1964, 5-4, 458-460;

5. *Duburrry Y.J. et al.*: Les formes clinique de la lambliaze. Clinique, 1962, 574, 411-417;

6. *Fazakas B.*: Probleme actuale ale giardiozei. Rev. med. 1989, 35, 90-96;

7. *Finelli L., Rotoli B.*: Sulla localizzazione epatico-colecistica della *Lamblia*. Acta med. ital. 1963, 18, 227-260;

8. *Gaehlinger H.*: La lambliaze dans les maladies du foie et des voies biliaires. Arch. Mal. Appar. diges. 1938, 28, 352-254;

9. *Gherman I.*: Hepatita parazitară. În: "Parazitoele digestive în patologie" de Nitzulescu V. Gherman I., Editura Medicală. București, 1968, 468-497;

10. *Gherman I.*: Giardioza. În: "Parazitologie clinică" de Nitzulescu V., Gherman I., Editura Medicală București, 1986, 139-197;

11. *Goia I., Halitza M.*: Considerations sur trois cas de lambliaze intestinale évoluant avec des lésions hépato-biliares; cyrose hépatique et cholecystite. Ann. Mal. Appar. dig. 1931, 41, 271-276;

12. *Hurmuzache E. et al.*: Contribuții la studiul lambliazei la copil. Rev. med. chir., 1964, 4, 851-856;

13. *Iancu A., Dahnovici V.*: Parazitoele intestinale la copii. Diagnostic clinic și de laborator. Pediatria, 1964, 13, 115-120,

14. *Lucian Otilia et al.*: Aspecte clinice și de laborator în lambliaza copiilor. Pediatria, 1966, 15, 421-428;

15. *Lucian Otilia*: Lambliaza. Editura Academică R.S.R. București 1971, 47-84;

16. *Nitzulescu V., Gherman I.*: Considerații asupra infestației parazitare la copii sub 1 an. Rev. med. chir. Iași, 1965, 2, 417-421;

17. *Pârvu C. et al.*: Infestația cu lamblia giardia, factor de cronicizare a unor hepatite acute virale la copil. În volumul consfăturii cu tema. "Aspecte teoretice și practice ale hepatopatiilor cronice la copil", Onești. 25 IX 1976, 81-82;

18. *Roman E., Matta K.*: Sur quelques cas de Lambliaze chez le tout jeune enfant. Pédiatrie, 1965, 20, 453-455;

19. *Rusescu A. et al.*: Aspecte clinice ale lambliazei. Pediatria, 1962, 11, 385-394;

20. *Savrik M.E., Stoliarova N.*: Hepato-colangitele lambliazice la copii și urmările lor îndepărate. Anal. rom.-sov., Pédiatrie, 1951-1952. 89-90;

21. *Stănescu Maria*: Giardioza În: "Boli diareice cronice la copil" de Iacob Constanța, Georgeta Palicari, Maria Stănescu, Editura Medicală, București, 1987, 323-331.

GIARDIASIS HEPATOPATHY IN CHILDREN

C. Rurnac, Lucia-Sanda Fetea, Maria Floristeanu, Marcela Sigmurean, L. Neagoi

The authors have investigated 67 children with giardiasis as to their liver sufferings, and besides a careful clinical examination they also carried out a series of laboratory tests. Hepatomegaly was found in 82% of children, associated with other subjective and objective clinical signs, thus liver damage being proved. Biologically, hyposerinaemia was present in 72% of the patients, prolonged time of prothrombin in 52%, alteration of dysproteinemia tests in 68%, increased transaminases and decreased cholesterol in 15% and 10%, respectively. It should be recalled that the above test values were especially slightly or moderately positive, the strongly positive reactions occurring in children with other infection with *Giardia lamblia* in their history.

Sosul la redactie: 17 mai 1993

SÚLYOS SZÜLÉSZETI ÉS NŐGYÓGYÁSZATI VÉRZÉSEK SEBÉSZI KEZELÉSE ÉRLEKÖTÉSEKKEL

I. Az arteria hypogastrica bilaterális ligatúrája, "sui generis" műtét

Bazsa S.

Szent Pantaleon Kórház, Dunaujváros, Magyarország

Az erek lekötesével uralható szülészeti és nőgyógyászati vérzések kezelésével kevés hazai szerző rendelkezik saját tapasztalatokkal. Szó szerint idézve Papp Z. (1989) szavait: "a nőgyógyásznak felkészültnek kell lennie, hogy indokolt esetben az arteria hypogastrica ligatúráját el tudja végezni". Mivel hazánkban az utóbbi 10 évben az elvérzésből származó anyai halálozások közel 50%-át teszik ki az összes halálokoknak, az életveszélyes szülési vérzések csillapítására alkalmazott érligatúrák népszerűsítése aktuális kérdésnek látszik.

Az utolsó 10 év alatt szerzett tapasztalat alapján az az álláspont alakult ki, hogy az arteria hypogastrica bilaterális ligatúrája (AHBL) 42-65%-ban hatásos vérzéscsillapítási módszer és — ha vele nem élünk el eredményt — a HH még mindig elvégezhető (4, 5, 7).

Nem utolsó szempont, hogy AHBL-val előállított post-partum vérzések után több szerző fogant és kiviselt terhességről számolt be (9, 10, 26, 29, 30). Alig elképzelhető ennél meggyőzőbb biológiai próba, hogy az AHBL-ja a fogamzási és nemzési képességet nem befolyásolja károsan.

A két AH lekötésének nincsenek káros következményei és a medence körüli lagyreszek kivételesen ritkán észlelt trofikus zavarai is inkább a collaterális keringés elégtelenségének rovására írhatók.

Az AHBL-jának javallata

Jelenlegi ismereteink szerint mindkét AH lekötésének javallatai két nagy csoportba oszthatók:

1. Ha rosszindulatú daganatok miatt végzett radikális méheltávolítás (Wertheim-Meigs-műtét), vagy supravaginalis amputáció (Chrobak-műtét) kapcsán fellépő és más módszerekkel (pl. az arteria uterina lekötésével) nem uralható vérzések lépnek fel. Bizonyos esetekben helyes a műtét kezdetén mindkét AH-át lekötni a vérzés hatásos megelőzése érdekében. Ilyen ok: a sugárkezelés utáni méheltávolítás és az exenteratio pelvis totalis (17).

2. Szülés alatti vagy utáni sajátos helyzetek, melyek közül első helyen áll: az uterus-atonia, a cervix-ruptura, a művi abortus, a császármetszések kapcsán fellépő kiadós vérzések illetve a placenta previa accreta és percreta (12). Kevésbé gyakori ok a DIC-el járó nekrotizált myoma, az a. epigastrica inferior sérülése (pl. császármetszések kapcsán), ritkábban az uterus hátsó falán levő varixos vénák rupturája (11), és az atoniára hajlamosító nagy uterusdiverticulumok (30). Az AHBL kevésbé terheli meg a beteget, mint a túlzott óvatosság miatt elnyújtott és sokszor eredménytelen szubsztitúciós kezelés, amely a ligatura alatt és után is elvégezhető.

A radikális megoldás esélyeinek mérlegelésekor a méhet és függelékait ellátó erek lekötsé, illetve a HH között kell választanunk. Utóbbi eljárást csak végső esetben alkalmazzuk, ha másképpen nem menthetjük meg az anya életét (1, 3, 8, 14, 15, 24, 25, 27, 28).

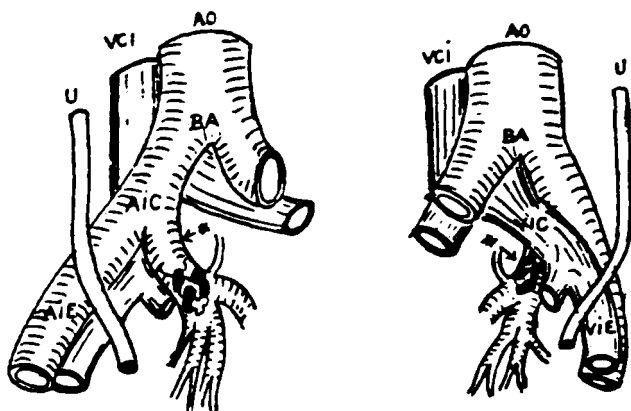
Az AHBL egyes gyakorlati anatómiai kérdései

Az AH (arteria iliaca interna) a közös csípőverőér (arteria iliaca communis) hegyesszögű elágazásából származó 4-6 cm hosszú ér, melynek eredési helye a promontoriumtól laterálisan a kereszt, csípőizülettől medialisán található. Az esetek 3-5%-ában, ha a bifurcatio aortae az L₄ csigolya magasságában fekszik, az AH eredése is feljebb tolódik és az ér a musc. psoas elé kerül. Hossza fordítottan aránylik az aa. iliacae comm. hosszához, néha 2 cm-nél is rövidebb (18), s ilyenkor az AH felszabadtatása és lekötséje nehézségekkel jár.

Entől függetlenül, az AH mindig ferdén-hátrafelé halad a sacrum mellő felszínén, a musc. psoas majortól medialisán, topográfiai viszonyai értelmek jobb és bal oldalon.

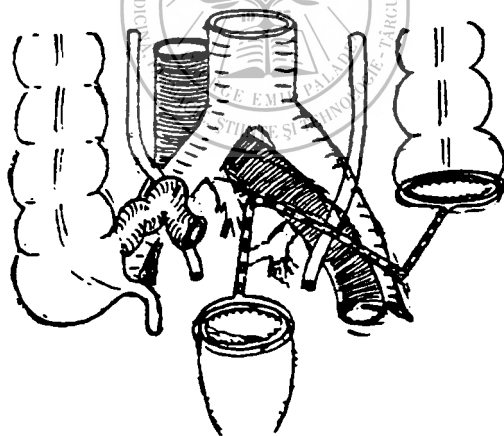
A jobb AH könnyebben elérhető; a v. iliaca comm. előtt felszínesen fekszik, medialisán a v. hypogastricától. Közvetlenül előtte halad az ureter.

A bal AH-at takarja a v. iliaca comm. sin., viszont az ureter laterálisabban keresztezi a csípőereket (1. ábra).



1. ábra: Az AH jobb oldalon (bal vázlat) szabadon fekszik, könnyebben elérhető. Baloldalon (jobb vázlat) fedi a vena iliaca communis. VCI = vena cava inf. AO = aorta; BA = bifurcatio aortae; AIC = a. iliaca comm.; AIE = a. iliaca ext.; VIE = vena iliaca ext.; U = ureter.

Ehhez még hozzájárul az a tény, hogy bal oldalon a mososigmoideum "Z"-alakú tapadási vonalának összekötő szára a csípőereket ferdén hidalja át (2. ábra).



2. ábra: Az AH topográfiai viszonyai jobb és bal oldalon (a mesosigmoideum "Z"-alakú tapadása ferdén keresztezi a bal uretert és az iliacalis ereket).

Mindkét oldalon az erek körüli nyirokcsomók (nodi lymphatici iliaci interni) a még egységes hypogastricus érpár terminalis része körül csoportosulnak, s így nem nehezítik az AH izolálását és lekötését (20). A

nervus obturatorius szimmetrikusan halad az AH-tól oldalt, ugyanúgy a többi ér és ideg.

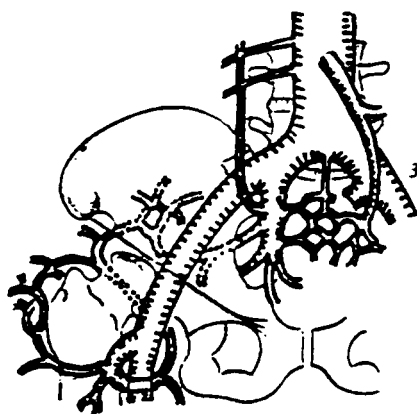
Az AH egységes törzse két (elülső és hátsó) törzsökre válik, amelyek fali és zsigeri ágakra oszlanak. A fali ágak a medence belső felszínét, a gatat és az alsó végtag tövéhez tartozó külső medencei tájakokat táplálják. A zsigeri ágakat illetően érdemes megemlíteni, hogy kevés olyan érterület ismeretes, ahol oly gyakoriak az eredési és lefutási változatok, mint az AH visceralis ágainál (19). Kivételt képez az arteria uterina amely az AH legkonstansabb ága.

Az AH kapcsolatai más érterületekkel elsőrendű és másodrendű anastomosisokra oszthatók.

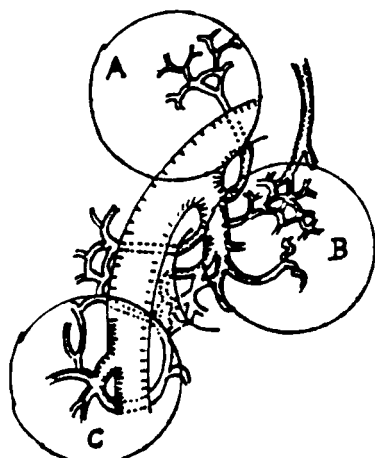
Az elsőrendű anastomosisok felépítésében az AH fali és terminalis ágai vesznek részt: a. iliolumbalis, a. sacralis lateralis, a. glutea superior et inferior, a. obturatoria és a. pudenda interna.

Ezek az erek két fő áramlási irányba terelik a vért: (1). A hasi aorta segmentális ágai (aa. lumbales), illetve az aorta folytatásába eső a. sacralis media felé. A zsigeri ágak közül nagyobb jelentőségű az a. hemorrhoidalis media, amely a végbél dús érhalózata révén az a. mesenterica felé teríti a keringést (2). Az alsó végtag irányába terjedelmes collateralis kört alakít ki az a. glutea inferior. Ebbe a hálózatba kapcsolódik be az a. obturatoria is (3. és 4. ábra).

A másodrendű — de funkcionális szempontból nem elhanyagolható — összeköttetések létrehozásában a kisebb kaliberű arteriákból származó ágak (a. circumflexa ilei profunda et superficialis, az a. obturatoria és iliolumbalis mellékágai, feltehetően az a. epigastrica inferior) jöhetnek számításba, melyek főleg a peripelvicus tájékok felé irányítják a vért.



3. ábra: Áttekintő kép az a. hypogastrica fontosabb anastomosisairól.



4. ábra. Részletes vázlat az a. hypogastrica három fő anastomoticus területéről. A – AH a. iliolumbalis aa. lumbales aorta abdominalis; B = AH a. rectalis sup. et media a. mesenterica inf. aorta abdominalis; C = AH a. profunda femoris a. circumflex fem. lat. et med. révén.

A másodrendű — de funkcionális szempontból nem elhanyagolható — összeköttetések létrehozásában a kisebb kaliberű arteriákból származó ágak (a. circumflexa ilei profunda et superficialis, az a. obturatoria és iliolumbalis mellékágai, feltehetően az a. epigastrica inferior) jöhetnek számításba, melyek főleg a peripelvicus tájékok felé irányítják a vért.

Az AHBL technika

A *transperitonealis ligatura* előnye, hogy könnyen megvalósítható, gyors és teljes áttekintést nyújt a kismedencei szervek állapotáról. Lehetővé teszi a vérzés pontos anatómiai lokalizációját (pl. méhruptura vagy perforáció esetén), egyetlen lehetséges megoldás az uterus körüli zónákból származó vérzés elállítására, vagy az uterus saját érkocsányának manuális kompressziójával, vagy a méh körkörös strangulációjával a ligatura elvégzése alatt. Kisebbségterhelést jelent mint a HH (21, 22).

A hasüreg feltárása (alsó medián laparotómiával) és a vékonybelek, illetve a sigma elhárítása után, a hátsófal peritoneumot a linea terminalis magasságában behasítjuk, hogy elérjük a közös csípőverőér oszlását.

Az anatómiai vonatkozásoknál megemlített sajátos helyzet miatt, a bal ureter felkeresése és elhárítása céljából a hátsófal peritoneum metszési vonalát a mesosigmoideum "Z"-alakú tapadása mentén meghosszabbítjuk, s így tompa preparálással a bal ureter és a csípőerek a látótérbe kerülnek (*Proust-Maurer*-technika, 6). A jobb ureter felkeresése sokkal egyszerűbb, mivel körvonala világosan kirajzolódik.

A leköttést az AH eredése alatt legalább 4-5 mm-rel lejjebb kell elvégezni, a két törzsök elágazása felett. Egyes szerzők (17) az a. glutea inferior elágazása alatt kötik le az AH-át.

A ligatura hagyományos technikája (Deschamps-eszközbe fűzött kétnullás selyemfonallal) némileg módosult, ui. a műszer vége a v. hypogastrica sérülését okozhatja (6, 17). Ezért egyszerűbb és kevésbé veszélyes, ha az AH dissectióját hosszú, legömbölyített végű görbe Peannal végezzük, majd két érfogó felhelyezése után kötjük a nem átvágott eret (6). Ez a technika saját gyakorlatunkban is kitűnően bevált.

A műtéti terület peritonizálása előtt célszerű tapintással ellenőrizni az a. femoralis és a. dorsalis pedis pulzálását, ui. előfordulhat, hogy a túl magasan vagy tévesen az a. iliaca communis-ra vagy az a. iliaca externa elhelyezett leköttés az alsó végtag keringését felfüggeszti. A "vakon" történő manipulációk további vérzéshez, idővesztességhez és jóvátehetetlen következményekhez vezetnek (17, 22).

Az *extraperitonealis ligatura* hátránya, hogy nincs lehetőségünk felfedni és közvetlenül ellátni a vérzés forrását, esetleges szervi károsodásokat sem. A műtét célzottan az AH leköttésére irányul, legfeljebb tumoros eredetű vérzések megelőzésére vagy csillapítására alkalmas.

Ezt a technikát Orthner alkalmazta először 1923-ban (22), kivitelezése megegyezik az irodalomban "extraperitonealis iliaca lymphadenectomia" néven ismert eljárással (22).

Az AHBL határai és szövődményei

Az AHBL-ja indokolatlan, ha az anya nem óhajt több gyereket szülni, vagy a fragilis-oedemátos medencei szövetek (esteleleg korábbi műtétek utáni kiterjedt összenövések) miatt az AH leköttése lehetetlen vagy nagy kockázattal jár (pl. ureterleköttés veszélye), illetve ha a terhesség olyan elváltozásokkal társul, amelyek célszerűtlenné teszi a méh megőrzésére irányuló törekvést (pl. diffúz leiomyomatosis, 13). A túl későre halasztott műtét progresszív shockos állapothoz vezet.

Jól megtervezett műtét esetén a húgyvezetékek leköttése gyakorlatilag lehetetlen, hiszen az ureterek azonosítása és elhárítása kötelező lépés az AH leköttése előtt.

