

# Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 47  
2001

nr. 2.

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



## Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



\* 5 5 0 0 0 8 6 2 9 \*

Biblioteca Centrală

Publicație a  
Universității de Medicină și Farmacie  
din Târgu Mureș  
University Press

ISSN 1221-2229

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

#### CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Marius Sabău  
Rector

Prof. dr. Örs Nagy  
Prof. dr. Constantin Copotoiu  
Prorectori

Conf. dr. Virgil Gliga  
Conf. dr. Sorin Popșor  
Conf. dr. Maria Dogaru  
Decani

Prof. dr. Béla Tókéș  
Conf. dr. Galaftion Oltean  
Conf. dr. Dezső Kovács  
Secretari științifici

#### COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Alexandru Boțianu  
Redactor șef

Carmen Căldăraru  
Secretar de redacție

Emilian Carașca  
Dan Dobreanu  
Grigore Dogaru  
Imre Egyed  
Sigrid Eșianu  
Monica Monșea Pop  
Loránd Szász  
Tibor Szilágyi  
Alexandru Șchiopu  
Camil E. Vari  
Redactori

Tehnoredactare Carmen Căldăraru  
Coperte MasterDruck Târgu Mureș

## REFERATE GENERALE

- Potențialele evocate  
în scleroza multiplă și în nevrita optică  
*Rodica Ioana Bălașa* ..... 131
- Profilaxia primară în cardiopatia ischemică.  
Aspecte particulare la femei  
*L. Cozlea, Cristina Tătar, Rodica Rediș, D. Cozlea* ..... 137
- Diabetes Genetika - 2000  
*Katalin Csép* ..... 142
- Tratamentul nefarmacologic al fibrilației atriale  
*D. Dobreanu* ..... 150

## CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

- Oxidarea biomoleculilor, radicali liberi și antioxidanți  
*Veronica Avrișeanu* ..... 161
- Corelații anatomo-clinice și biomecanice în remodelarea  
osoasă din osteoporoza tranzitorie  
*Klara Brânzaniuc, B. Szabó, Z. Pávai, F. Butilcă, C. Enciușescu,  
C. Nicolescu, L. Seres-Sturm* ..... 165
- Az orbita melanomai: etiopatogenézis, osztályozás,  
kinikum, kezelési elvek  
*J. Daróczi, I. Egyed-Zs, F. Fodor* ..... 169
- Limfoamele zonei de manta  
*Adriana Habor, M. Turcu* ..... 173
- Aspecte teoretice și practice ale interogării bazelor de date  
moleculare pe baza anumitor criterii de similaritate  
*M. Șt. Mărușteri, Sabina Chelemen, Maria T. Dogaru* ..... 177
- Bolile și proteinele prionice  
*Alexandrina Oșan* ..... 181
- Tehnici moderne de diagnostic ultrasonografic  
a leziunilor aterosclerotice  
de la nivelul bifurcației carotidiene  
*Daniela Podeanu, I. Pascu, M. Buruiian, I. Macavei* ..... 185

## ARTICOLE ORIGINALE

- Rolul tratamentului intervențional  
în ischemia arterială acută de origine embolică  
*I. Benedek, Theodora Hintea, Laura Suciuc, L. Mărginean,  
Rodica Togănel* ..... 190
- Nefropexia percutanată  
*R. Boja, Orsolya Martha, S. Nedelcu, D. Nicolescu* ..... 195