Az AH-tól lateralisan futó ritkán észlelt n. obturatorius sértése érzéskiesést okoz a comb medialis felső bőrterületén. A túl magasan vagy tévesen (más erekre) elhelyezett ligatura esetén még a peritonizálás előtt fel kell szabadítani a leköttött eret és újabb ligaturát helyezünk a biztosan azonosított AH-ra.

Az AHBL-ja után fellépő trofikus zavarok (körülírt fekélyesedés a glutealis tájék bőrén), illetve paraesthesiák a n. ischiadicus vérellátási zavara miatt, igen ritkán észlelhető késői szövődmények.

Végezetül hangsúlyozni szeretnénk, hogy az AHBL-ja alapos anatómiai ismereteket, jó technikai felkészülést és kellő sebészti tapasztalatot, nem utolsó sorban lélekjelenlétet igénylő műtét, amely egy gyakorlott szülész-nőgyógyász számára könnyen elsajátítható értékes módszer nagyvérzéssel járó veszélyhelyzetek uralására.

Irodalom

1. *Al-Sibai M.H. és mtsai*: Emergency hysterectomy in obstetrics - a review of 117 cases. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. 1987, 27, 180-184;

2. *Andriole G.L., Sugarbaker B.H.*: Perineal and bladdernecrosis following bilateral internal iliac artery ligation. Dis. Colon Rectum, 1985, 28, 183-184;

3. *Ashton P. és mtsai*: Return to theatre experience at the Mercy Maternity Hospital, Melbourne 1972-1982. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. 1985, 25, 159-169;

4. *Boisselier P. és mtsai*: L'hystérectomie d'hémostase en obstétrique Y-a-t-il encore des indications dans post-partum immédiat ? J.Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris) 1981, 10, 501-512;

5. *Chattopadhyay S.K., Deb Roy B., Endees Y.B.*: Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1990, 32, 345-351;

6. *Chiricuță A.*: Arteria hypogastrica ligatura. In: Sirbu P.: Chirurgia ginecologică. Editura Academiei Române, București, 1980, 870-873.

7. *Clark S.L. és mtsai*: Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. Obstet. Gynecol. 1985, 66, 353-356;

8. *Colombo F. és mtsai*: Emorragia tardiva quale insolita complicanza di placenta increta. Caso clinico. Ann. Obstet. Ginecol. Med. Perinat. 1990, 111, 202-204;

9. *Fernandez H. és mtsai*: Internal iliac artery ligation in post-partum hemorrhage. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1988, 28, 213-220;

10. *Given F.T.*: Pregnancy following bilateral ligation of the internal iliac (hypogastric) arteries. Am.J.Obstet. Gynecol. 1964, 89, 1078-1079;

11. *Głinski S.*: Krwawienie z pękniętego zylata tylnej sciany macicy w koncowym okresie ciąży. Gynecol.Pol. 1971, 42, 1053-1055;

12. *Grioble R.K., Fitz Simmons J.M.*: Placenta previa percreta with fetal survival. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985, 153, 314-316;

13. *Grignon D.J. és mtsai*: Diffuse uterine leiomyomatosis. a case study with pregnancy complicated by intrapartum hemorrhage. Obstet. gynecol. 1987, 69, 477-480;

14. *Hill D.J., Beischer N.A.*: Hysterectomy in obstetric practice. Aust. N.Z.J. Obstet. Gynecol. 1980, 20, 151-153;

15. Hsu T.Y. és mtsai: Emergency Obstetric hysterectomy: report of fifteen cases. Chang Keng I Hsueh 1991, 14, 111-116;

16. Konczwald L., Károvi J., Gáti I.: A szüléssel kapcsolatos anyai halálozások vizsgálata. Magyar Nőorvos Társaság XXIV. Nagygyűlése. Budapest, 1991 nov.

17. Lampé L.: Szülészeti-nőgyógyászati műtét. Medicina. Budapest, 1987, (II.kt., 568-672).

18. Maros T., Lázár L.: Anomalies of development in the arterial system encountered in material comprising 150 cadavers. Acta Morphol. Hung. 1957, 7, 407-422;

19. Maros T., Lázár L., Seres-Sturm L.: Az emberi test leíró és tájékoztatója (Embriológiai adatokkal és gyakorlati vonatkozásokkal). IV.kt. Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem jegyzetkiadója, 1977, 200-204, 259-268.

20. Maros T., Seres-Sturm L.: Anatomie practică-aplicativă. II kt., Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem jegyzetkiadója. 1987, 192-201, 212-214;

21. Negura A. : Études sur les ligatures hémostatiques obstétricales des artères utérines (LBAU) et des artères hypogastriques (LBHA). Rev. Fr. Gynécol. Obstét. 1988, 83, 271-279.

22. Negura A.: Sindroame hemoragice în obstetrică, diagnostic și conduită. Editura Academiei Române. București, 1991, 214-233;

23. Papp Z. és mtsai: Cervix carcinomából eredő vérzés életmentő csillapítása az arteria hypogastrica lekötésével. Orv. Hetil. 1980, 130, 1715-1717;

24. Punnonen R. és mtsai: Subtotal hysterectomy in emergency obstetrics. Ann. Chir. Gynaecol. 1984, 73, 293-295;

25. Rachagan S.P., Sivanesaratnam V.: Caesarean hysterectomy - a review of 21 cases in the University Hospital Kuala Lumpur. Eur. J. Obstet. Gynecol. Repr. Biol. 1984, 16, 321-326;

26. Shinagawa S., Nomura Y., Kudoh S.: Full-term deliveries after ligation of bilateral internal iliac arteries and infundibulo-pelvic ligaments. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1981, 60, 439-440;

27. Sturdee D.W., Rushton D.I.: Caesarean and post-partum hysterectomy 1968-1983. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1986, 93, 270-274;

28. Thonet R.G.: Obstetric hysterectomy - an 11-year experience. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1986, 93, 794-798;

29. Wolcott H.D.: Successful pregnancy after previous conservative treatment of an advanced cervical pregnancy. Obstet. Gynaecol. 1988, 71, 1023;

30. Yamashita T. és mtsai: Case report of pregnancy and delivery after extraperitoneal ligation of the internal iliac artery. Sanfujinka No Jissai. 1970, 19, 427-428.

SURGICAL TREATMENT OF SEVERE OBSTETRIC AND GYNECOLOGIC HEMORRHAGIES WITH VASCULAR LIGATIONS. PART I. BILATERAL HYPOGASTRIC ARTERY LIGATION, A "SUI GENERIS" METHOD

Bacsa S.

Bilateral hypogastric artery ligation has proved to be a potentially life-saving measure in most instances to overcome uncontrollable obstetric and gynecologic bleedings. Relevant aspects regarding the relations and anastomosing branches of the internal iliac artery (AI) with arteries derived from various sources are largely discussed and illustrated. Principal indications and specific recommendations for use of the BHAL to control intractable hemorrhages in emergency cases are also featured. This technique allows the conservation of reproductive functions. Presence of an experienced obstetrician is important to perform a technically demanding operation.

A szerkesztőségbe érkezett: 1993. július 7.-én



STUDII EXPERIMENTALE

INTERACȚIUNEA METOCLOPRAMIDEI CU UNELE ANALGEZICE

Gh.Feszt, Romanța Lupșa, Irén Bőjte, Anikó Graef

Disciplina de farmacologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

În cadrul medicației antialgice, analgezicele propriu-zise se asociază deseori cu alte medicamente în vederea potențării efectului terapeutic respectiv pentru atenuarea unor efecte secundare nedorite (Wall și Melzack, 1989, Embey-Istzin, 1990, Sandu 1991). Sub acest aspect, metoclopramida este indicată în scopul de a contracara greața și vomă provocate de opioide la o parte importantă a bolnavilor, mai ales la canceroși, la care citostaticele pot declanșa și ele vărsături (W.H.O. 1986, Telekes 1991).

Metoclopramida, un medicament antiemetic și stimulator al motilității gastrointestinale, are apreciable proprietăți antidopaminergice centrale și periferice. Ea poate acționa sinergic cu neuroleptice de exemplu în producerea unor tulburări motorii extrapiramidale; iar neurolepticele dotate cu o marcantă activitate antidopaminergică, printre alte efecte, potențează acțiunea analgezicelor. Se cunoaște că dintre analgezice opioidele exercită o influență modulatorie asupra neurotransmisiei monoaminergice inclusiv asupra celei dopaminergice (Pert 1987, Celsea și Kuschinsky 1974, Garcia-Sevilla și colab. 1978).

Pornind de la aceste considerente ni s-a părut interesant de a studia experimental interacțiunile metoclopramidei cu unele analgezice, urmărind comparativ influența asupra efectului antinociceptiv al morfinei și al noramidopirinei (Algocalmin). De asemenea am cercetat interacțiunea cu morfină la nivelul motilității gastrointestinale, nivel la care opioidele au o acțiune inhibitoare marcată. Având în vedere interesul practic al problemei, am studiat influența metoclopramidei și asupra toxicității morfinei, determinând în experiment acut DL_{50} .

Material și metode

1. Efectul antinociceptiv al substanțelor studiate s-a cercetat pe 350 șoareci albi, masculi, de 20-35 g greutate corporală, repartizați în loturi de câte 20-40 animale. S-a utilizat testul plăcii încălzite (Woolfe și MacDonald

1944, Knoll 1962, Simionovici și colab. 1983) practicat într-o variantă adoptată la disciplina noastră (Feszti și colab. 1988). S-a determinat prelungirea timpului de reacție la un stimul nociceptiv caloric reprezentat de așezarea animalului pe o suprafață cu temperatura de 53°C (lingerea laei), repetându-se testarea la 30 și 60 de minute după administrarea medicațiilor studiate. La exprimarea procentuală a efectului antinociceptiv am considerat după Kramer și colab. (1989) ca analgezie completă de 100% prelungirea timpului de reacție la 75 de secunde. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul *t* Student.

Substanțele cercetate au fost injectate subcutanat, toate într-un volum de 0,1 ml/10 gcorp, în următoarele doze: metoclopramidă (Metoclopramid fiole, Terapia) 10 mg/kgcorp, morfină clorhidrică (dizolvată în ser fiziologic) 5-10-20 mg/kgc, noramidopirină (Algocalmin fiole, U.M.B.) 100 mg/kgc, iar ca placebo s-a administrat ser fiziologic 10 ml/kgc (tabelele nr.1 și nr. 2).

2. Influențarea tranzitului gastrointestinal s-a studiat pe 97 șoareci cu metoda lui Shah, Dikshit și Mansuri (1987): la 20 de minute după un gavaj cu o suspensie de cărbune medicinal 5% stabilizată (0,5 ml/animal), se sacrifică animalele, se ligaturează pilorul și se măsoară lungimea porțiunii intestinale parcursă de conținutul colorat. Rezultatul se exprimă procentual raportând porțiunea tranzitată la distanța între pilor și cec (lungimea totală a intestinului subțire). Animalele ținute la post timp de 24 ore au primit placebo, respectiv tratament medicamentos cu 15 minute înaintea gavajului administrându-li-se subcutanat: metoclopramidă în doză de 10 și 15 mg/kgc, morfină clorhidrică 5 și 10 mg/kgc, precum și metoclopramidă + morfină (tabelul nr. 4). Evaluarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul *t* Student.

3. DL₅₀ a morfinei în asociere cu placebo precum și cu metoclopramidă 10 mg/kgc, s-a determinat la șoareci, prin administrare s.c. cu metoda aritmetică a lui Behrens-Kärber, consemnându-se mortalitatea la 6 ore după administrare (Gyermek 1957).

Rezultate

1. Rezultatele experiențelor de analgezimetrie sunt trecute în tabelele nr 1-3. Valorile normale ale timpului de reacție variază între 15,0±0,3 și 17,4±0,3 sec, iar efectul placebo duce la oarecare prelungire a timpului de reacție, mimând un efect antinociceptiv de 11,1% la 30 de min. și 16,3% la 60 de min. după administrare. Metoclopramidă în doză de 10 mg/kgc a prelungit cam în aceeași măsură timpul de reacție, neavând efect antinociceptiv în comparație cu placebo.

1.1. *Morfina*, la toate cele 3 doze, a prelungit semnificativ timpul de reacție la 30 de min., în măsură dependentă de doză, realizând efect

Tabelul nr. 1

Influența metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al morfinei

Grupa	Tratament	N	Timp de reacție (sec.)			Diferența (sec.)		Semnificația diferențelor la 30 min.(P) 60 min.(P)	
			Inițial	După tratament 30 min.	60 min.	după 30 min.	după 60 min.		
1.	Ser fiziologic 10 ml/kgc	30	15,4±0,3	22,3±0,8	25,5±0,8	6,6±0,5	9,7±0,7		
2.	Metoclopramida 10 mg/kgc	30	15,0±0,3	20,3±0,5	25,4±0,8	5,3±0,5	10,3±0,8 Semnificația față de gr.1	NS	NS
3.	Morfina 5 mg/kgc	40	16,9±0,2	24,5±0,3	22,1±0,3	8,1±0,5	5,2±0,3 Semnificația față de gr.1	0,05	NS
4.	Morfina 10 mg/kgc	80	15,7±0,1	32,4±0,6	29,9±0,6	17,7±0,6	13,9±0,6 Semnificația față de gr.1	0,001	0,001
5.	Morfina 20 mg/kgc	20	14,6±0,2	59,8±1,5	54,1±1,5	45,0±1,3	39,5±1,6 Semnificația față de gr.1	0,001	0,001
6.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 5 mg/kgc	30	17,4±0,3	32,2±0,8	34,0±1,1	14,7±0,8	16,5±1,0 Semnificația față de gr.3	0,001	0,001
7.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 10 mg/kgc	50	16,5±0,2	37,8±0,8	39,0±0,8	21,2±0,8	17,7±0,7 Semnificația față de gr.4	0,001	0,001
8.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 20 mg/kgc	30	15,9±0,6	63,3±1,0	54,0±1,3	47,4±0,1	36,3±1,4 Semnificația față de gr.5	NS	NS

Tabelul nr. 2

Influența metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al noramidopirinei (Algocalmin)

Grupa	Tratament	N	Timp de reacție (sec.)			Diferența (sec.)		Semnificația	
			Inițial	După tratament		după 30 min.	după 60 min.	diferențelor la 30 min.(P)	60 min.(P)
1.	Ser fiziologic 10 ml/kgc	30	15,4±0,3	22,3±0,8	25,5±0,8	6,6±0,5	9,7±0,7		
2.	Metoclopramida 10 mg/kgc	30	15,0±0,3	20,3±0,5	25,4±0,8	5,3±0,5	10,3±0,8	NS	NS
3.	Algocalmin 100mg/kgc	40	16,3±0,7	29,1±2,3	30,9±2,2	12,8±2,1	14,7±2,0	0,01	0,05
4.	Metoclopramida 10 mg/kgc +Algocalmin 100 mg/kgc	40	17,0±0,8	33,3±2,5	31,6±2,6	16,3±2,5	14,6±2,7	NS	NS

antinociceptiv de 13,9-29,4-74,5%. La 60 de min. după administrare numai dozele de 10 și 20 mg/kgc și-au menținut efectul care manifestă o scădere la 23,4, respectiv 65,4%.

Tabelul nr. 3.

Efectul antinociceptiv procentual după administrarea de placebo, metoclopramidă, morfină, noramidopirină (Algocalmin) și a asocierii acestora

Lot	N	Tratament	Efect antinociceptiv (%) după	
			30 min.	60 min.
I.	30	Ser fiziologic 10 ml/kgc	11,1	16,3
II.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc	8,8	17,2
III.	40	Morfina 5 mg/kgc	13,9	8,9
IV.	80	Idem 10 mg/kgc	29,4	23,4
V.	20	Idem 20 mg/kgc	74,5	65,4
VI.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 5 mg/kgc	25,5	28,6
VII.	50	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfina 10 mg/kgc	36,2	30,3
VIII.	30	Metoclopramida 10 mg/kgc +Morfina 20 mg/kgc	80,2	61,4
IX.	40	Algocalmin 100 mg/kgc	21,8	24,9
X.	40	Metoclopramida 10 mg/kgc +Algocalmin 100 mg/kgc	28,1	25,2

Efectul antinociceptiv al morfinei în doză de 5 mg/kgc a fost potențat și prelungit în urma asocierii cu metoclopramidă, prelungirea timpului de reacție devenind foarte semnificativă și la 60 de min. ($p<0,001$); efectul combinației se cifrează la 25,5 respectiv 28,6% deci la o valoare supraaditivă. De asemenea metoclopramida a intensificat semnificativ efectul morfinei în doză de 10 mg/kgc ($p<0,001$) combinația realizând o antinocicepție de 36,2 respectiv 30,3%. În schimb, efectul antinociceptiv al dozei de 20 mg/kgc de morfină a fost practic neinfluențat de asocierea cu metoclopramidă, prezentând oarecare creștere doar la 30 de minute (80,2%), dar nesemnificativ statistic.

1.2. *Algocalminul* în doza utilizată a prelungit semnificativ timpul de reacție ($p<0,05$) dând un efect antinociceptiv de 21,8 respectiv 24,9%. Acest efect s-a intensificat puțin, modificându-se nesemnificativ la valori de 28,1 și 25,2% în urma asocierii cu metoclopramidă.

2. *Tranzitul gastrointestinal* a fost stimulat de metoclopramidă în funcție de doză, atingând cifra de $65,6\pm 3,8\%$ după doza de 15 mg/kgc față de valoarea normală de $44,5\pm 8,4\%$.

Morfina a diminuat semnificativ tranzitul: la $20,6 \pm 3,7\%$ după doza de 5 mg/kgc ($< 0,05$) și la $19,0 \pm 3,6\%$ ($< 0,01$) după doza de 10 mg/kgc (tabelul nr. 4).

Tabelul nr. 4

Interacțiunea metoclopramidei și a morfinei asupra tranzitului gastrointestinal

Lot	N	Tratament	Lungimea relativă a porțiunii intestinale colorate (%) ($\bar{x} \pm ES$)
I.	10	Ser fiziologic 10 mg/kgc	$44,5 \pm 8,4$
II.	4	Metoclopramidă 10 mg/kgc	$43,1 \pm 12,4$
III.	5	Idem 15 mg/kgc	$65,6 \pm 3,8$
IV.	10	Morfină 5 mg/kgc	$20,6 \pm 3,7$
V.	23	Idem 10 mg/kgc	$19,0 \pm 3,6$
VI.	9	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfină 5 mg/kgc	$27,5 \pm 5,2$
VII.	9	Metoclopramidă 15 mg/kgc + Morfină 5 mg/kgc	$29,5 \pm 6,0$
VIII.	10	Metoclopramida 10 mg/kgc + Morfină 10 mg/kgc	$10,4 \pm 2,7$
IX.	9	Metoclopramidă 15 mg/kgc + Morfină 10 mg/kgc	$24,6 \pm 3,7$

Metoclopramida în doza de 15 mg/kgc a diminuat efectul inhibitor al ambelor doze de morfină, în doză de 10 mg/kgc a redus doar efectul dozei mici de morfină (5 mg/kgc). Aceste modificări însă nu au fost statistice semnificative în raport cu acțiunea morfinei.

3. DL_{50} a morfinei pe cale s.c. s-a cifrat la valoarea de 435,7 mg/kgc, prezentând o ușoară scădere în urma asocierii metoclopramidei (364,3 mg/kgc) în proporție de 16,3% (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Influența metoclopramidei asupra toxicității morfinei (DL_{50})

Lot	Tratament	DL_{50} a morfinei (mg/kgc)
I.	Morfină, în asociere cu ser fiziologic 10 ml/kgc	435,7
II.	Morfină, în asociere cu metoclopramidă 10 mg/kgc	364,3

Discuții și concluzii

Din relatarea experiențelor reiese clar caracterul potențializator al influenței metoclopramidei asupra efectului antinociceptiv al morfinei în doză de 5 mg/kgc ca și intensificarea semnificativă a efectului dozei de 10

mg/kgc, în timp ce metoclopramida în aceeași doză practic nu a influențat efectul Algocalminului. În schimb, inhibarea tranzitului gastrointestinal prin morfină a fost atenuată de metoclopramid.

În producerea fenomenelor observate pot fi implicate interacțiuni de natură farmacodinamică și farmacocinetică (*Dobrescu 1971, Knoll 1957, Pop și colab. 1977*) în funcție de proprietățile medicamentelor asociate. În acest context remarcăm că principalele efecte (antiemetic, prokinetic, gastrointestinal, hiperprolactinemic, antihipotensiv etc.) ale metoclopramidei se produc prin mecanisme antidopaminergice, blocându-se receptorii dopaminici centrali și periferici, și prin acțiune colinergică datorită creșterii eliberării de acetilcolină și sensibilizării celulelor efectoare față de această substanță (*Schulze-Delrieu 1981, Albibi și McCallum 1983, Stanciu 1985, DiPalma 1990, Kuchel și colab. 1980, Tischendorf 1986, Varró 1982*). Ambele proprietăți ale substanței - antidopaminergică și colinergică - ar putea fi implicate în producerea sinergismului cu analgezicele opioide.

Astfel, interacțiunea cea mai semnificativă constatată - intensificarea efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină prin asocierea cu metoclopramidă - s-ar putea datora unei interacțiuni farmacodinamice la nivelul neurotransmisiei centrale dopaminergice și colinergice. În acest sens pledează datele cu privire la intervenția opioidelor în turnoverul dopaminei cerebrale (*Celsen și Kuschinsky 1974, Garcia-Sevilla și colab. 1978, Pert 1987*), precum și acțiunea antinociceptivă a substanțelor colinergice (*Pert 1987*). Un alt argument indirect în favoarea acestei interpretări ne furnizează experiențele cu Algocalmin: efectul antinociceptiv al acestui medicament, neimplicat în neurotransmisia dopaminergică și colinergică centrală, nu a fost intensificat prin metoclopramidă.

Întrucât intensificarea efectului antinociceptiv prin metoclopramidă s-a constatat în cazul asocierii cu dozele mici de morfină, nu se poate ignora nici posibilitatea unei interacțiuni farmacocinetice care ar duce la modificarea distribuției morfinei în organism în favoarea nevraxului, prin deplasarea ei de către metoclopramidă de la nivelul unor locuri de fixare din țesuturile periferice. O interacțiune de acest gen a fost pusă în evidență între neostigmină și morfină de *Knoll și colab. (1953)*.

Un alt argument în favoarea interacțiunii centrale între metoclopramidă și morfină în privința antinocicepției îl reprezintă constatarea că un efect periferic de tip opioid - întârzierea tranzitului gastrointestinal - nu a fost intensificat ci dimpotrivă a fost moderat de metoclopramidă. Acest antagonism are un caracter funcțional, metoclopramida și morfina exercitând efecte opuse la nivelul motilității gastrointestinale prin mecanisme de acțiune deosebite.

Accentuarea prin metoclopramidă a efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină ni se pare un fenomen terapeutic util, putând permite creșterea eficienței terapeutice cu un risc toxic mai scăzut. În acest sens este

remarcabilă proporția diferită în care s-a modificat eficacitatea respectiv toxicitatea morfinei în urma asocierii. DL_{50} ca expresie a toxicității acute a morfinei a manifestat o accentuare cu 16,3% în prezența metoclopramidei. În timp ce intensificarea efectului antinociceptiv al dozelor mici de morfină s-a cifrat între 83,4-221,3% la doza de 5 mg/kgc respectiv între 23,1 și 29,5% la doza de 10 mg/kgc. Astfel, accentuarea toxicității a fost de o proporție mult mai mică decât intensificarea efectului antinociceptiv. Totodată, interacțiunea antagonistă asupra motilității gastrointestinale completează favorabil din punct de vedere practic sinergismul constatat la nivel central.

În *concluzie*, asocierea opioidelor cu metoclopramidă se pare a fi utilă în anesteziologie nu numai în scopul de a contracara efectul emetizant, ci și pentru a valorifica interacțiunile puse în evidență în experiențele de față.

Bibliografie

1. Albibi R., McCallum R.W.: Metoclopramide: pharmacology and clinical application. Ann. Intern. Med. 1983, 98, 86-95;
2. Celsen B., Kuschinsky K.: Effects of morphine on kinetics of ^{14}C -dopamine in rat striatal slices. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1974, 284, 159-165;
3. Dobrescu D.: Asocierea medicamentelor. Editura Medicală București, 1971;
4. Feszt Gh., Kun I., Lupșa R.I., Főrika M.: Îndrumător de lucrări practice de farmacologie. I.M.F. Târgu-Mureș 1988;
5. Garcia-Sevilla I.A., Ahee L., Magnusson T., Carlsson A.: Opiate-receptor mediated changes in monoamine synthesis in rat brain. J. Pharm. Pharmacol. 1978, 30, 613-621;
6. Gyermek L.: Toxicitási vizsgálatok. In: A kísérleti orvostudomány vizsgálo módszerei. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1957, vol. III, 854-938;
7. Knoll J., Komlós E., Tardos L.: Über die Rolle der Eiweissbindung in Synergismus der Analgetica und Parasympatho-mimetica. Acta Physiol. Hung. 1953, 4, 131-139;
8. Emhegy-Isztin D.: Malignus betegségeket kísérő és egyéb eredetű súlyos, tartós fájdalomok csillapítása. Gyógyszereink, 1990, 40, 225-232;
9. Knoll J.: A fájdalomcsillapító hatás vizsgálatának módszerei. In: A kísérleti orvostudomány vizsgálo módszerei (ed. Kovács A.), Akad. Kiadó. Budapest. 1962. vol. VI, 210-244;
10. Kuchel O. et al.: Treatment of severe orthostatic hypotension by metoclopramide. Ann. Intern. Med. 1980, 93, 841-843;
11. Pert A.: Cholinergic and catecholaminergic modulation of nociceptive reactions. Interactions with opiates. In: Neurotransmitters and pain control (H. Akil, J.W. Lewis, eds). Karger. Basel, 1987, 1-63;

12. Pop S. et al.: Receptorii farmacologici. Editura Dacia, Cluj, 1977;
13. Shah M.H., Dikshit R.K., Mansuri S.M.: The calcium channel antagonist, verapamil, potentiates the inhibitory action of morphine on intestinal and biliary motility. J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, 1037-1039;
14. Sandu L.: Cum tratăm durerea. Editura Medicală București, 1991;
15. Schulze-Delrieu K.: Metoclopramide. New Engl. J. Med. 1981, 305, 28-33;
16. Simionovici M., Cîrstea Al., Vlădescu C.: Cercetarea farmacologică și prospectarea medicamentelor. Editura Medicală București, 1983;
17. Stanciu C.: Metoclopramida. Produse farmaceutice 1985, 59-60;
18. Stroescu V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale. Editura Medicală București, 1988;
19. Telekes A.: A daganatos betegék fájdalomcsillapítása. OMIKK, Budapest, 1991;
20. Tischendorf D.: Die Wirkung von Metoclopramid (Ceruleal) auf die Laktation. Medicamentum, 1986, 79, 16;
21. Varró V.: Comment sert nous le Cerucal (métoclopramide) en médecine interne? Medicamentum, 1986, 79, 20-21;
22. Wall P.D., Melzack R. (eds): Textbook of pain. 2nd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh-London, 1989;
23. W.H.O.: Cancer pain relief. Geneva, 1986.

INTERACTION OF METOCHLORPRAMIDE WITH SOME ANALGESICS

Gh.Feszt, Románia Lupaș, Irén Bójie, Anikó Graef

By carrying out experimental studies on mice, the authors have pointed out that metochlorpramide associated with analgesic drugs may be effective not only to counteract the emetic effect of opioids, but also to intensify the antialgic effect of the small doses of morphine, as well as to diminish the slowing-down of gastrointestinal passage caused by opioids. The pharmacodynamic mechanisms of these interactions are discussed.

Sosit la redacție: 21 septembrie 1992

INDICATORI INDIRECTI AI POLUĂRII APELOR DE SUPRAFAȚĂ

Ramona Ureche, Z. Ábrám

Disciplina de igienă
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Calitatea apei de suprafață, utilizată ca sursă principală în prelucrarea apei potabile este de o importanță deosebită atât din punct de vedere ecologic, cât și din punct de vedere economic.

În orașul Târgu-Mureș aprovizionarea centrală cu apă potabilă se realizează din apa râului Mureș, care corespunde primului deziderat ce se impune în alegerea unei surse de apă potabilă pentru o colectivitate - cantitatea de apă, deci debitul suficient în orice anotimp, prospectat în perspectiva creșterii proporționale pe următorii 30 de ani.

Dintre cei 48 de parametri legiferati de STAS-ul 4706/1974 privind caracteristicile de calitate a apelor de suprafață ce urmează a fi prelucrate și aduse la normele de posibilitate, prezentăm în această lucrare oxigenul în apă exprimat în mg/dm^3 minimum și consumul biochimic de oxigen în mg/dm^3 maximum. Motivația alegerii acestor doi parametri este legată de faptul că nivelul oxigenului din apă constituie un foarte sensibil indicator al poluării. Nivelul său este invers proporțional cu cel al substanțelor organice din apă, oxigenul fiind consumat pentru a converti materia organică în săruri anorganice. Această "cerere biologică de oxigen" (CBO) este deci un mijloc ce ne permite să măsurăm intensitatea poluării organice a apei.

Material și metodă

Determinarea oxigenului dizolvat în apă s-a făcut cu metoda Winkler. Consumul biochimic de oxigen s-a determinat după aceeași metodă cu mențiunea că probele de apă au fost ținute timp de 5 zile la întuneric și 20°C condiții optime în care oxigenul descompune substanțele organice conținute în apă.

Rezultate

Rezultatele privind concentrația oxigenului în mg/dm^3 și consumul biochimic de oxigen în mg/dm^3 au fost comparate cu cerințele STAS-ului 4706/1974 (6 mg/dm^3 O_2 minimum, respectiv CBO maximum 5 mg/dm^3) pentru apele din categoria I-a, destinate prelucrării pentru a fi date în consum ca apă potabilă.

Determinările s-au efectuat din apa râului Mureș recoltată lunar din 6 puncte de recoltare: 1. Târgu-Mureș, 2. Mureș în amonte de Cristești, 3. Cristești I, 4. Cristești II, 5. Ungheni, 6. Cipău, în anii 1988-1991.

Discuții și concluzii

Rezultatele determinărilor conduc la următoarele concluzii:

În general cantitatea de oxigen scade în paralel cu creșterea consumului biochimic de oxigen în aval de orașul Tg.-Mureș după deversarea în râu a apelor rezduale fecaloid-menajere și industriale intens poluate cu substanțe organice.

În anul 1988 se observă scăderea masivă a oxigenului dizolvat în toate anotimpurile pentru probele de apă provenind din localitățile Ungheni și Cipău unde au loc deversări de ape reziduale provenind de la crescătoriile de păsări (Ungheni), respectiv porci (Cipău) precum și de la termocentrala Cuci. În ceea ce privește nivelul consumului biochimic de oxigen acesta este foarte ridicat în toate probele recoltate din Cipău.

Pentru anul 1989 valoarea oxigenului este foarte scăzută în punctele de recoltare Cristești I și II (locul de deversare a apelor reziduale fecaloid-menajere și industriale a orașului Tg.-Mureș) menținându-se scăzută și în Ungheni și Cipău. Valori foarte mari ale consumului biochimic de oxigen apar în punctele de recoltare Cristești I și II deci la locul de deversare a apelor reziduale orășenești.

În anul 1990 apare în plus o scădere masivă a valorii oxigenului în toate probele de apă iarna din cauza podului de gheață ce a privat apa de posibilitatea de dizolvare a oxigenului atmosferic. În aceeași iarnă toate probele arată o valoare ridicată a consumului biochimic de oxigen.

În 1991 toate probele de apă din Cristești I (canalul colector de ape reziduale) indică valori foarte scăzute ale oxigenului. În același an după intrarea în funcțiune a treptei de epurare biologică de la stația de tratare a apelor reziduale (Mureșeni) situația consumului biochimic de oxigen se prezintă în limite normale.

Este evident că problema luată în discuție prezintă un complex de parametri și că nu se poate absolutiza relația cauză-efect, decât în contextul unui număr mare de factori: debitul râului, temperatura aerului și a apei, volumul deversărilor reziduale, compoziția acestora, fenomenele meteorologice ca ploi torențiale, topirea zăpezii, compoziția solului riveran (eventuala prezență de îngrășăminte artificiale sau pesticide) deversările neorganizate de ape reziduale în localitățile fără canalizare.

Tabelul nr. 1

Media anuală a conținutului de oxigen în mg/dm^3 în apa râului Mureș

Puncte de recoltare	Anii			
	1988	1989	1990	1991
Târgu-Mureș-zăgaz	9,74	9,59	9,01	11,79
Mureș în amonte de Cristești	10,64	8,16	8,34	12,08
Cristești I	7,54	3,62	4,49	2,24
Cristești II	5,86	6,83	5,83	7,64
Ungheni	2,27	6,45	6,21	11,23
Cipău	2,78	5,72	6,21	10,35

Tabelul nr. 2

Media anuală a consumului biochimic de oxigen în mg/dm^3 în apa râului Mureș

Puncte de recoltare	Anii			
	1988	1989	1990	1991
Târgu-Mureș-zăgaz	1,78	1,57	6,30	2,95
Mureș în amonte de Cristești	2,44	2,98	3,78	3,37
Cristești I	2,39	125,32	4,48	-
Cristești II	1,53	86,29	2,85	2,44
Ungheeni	2,00	4,78	6,32	6,36
Cipău	41,00	3,22	0,45	3,76

Bibliografie

1. *Commoner B.*: Cercul care se închide (Natura, omul și tehnica). Editura Politică, București, 1980;
2. *Mănescu S.*: Igiena mediului. Editura Medicală, București, 1981;
3. *Mănescu S.*: Tratat de igienă. Editura Medicală, București, 1985;
4. STAS 4706/1974: Caracteristici de calitate a apelor de suprafață.
5. STAS 1342/1984: Apă potabilă - condiții tehnice de calitate.

INDIRECT INDICATORS OF SURFACE WATER POLLUTION

Ramona Ureche, Z. Abrâm

In STAS 4706/1974 there are 48 parameters about the characteristics of surface water quality which will be drinking water after special processes, but in this paper we present only two factors: oxygen dissolved in water given in mg/dm^3 minimum and consumption of biochemical oxygen in mg/dm^3 maximum.

We chose these parameters because the oxygen level of water is a very sensitive indicator of pollution. Its level is inversely proportional to the level of organic substances of water, the oxygen being consumed to convert organic matter into inorganic salts.

The determinations were made from the Mureș river water monthly between 1988 and 1991 from 6 gathering places: upstream and downstream of Târgu-Mureș, Cristești I, Cristești II, Ungheeni and Cipău

The results of determinations show the following conclusions: generally the quantity of oxygen decrease parallel with CBO increase. Târgu-Mureș after pouring into the river residual faeces waters and those from industry, which are highly polluted with organic substances.

Sosit la redacție: 11 martie 1993

PERFEECȚIONARE

ISCHEMII ÎN SISTEMUL VERTEBROBAZILAR DUPĂ MANIPULĂRI CHIROPRACTICE ALE CAPULUI ȘI COLOANEI VERTEBRALE CERVICALE

I.Pascu

Clinica de Neurologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Arterele vertebrale (AV) ale omului străbat, în traiectul lor extracranian, un canal fibroos format din găurile transversale suprapuse ale primelor 6 vertebre cervicale. "Buclele de rezervă" pe care AV le face la nivelul articulației atlantooccipitale îi permit, între anumite limite, să se adapteze cu eficiență în timpul mișcărilor de rotație, de extensie, de flexie și de înclinare a capului și gâtului. Cu toate marile posibilități de adaptare ale AV, au fost totuși descrise tulburări în circulația sistemului vertebrobazilar (SVB) ca rezultat al mișcărilor, de cele mai multe ori bruște, ale capului și coloanei vertebrale cervicale (CVC). Mișcările obișnuite de hiperextensie și de rotație, dar mai ales manipulările chiropractice ale capului și CVC pot determina ischemii în SVB (1-3, 8-10, 15-17, 20, 21, 24, 25, 30-34).

Chiropracticienii consideră că ischemiile cerebrale (IC) se pot instala după manipulări ale gâtului, numai la pacienții cu leziuni predispozante fie ale AV (ateroscleroză, displazie fibromusculară, anomalii de calibru sau traiect, vasculite etc.), fie ale CVC sau cutiei craniene (uncodiscartroză, osteofitoză, impresiune bazilară, spina bifida etc.). Medicii din contră, subliniază faptul că IC pot apărea, după manipulări chiropractice, și la persoanele fără factori de risc (7, 16, 11, 26, 28, 32, 35).

Analiza a 39 cazuri din literatura de specialitate, cu ischemii în SVB, apărute după manipulări chiropractice, a dezvăluit aspecte clinice, patogenice și paraclinice interesante. Media de vârstă a lotului a fost de 39,3±8,7 ani, iar raportul bărbați/femei a fost de 1,04. Simptomele de debut au fost adesea acompaniate de dureri cervicale sau craniene, ipsilateral față de localizarea IC. La 53% din bolnavi simptomele sau instalat în timpul primei ședințe, în timp ce la restul ele au apărut după 2 sau mai multe ședințe chiropractice. De notat faptul că la 56% din cazuri, fenomenele cerebrale au apărut la un interval liber de una sau mai multe ore după exercițiile chiropractice. La 3 cazuri au fost descrise atacuri ischemice

tranzitorii înaintea instalării semnelor neurologice definitive, după cea de a doua ședință chiropractică (4, 7, 9, 10, 16, 17, 20, 21, 23).