<b>Afectarea cerebrală în infecția HIV la copii</b> <i>Carmen Chiriac, M. Buruian, Rodica Pascu, C. Micheu, I. Pascu</i> .....	197
<b>Studiul interacțiunii nifedipinei cu analgezice opioide și neopioide în testul plăcii încălzite</b> <i>Sorina Cucuiet, Gh. Feszt, Marioara Monea, Simona Bengea</i> .....	202
<b>Influența pH-ului asupra interacțiunii polividonei cu acidul salicilic</b> <i>Gyöngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay</i> .....	206
<b>Rolul stabilizării cu glutaraldehidă în calcificarea pericardului bovin; studiu cinetic pe un model experimental "in vivo"</b> <i>D. Iorga, G. Bărbat, H. Suci, C. Chivu, Agnetă Simionescu, D. Simionescu, R. Deac</i> .....	210
<b>Cercetări privind refluxul vezico-ureteral la copil</b> <i>Iolanda Kuzstos</i> .....	214
<b>Aportul hidrokinetoterapiei la tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale stadiul I și II</b> <i>L. Lazăr, Olimpia Moca</i> .....	218
<b>Declanșarea travaliului cu misoprostol la paciente cu membrane rupte prematur</b> <i>C. Mărginean</i> .....	222
<b>Studiu clinic de evaluare a eficacității și tolerabilității preparatului Omnic (Tamsulosin) în hiperplazia benignă de prostată</b> <i>Orsolya Martha, D. Nicolescu</i> .....	228
<b>Contribuții la diagnosticul și tratamentul etmoiditelor</b> <i>Lucia Muică, Gh. Mühlhay, M. Szocs</i> .....	231
<b>Studiul prevalenței etiologiei și complicațiilor cirozei hepatice</b> <i>Tereza Crăciun Mureșan, Diana Pop Petre, Dana Herța</i> .....	236
<b>Studiul epidemiologic, clinic și imagistic al cazurilor de reflux vezico-ureteral diagnosticate într-o clinică de pediatrie generală</b> <i>Mihaela Patraulea</i> .....	239
<b>Observații proprii privind elementele inflamatoare cronice în glomusul carotidian la adult</b> <i>Z. Pávai, Emőke Horváth, Klara Brânzaniuc, L. Dénes, C. Enciulescu, L. Seres-Sturm</i> .....	242
<b>Frecvența reacțiilor inflamatorii acute în endodonție</b> <i>Monica Monea Pop</i> .....	244
<b>Este hipertensiunea portală din ciroza hepatică factor de risc al litiazei biliare ?</b> <i>Diana Pop Petre, Tereza Crăciun Mureșan</i> .....	247
<b>Analogii și interdependențe între reacțiile chimice și electrochimice. II. Reacții chimice și electrochimice la nitrone</b> <i>Gabriela Suci, B. Tóké</i> .....	249
<b>Analogii și interdependențe între reacțiile chimice și electrochimice I. Studii comparative între reacțiile chimice și electrochimice</b> <i>B. Tóké, Gabriela Suci</i> .....	253
<b>Studiul prevalenței litiazei biliare și a colecistectomiilor pentru litiază biliară pe o perioadă de trei ani</b> <i>Imola Török, Ana Bratu, Simona Bățaș, D. Georgescu, Ligia Bancu</i> .....	257

## PREZENTĂRI DE CAZ

<b>Particularități microscopice și imunomicroscopice ale unui limfom cu celule T periferice</b> <i>M. Turcu, G. Simu, Marina Bârsu, Aghi Craioveanu, S. Selegean, C. Creangă, Adriana Habor</i> .....	260
--	-----

## ISTORIA MEDICINII

<b>Farmacisti francezi celebri din istoria modernă și contemporană</b> <i>Sigrid Eșianu, Maria T. Dogaru, Aurel Cojocaru</i> .....	264
---	-----

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..



700  
705  
710  
715  
720  
725  
730  
735  
740  
745  
750  
755  
760  
765  
770  
775  
780  
785  
790  
795