Sindroamele clinice întâlnite au fost: a) 5% de lob occipital; b) 8% cerebelare; c) 8% de tip "locked-in"; d) 28% de tip Wallenberg; e) 49% nesistematizate de trunchi cerebral (rareori cu semne bilaterale); f) 2% neclasificabile. Un număr de 7 cazuri au fost investigate prin rezonanță magnetică, din care la 5 cazuri leziunea ischemică era singulară în zona laterală a bulbului, la 1 caz ischemiile erau bilaterale în punte, iar la un caz s-a evidențiat o hemoragie cerebrală. Decesul a fost înregistrat la 8 cazuri, toate datorită leziunilor de trunchi cerebral. La cele 3 cazuri "locked-in syndrome" starea s-a menținut gravă timp de 2,5-10 luni de la debut (4-10, 13-17, 20-23, 28, 30).

Rotația capului este adesea urmată de întreruperea asimptomatică a debitului sangvin în una sau ambele AV la nivelul articulației atlantoaxonale. La acest nivel AV, trecând prin foramina atlasului, realizează un kinking abrupt înaintea intrării în triunghiul occipital. În momentul în care capul este rotat, mai mult de jumătate din rotație se realizează la nivelul articulației atlantoaxonale, înainte ca orice altă rotație să fie detectată la nivelul segmentelor inferioare ale CVC. S-a putut constata că rotația capului induce IC mai ales în condițiile în care există hipoplazia uneia din cele două AV (2, 3, 24-26, 32-34).

La 82% din cazurile analizate au putut fi evidențiate anevrisme disecante, stenoze, ocluzii, hemoragii intramurale sau chiar perforații ale AV. Prezența AV normale la restul cazurilor atrage atenția asupra unor întreruperi hemodinamice ale debitului sangvin. La 89% din cele 18 cazuri la care arteriografia a demonstrat disecția AV, sediul primordial al leziunilor a fost la nivelul vertebrelor C₁ și C₂. Inegalitatea AV a fost raportată la 35% din cazuri. La 8% din cazuri s-a evidențiat anomalia arterială, în care o AV s-a continuat direct cu artera cerebelară posteroinferioară ipsilaterală (2, 4-7, 12, 14, 15, 18, 19, 22, 24, 25, 31, 33). De notat faptul că Pascu și colab. (27) au demonstrat, într-un studiu anatomoclinic pe 139 cazuri, că frecvența atacurilor ischemice în SVB a fost semnificativ mai mare la cazurile cu hipoplazii sau anomalii funcționale ale AV și/sau ale uneia sau a mai multor componente ale poligonului Willis.

La 30.6% din cazuri au fost notați diferiți factori de risc generali pentru boli vasculare: hipertensiune arterială, diabet zaharat, tabagism, anticoncepționale orale etc. Surprinzător, semne radiologice de osteoartrită sau osteofitoză a CVC au fost depistate numai la 10% din cazurile analizate. Laxitatea ligamentelor CVC poate constitui un factor predispozant, însă nu a putut fi demonstrat la nici un caz analizat (7, 9, 10, 20, 23, 32).

Mecanismele patogenice ale ischemiilor în SVB după manipulări chiropractice pot fi rezumate și esalonate în următoarele etape succesive: a)

leziuni ale tunicii interne și/sau medii ale uneia sau ambelor AV, care pot rămâne subclinice sau pot să progreseze spre celelalte faze: b) semne neurologice apărute imediat când manipularea determină disecarea AV cu obliterarea lumenului; c) semne neurologice progresive sau cu apariție după un interval liber când disecția este lentă sau se formează un tromb care se propagă în artera bazilară, oclude artera cerebelară posteroinferioară sau determină embolii în arterele cerebrale posterioare.

În concluzie, înainte de recomandarea unor manipulări chiropractice, trebuie să se aibă în vedere următoarele.

- a) dificultatea identificării apriorice a factorilor de risc;
- b) evaluarea cu mare atenție a raportului risc/beneficiu;
- c) stoparea continuării oricărei manipulări chiropractice la apariția celui mai minor semn neurologic.

Bibliografie

1. *Barnett H.J.M. et al.*: Stroke, Churchill Livingstone, New York, 1986, 549-619, 775-788;
2. *Barton J.W., Margolis M.T.*: Rotational obstruction of the vertebral artery at the atlantoaxonal joint. *Neuroradiol.* 1975, *9*, 117-120;
3. *Berguer R., Bauer R.B.*: Vertebrobasilar Arterial Occlusive Disease. Raven Press, New York, 1984, 45-71;
4. *Cellerier P., Georget A.*: Dessection des artères vertébrales après manipulation du rachis cervical: à propos d'un cas. *J.Radiol.* 1984, *65*, 191-196;
5. *Caplan L. et al.*: Spontaneous dissection of the extracranial vertebral arteries. *Stroke*, 1985, *16*, 1030-1038;
6. *Davidson K.C. et al.*: Traumatic vertebral artery pseudoaneurysm following chiropractic manipulation. *Radiology*, 1975, *115*, 651-652;
7. *Dunne J.W. et al.*: Dissecting aneurysms of the vertebral arteries following cervical manipulation: A case report. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1987, *50*, 349-353;
8. *Easton J., Sherman D.*: Cervical manipulation and stroke. *Stroke*. 1977, *8*, 594-597;
9. *Frisoni G.B., Anzola G.P.*: Vertebrobasilar ischemia after neck motion. *Stroke*. 1991, *22*, 1452-1460;
10. *Frumkin L.R., Baloh R.W.*: Wallenberg's syndrome following neck manipulation. *Neurology*, 1990, *40*, 611-615;
11. *Haldeman S.*: Modern developments in the principles and practice of chiropractic. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980, 359-384;
12. *Hart R.*: Vertebral artery dissection. *Neurology*, 1988, *38*, 987-989;
13. *Horn S.H.*: The "locked-in" syndrome following chiropractic manipulation of cervical spine. *Ann. Emerg. Med.* 1983, *12*, 648-650;

14. *Katirji M. et al.*: Stroke due to vertebral artery injury. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 242-248;
15. *Kleyn R.A. et al.*: Lateral medullary syndrome in a child: Arteriographic confirmation of vertebral artery occlusion. *JAMA*, 1978, 235, 940-941;
16. *Krueger B., Okazaki H.*: Vertebral - basilar distribution infarction following chiropractic cervical manipulation. *Mayo. Clin. Proc.* 1980, 55, 322-332;
17. *Lyness S.S., Wagman A.D.*: Neurological deficit following cervical manipulation. *Surg. Neurol.* 1974, 2, 121-124;
18. *Mas S. et al.*: Extracranial vertebral artery dissection: a review of 13 cases. *Stroke*, 1987, 18, 1037-1047;
19. *Mas S. et al.*: Dissecting aneurysm of the vertebral artery and cervical manipulation: a case report with autopsy. *Neurology*, 1989, 39, 512-515;
20. *Mehalic T., Farhat S.M.*: Vertebral artery injury from chiropractic manipulation of the neck. *Surg. Neurol.* 1974, 2, 125-129;
21. *Miller R.G., Burton R.*: Stroke following chiropractic manipulation of the spine. *JAMA*, 1974, 229, 189-190;
22. *Mokri B. et al.*: Spontaneous dissections of the vertebral arteries. *Neurology*, 1988, 38, 880-885;
23. *Mueller S., Sahs A.L.*: Brainstem dysfunction related to cervical manipulation: Report of three cases. *Neurology*, 1976, 26, 547-550;
24. *Nagler W.*: Vertebral artery obstruction by hyperextension of the neck: Report of three cases. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1973, 54, 237-240;
25. *Okawara S., Nibbelink D.*: Vertebral artery occlusion following hyperextension and rotation of the head. *Stroke*, 1974, 5, 640-642;
26. *Ouchi H., Ohara I.*: Extracranial abnormalities of the vertebral artery detected by selective arteriography. *J. Cardiosurg.* 1973, 18, 250-261;
27. *Pascu I. et al.*: The role of the anomalies affecting the circle of Willis and those of the vertebral arteries in the appearance of the ischemic vertebrobasilar attacks. *Rev. Roum. Neurol. Psychiat.* 1973, 11, 151-159;
28. *Poulsen V.J. et al.*: Locked-in syndrome following cervical manipulation. *Acta Neurol. Scand.* 1987, 76, 486-488;
29. *Ringel S. et al.*: Fibromuscular dysphasia: multiple "spontaneous" dissecting aneurysms of the major cerebral arteries. *Ann. Neurol.* 1977, 1, 301-304;
30. *Schellhas K.P. et al.*: Vertebrobasilar injuries following cervical manipulation. *JAMA*. 1980, 244, 1450-1453;
31. *Schmitt H.P.*: Rupturen und Thrombosen der Arteria vertebralis nach gedeckten mechanischen Insulten. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 1976, 119, 363-379;

32. *Sherman D.G. et al.*: Abrupt change in head position and cerebral infarction. *Stroke*, 1981, 12, 2-6;

33. *Sherman M. et al.*: Pathogenesis of vertebral artery occlusion following cervical spine manipulation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987, 111, 851-853;

34. *Toole J.F.*: Cerebrovascular Disorders. Raven Press, New York, 1984, 79-100;

35. *Vernon H.*: Upper cervical syndrome: Chiropractic diagnosis and treatment. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988, 194-222.

ISCHAEMIA IN THE VERTEBRO-BASILAR SYSTEM AFTER CHIROPRACTIC MANIPULATIONS OF THE HEAD AND THE CERVICAL VERTEBRAL COLUMN

I. Pascu

The vertebral arteries (VA) of man pass extracranially through a fibro-osseous canal formed by the transversal holes situated above the first 6 cervical vertebrae. The "reserve curls" formed by VA at the level of the atlanto-occipital joint allow, within certain limits, to be efficiently adjusted to the movements of rotation, extension, flexion and inclination of the head and neck. For all the great possibilities of adaptation of VA, there are reports on the disorders in the circulation of the vertebro-basilar system (VBS), due to the movements, most frequently sudden ones, of the head and the cervical vertebral column (CVC). Sometimes, the usual movements of hyperextension and rotation, mainly the chiropractic manipulations of the head and CVC may determine even ischaemia in the area of VBS.

On analysing 39 cases of ischaemia in VBS in special literature, occurring after chiropractic manipulations, we have revealed interesting clinical, pathogenic and paraclinical aspects. The average age of the group was 39.3 ± 8.7 years, and the male/female ratio was 1.04. In 53% of the cases the symptoms appeared during the first sitting, whereas in the others they found them after 2 or more chiropractic sittings. The clinical syndromes found are as follows: a) 5% of occipital lobe; b) 8% cerebellar; c) 8% "locked-in" type; d) 28% of Wallenberg type; e) 49% non-systematized of the brain stem (rarely with bilateral signs); f) 2% unclassified. Seven cases were investigated by magnetic resonance, of which 5 cases showed a single ischaemic lesion in the lateral zone of the medulla, in 1 case the ischaemic zones were bilateral and bridge-like, and also 1 case showed cerebellar haemorrhage. There were 8 deaths, all due to the lesions of the brain-stem. In 82% of the cases, we revealed dissecting aneurysms, stenoses, occlusions, intramural haemorrhages or even perforations of VA. The primordial site of VA lesions was at the level of vertebrae C1 and C2. The presence of normal VA in the other cases drew the attention upon certain haemodynamic interruptions of blood-flow in VA. In 30.6% of the cases there were various general risk factors for vascular diseases: arterial hypertension, diabetes mellitus, smoking, oral anticonceptual pills etc. Radiological signs of osteoarthritis or osteophytosis of CVC were found only in 10% of cases.

The pathogenic mechanisms of ischaemia in VBS, after chiropractic manipulations, can be summarized and arranged in the following successive stages: a) lesions of the internal and/or middle tunic of one or both VA, which can remain subclinical or progress towards the other stages; b) neurological signs occurring immediately when the manipulation determines the dissection of the artery with lumen obliteration; c) progressive neurological signs or when they appear after a free interval if the dissection is slow or a thrombus is formed, which spreads in the basilar artery, occludes the posteroinferior cerebellar artery, or brings about embolisms in the posterior cerebral arteries.

Sosit la redactie: 2 aprilie 1993

ROLUL ENDOTELIULUI VASCULAR ÎN REACTIVITATEA VASCULARĂ

Éva Kiss, Csilla Todea

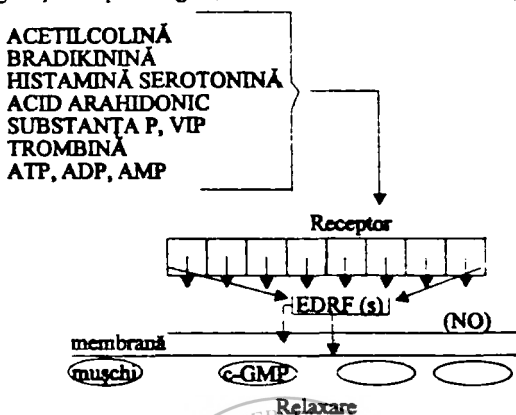
Clinica de Pediatrie nr. 1
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Endoteliul, partea cea mai importantă a patului vascular, este considerat astăzi ca organ biologic activ și chiar ca organ endocrin.

Endoteliul vascular este format din celule epiteliale diferențiate dispuse unistratificate pe fața internă a întregului arbore vascular, realizând o suprafață de contact de aproximativ 7000 mp și o greutate de peste 1 kg la omul adult. Endoteliul vascular asigură transportul transendotelial al substanțelor organice și celulelor din țesuturi și în țesuturi, previne tromboza intravasculară și este locul intim al mecanismelor de reglare a tonusului vasomotor. Activitatea metabolică endotelială controlează degradarea numeroaselor substanțe vasoactive (noradrenalină, serotonină, bradikinină) și transformă prin conversie enzimatică precursorii inactivi în metaboliți activi (angiotensina I în angiotensină II). Are și o activitate de sinteză prin care celula endotelială produce numeroase substanțe vasoactive, dintre care unele sunt deja cunoscute de mulți ani, cum sunt prostaciclina și altele necunoscute până în prezent, cum sunt factorii derivați din endoteliu cu acțiune relaxantă și contractantă asupra musculaturii netede vasculare (Denumite: endothelium - derived relaxing factor = EDRF și endothelium - derived contracting factor = EDCF).

Fenomenul de relaxare produs de acetilcolină pe inele de aortă de iepure precontractați cu noradrenalină nu se mai produce după îndepărtarea endoteliului, prin simpla răzuire mecanică sau distrugere cu collagenază (observație făcută de *Furchgott* și *Zawadzki* în 1980). Această observație a fost semnalată și în cazul arterelor și venelor recoltate de la diferite animale și om. Devenind evidentă dependența efectelor relaxante nu numai a acetilcolinei ci și a altor substanțe vasoactive (serotonina, substanța P, histamina, bradikinină, ATP, trombina, peptidul derivat din gena calcitoninei, ionoforul de calciu A 23187 etc.), de integritatea morfofuncțională a endoteliului vascular, s-a presupus existența unui factor endotelial de relaxare denumit EDRF (*Furchgott* 1988). Eliberarea de EDRF este calciu dependentă. Relaxarea dependentă de endoteliu a fost pusă mai întâi pe seama prostaciclinei I-2 sau a altui derivat prostaglandinic rezultat din metabolizarea acidului arahidonic pe calea ciclooxigenazei (*Vane*, 1976). Inițial *Furchgott* și *Zawadzki* au demonstrat rolul receptorilor endoteliali muscarinici, care prin acetilcolină au dus la formarea de hidroperoxizi și alți radicali liberi, dintre care oxidul de azot ocupă primul

loc. Apoi au fost identificați alți receptori membranari cum ar fi: receptori de trombină, purinergice (P_1), histaminoergice (H_1), serotoninergice (S_1), alfa-2andrenergice și vasopresoergice, cu rol în eliberarea de EDRF (vezi schema).



Cercetările lui *Moncada* și colab. (1988) din ultimii ani, au precizat că EDRF este de fapt oxid de azot (NO) sintetizat de către celule endoteliale din azotul terminal al argininei (care de fapt este precursorul NO) și că aceasta activează guanilatciclaza determinând creșterea GMP ciclic (*Palmer* și colab. 1988) ale cărui acțiuni asupra canalelor ionice de K^+ și miorelaxante sunt cunoscute. Relaxarea produsă de acetilcolină a inelelor de aortă precontractate se însoțește de această creștere (de 5-7 ori) a GMP-ciclic vascular numai în cazul endoteliului intact. Creșterea GMP-ciclic este rapidă și durează aproximativ 3 minute. Atât creșterea conținutului GMP-ciclic cât și relaxarea musculaturii netede dependente de endoteliu sunt diminuate, chiar inhibitate de către albastru de metilen, hemoglobină, anion superoxid și substanțe reductoare prin inhibarea guanilatciclazei (*Kwan* și colab., 1988).

Distensia provocată de creșterea fluxului sangvin determină modificări vasculare structurale și funcționale datorită eliberării de EDRF de către celulele endoteliale (*Bassenge* și colab., 1988). Distrugerea mecanică și chimică a celulelor endoteliale este urmată de suprimarea răspunsului vasomotor și în această situație.

EDRF-ul are rol și în modularea funcției plachetare, astfel:

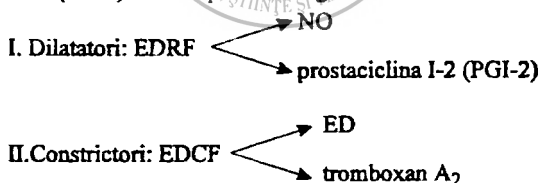
1. Inhibă agregarea plachetară indusă de acid arahidonic și de collagen.
2. Favorizează liza colului plachetar format sub influența collagenului sau a unui derivat sintetic de tromboxan și
3. Inhibă adeziunea plachetară de peretele vascular.

Deja în 1982 s-a suspectat existența unor factori endoteliali, care provoacă vasoconstricție. *De Mey* și *Vanhaute* au observat la vasele izolate ale câinilor că vena pulmonară în contrast cu artera pulmonară este contractată de acid arahidonic și de trombină dar numai în prezența endoteliului. *Vanhaute* descrie producția unei substanțe vasoconstrictoare de către celulele endoteliale sub efectul hipoxiei, anoxiei, serotonininei și efectului mecanic.