## Potențialele evocate în scleroza multiplă și în nevrita optică

Rodica Ioana Bălașa

Potențialele evocate se formează ca urmare a stimulării senzoriale a unei populații neuronale specifice și reprezintă răspunsurile electrice ale acesteia. Obținerea potențialelor evocate vizuale se realizează prin metoda "pattern reversal". Interesul acestora în diagnosticul sclerozei multiple constă în aceea că întârzierea lor apare frecvent la pacienții care nu au tulburări de vedere și al căror examen oftalmologic este normal. În ceea ce privește bolnavii cu nevrită optică, potențialele evocate vizuale rămân modificate și după 2 ani în 50% din cazuri. Potențialele evocate auditive sunt obținute prin stimuli acustici, pun în evidență leziuni ale nervului cohlear și ale trunchiului cerebral, iar utilitatea lor în scleroza multiplă se explică prin semnalarea focarelor de demielinizare în trunchiul cerebral la pacienții fără semne neurologice din partea acestei structuri nervoase. Potențialele evocate somestezice permit explorarea căilor sensibilității profunde de la receptorii periferici la cortex și folosirea lor în scleroza multiplă se datorează capacității de a obiectiva tulburările subiective și a localiza modificări patologice pe care clinicianul nu le decelează. În concluzie, potențialele evocate sunt o metodă reproductibilă, ieftină, fără contraindicații, utilizate în diagnosticarea și monitorizarea evoluției sclerozei multiple.

**Cuvinte cheie:** scleroză multiplă, potențiale evocate vizuale, potențiale evocate auditive, potențiale evocate somatosenzitive

*Evoked potentials (EP) are formed as a result of sensory stimulation of a specific neuronal population and represent its electrical responses. Visual evoked potentials are obtained through "pattern reversal". Their interest in the MS diagnosis lies in that visual EP are frequently delayed in patients without visual disorders and normal ophthalmologic tests. In optic neuritis patients (ON) visual EP remain changed even after 2 years, in 50% of the cases. Auditory EP are obtained through acoustic stimulus and they emphasize cochlear nerve and brainstem lesions; their usefulness in multiple sclerosis is explained through the presence of brainstem demyelinated centers in patients with no neurologic signs from this nervous structure. Somatosensory evoked potentials allow exploration of deep sensitivity paths from the peripheral to the cortex receptors and their use in MS is due to the ability of objectifying subjective disorders and localizing pathologic changes which the clinician cannot detect. In conclusion, evoked potentials are a reproducible, rather cheap method, without counterindications, used in the diagnosis and monitorization of MS evolution.*

**Key words:** multiple sclerosis, optic neuritis, visual evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials, somatosensory evoked potential.

**P**otențialele evocate (PE) reprezintă răspunsurile electrice, după o perioadă de latență, ale unei populații neuronale specifice, ca urmare a stimulării senzoriale. Vizualizarea undelor PE se realizează prin stimulare repetitivă, iar media răspunsurilor poate fi detașată de activitatea de fond prin aparate care permit culegerea, amplificarea, transmiterea și înregistrarea corectă a răspunsurilor. În ciuda amplitudinii reduse a PE, forma undelor este constantă la sănătoși și nu este influențată de anestezia generală și comă, inclusiv cea indusă de barbiturice, chiar dacă EEG-ul este aplatizat.<sup>12,28,32</sup>

### POTENȚIALELE EVOCATE VIZUALE

#### Aspecte normale

Potențialele evocate vizuale (PEV) sunt obținute în momentul actual prin inversarea intensității luminoase a pătratelor albe și negre ale unei table de șah afișată pe un ecran de televizor, cu menținerea permanentă constantă a iluminării (metoda pattern reversal). Cele mai bune rezultate se obțin dacă ecranul este bine orientat spre subiect, dacă mărimea pătratelor este convenabilă și constantă, dacă iluminarea ecranului este suficientă cu un contrast bun, dacă frecvența și durata stimulării (ritmul de inversare al pătratelor) sunt apte să determine unde cu forme și mărimi lizibile.<sup>23,28</sup>

Deși pătratele se înlocuiesc între ele, iluminarea totală rămâne constantă. Cu cât pătratele sunt mai mici,

cu atât sensibilitatea înregistrării crește pentru evidențierea anomaliilor subclinice. Totuși, răspunsurile obținute cu pătrate mici sunt influențate de acuitatea vizuală (AV) sau de modificările de iluminare. Pătratele mici, de 15', stimulează zona centrală a retinei, iar ariile periferice ale retinei sunt stimulate de pătrate mai mari de 60'. O examinare este completă dacă se obțin înregistrări folosindu-se cel puțin două dimensiuni de pătrate. Uneori este necesară utilizarea unor câmpuri electromagnetice extracerebrale de intensitate mică, a căror aplicare de scurtă durată crește amplitudinea undelor PEV.<sup>2,4,32,43</sup>

În condiții standard se folosesc electrozi plasați pe linia de mijloc atât a regiunii frontale (electrodul de referință - Fz), cât și a regiunii occipitale (electrodul de culegere - Oz). Pacientul este așezat într-un fotoliu, la o distanță de 70-100 cm. Singura sursă de lumină din cameră va fi ecranul de stimulare. Stimularea monoculară conduce la obținerea unei deflexiuni negativă-pozitivă-negativă, în care deflexiunea majoră este cea pozitivă, la 100 msec ( $P_{100}$ ). Cele două unde negative se produc după 75 msec ( $N_{75}$ ) și respectiv 140 msec ( $N_{140}$ ). Cel mai important component pentru interpretarea PEV este unda  $P_{100}$ , care traduce răspunsul cortexului vizual striat și peristriat la influxul care provine cu deosebire de la porțiunea centrală a retinei.<sup>10,22,32</sup>

Pentru o maximă acuratețe, normele pentru latența undei  $P_{100}$  trebuie stabilite separat în fiecare laborator, deoarece latența variază în funcție de multiplii parametri de stimulare (iluminarea ecranului, contrastul și dimensiunea pătratelor). Pentru femei, latența undei  $P_{100}$  este de  $98,8 \pm 5,78$  msec, iar pentru bărbați de  $101,49 \pm 56,21$  msec. După vârsta de 50 ani, latența undei  $P_{100}$  este ușor prelungită mai ales la femei. De asemenea, latența undei  $P_{100}$  se scurtează cu cât dimensiunea pătratelor de pe ecranul de stimulare crește. Există o variație circadiană a latenței undei  $P_{100}$ , aceasta fiind mai mare dimineața pentru ca după amiaza să scadă cu aproximativ 5 msec.<sup>15,22</sup>

#### Aspecte patologice

O leziune a căilor optice situată posterior de chiasma optică nu poate modifica PEV obținute prin stimularea monooculară a întregului câmp vizual și înregistrate la Oz deoarece căile vizuale retrochiasmatică vehiculează impulsuri de la ambele retine. În consecință, dacă stimularea monoculară a întregului câmp vizual conduce la o undă  $P_{100}$  patologică, leziunea este situată înaintea chiasmei, cu deosebire nervul optic. De subliniat faptul că modificări ale PEV sunt induse, în afara celor de demielinizare și de glaucom, de degenerescența retiniană, compresiuni ale nervului optic.<sup>10</sup>

Latența undei  $P_{100}$  reprezintă intervalul de timp de la aplicarea stimulului până la vârful undei. Aceasta este cea mai sensibilă caracteristică a undei  $P_{100}$ , care permite cea mai corectă interpretare a rezultatelor. Defectele de conducere în nervii optici secundare bolilor demielinizante produc cel mai frecvent întârzieri ale latenței undei  $P_{100}$ , fără schimbarea majoră a configurației undei. Acest fenomen s-ar explica prin: a) inhibarea ultimelor impulsuri care sunt transmise

încet prin segmentele demielinizate; b) afectarea grupului de axoni din nervul optic care conduc impulsul nervos cu cea mai mare viteză. Mărirea latenței undei  $P_{100}$  apare numai în cazul în care marea majoritate a fibrelor este demielinizată. Scăderea amplitudinii undei  $P_{100}$  evocă scăderea numărului axonilor funcționali. În ciuda sensibilității lor, modificările PEV nu sunt specifice, de aceea ele trebuie corelate cu examinarea neurologică și cu alte examinări paraclinice, în primul rând imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). O diferență în latența undei  $P_{100}$  care depășește 3 derivații standard între cei doi ochi examinați certifică la unul din ochi o leziune situată anterior chiasmei optice, iar o diferență de sub 3 derivații standard în cazul undei  $P_{100}$  alungite bilateral certifică leziuni bilaterale retrochiasmatică.<sup>10,11,22,32</sup>