Yanagisawa și colab. au identificat un polipeptid format din 21 aminoacizi, denumit endotelinul-(ED). El se găsește în plasmă și în țesuturi sub trei forme: ED₁ - ED₂ - ED₃. Sunt cele mai vasoconstrictoare substanțe cunoscute până în prezent (sunt similare în acțiune cu angiotensina dar de 10 ori mai puternice ca angiotensina II) și de 5 ori mai puternice ca neuropeptidul Y (*Pernow* și colab. 1989). Mecanismul de acțiune pare să fie prin calmodulină și proteinkinază C, ca urmare a activării ciclului fosfatidil inozitol și deschiderii canalelor de calciu. Există receptori specifici pentru ED (ET_A și ET_B). Frigul și anoxia stimulează eliberarea de ED în plasmă, denumit și EDCF. Recent *Pernow* și colab. (1989) atribuie ED rol în patogeneza aterosclerozei, hipertensiunii arteriale și ischemiei cardiace.

Efectele vasoconstrictoare sunt dublate de bronhoconstricție variabilă. La nivelul rinichilor ED acționează în sens natriuretic inhibând transportul activ de Na în tubii proximali și distali, scade filtrația glomerulară, inhibă renina și crește eliberarea peptidului arterial natriuretic. Acțiunea vasoconstrictoare și ulcerogenă a fost constatată de *Wallace* și colab. (1989), la nivelul mucoasei gastrice de șobolani.

În final reglarea tonusului vascular de către endoteliul vascular după *Suzuki* și colab. (1989) se face prin 2 categorii de factori endoteliali:



Se crede că există un dezechilibru între cele două sisteme în cele mai frecvente afecțiuni cardiovasculare, ori o defecțiune în sistemul vasorelaxant, EDRF dependent, ori o creștere a vasoconstricției EDCF - dependent.

Concluzii

În etapa actuală puține lucruri sunt bine cunoscute și puse la punct în legătură cu rolul EDRF și EDCF în fiziologia și patologia umană (acționează asupra musculaturii netede vasculare ori ca dilatatoare ori ca și constrictoare). Cele mai vasoconstrictoare substanțe sunt endotelinele.

Rolul acestor factori derivați din endoteliu în principalele afecțiuni cardiovasculare trebuie să constituie obiectivul unor cercetări viitoare.

Bibliografie

1. *Bernhard K. et al.*: Endothelins. Myocardial actions of a New class of cytokines. *Circulation*, 1992, 85, 350-354;
2. *Ding Xuan A.T., Lockhar A.*: Facteurs non prostanoides dérivés de l'endothélium. Roles physiologique et implications possibles en pathologie cardiovasculaire. *Thérapie*, 1990, 45, 111-118;
3. *Hăulică I.*: Date actuale de fiziologie cardiovasculară. *Revista Fiziologia. Official Journal of the Roumanian Society of Physiological Sciences*. Timișoara, 1991, 1, 9-15;
4. *Houdas Yvon*: Les facteurs humoraux. *Physiologie cardiovasculaire*. Editione Vigot. Paris, 1990, 266-277;
5. *Masaki Tomoh et al.*: Molecular and cellular mechanisms of Endothelium regulation. Implications for vascular function. *Circulation*. 1991, 84, 1457-1465.

Sosit la redacție: 2 aprilie 1993



PROBLEME MEDICALE ACTUALE

ANXIETĂȚILE BOLNAVULUI ȘI UMANIZAREA SPITALULUI

Z. Ander

Este îndeobște cunoscut că *nici medicul nu poate evita boala* întrucât nu se cunosc cauza și prevenirea tuturor îmbolnăvirilor. Chiar pe lângă viața cea mai rațională există factori de risc ascunși, agenți patogeni nedescoperiți.

Vechiul dicton: "Medica, cura te ipsum" nu este întotdeauna eficient. *Particularitățile omenеști* personale ale medicului *pot frâna vindecarea*, ca la oricare alt om ajuns în aceeași situație. Pentru majoritatea oamenilor le vine greu să renunțe la fumat, să se abțină de la băutură, să facă o cură de slăbire, să respecte un regim dietetic, să-și schimbe modul de viață sedentară etc. și nici medicul nu constituie o excepție.

Pe baza cunoștințelor sale medicale și experiența sanitară, medicul nu este un pacient bun, ci *unul dificil*. Știe prea multe despre boală, complicațiile posibile, despre munca din spital, riscurile tratamentului și marea varietate și calitate a comportamentului medico-sanitar. Desigur este vorba nu numai de *cunoștințe și experiență*, dar și de situația legată de constituție, temperament și personalitate din care derivă *atitudinea sa față de propria boală și suferință*. Se găsesc și între medici persoane cu tendințe spre manifestări extreme: pe de o parte hipochondrii, care se îngrijorează în mod exagerat, pe de altă parte persoane care ascund simptomele, disimulează - mai ales acuzele subiective - păstrând tăcere asupra anxietăților.

Am fost bolnav timp de două luni și am trecut peste o operație de gravitate mijlocie, într-o clinică excepțional de bine organizată și condusă, unde pot să afirm - că tot personalul, fără excepție, de la profesor până la femeia de serviciu, au servit interesul bolnavilor. Și din alte motive am beneficiat de o îngrijire deosebit de atentă. Și ei au fost mulțumiți de mine, întrucât starea mea biologică și comportamentul meu a servit de asemenea vindecarea cât mai rapidă.

Prezentul material nu este o cazuistică, nici un dosar al foii de observație, ci rezultatul *reflecțiilor subiective* ale unui *medic bolnav*. Scopul meu este de a insufla optimism și speranță bolnavilor, îndemn pentru o colaborare, cooperare, acceptarea conștientă a unor neplăceri în interesul

vindecării. Experiența personală ca bolnav mi-a întărit convingerea, că dacă omul se pregătește în mod corespunzător și acceptă conștient neplăcerile legate de diagnostic, intervenție, tratament, îngrijire, se bucură de orice pas pozitiv pe lungul drum al vindecării. Am grupat experiența mea în jurul a trei evenimente pe care le consider esențiale.

1. *Tensiunile bolnavului și cauzele care le întretin*

Dacă nu chiar în egală măsură, în caz de boală se dezvoltă în fiecare om o *stare de tensiune*. Fiind vorba de viață, soarta și propria sa dispoziție, atenția se concentrează asupra acestora și așteaptă cu oarecare îngrijorare, ce se întâmplă, la ce se poate aștepta, ce urmează, care este diagnosticul, rezultate de laborator etc. Potrivit evoluției bolii și a circumstanțelor tensiunea - deși oscilantă - poate crește până la anxietate și frică în cursul unui șir de evenimente sau întâmplări. Este cunoscut că *frica* este consecința psihică firească a unui pericol adevărat, real, în legătură cu un anumit risc, eșec (insucces, nereușită), durere, complicație sau altă întâmplare nefavorabilă. *Anxietatea* se definește ca o frică fără cauză obiectivă, concretă. Ambele fenomene psihice pot însoți starea de boală și pot fi considerate normale. Dacă nu ating intensități excesive (cum este de exemplu starea de panică) atunci pot fi considerate stări psihologice mai curând pozitive, care mobilizează în mod global forțele naturale de vindecare. Întrucât anxietatea persistă până ce bolnavul nu se convinge de începutul vindecării (intervenție reușită, restabilirea unor funcții fiziologice, cedarea durerii, îmbunătățirea stării generale), este bine ca bolnavul să aibă, cum am ales și eu, un *medic de încredere* (intim, familiar) care, în mod sincer, deschis, pe înțeles, în mod detaliat, fără a ține în secret momentele neplăcute, explică mersul diagnosticului, al intervenției, tratamentului ș.a.m.d. Eu am citit și din cărți de specialitate despre boala mea și tratamentul ei, dar m-am ferit să mă adâncesc în detaliile complicațiilor. Am avut o mai mare încredere în cuvintele colegiale și prietenești și aceasta mi-a ajutat pas cu pas să înfrunt greutățile. Desigur, și interesul și îngrijorarea familiei și a prietenilor a constituit, de asemenea, un factor permanent de suport, de ajutor moral.

În ultimii zeci de ani specialiștii s-au preocupat în mod intens de problema *umanizării spitalului*. Într-adevăr *pentru cei neinițiați* spitalul și activitatea acestuia pare *înfricoșătoare*, nu numai din cauza multitudinii instrumentelor și a aparatelor cu destinație necunoscută, dar și prin mirosurile străine precum și din cauza atmosferei din spital existente în primul rând prin comportamentul personalului medical, sanitar și administrativ.

Amintesc doar câteva dintre *condițiile obiective* (materiale) ale umanizării: liniște, ordine, aer plăcut, ventilație bună, temperatură de confort, inscripții, indicatoare potrivite, măsuri de securitate pentru

prevenirea accidentelor spitalicești, regulament de ordine interioară, posibilitatea de a comunica cu familia și prietenii (prin acordarea timpului de vizită, informare, telefon). *Benedek István* denumește "îngeri din spitale" pe acele femei tinere care însoțesc și sprijină bolnavii în labirintul spitalului și care pot reduce anxietatea acestora din timpul internării. Știm de asemenea că nici chiar culoarea pereților, a sălii de operație și tratament, a culoarelor, eventualele decorații nu sunt indiferente. Azi persoane specializate, designerii se ocupă de aceasta. Sunt bolnavi pe care-i deranjează mult mirosurile; alții sunt afectați de gălăgie (zgomotele), vederea sângelui, a secrețiilor biologice, a instrumentelor sau altor scene legate de tratament.

Condițiile subiective sunt poate și mai greu de realizat întrucât țin de comportamentul personalului spitalicesc. Până la urmă aceasta determină atmosfera și climatul specific locului de muncă. Amintesc numai trei cerințe legate de umanizarea spitalului:

- Bolnavul trebuie privit ca un *om suferind* și nicidecum ca un *obiect*, un caz. Se întâmplă să se greșească față de această regulă deontologică. Astfel, adresarea prea familiară poate deranja pe mulți bolnavi. Este de-a dreptul jignitoare expresia "Trimiteți în sala de operație pe cel cu apendicită".

- Toată activitatea spitalicească trebuie să *servească interesele bolnavului*, adică vindecarea.

- Personalul medical, sanitar și administrativ *nu poate aduce în spital* probleme străine de munca profesională cu caracter personal, politic, național, religios, care pot tulbura activitatea pusă în slujba vindecării.

În afară de principală tensiune pe care am analizat-o până acum, există în viața de zi cu zi a spitalului o serie de *momente inevitabile*, care pot fi efectuate - ca și orice activitate - cu tact (bun simț) și fără tact. Fără a intra în detalii, voi enumera "evenimentele" care *pot deranja* odihna, liniștea bolnavului, mai ales dacă el stă culcat, dormitează. Acestea cresc sau declanșează tensiunea prin excitațiile în esență negative, care se repetă și au un efect nevrotizant. Astfel:

- În zorii zilei apare - nu o dată în mod gălăgios, cu zăngănituri - femeia de serviciu. Face curent, aduce și lasă mirosul și te trezește.

- La plecare lasă eventual ușa deschisă sau o trănțește; uită să închidă robinetul și lumina; papucii sunt "lansați" adânc sub pat; varsă urina adunată cu grijă timp de 24 ore.

- Urmează luarea - desigur necesară - a *temperaturii*, cel puțin de două ori pe zi. Am fost bucuros că, în starea mea de buimăceală nu am spart decât un singur termometru.

- *Injectia intramusculară* este de asemenea aplicată în mod frecvent. Oricât de iscusite sunt asistentele, regiunea fesieră devine în curând ca o sită, cu numeroase noduri subcutanate.

- Inevitabile sunt și *medicamentele* luate per os, combinate eventual cu aplicarea de supozitoare. Dacă sunt prea multe, confuzia lor este posibilă, și ceea ce e posibil se și întâmplă.

- Intervențiile chirurgicale sunt precedate de *clismă* sau de altă "premedicație"; nu o dată ești ras în regiunile cele mai sensibile ale corpului.

- Operația este urmată de pansamente, reînoite periodic. Această manoperă este însoțită de mici neplăceri: mâncărimi, arsuri, acțiunea iritantă a mastizolului, "chinuirea" pielii și a pilozității.

- Desigur și *necesitățile fiziologice zilnice* constituie un adevărat "eveniment", chiar dacă are la dispoziție o cameră de baie, lavabou, WC (nu o dată cu mici defecțiuni tehnice). În cazul în care renunți la oala de noapte, este deosebit de greu să te descurci când ai tuburi de dren în plagă, cu perfuzia fixată în venele plicii cotului. S-a întâmplat să car cu mine și stativul de metal în asemenea condiții, împreună cu flaconul conținând soluția de perfuzie.

- În anumite faze ale bolii nu-ți poți face singur nici *igiena corporală*, și nici să te alimentezi. Te ajută membrii familiei și personalul sanitar. Din cauza secrețiilor și excrețiilor care te inundă prin sonde și tuburile de dren, inclusiv mirosurile care le însoțesc, se creează sentimentul de impuritate care te poate necăji până la deprimare. Rezolvarea și de data aceasta este de obicei familială.

- Distribuirea *mâncării* dimineața, la prânz și seara, este de asemenea un moment de agitație, zgomot și noi senzații olfactive. Dacă nu te grăbești - mai ales în timpul iernii - mâncarea se răcește și este sleită. Dacă mâncarea produce plăcere, înseamnă că ești pe calea vindecării.

- *Examinările complementare* planificate sau făcute prin surprindere (recoltări de sânge, urocultură, urografie, sonografie, radiografie etc.) înseamnă așteptări - uneori în frig - în poziții obositoare, mici dureri. Aceste neplăceri sunt diminuate prin comportamentul politicos, cuvintele de încurajare ale celor care le execută.

- În sfârșit, *vizite neplanificate*, vizitele medicale calculabile, dar după un program inconstant, pot contribui la menținerea tensiunii bolnavului.

2. *Seria de intervenții*

Este normal ca în spitalele cu caracter chirurgical, *intervențiile* să se afle în centrul activității. În acest scop bolnavul trebuie pregătit din punctul de vedere al stării generale, al metabolismului său, al tensiunii arteriale și al funcției cardiovasculare. Trebuie aleasă metoda operativă cea mai potrivită, modul anesteziei, cât și momentul cel mai potrivit. În cazul meu, *particularitățile speciale* au făcut ca indicația pentru intervenție să fie pusă încă în ultimele zile ale anului trecut, dar operația s-a făcut numai după 40 de zile. Timp de 2 săptămâni am fost pregătit de interniști. Din acest motiv au început mici explorări și intervenții în parte dureroase, în parte doar

nepăcute, cu mult înainte de operație, dar continuând și după aceasta, potrivit specificului bolii. Fără a reproduce istoricul bolii, voi aminti cele mai importante intervenții: 3 puncții făcute în anestezie locală; *microsondă permanentă* menținută timp de o lună, după 4-5 încercări de sondaj pe cale naturală; *operație de câteva ore* - inclusiv reintervenția pentru hemoragie - și hemostază prin tamponare. Aceste intervenții au continuat postoperator cu altele făcute zilnic sau la intervale: așezarea și scoaterea drenajelor, a sondelor; îndepărtarea tamponamentului în două reprize; combaterea "umezirii" prin prelingerea excrețiilor din plagă; perfuzii de durată în primele zile la ambele brațe; injecții intramusculare; așezarea, apoi îndepărtarea după o săptămână a sondei permanente.

Grație îngrijirii minuțioase, a explicațiilor competente, a sprijinului moral, inclusiv al ajutorului neobosit al familiei, rudelor și cercului de prieteni, am ieșit progresiv din starea de deprimare de scurtă durată.

3. Consecințele anesteziilor

În cursul celor 2 luni de boală am primit *anestezice cu 8 ocazii*. Dintre acestea două au fost anestezii cu intubație, două anestezii intravenoase și 4 anestezii locale. Trăirile subiective legate de acestea nu pot fi separate de intervențiile generatoare de tensiuni și de tratamentul spitalicesc. Totuși menționez în mod special că *efectul anesteziilor a durat cca o lună*. Am ajuns într-o stare de buimăceală, conștiința de sine îmi era neclară, tulburată. Îmi lipsea capacitatea clară de gândire. La 8 zile după anesteziile generale am încercat să fac un efort psihic și să-mi descriu trăirile. Nu a ieșit nimic inteligibil; am fost amețit, slab, sleit de puteri, cu o permanentă scădere a capacității de concentrare - nu mă interesa nimic.

Am căutat explicația acestei stări și prin identificarea cauzelor să deschid perspectivele speranței în vindecare. Pe lângă cele amintite nu este greu să rezum cauzele obiective ale situației:

Zile întregi *abia am mâncat ceva*; lichidele indispensabile au fost asigurate prin perfuzia permanentă. Starea aceasta a continuat cu o *lipsă de apetit* de lungă durată. Au fost zile când am consumat numai lichide.

- Consecința naturală a fost *pierderea în greutate*. În esență, este un rezultat favorabil, întrucât cu un an înainte am avut un plus de 20% în kilograme și acum numai de 5%. În mod trecător mușchii au slăbit.

- Cauza principală a buimăcelii și a *stării generale alterate* trebuie căutată în acumularea și eliminarea lentă a substanțelor anestezice, analgezice, somnifere și sedative. Această eliminare necesită timp. O împrejurare favorabilă a fost că am dormit relativ mult, chiar și în timpul zilei, deci s-a modificat puțin și ritmul meu biologic - mă trezeam în zori. Somnul mi-a fost deranjat mai ales prin faptul că suturile plăgii, sondele și tuburile de dren nu mi-au permis decubitul lateral, fiind obligat să mă odihnesc și să dorm exclusiv pe spate. Încă și în prezent mai persistă reflexul

de apărare, ca nu cumva, printr-o mișcare bruscă, să smulg tuburile cu care am fost "împănate".

- Am încercat să scap cât mai curând de medicație și să mă preocup de ziare, reviste, cărți, corespondență, luare de notițe, vizionarea programului TV. Am fost sprijinit de vizitele zilnice ale familiei, cât și de cele ocazionale și neașteptate ale prietenilor, cunoștințelor. Chiar între bolnavii spitalizați am întâlnit cunoștințe vechi. Unii vizitatori au venit atunci când examenul histologic a exclus malignitatea țesutului îndepărtat. În ultima perioadă a internării conversațiile au influențat în bine starea mea generală. În cursul celor 2 luni am fost vizitat de 23 persoane (unii de mai multe ori) dintre care 6 rude, 17 cunoștințe, vecini, prieteni sau colegi.

În sfârșit încă un rezultat neașteptat: bronșita mea cronică s-a vindecat, probabil din cauza tratamentului prelungit cu antibiotice.