#### Nevrita optică

În stadiul acut al NO, răspunsul  $P_{100}$  este întârziat de amplitudinea redusă, iar dacă AV este mai mică de 6/24, unda  $P_{100}$  nu se formează. În cazurile tipice de NO, stadiul acut este urmat de o recuperare rapidă și de cele mai multe ori completă în decurs de o lună. După un episod acut de NO, latența  $P_{100}$  rămâne modificată luni sau chiar ani, în timp ce forma undei se modifică doar dacă se suprapune un nou atac de NO. Revenirea undei la latența inițială se întâlnește foarte rar și se datorează proceselor recuperative de remielinizare sau a retragerii edemului și inflamației locale.<sup>24,33</sup>

Corelația între existența anomaliilor PEV și prezența NO este foarte bună, în sensul că 90-100% din bolnavii cu NO au PEV modificate. De subliniat faptul că PEV pot fi patologice în absența oricăror semne clinice de NO. Aspectele anormale ale PEV depind într-o oarecare măsură de intervalul de timp care s-a scurs până în momentul înregistrării. Astfel, la 6 luni, 90% din pacienții cu NO au PEV modificate, la 2 ani 70% din cazuri iar după 2 ani procentul scade la 50%. S-au descris PEV modificate și după 15 ani de la episodul acut de NO. În cazurile de NO unilaterală, examinarea ochiului controlateral "sănătos" evidențiază întârzierea undei  $P_{100}$ , cât și afectarea vederii colorate la peste 50% din pacienți.<sup>27,33,35,70</sup>

#### Scleroza multiplă

Interesul PEV în diagnosticul SM constă în aceea că întârzierea undei  $P_{100}$  apare frecvent la pacienții care nu au avut tulburări de vedere și al căror examen oftalmologic, AV și câmp vizual (CV) sunt normale. Detectarea plăcilor "mute" din punct de vedere clinic situate la nivelul nervului optic, constituie una din cele mai importante aplicații paraclinice ale PEV. Astfel, întârzierea undei  $P_{100}$  poate fi găsită fără vreun alt semn de acompaniament. PEV au fost primele PE studiate în SM și își mențin rolul esențial, fiind cea mai sensibilă metodă de explorare a căilor optice.<sup>1,2,37</sup>

Creșterea sensibilității PEV se poate realiza prin: a) hipertermie, care scade viteza de conducere a impulsurilor nervoase, prelungeste latența undei  $P_{100}$ , fiind corespondentul fiziologic al fenomenului Uhthoff; b) micșorarea dimensiunilor pătratelor tablei de șah de pe monitor, pentru o mai bună stimulare a

retinei; c) stimularea parțială (centrul și/sau hemicâmpul) a CV pentru depistarea unor leziuni mai limitate; d) utilizarea mai multor nivele de iluminare a ecranului de stimulare.<sup>5,10,24</sup>

## POTENȚIALELE EVOCATE AUDITIVE

### Aspecte normale

Potențialele evocate auditive (PEA) sunt obținute prin stimuli acustici care pot pune în evidență leziuni ale nervului cohlear și ale trunchiului cerebral. Se folosesc stimuli obținuți într-o cască, fie clic de condensare care înfundă timpanul, fie clic de rarefacție care deplasează timpanul în afară. Ultimele tipuri de clic produc unde mai mari și mai bine definite. Emiterea clicurilor este monoauriculară și constă din clicuri cu durata de 100-200  $\mu$ sec fiecare și eliberate cu o frecvență de 70-100/sec. Pentru înregistrare este necesar un număr de 1500-2000 de stimuli, iar intensitatea stimulilor trebuie să fie cu 65 decibeli peste pragul auditiv. La urechea controlaterală nestimulată se aplică o "mască" de intensitate joasă de 20-30 decibeli pentru a evita răspunsurile fantomă. Activitate electrică este culesă între doi electrozi, unul activ care este conectat la polul pozitiv al amplificatorului, plasat pe lobul urechii sau pe mastoida ipsilaterală (A<sub>1</sub> sau A<sub>2</sub>) și celălalt, numit de referință, este conectat la polul negativ al amplificatorului și este situat la nivelul vertexului (Cz sau Fz). Este preferată stimularea monoauriculară deoarece în cea biauriculară undele obținute la urechea "bună" se pot suprapune și acoperi undele provenite de la urechea "rea".<sup>32,34</sup>