Învățămintele

Ca și în alte domenii ale vieții, trebuie să ne pregătim și pentru boală, operație și tratament. Pe baza cunoștințelor este necesară elaborarea unei atitudini de colaborare cu instituția spitalicească. Sprijinul moral al familiei, al medicilor, al personalului sanitar este indispensabil și este deosebit de profitabil, să ai un mentor (un prieten sfătuitor și priceput) care să te ajute în perioadele critice. Încrederea în știința medicală, mobilizarea rezervelor biologice și psihice și lupta pentru viață și sănătate, precum și reluarea zilnică a eforturilor îndreaptă șansele spre vindecare.

Sosit la redacție: 24 iunie 1992

CÂTEVA CONSIDERAȚII PRIVIND EXAMINĂRILE MEDICALE LA ANGAJARE

Evelyn Farkas

Disciplina de sănătate publică
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Are nevoie știința conducerii de psihologie? Este necesară psihologia pentru desemnarea în funcții de conducere?

Starea de sănătate a unei comunități este influențată de personalitatea conducătorului? Este răspunzător medicul de întreprindere sau de instituție pentru starea de sănătate a colectivității umane deservite?

Dacă la întrebările de mai sus răspundem afirmativ se ridică o problemă: cine să poarte responsabilitatea pentru angajarea unei persoane în funcții de conducere?

Problema este complexă și necesită analiza mai multor componente:

1. Profilul psihologic al personalului de conducere;
2. Pregătirea personalului angajat în funcții de conducere;
3. Cadrul legislativ al examinărilor la angajare;
4. Nivelul de pregătire a personalului care execută examinările la angajare.

1. Profilul psihologic al personalului de conducere

Conducătorul se caracterizează prin asumarea responsabilității, vigoare și perseverență în atingerea scopului propus, originalitate în rezolvarea problemelor, acapararea inițiativei în situații "sociale", încredere în sine și evaluarea corectă a propriei identități, clarviziune privind consecințele deciziilor și acțiunilor sale, capacitatea de a înlătura situațiile interpersonale stresante, puterea de a tolera frustrația, abilitatea de a influența comportamentul altor persoane și capacitatea de a supraveghea structura sistemului de interacțiuni sociale, în vederea atingerii scopului propus (Feldman, 4).

În manuale sau cărți pe tema științei conducerii nu se prea insistă asupra acelor trăsături ale personalității conducătorului, care ar putea dăuna personalului din subordine; se fac aprecieri mai ales asupra stilului de conducere ("democratic", laissez-faire-laissez-passer" sau "autoritar"), și asupra relațiilor interpersonale din cadrul grupului, neglijându-se atât trăsăturile personalității celor conduși și ale conducătorului, cât și efectele psihosociale imediate și de perspectivă ale acțiunilor mai mult sau mai puțin justificate ale acestuia (1, 2, 3, 5, 7, 8, 12).

Or, decizii incorecte, concretizate prin acțiuni neadecvate, pot determina frustrații repetate la nivelul grupului condus și ca urmare creșterea agresivității grupului, cu consecințe imprevizibile în cazul unor comunități mari. Sănătatea comunității depinde printre altele și de măsurile care se adoptă pentru conducerea ei (6, 14).

2. Pregătirea personalului angajat în funcții de conducere

În orice sector de activitate, personalul de conducere trebuie pregătit în prealabil. Prin această pregătire, cu durată variabilă în funcție de necesități, anumite trăsături ale personalității celui care va ocupa funcții de conducere, se pot "educa", astfel încât o parte din manifestările spontane neadecvate, la prima vedere "patologice", văzute astfel mai mult de laici decât de medici, pot fi înlăturate prin acumularea unor cunoștințe aprofundate din domeniul științei conducerii.

3. Cadrul legislativ al examinărilor la angajare

În condițiile legislației actuale, medicul de întreprindere sau instituție este acela care efectuează examinările la angajare, împreună cu medici din diferite specialități din policlinicile teritoriale. Scopul examinărilor la angajare este de a aprecia starea de sănătate a persoanei nou angajate și de a depista stări morbide contraindicate la locul de muncă respectiv (13).

Prin urmare medicul de întreprindere sau instituție are dreptul să respingă din punct de vedere medical persoanele cu afecțiuni contraindicate la anumite locuri de muncă.

În orice întreprindere sau instituție, angajările în funcțiile de conducere ar trebui să fie condiționate și de unele criterii medicale. Din păcate nu există actualmente o legislație sanitară care să aibă în vedere acest obiect.

Forma actuală a fișei medicale de angajare ("Fișa de control medical la încadrarea în muncă") presupune și efectuarea unui consult neuropsihiatric, care, din păcate este de multe ori doar formală, trecând cu vederea afecțiuni care se depistează ulterior, prin examinări medicale active sau pasive, combinate cu psihoteste aplicabile la angajații din anumite locuri de muncă, cu ocazia accidentelor de muncă etc. (9, 10, 11).

În concluzie, cadrul legislativ actual nu prevede efectuarea unor examinări psihomentele complexe la personalul din funcții de conducere, nici la angajare și nici cu ocazia controalelor periodice.

4. Nivelul de pregătire a personalului care execută examinările la angajare

Cine execută examinările la angajare? Medicul de întreprindere sau instituție, în colaborare cu specialiști din policlinicile teritoriale (interne, O.R.L., oftalmologie, neuropsihiatrie, dermatovenerologie, ginecologie etc.).

Examenul neuropsihiatric de rutină la angajare nu presupune utilizarea unor psihoteste la nici o categorie de angajați. De fapt, nici medicul neurolog sau psihiatrul, nici medicul de întreprindere nu posedă în general cunoștințe de psihologie privind aplicarea unor psihoteste la anumite categorii de angajați, respectiv evaluarea rezultatelor acestor psihoteste.

Din această cauză, la efectuarea examinărilor la angajare este nevoie și de participarea unui psiholog, inclus fie în organigrama cabinetului LSM, fie în organigrama personalului medico-sanitar din marile întreprinderi sau instituții.

Concluzii și propuneri

1. Cadrul legislativ și calitatea examinărilor la angajare să fie îmbunătățite iar examinările să devină obligatorii pentru toți angajații, indiferent de locul de muncă la care își desfășoară activitatea.

2. Cooptarea unor psihologi la examinările ce se efectuează cu ocazia angajării, care să facă parte fie din team-ul cabinetului LSM, fie din organigrama personalului medical al întreprinderii sau instituției.

3. Personalul din funcțiile de conducere să beneficieze de pregătire, cu durată variabilă, în management (știința conducerii), în vederea adoptării unui comportament conștient, în strânsă legătură cu scopul propus. În acest fel se pot înlătura manifestări sau decizii eronate care pun în pericol sănătatea psihosocială a grupului sau comunității de care răspunde, creând situații de frustrare a personalului condus și extinderea agresivității în sânul colectivității.

Bibliografie

1. *Coroi V., Gorgos C.*: Medicina Socială, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1980;
2. *Farkas I.J., Farkas Evelyn*: Curs de medicină socială, I.M.F. Târgu-Mureș, 1988;
3. *Farkas I.J., Farkas Evelyn*: Vademecum medici generalis, U.S.S.M., Filiala Mureș, 1987;
4. *Feldman S.R.*: Social Psychology, Mc Graw-Hill Book Company New-York, 1985;
5. *Israel J.*: Sozialpsychologie, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1976;
6. *Kazmier J.L.*: Principles of Management, Mc Graw-Hill Book Company, New-York, 1969;
7. *Lüth P.*: Beiträge zur Sozial-medizin, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1975;
8. *Ferdinand N., Ursoniu S.*: Medicina Socială, U.M.F. Timișoara, 1993;
9. *Manu P., Niculescu T.*: Practica Medicinii Muncii, Editura Medicală, București, 1978;
10. *Rózsashegyi I.*: A munkaköri alkalmasság orvosi elbírálásának irányelvei, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1969;
11. *Valentin H. et al.*: Arbeitsmedizin Band 1-2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979;
12. *Willi J., Heim E.*: Psychosoziale Medizin Band I-II, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1986;
13. xxx : Norme tehnice privind examenul medical al persoanelor ce urmează a fi încadrate în muncă și controlul medical periodic, Buletin M.S. 3/1982;
14. xxx : Clasificația Internațională a Maladiilor, Revizia a 10-a O.M.S., vol. I-II, Editura Medicală, București, 1993.

Sosit la redacție: 23 august 1993

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

ASPECTE ALE DETERMINĂRII ȘI ÎNREGISTRĂRII RELAȚIILOR INTERMAXILARE PRIN METODE DE DEPROGRAMARE ANTERIOARĂ

S. Popșor, C. Cîndea

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

Poziția tradițională de relație centrică (RC) a condililor mandibulari în cavitățile glenoide a cunoscut în timp interpretări variate (*Lauritzen*, 1974; *Dawson*, 1977; *Guichet*, 1982), propunându-se diferite metode de poziționare a mandibulei, atât unimanuale cât și bimanuale. Aceste manopere specifice de ghidare creează practicantului dificultăți mai mult din punctul de vedere al dexterității, fiind deseori eronate. Manipularea manuală a mandibulei este dependentă în mare măsură de antrenamentul operatorului, starea fizică și psihică a pacientului, abilitatea pacientului de a-și relaxa mușchii mobilizatori ai mandibulei în suficientă măsură pentru a permite medicului să poziționeze mandibula în arcu retrudat sau axa balama terminală (ABT). În plus, ca surse generatoare de greșeli, pot interveni poziția capului și a fotoliului dentar, poziția operatorului și capacitatea acestuia de a exercita forțe egal direcționate cu ambele mâini (în cazul conducerii bimanuale). Unii autori, precum *Hobo* și colab. (1990) au atras atenția asupra influenței pe care o pot exercita în determinarea ABT componentele biologice ale articulației temporomandibulare (AMT) cum ar fi: lichidul sinovial, elasticitatea ansamblului menisc-condil și existența unui spațiu tampon de 0,2-0,3 mm esențial menținerii stării de sănătate a ATM. Nu trebuie omise nici fenomenele de remodelare articulară care au loc la nivelul ATM și care pot influența poziția de RC a condililor mandibulari (*Jeremia*, 1985; *Jeremia* și *Dociu*, 1987). Confuziile existente și interpretările eronate ale problemei au făcut ca vechiul concept al RC să fie azi abandonat în mare măsură (*Mohl* și colab., 1988).

Pentru obținerea RC cu posibilitatea efectuării rotației condiliene pure, se recunoaște necesitatea unui anumit grad de relaxare musculară. Capacitatea relațiilor ocluzale de a programa funcția musculară mobilizatoare a mandibulei prin intermediul impulsurilor proprioceptive a

fost etichetată drept "acțiune reflexă nefavorabilă" (Kornfeld, 1974), "programare ocluzală" (Guichet, 1977), "engramă musculară" (Okeson, 1989) și "sistemul engramei proprioceptive" (Dawson, 1990).

S-au sugerat în timp numeroase metode de îndepărtare a influenței acestei engrame musculare asupra poziționării mandibulei în ABT, între acestea numărându-se și cele având ca fundament conceptul deprogramării anterioare (Lucia, 1964; Ene și Ilie, 1978; Ene și colab., 1984; Grave, 1987; Chu și Woelfel, 1989; Dupas și colab., 1990; Woelfel, 1991; Lee și Woelfel, 1991). Scopul final al acestor metode de deprogramare este acela de a aduce porțiunea superioară a capetelor condiliene în contact cu porțiunea centrală avasculară a meniscului articular, iar complexul condil-menisc să fie poziționat într-o poziție antero-superioară pe pantele posterioare ale eminențelor articulare, așa-numita poziție A.U.M. (anterior-most, upper-most, middle-most) descrisă de R.W. Phillips și colab. (1985) și propusă de fapt încă din 1977 de Societatea Americană de Echilibrare ocluzală ca fiind "o poziție de referință acceptabilă pentru tratament". Susținătorii metodei (Speich, Woelfel, Dawson) arată că de fapt meniscul este o structură necomprimabilă, în sensul că porțiunea centrală meniscală este foarte subțire, asemănătoare cu o foaie de țigară, astfel încât contactul capului condilian cu cavitatea glenoidă este practic de "os la os". Promotorii procedeelelor menționate consideră că plasarea adecvată a condililor, mandibula fiind limitată la rotația condiliană pură, permite practicianului obținerea unor înregistrări de precizie, reproductibile, care pot fi transferate în articulador sau ocludator. După un interval de deprogramare care poate varia în limite foarte largi (30 minute-12 ore), aceste poziții condiliene se obțin cu ajutorul mușchilor ridicători ai mandibulei pacientului, sub ghidarea dispozitivului de deprogramare. Relația astfel obținută este una fiziologică, neforțată, efect al activării sistemului neuromuscular al pacientului, spre deosebire de alte metode și mai ales cele care folosesc ghidarea manuală, care determină toate o poziție forțată, mult prea retrudată a mandibulei.

Material și metodă

Noi am utilizat în cadrul Clinicii de Protetică Dentară din Târgu-Mureș la dentat și în unele forme de edentație parțială cu prezența frontalilor sau cel puțin a câte doi incisivi antagoniști, două procedee menite să realizeze concomitent atât deprogramarea neuromusculară cât și înregistrarea relațiilor intermaxilare. Primul procedeu este inspirat din cel propus de Woelfel (1991) și care permite înregistrarea doar a ocluziei în relație centrică, al doilea procedeu având ca principiu utilizarea "jigului universal" propus de Dupas și colab. (1990) permițând și înregistrarea

relațiilor intermaxilare în poziții excentrice ale mandibulei. Fără a intra în amănunte de ordin tehnic, prezentăm pe scurt modalitățile de lucru.

1. Neavând la dispoziție ca suport de înregistrare "pișcotul filă" conceput de *Woelfel*, am confecționat astfel de dispozitive dintr-o hârtie specială, rezistentă mecanic și la umiditate, dar suficient de subțire, reprezentată de suportul foto utilizat în tehnica fotografică. După ce a fost croit în mod corespunzător și perforat pentru a asigura retenția materialului de înregistrare s-a trecut la crearea fantei necesare plasării dispozitivului de deprogramare, în cazul nostru dispozitivul lui *J. Long*. Acesta are menirea de a stabili și menține o dimensiune verticală selectată și de a ghida neuromuscular mandibula spre relația centrică. Ca material de înregistrare s-a utilizat pasta de eugenat de zinc (*Repin*). Este evident că după montarea în ocludator sau articulador, după îndepărtarea ansamblului de înregistrare și cunoscând în milimetri gradul de separare interdentară, această metodă permite în egală măsură și detectarea și evidențierea contactelor premature în arcul de închidere. După anihilarea acestora prin șlefuire selectivă pe model, putem avea o imagine a relațiilor ocluzale obținute, în care va trebui să se înscrie și o eventuală lucrare protetică ulterioară.

2. Pornind de la lucrări relativ recente ale lui *Dupas* și colab. (1990, 1991) și a realității că de fapt jigul clasic imaginat de *Lucia* rămâne o metodă rațională de poziționare a mandibulei înainte de înregistrări ocluzale ale pozițiilor mandibulare, am confecționat așa-zisul "jig universal", aplicabil pe incisivii centrali maxilari, prefabricat și conservând conformația dinților susținători (*Grave*, 1987). Scopul pentru care am utilizat acest jig universal din rășină autopolimerizabilă a fost acela de a obține pe de o parte deprogramarea mandibulei, iar pe de altă parte înregistrarea diferitelor poziții mandibulare. După confecționarea machetei din ceară a jigului, cu o lățime de 0,8 cm, aceasta se ambalează în vederea realizării unui tipar. După realizarea tiparului, în acesta se stăpânește rășina acrilică autopolimerizabilă; se assemblează cele două jumătăți ale tiparului iar după polimerizare jigul este gata. Fierberea pentru câteva minute va spori duritatea acestuia și îi va reduce porozitatea. În final jigul este prelucrat și lustruit pentru a obține o suprafață netedă. Forma spațială a jigului universal permite adaptarea lui intraorală la o mare varietate de cazuri clinice. Pentru un pacient cu overbite accentuat, jigul este plasat mai înainte. Din contră, dacă gradul de supraacoperire frontală este minim, poate fi adoptată o poziție mai retrudată. Aceste mișcări de poziționare se fac încât să se asigure în regiunile posterioare ale arcadelor un spațiu minim interocluzal, înlăturând interferențele dento-dentare pe parcursul manipulării mandibulei. După localizarea exactă a locului de plasare a jigului, acesta va fi fixat la incisivii superiori prin intermediul gipsului sau al stentsului. Pentru înregistrare noi am folosit pasta de eugenat de zinc tip *Repin*, pe suport de hârtie asemănător celui

folosit anterior. Cercetările lui *Dupas* și colab. (1985) au demonstrat posibilitatea programării cu ajutorul jigului universal a articuloarelor semiadaptabile, prin utilizarea ipsosului ca material de înregistrare. Pornind de la aceste date noi am realizat înregistrarea ocluziei în poziții excentrice ale mandibulei tot cu ajutorul jigului universal dar prin intermediul pastei de oxid de zinc-eugenol aplicată pe suport de hârtie.

Rezultate și concluzii

În urma studiului întreprins, considerăm că 1. metodele prezentate permit realizarea plasării condililor în axa balama terminală prin acțiunea mușchilor ridicători ai mandibulei pacientului, sub ghidarea dispozitivului de deprogramare, relația obținută fiind una fiziologică, efect al activității sistemului neuromuscular al pacientului; 2. ambele metode permit corecta identificare pe modelele de gips a contactelor premature în arcul de închidere și a unor interferențe ocluzale, unul din procedee fiind util programării eficiente a articuloarelor semiadaptabile; 3. utilizarea acestor metode relativ simple permite, chiar în condițiile unei dotări materiale modeste, realizarea unor înregistrări ocluzale care să contribuie la îndeplinirea dezideratului unor analize ocluzale corecte și a conceperii unor lucrări protetice cu relief ocluzal optim.

Bibliografie

1. *Chu C.J., Woelfel J.B.*: An easy way to take centric relation record correctly. *Dentist Bridge*, 1989, 5, 58-62;
2. *Dawson P.E.*: Les problemes d'occlusion: evaluation, diagnostic et traitement. Ed. Prelat, Paris, 1977;
3. *Dawson P.E.*: Evaluation, diagnosis and treatment of occlusal problems. 2nd ed., St. Louis, Mosby Year Book, 1990;
4. ***Diskussion um Diskus Kompression. Wie ist die Gelenk-scheibe beschaffen und wie verhält sie sich bei der achsbezüglichen Kieferrelationsbestimmung? *Kontakte Ausgabe*, 1992, 2, 202;
5. *Dupas P.H et al.*: Centric relation and programming semiadjustable articulators with the universal jig. Part I. Tehnique. *J. Prosthet. Dent.* 1990, 64, 134-138.
6. *Dupas P.H et al.*: Centric relation and programming semiadjustable articulators with the universal jig. Part II. Experiments. *J. Prosthet. Dent.* 1991, 65, 86-89.
7. *Ene L., Ilie C.*: Metode de înregistrare a raporturilor intermaxilare în relație centrică la dentat și edentat parțial. *Stomatologia*, 1978, 25, 281-293;

8. Ene L., Constantinescu M.V., Trăistaru T.: Conceptul neuromuscular. Considerații asupra poziției mandibulare neuromusculare. Stomatologia, 1984, 32, 89-95;

9. Grave V.: Le jig universel, University of Lille, 1987;

10. Guichet N.F.: Occlusion - a teaching manual, 2nd ed., Anaheim, California, The Denar Corporation, 1977;

11. Guichet N.F.: Clinical management of orofacial pain and TMJ dysfunction, Anaheim, California, 1982;

12. Hobo S., Ichida E., Garcia L.: Osseointegration and occlusal rehabilitation. Quintessence Co, 1990;

13. Ieremia L.: Posibilități de modelare și remodelare a articulațiilor temporo-mandibulare condiționate de către funcția și disfuncția ocluzală, Comunicare USSM Târgu-Mureș din 7 martie 1985;

14. Ieremia L., Dociu I.: Funcția și disfuncția ocluzală, Editura Medicală, București, 1987;

15. Lauritzen A.: Atlas of occlusal analysis, Chicago HAH Publications, 1974;

16. Lee S.H., Woelfel J.B.: Suggested modifications for the leaf wafer system, J.A.D. 1991, 65, 287-289;

17. Lucia V.O.: A technique for recording centric relation, J. Prosthet Dent. 1964, 14, 442-505;

18. Okeson J.P.: Fundamentals of occlusion and temporomandibular disorders, 2nd ed., St. Louis. C.V. Mosby, 1989;

19. Woelfel J.B.: Sliding and Guiding the Mandible into the Retruded Arc Without Pushing, Compend Contin Educ Dent, 1991, 12, 614-624.

ASPECTS OF DETERMINING AND RECORDING THE INTERMAXILLARY RELATIONS IN THE ANTERIOR DEPROGRAMATION METHOD

S. Popșor, C. Cindea

Surveying different interpretations present in medical studies regarding the position of mandibular condyles in centric relation, the author points out the authenticity of the so-called "condylar position" A.U.M. (anterior-most, upper-most, middle-most) and of different procedures of recording it by means of neuromuscular anterior deprogramming.

There are two methods Woelfel and Dupas presented, both of them having been used by the authors.

They are methods of deprogramming of masticatory muscular proprioceptive reflexes and at the same time of recording of intermaxillary relations in cases of complete dentition and in some forms of partial edentation, as well as the changes they brought about, their advantages and practical utility.

Sosit la redacție: 14 iunie 1993

STUDII IN VITRO PRIVIND ETANȘITATEA ÎNCHIDERII APICALE A DIFERITELOR MATERIALE DE OBTURAȚIE RADICULARĂ

M.Pop, Șt. Bocskay, Monica Monea, stud. Livia Murgu

Disciplina de odontologie și parodontologie
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Una din funcțiile obturațiilor radiculare este de a împiedica infectarea sau reinfectarea regiunii periapicale cu microbi rămași în canaliculele dentinare (2). În acest scop, obturația radiculară trebuie să realizeze o închidere perfectă a apexului (4). Acest studiu in vitro își propune să studieze modul în care diferite tehnici și materiale de obturație reușesc să îndeplinească acest deziderat.

Material și metodă

S-au folosit 25 dinți extrași, dintre care 14 monoradiculari și 11 molari. În cazul molarilor am obturat doar canalul cel mai voluminos, respectiv palatinal la superiori și distal la inferiori.

Tratamentul biomecanic s-a efectuat manual cu ace Kerr, burghiu și pilă de mărime 15-110. Am acordat o mare atenție realizării unui stop apical cu acul 25 sau mai mare, în funcție de mărimea canalului.

14 canale au fost obturate cu câte un singur con de gutapercă și cu câte una din următoarele patru paste de obturație radiculară: eugenat iodoformat, Endomethasone, AH26 și Diaket. Restul canalelor au fost obturate cu gutapercă condensată vertical, după ce, în prealabil, s-a introdus în treimea apicală a canalului câte una din pastele de obturație radiculară mai sus menționate.

Tehnica folosită pentru condensarea verticală a fost descrisă de Schilder (citată de 2) și parcurge următoarele etape: se alege un con de gutapercă, astfel, încât să se oprească la aproximativ 1 mm de apexul dintelui. Se introduce în canal puțină pastă de obturație radiculară, apoi conul de gutapercă. Porțiunea coronară a conului se îndepărtează cu un excavator încălzit. În continuare se folosesc condensatoare speciale concepute în acest scop de către Schilder. În lipsa lor noi am folosit așa-numitele "finger pluggere". Acestea sunt ace endodontice rotunde pe secțiune, netede pe toată lungimea și boante la vârf, standardizate după sistemul folosit la acele de dilatare. Cu un fringer plugger încălzit la roșu se înmoaie conul din canal, apoi cu un finger plugger rece pudrat în ciment se

condensează gutaperca spre apex. Se verifică radiografic, apoi se introduc noi fragmente de gutapercă ce se încălzesc și se condensează succesiv până la umplerea canalului. Se obține astfel o obturație radiculară compactă și densă. Datorită presiunii din timpul condensării, există posibilitatea ca pasta de obturație radiculară să pătrundă în canalele laterale, obturându-le.

După realizarea tuturor obturațiilor radiculare, am sigilat cu ceară capătul coronar al obturației radiculare și am păstrat dinții timp de o săptămână în albastru de metil 1% pentru ca, în final, să realizăm secțiuni prin șlefuire. Secțiunile au fost studiate cu lupa stereoscopică pentru a evalua prin măsurarea cu hârtie milimetrică, gradul în care colorantul a pătruns în canal.

Rezultate și discuții

În general gradul de penetrare a fost mic, cuprinzând valori între 0-2,5 mm, conform tabelului de mai jos:

	Eug. iod	Endo.	AH26	Diaket	Media	
Obt. simplă	1,3	1,5	1,6	1,75	1,5	(14 dinți)
Cond. vert.	1,4	2	0,5	0,75	1,22	(11 dinți)

Dacă comparăm cele două tehnici de obturație, putem constata o etanșeitate ceva mai bună în cazul condensării verticale față de obturația simplă cu un singur con, respectiv o pătrundere a colorantului în canalul de 1,22 față de 1,5 mm.

Deși numărul dinților folosiți este statistic nesemnificativ, o comparație a diferitelor paste de obturație în cadrul aceleiași tehnici de obturație se prezintă în felul următor: etanșeitatea obturației cu un singur con descrește după cum urmează: eugenat iodoformat, Endomethasone, AH26, Diaket, fără diferențe semnificative. În cazul condensării verticale ordinea etanșeității este următoarea: AH26, Diaket, eugenat, Endomethasone. De această dată se observă că materialele de obturație pe bază de rășini asigură o etanșeitate net superioară față de materialele pe bază de ZnO - eugenol, diferența fiind de chiar 1,5 mm.

Metoda condensării verticale este laborioasă și necesită mai multe controale radiografice pentru a evita supraobturrările în cazul unei condensări prea zeloase rădăcinile se fracturează (1). Condensarea verticală este indicată (3) în cazul dinților cu:

- granuloame determinate de canalele laterale,
- granulom intern și
- canale foarte largi (ex. dinți tineri traumatizați dar cu procesul de apexificare încheiat).

Concluzii

Obturația radiculară are ca scop închiderea etanșă a canalului radicular pentru a preveni complicațiile infecțioase periapicale.

Studiile in vitro, neputând evalua proprietățile biologice ale materialelor de obturație radiculară, se limitează la studiul în care obturația radiculară reușește să se opună pătrunderii diferiților agenți fizici (coloranți, izotopi radioactivi etc.) în canalul radicular.

Folosind o tehnică proprie, am efectuat un studiu in vitro la 25 dinți extrași, comparând obturația radiculară simplă cu obturația realizată prin condensare verticală.

Din studiul efectuat a reieșit o etanșeitate mai bună a obturațiilor cu condensarea gutapercii, iar în cadrul acestei din urmă tehnici, rezultate mai bune s-au obținut când pasta folosită alături de gutapercă era pe bază de rășini epoxi (AH26 și Diaket) și nu pe bază de ZnO - eugenol (Endomethasone și eugenat iodoformat).

Bibliografie

1. Cohen S., Burns R.: Pathways of the Pulp. Sec. Edition, The C.V. Mosby Co. 1980, 162;
2. Gașar M., Andreescu C.: Odontologie și Parodontologie, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1983, 188;
3. Guldener P., Langeland A.: Endodontologie Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1987, 281;
4. Weine F.: Endodontic Therapy. The G.V. Mosby Co. St. Louis, 1982.

STUDIES IN VITRO REGARDING THE TIGHTNESS OF APICAL CLOSING OF DIFFERENT MATERIALS OF RADICULAR OBTURATION

M.Pop, Șt. Bocskay, Monica Monea, stud. Livia Murgu

The aim of radicular obturations is to isolate the apical parodontium from the septic medium of the oral cavity when the content of the radicular canal had to be removed for a therapeutic or prosthetic purpose.

The authors have carried out studies in vitro, comparing the marginal closing of radicular obturations by means of measuring the degree of penetration of a colouring substance through the apex and along the radicular obturation

11 of the 25 canals included in the study were obturated, applying the vertical condensation of guttapercha method, and the rest of canals were obturated using a simple technique, without the condensation of guttapercha.

The results show a better closing in the case of the condensation of guttapercha. In this technique, the sealing of the apex was tighter when the obturation paste resulted from epoxy resins.

Sosit la redacția: 8 octombrie 1993

PROBLEME DE FARMACIE

DOZAREA Zn^{2+} PRIN METODA POLAROGRAFICĂ CU UNDE RECTANGULARE ȘI PRIN METODA SPECTROFOTOMETRICĂ

Silvia Dușa, Izabella Fóris, C. Csedő, C. Dușa

Disciplina de chimie analitică
Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Polifenolații de Zn^{2+} izolați din extracte vegetale au acțiune antimicrobiană și sunt utilizați la prepararea unor medicamente dermatologice și preparate cosmetice. Extractele vegetale cu conținut de polifenoli au fost izolate la facultatea noastră și apoi predate fabricilor de produse cosmetice indigene.

Scopul cercetării noastre a fost găsirea unor metode adecvate de dozare cantitativă a Zn^{2+} din extractul vegetal și din produsul cosmetic elaborat.

Aparatura și reactivi

Pentru determinări s-a folosit un polarograf cu unde rectangulare RADELKIS OH-104.

Ca electrod indicator s-a folosit un electrod picurător de mercur cu reglarea automată a timpului de picurare, ca anod folosindu-se mercurul de pe fundul vasului de polarografie. Înregistrarea polarogramelor s-a făcut automat.

Pentru întocmirea curbei de etalonare s-a folosit o soluție de bază de Zn^{2+} având o concentrație de 1mg ion/ml, corespunzând unei concentrații de $15 \cdot 10^{-3}$ M Zn^{2+} preparată din $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ folosind apa bidistilată. Ca electrolit de bază s-a folosit o soluție de KCl 1% și gelatină 1%; dar s-a adăugat și câte 1 ml amoniac concentrat pentru a realiza mediul amoniacal necesar polarografiei Zn^{2+} . Seria etalon și probele s-au preparat identic

Rezultate și discuții

Înregistrând polarogramele s-au obținut curbe polarografice cu picuri. Unda pentru ionul Zn^{2+} apare între -1,34 și -1,38 V.

Valorile curenților înregistrați sunt redată în tabelul nr.1.

Tabelul nr. 1

Valorile de curent i_p în μA înregistrate pentru curba de etalonare

Nr.crt.	Concentrația (mm l)	$i_p(\mu A)$
1.	0,14	12
2.	0,6	50
3.	1,0	141
4	2,0	300
5.	3,0	430
6.	4,0	584
7.	5,0	680

Din tabel se constată o creștere a curentului cu concentrația, în conformitate cu ecuația lui Ilkovič. Calculând parametrii dreptei celei mai probabile din media curenților înregistrați, coeficientul de corelație indică o corelație excelentă între concentrație și curentul înregistrat pentru concentrații până la 5-6 mm/l, peste aceste valori se observă o abatere de la liniaritate.

Ecuația dreptei obținute este redată prin expresia:

$$C_{Zn^{2+}} = (7,28 \cdot 10^{-3} \pm 2,04 \cdot 10^{-4}) \cdot i_p + (0,02805 \pm 0,2748)$$

$$n = 7 \quad r = 0,9975 \quad S_0 = \pm 0,1638 \cdot 10^{-3}$$

Prin verificarea preciziei și exactității metodei de dozare polarografică a Zn^{2+} , concluzia care se desprinde este că există o eroare relativă cuprinsă între 1-7%, admisă la această concentrație. Din calculul statistic reiese că apar doar erori întâmplătoare și nu sistematice.

Metoda spectrofotometrică de determinare se bazează pe formarea unor complecși colorați în roșu, fotometrabili, între Zn^{2+} - Ditizonă (Difenil-tio-carbazonă), (1-5), respectiv Zn^{2+} - PAN (Piridil-azo-naftol) (5,10,7).

Pentru determinări s-a folosit un spectrofotometru SPECOL 10.

Complecșii Zn-Ditizona și Zn-PAN având lungimi de undă caracteristice, metoda se folosește atât la identificarea cât și la dozarea cantitativă a Zn^{2+} .

În tabelul nr.2 sunt redați parametrii mai importanți pentru acești complecși:

Tabelul nr.2

Parametrii	Ditizona	PAN
pH	5,1-5,5	6,5
λ_{max} ligand	435; 618	480
λ_{max} complex	535	520-570
λ_{max} optim	535	565
timp de stabilitate complex	120'	15'

Dificultate a prezentat stabilirea condițiilor optime de lucru pentru a avea o abatere minimă de la liniaritate, având în vedere factorul deranjant al multor ioni metalici: Fe^{2+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} etc.

Pentru construirea curbei de etalonare, folosind ca reactiv de complexare ditizonă, am încercat mai multe metode de lucru.

O metodă care a dat rezultate a fost cea în care s-a folosit o soluție de $6 \cdot 10^{-4}$ mg/ml Zn^{2+} în soluție de HNO_3 0,001 M, în mediu de tampon acetat cu soluție de ditizonă 0,025 mg/ml în tetraclorură de carbon, excesul de ditizonă a fost spălat cu o soluție de hidroxilamină. Prin fotometrarea față de martor la lungimea de undă de 560 nm am obținut următoarele rezultate (fig.nr.1).

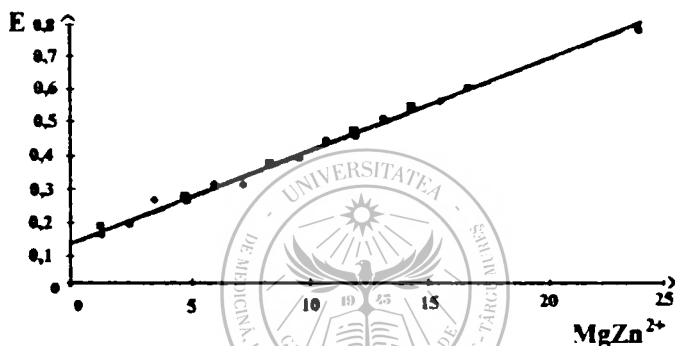


Fig. nr. 1: Curba de etalonare Zn-Ditizona

Din datele experimentale reiese că extincția variază proporțional cu concentrația, pentru domeniul de concentrații ales: însă verificând precizia și exactitatea metodei, se obțin erori mari, metoda nefiind reproductibilă. Erorile sunt sistematice și se datorează în primul rând faptului că este o metodă de extracție, necesitând multe spălări ale stratului organic, micșorând exactitatea metodei. Un alt factor care duce la erori este stabilitatea mare a reacției ditzonei cu alți ioni metalici prezenți chiar și în urme, (Pb^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+}), de exemplu limita de recunoaștere pentru reacția Pb-Ditizonă este $L_r = 0,04 \mu\text{g}$, iar pentru reacția Zn-Ditizonă $L_r = 0,025 - 0,02 \mu\text{g}$. Deși sunt prevăzute în metodele abordate și complexarea ionilor jenanți, cu KCN sau $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ înlăturarea totală a acestora este greu de realizat.

Metoda spectrofotometrică de dozare a Zn^{2+} cu ditizonă este laborioasă și puțin reproductibilă, de aceea am abordat în continuare metode de dozare cu PAN, indicator complexonometric pentru Cd^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} la pH = 5 - 6. Pentru Zn^{2+} pH-ul optim este 6,1 - 6,5, când se

obține un complex cu absorbție maximă de 565 nm. Construirea curbei de etalonare cu acest indicator se obține extincții proporționale cu concentrația, valorile obținute fiind redată prin curba din fig. nr.2.

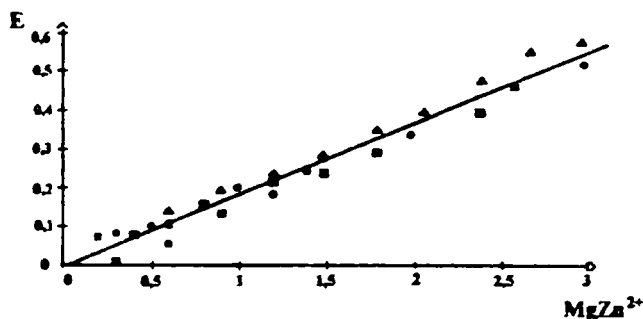


Fig. nr.2: Curba de etalonare Zn-PAN

Calculând ecuația dreptei celei mai probabile din datele experimentale, cât și a coeficientului de corelație se constată o bună liniaritate între concentrație și extincție pe domeniul de concentrații între 2-30 $\mu\text{g/ml}$ Zn^{2+} , ecuația ce redă concentrația în funcție de extincție este:

$$\begin{aligned} \text{C\%Zn}^{2+} &= (5,383 \pm 0,431)E + (-0,046 \pm 0,159) \\ n=10 \quad S_0 &= 0,168 \quad r=0,997 \end{aligned}$$

Am aplicat în continuare metoda la dozarea Zn^{2+} din polifenolații preparați la Facultatea de Farmacie: polifenolat de Morus, polifenolat de Ulmaria și polifenolat de Coryl. Cântărind din fiecare șarjă câte 3 probe, am dezagregat cu HNO_3 și HCl conc. evaporând la sec pe baia de apă; reziduul format a fost reluat cu apă bidistilată și adus cantitativ la 100 ml. Operațiile de dezagregare acidă s-au repetat până la obținerea unui reziduu alb.