Aspectul PEA normale cuprinde 7 unde negative: a) unda I are latența medie de 1,8 msec și reprezintă activitatea electrică a părții distale a nervului cohlear; b) unda II reflectă activitatea părții proximale a nervului cohlear; c) unda III are latența medie de 3,8 msec și este generată cu deosebire de complexul olivar superior; d) unda IV și unda V sunt uneori grupate în complexul IV/V și reflectă activitatea electrică legată de propagarea impulsurilor de-a lungul lemniscusului lateral, până la nivelul colicuilor inferioari (activitatea căilor auditive centrale iar partea rostrală a protuberanței și/sau a părții caudale a mezencefalului); e) unda VI și unda VII sunt mai puțin reproductibile, apar doar la 70% din martorii sănătoși și au origine discutabilă.<sup>32,34</sup>

De la unda I la unda V, morfologia PEA este foarte stabilă, reproductibilă, cu o foarte mică variație individuală. Intervalul I-V este în medie de 3,9 msec  $\pm$  0,2 msec. Se consideră că timpul de conducere I-V este anormal dacă depășește 4,4 msec. Acest interval, care reprezintă conducerea din porțiunea distală a nervului cohlear prin punte la mezencefal, constituie cel mai important parametru pentru interpretarea PEA. Intervalul poate fi prelungit în numeroase afecțiuni locale demielinizante, ischemice, tumorale sau generale (boli degenerative, stări posthipoxice).

Intervalul I-III reprezintă conducerea de la porțiunea cohleară a nervului acustic prin spațiul subarahnoidian în partea inferioară a punții și are o

limită maximă de 2,5 msec. Această porțiune este susceptibilă la afecțiuni ca tumori, inflamații, neurinom de acustic sau alte procese ale unghiului pontocerebelar, meningită, poliradiculoneuropatie Guillain-Barré.

Intervalul III-V reprezintă conducerea din porțiunea inferioară a punții până la tegumentum și are o valoare normală de 2,4 msec. Un interval III-V nu este considerat patologic decât în prezența unui interval I-V prelungit sau a unui raport V/I subunitar.

Raportul de amplitudine V/I este în mod normal egal sau superior valorii de 0,5. În momentul în care raportul depășește 300% din valoarea normală, se ridică suspiciunea unei unde I prea mică de etiologie periferică (surditate).

Asimetria interauriculară normală este de 0,17 msec  $\pm$  0,1 și se consideră anormală dacă depășește 0,4 msec.

În condițiile în care lipsește una din undele care preced unda analizată se folosește latența absolută a undelor, după cum urmează: unda I este de 1,7-2,2 msec; unda III este de 3,8-4,1 msec, iar unda V este de 5,6-6,4 msec.

Raportul latență/intensitate se calculează prin obținerea unei V cu stimuli de intensități diferite, valoarea normală fiind de 50-55  $\mu$ sec/decibeli.<sup>9,28,32,34,35,37,41</sup>

### Aspecte patologice

Afecțiuni ale urechii interne se manifestă prin prelungirea latențelor undelor, mai ales a unei I, un prag auditiv ridicat, cu un raport latență/amplitudine normal. În practică există, pe de altă parte, PEA foarte modificate la bolnavii la care auzul este conservat (glioame de trunchi cerebral, SM). Aceste date sugerează că forma undelor PEA depinde mai mult de activitatea anumitor regiuni ale trunchiului cerebral decât de auz în sensul strict. În plus, PEA sunt normale în surditatea corticală.<sup>9</sup>