Concentrațiile procentuale în Zn^{2+} ale probelor analizate sunt redată în tabelul nr. 3.

Rezultatele obținute prin această metodă sunt reproductibile, cantitatea de Zn^{2+} găsită fiind în concordanță cu conținutul teoretic de Zn^{2+} al soluțiilor de polifenolați preparate în laboratoarele facultății. Rezultatele sunt cuprinse în domeniul de siguranță ales, ceea ce demonstrează că în determinările efectuate au existat numai erori accidentale.

Dozarea spectrofotometrică a Zn^{2+} cu PAN poate fi aplicată cu rezultate bune la determinarea Zn^{2+} din polifenolați.

Tabela nr. 3.

Conținutul în Zn^{2+} al polifenolaților de Zn^{2+} obținuți din diferite plante

Polifenolanul	g probă	Cantitatea de Zn^{2+} mg%
MORUS		0,460
	4,6398	0,456
		0,448
		0,446
	4,6859	0,450
		0,445
		0,458
	4,6587	0,450
		0,448
$n=9 \bar{x}=0,451$		$S_{\bar{x}}=0,005$ $P=95\%$ $t=2,36$ $A=0,451 \pm 2,36 \cdot 0,005$
ULMARIA		0,443
	4,6875	0,438
		0,424
		0,425
	4,6833	0,443
		0,441
		0,441
	4,6990	0,439
		0,426
$n=9 \bar{x}=0,435$		$S_{\bar{x}}=0,007$ $P=95\%$ $t=2,36$ $A=0,435 \pm 2,36 \cdot 0,007$
CORYL		0,862
	4,7261	0,862
		0,848
		0,872
	4,7285	0,858
		0,846
		0,877
	4,7324	0,878
		0,866
$n=9 \bar{x}=0,863$		$S_{\bar{x}}=0,011$ $P=95\%$ $t=2,36$ $A=0,863 \pm 2,36 \cdot 0,011$

Bibliografie

1. Cotrău M., Proca M.: Toxicologie analitică, Editura Medicală, București, 1988, 135;
2. Charlot G.: Les Methodes de la Chimie Analytique, Masson et Cie Ed. Paris, 1966, 978;

3. *Morait Gh., Roman L.*: Chimie analitică, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1983;
4. *Morait Gh.*: Controlul analitic al medicamentelor, Editura Medicala, București, 1977, 401;
5. *Baloescu C., Stenescu M.*: Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor, Editura Medicală, București, 1975, 35;
6. *Meites L.*: Handbook of analytical chemistry. Mc. Graw Hill Book Company, New York, 1963;
7. *Csedő C. et al.*: Date referitoare la stabilitatea polifenolatului de zinc de origine vegetală. Ses. cadrelor didactice I.M.F. Tg.-Mureș 29 noi. 1986.

ZN²⁺ ASSAYING BY POLAROGRAPHIC AND SPECTROPHOTOMETRIC METHODS

Silvia Duşa, Izabella Fóris, C. Csedő, C. Duşa

Metal polyphenolates of vegetal origin can be used increasingly more widespread in the industry of cosmetics, too. Zinc polyphenolate obtained from a vegetal extract is a brown solution with a characteristic smell, meant to revitalize the epidermis, as according to the latest investigations it is one of the factors applied in acrodermatitis.

Several methods of assaying were made such as: rightangle wave polarographic method, by which the relative errors were 1-7%, spectrophotometric method of assaying with organic reagents such as dithizone and PAN. However, these methods (the first is also a method of extraction) are laborious and less reproducible, the relative errors being 1-10% in case of dithizone, and 1-7% when PAN is used.

Comparing the two methods studied, practical results cause us to recommend the use of the colorimetric method of assaying Zn.

Sosit la redacție: 17 februarie 1993

TETRACIKLIN MEGHATÁROZÁSA 4-AMINOANTIPIRINNEL

Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária***

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem
Gyógyszeripar Tanszék*, Toxikológia Tanszék **

A 4-aminoantipirint széleskörben használják a fenolszármazékok meghatározására az Emerson által felfedezett indofenol reakció (2, 5, 6) alapján.

A vizsgált fenolos hidroxilt tartalmazó vegyület és a 4-aminoantipirin közötti reakció oxidálószer jelenlétében jól meghatározott pH-n megy végbe, miközben kloroformban kioldódó színes termékek keletkeznek. A kloroformos kivonás növeli a módszer érzékenységét és szelektivitását

A módszer reprodukibilitása valamint a keletkezett termékek színének az intenzitása függ az oldat pH-jától és a kondenzációs termékek képződési állandójától.

Az irodalmi adatok szerint (2, 6) a 4-aminoantipirin és a kálium-hexacianoferrát (III) - (a leggyakrabban használt oxidálószer) mennyisége csak kismértékben befolyásolja a színintenzitást, a pH értéke viszont meghatározó.

Jelen dolgozatban a tetraciklin-4-aminoantipirin reakció fizikai-kémiai vizsgálatával kapcsolatos eredményeinket foglaltuk össze, valamint ez alapján a tetraciklin mennyiségi meghatározására kidolgozott módszerünket ismertetjük.

Anyag és módszer

- Tetracikliniumklorid (Fabrica de Antibiotice Iași)
- Nátrium hidroxid p.a. (Reactiv București)
- Kálium-hexacianoferrát (III) p.a. (Merck)
- Káliumklorid ch. p. (Reactiv București)
- Kloroform p.a. (Reactiv București)
- 4-aminoantipirin (a Gyógyszeripar Tanszéken szintetizált, benzolból átkristályosított reagens)
- Spekol
- Acetát tompító oldat Walpole szerint (1)
- Radelkis Universal pH-méter (Type OP-204/1).

Mértük a 10^{-3} M tetracikliniumklorid (T) oldat pH változását 10^{-3} M káliumhexacianoferrát (III) és 10^{-2} M káliumklorid jelenlétében 10^{-3} M nátriumhidroxid oldat hozzáadására.

A méréseket megismételtük 10^{-4} valamint $2 \cdot 10^{-4}$ M-aminoantipirin (AA) jelenlétében is. Az így nyert adatok segítségével a különböző összetételű kondenzációs termékek lépcsőzetes keletkezésének a feltételéből kiindulva (3, 4), kiszámoltuk és megrajzoltuk a kondenzációs termékek képződési görbéjét.

A tetraciklin-4-aminoantipirin rendszer fizikai-kémiai vizsgálata által szolgáltatott adatok segítségével rátértünk a mennyiségi meghatározás körülményeinek a megállapítására:

Próbaként 0,5-3 mg tetraciklint oldottunk 2,5 ml vízben; hozzáadtunk 1 ml 5%-os káliumhexacianoferrát (III) oldatot, 3 ml acetát-tompító oldatot (5,5 pH) és 5 ml 0,4%-os 4-aminoantipirin oldatot. Párhuzamosan vakpróbát is készítettünk. A próbákat azonnal kiráztuk 2-2-1 ml kloroformmal.

Az egyesített kloroformos oldatok extinkcióját 1 cm-es küvetában Spekol típusú spektrofotométeren 475 nm hullámhosszon mértük.

Eredmények

A kondenzált termékek képződési görbéjéről leolvastuk a vizsgált pH tartományban a vegyülési molarányt és a képződési állandók értékeit (1. táblázat).

1. Táblázat

Sorszám	Képződési mol- arány	pH-tartomány	LgK	K
1.	1 T: 2 A - A	3,5 - 4,5	18,9	$7,9 \cdot 10^{18}$
2.	1 T: 3 A - A	4,5 - 6,5	13,65	$4,4 \cdot 10^{13}$

A továbbiakban a mennyiségi meghatározás során a mért adatok segítségével kiszámítottuk az extinkciós koefficiens, amelynek statisztikai kiértékelését a 2. táblázatban foglaltuk össze:

2. Táblázat

Sorszám	$\varepsilon = \frac{E - E_0}{c \cdot d}$	Statisztikai kiértékelés
1.	0,160	$\bar{x} = 0,170$
2.	0,180	$S = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1} = 0,006603$
3.	0,167	
4.	0,170	$S_{\bar{x}} = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n \cdot (n - 1)} = 0,0027$
5.	0,172	$\alpha = 0,9 \quad t_{\alpha} = 2,015$
6.	0,171	$A = \bar{x} \pm t_{\alpha} \cdot S_{\bar{x}} = 0,170 \pm 0,0054$
		Variációs koefficiens: $= \frac{S \cdot 100}{\bar{x}} = 3,9\%$

* ε = extinkciós koefficiens; E_0 = a vakpróba extinkciója; E = a próba extinkciója;
 $d = 1$ cm; c = a bemért tetraciklin mg-ban.

Következtetések

1. A tetraciklin-4-aminoantipirin rendszerben híg vizes oldatokban, oxidálószer jelenlétében, 3-7 pH között liposzolubilis kondenzációs termékek keletkeznek.

2. A kondenzációs termékek molaránya 1T: 2 AA, illetve 1T: 3 AA.

3. A liposzolubilis kondenzációs termékek képződési állandója $7,9 \cdot 10^{18}$ (pH 3,5 - 4,5) és $4,4 \cdot 10^{13}$ (pH 4,5 - 6,5) következésképpen nagy stabilitású vegyületekről van szó.

4. Az 1T: 3AA termék kloroformos oldatának extinkciómérésén alapuló spektrofotometriás mennyiségi meghatározás jól reprodukálható módszer, amely gyógyszeres készítmények, biológiai anyagok tetraciklin tartalmának a meghatározására is alkalmas.

5. A tetraciklin-4-aminoantipirin termék színe vizes oldatban instabil ezért a próbákat azonnal ki kell rázni kloroformmal.

6. A kísérletek során a kivonás optimális pH értékét 5,5-nek találtuk, amely éppen a szerves oldószerben legjobban oldódó 1T - 3 AA termék képződésének felel meg. Ezt az optimális pH-t az acetát tompító oldat segítségével biztosítottuk.

Irodalom

1. *Erdey L. és mtsai:* Analitikai zsebkönyv, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1960, 330;

2. *Grecu I., Cureau Elena:* Identificarea substanțelor medicamentoase. Ed. Dacia, Cluj, 1980, 55;

3. *Grecu I., Dudutz Gyöngyi:* Studiul fizico-chimic al interacțiunii dintre acidul boric și unele antibiotice, Farmacia, 1977, XXV, 81-88;

4. *Inczédy J:* Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970;

5. *Ionescu T.D. și colab.:* Analiza apelor. Ed. Tehnică, București, 1968, 151;

6. *Vejdelek Z.J., Kakác B.:* Farbreaktionen in der spektrofotometrischer Analyse organischer Verbindungen. Vol.I. Veb G. Fischer Verlag, Jena, 1980, 448-555.

TETRACYCLINE DETERMINATION WITH 4-AMINO-ANTIPYRINE

Dudutz Gyöngyi, Kincses Ajtay Mária

We have studied with physical and chemical methods of the reaction between 4-amino-antipyrine and tetracycline in the presence of $K_3[(CN)_6]$. The molar ratios in the liposoluble condensed product are 1 T: 2 AA and 1 T: 3 AA, the stability constants are $7.9 \cdot 10^{18}$ (pH 3.5 - 4.5) and $4.4 \cdot 10^{13}$ (pH 4.5 - 6.5).

For the quantitative determination of tetracycline we have worked out a spectrophotometrical method based on measuring the extinctions of the chloroform solution extracted at pH 5.5 of the condensed product, with molar ratio 1:3, that dissolves best in organic solvents.

A szerkesztőségbe érkezett: 1993. március 25.-én.

COMEMORĂRI

VOR 150 JAHREN WURDE ROBERT KOCH GEBOREN (11 Dezember 1843 - 27 Mai 1910)

KOCH ist einer der Gründer der modernen Bakteriologie. Er began seine Tätigkeit als Landarzt. Beschrieb die Sporenbildung des *Bacillus anthracis*, legte die Grundsätze der in der Bakteriologie angewandten Tierversuche nieder, hat das Verfahren der Färbung der Bakterien in mikroskopischen Präparaten und deren Fotografierung ausgearbeitet. Seine bedeutendste technische Verwirklichung war die Einführung von festen Nährböden die das Erhalten von Reinkulturen ermöglichte. Er entdeckte den Erreger der Tuberkulose und Cholera. Hat viele bedeutende Nachfolger erzogen. Im Jahre 1905 wurde er mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Obwohl seine wissenschaftlichen Verdienste unvergänglich sind, kann doch die Frage gestellt werden, ob die Nachwelt ihm gegenüber genügend dankbar ist? In der beurteilung dieser Angelegenheit gehn wir - natürlich als persönliche Stellungnahme - aus folgenden aus. In der *Revista Medicală* (Târgu-Mureș, 1979, vol. XXV, No. 1-2, 76-79), haben wir eine Arbeit veröffentlicht, aus der unter anderen hervorgeht, dass aus den systematischen Einheiten die im *Bande Bergey's Manual* 8. Auflage (1974) vorkommen, 171 Personennamen tragen. Hierher gehören: 1 Ordnung, 8 Familien, 42 Gattungen und 120 Arten. Diese Taxa wurden zu Ehren von 146 Personen benannt. Mit Unverständnis und Bedauern haben wir fest stellen können, dass nicht ein einziges Taxon den Namen KOCHS trägt. Diese Arbeit, die in abgekürzter Form in der obengenannten Zeitschrift erschien, wurde im Jahre 1978 in der Heimat Robert KOCHS nicht veröffentlicht.

Wir möchten diesen kurzen Nachruf mit den Worten G. GAFFKYS schliessen: "Ausgestattet mit klarem Verstande und kritischem Sinn, besass KOCH eine wunderbare Beobachtungs- und Auffassungsgabe, die ihn stets den Kern der Dinge schnell erfassen und nicht übersehen liess. Zu seinen Hauptcharakterzügen gehörte fester, stetiger Wille und zähe Ausdauer. Vor einer Arbeitskraft und Arbeitsfreudigkeit ohnegleichen, stellte er an andere hohe Anforderungen, die höchsten stets an sich selbst. Robert KOCH gehörte und diente der Welt".

Prof.dr. M. Péter

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE

REUNIUNEA ANUALĂ DE ȘTIINȚE FIZIOLOGICE TÂRGU-MUREȘ, 22-23 OCTOMBRIE 1993

În zilele de 22-23 octombrie 1993 a avut loc la Târgu-Mureș, Reuniunea Anuală de Științe Fiziologice organizată de Societatea Română de Științe Fiziologice în colaborare cu Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș.

Au participat cadre didactice și cercetători din centrele universitare București, Chișinău, Cluj-Napoca, Craiova, Iași, Timișoara și Târgu-Mureș.

În ședința de deschidere, președintele comitetului de organizare, prof. dr. M. Sabău, a salutat pe cei prezenți, subliniind faptul că este pentru prima oară când o astfel de manifestare are loc la Târgu-Mureș. S-a omagiat cu acest prilej scurgerea a 30 de ani de când și-a început activitatea la disciplina de fiziologie a universității noastre profesorul Gheorghe Arsenescu și 6 ani de la dispariția sa. Profesorul Arsenescu a fost unul dintre pionierii electrofiziologiei experimentale miocardice și ai vectocardiografiei la noi în țară.

Programul s-a desfășurat în continuare în cadrul celor 6 secții:

1. Fiziologie și farmacologie experimentală (18 lucrări),
2. Electrofiziologie miocardică (16 lucrări),
3. Explorări funcționale (16 lucrări),
4. Probleme de imunologie (9 lucrări),
5. Fiziologie nervoasă și musculară (8 lucrări),
6. Poster (14 lucrări).

Au fost prezentate mai multe referate și lucrări care oglindesc preocupările actuale ale fiziologilor români: Hipoxia - demon sau demiurg (R. Cărmăci - București), Metabolismul cloruro-sodic la șobolanul susceptibil la convulsii audiogene (M. Uluitu - București), Funcția electromecanică a miocardului în situații de stres (A. Saulea - Chișinău), Rolul fiziologic al nucleilor amigdalieni (M. Dorofteiu - Cluj-Napoca), Influența rezistenței extravasculare asupra circulației coronariene (V. Neșțianu - Craiova), Factorii endoteliali modulatori ai reactivității vasculare (I. Hăulică - Iași), Mecanismele contracției mușchiului neted vascular (D. Brănișteanu - Iași), Rolul celularității căilor aerifere în bronhomotricitate (Fr. Schneider - Timișoara), Consecințele supraîncărcării hemodinamice experimentale a inimii de șobolan asupra fenomenelor electrofiziologice celulare (M. Sabău -

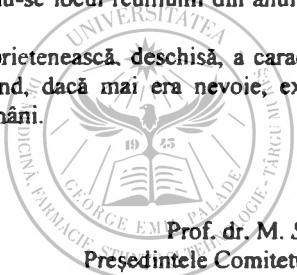
Târgu-Mureș), Sinteza locală a proteinelor plasmatice în mucoasa arborelui bronșic (I. Szabó - Târgu-Mureș), Geneza fibrilației ventriculare (J. László - Târgu - Mureș).

De un interes deosebit s-au bucurat lucrările experimentale și clinice prezentate în cadrul secțiunii de electrofiziologie miocardică, care a reunit fiziologi și cardiologi, colaborarea dintre aceștia fiind apreciată ca un mijloc de apropiere în scopul progresului cunoștințelor teoretice și practice în acest domeniu.

Participanții au avut la dispoziție pentru a-și prezenta rezultatele, cele mai noi metode audio-vizuale, inclusiv calculatoare, beneficiind de sprijinul tehnic al ing. Gheorghe Pișcu. Sunt demne de remarcat încercările catedrelor de Explorări Funcționale din Iași și de Fiziologie din Târgu-Mureș de-a introduce pregătirea asistată de calculator a studenților, folosind metode de screenshow.

Cu prilejul reuniunii s-a ținut și ședința Comitetului de Conducere al Societății, prilej cu care s-au discutat probleme ale învățământului de fiziologie, ale cercetării experimentale și clinice, ca și probleme organizatorice, stabilindu-se locul reuniunii din anul 1994, care va avea loc la Cluj-Napoca.

O atmosferă prietenească, deschisă, a caracterizat cele două zile ale reuniunii, confirmând, dacă mai era nevoie, existența unei adevărate familii a fiziologilor români.



Prof. dr. M. Sabău
Președintele Comitetului de organizare
Târgu-Mureș