Modificările patologice ale PEA sunt secundare atât leziunilor axonale, cât și a celor de demielinizare. Anomaliile de latență sunt cele mai importante pentru interpretarea PEA. Astfel, latența I-III crescută reprezintă un deficit de conducere în căile auditive ale nervului acustic până în partea inferioară a punții. Pe de altă parte, un interval III-V prelungit se interpretează ca existența unei tulburări de conducere în căile auditive ale trunchiului cerebral între porțiunea inferioară a punții și mezencefal. Raportul de amplitudine V/I poate fi interpretat numai când pragul auditiv este normal. Un raport sub limita normală poate fi cauzat fie de scăderea numărului de fibre nervoase conductoare, fie de desincronizarea datorită procesului de demielinizare din trunchiul cerebral.<sup>34</sup>

### Scleroza multiplă

În SM, PEA sunt utile: a) la pacienții fără semne neurologice de trunchi cerebral, la care PEA modificate semnalizează existența focarelor de demielinizare; b) la bolnavii la care simptomatologia și examenul neurologic sunt neclare; c) la pacienții aflați sub diferite tipuri de tratamente și la care PEA pot monitoriza efectul. În general, se admite că PEA sunt modificate la aproximativ 67% din totalul bolnavilor cu SM sigură.

PEA modificate au fost constatate până la 50% din cazurile de SM sigure, fără simptomatologie clinică de TC.<sup>9</sup>

Majoritatea anomaliilor PEA din SM constau în scăderea amplitudinii undei V (87%) și prelungirea intervalului III-V. Dacă o placă de demielinizare este situată pe porțiunea proximală a nervului cohear, unda I dispăre, iar bolnavul acuză o surditate unilaterală. În esență, PEA au transformat leziunile mute din TC în elemente paraclinice utile diagnosticului. Cu toată sensibilitatea lor, PEA nu sunt specifice pentru SM. Astfel, PEA sunt modificate în boli degenerative, tumori, infarcte, mielinoliza pontină, leucodistrofii, paralizia supranucleară progresivă etc.<sup>6,9,30,34</sup>

## POTENȚIALELE EVOCATE SOMESTEZE

### Aspecte normale

Potențialele evocate somestezice (PES) permit explorarea căilor sensibilității de la receptorii periferici la cortex.<sup>13</sup>

PES sunt generate prin stimuli electrici cu durata de 100-500  $\mu$ sec și o rată de 1-10 Hz care produc contracția mușchiului inervat de nervul stimulat. Receptorii musculari și articulari transmit apoi influxul nervos până la cortex. Componentele PES cu importanță clinică se formează la 50-100 msec de la aplicarea stimulului astfel încât nu este necesară analiza decât a primelor 100 msec. Traseul PES obținut trebuie repetat cel puțin odată pentru demonstrarea reproductibilității undelor.<sup>24</sup>

Stimularea nervului median se face prin aplicarea stimulului la nivelul încheieturii mâinii. PES ale membrului superior, obținute prin stimularea nervului median se înregistrează la 30-50 msec de la aplicarea stimulului. Principalul vârf negativ (Ng) dintr-un complex trifazic înregistrat la electrodul de la punctul Erb apare la 9 msec și reprezintă potențialul trunchiului brahial. Potențialele N<sub>11</sub> și N<sub>13</sub>, apar la 11 msec respectiv 13 msec, sunt greu de diferențiat la adult și reflectă influxul electric în fibrele coloanelor posterioare din dreptul vertebrei C<sub>5</sub>. Potențialul N<sub>11</sub> este înregistrat cu electrozii de pe scalp în regiunea parietală ipsilaterală stimulării la un interval de 18 msec și își are originea în trunchiul cerebral. Potențialul N<sub>20</sub> reprezintă un răspuns al cortexului somatosenzitiv primar, apare după 20 msec de la stimulare și este înregistrat parietal controlateral. Unda P<sub>25</sub> sau P<sub>27</sub> este principalul component pozitiv care urmează complexului N<sub>11</sub>-N<sub>20</sub> și este înregistrată parietal contralateral. Timpul de conducere plex-măduvă este intervalul N<sub>9</sub>-N<sub>13</sub>, iar timpul de conducere măduvă-cortex este intervalul N<sub>13</sub>-N<sub>20</sub>.

Stimularea nervului tibial posterior se realizează prin aplicarea stimulului la nivelul gleznei. PES ale membrului inferior apar la 60-80 msec de la stimulare. Potențialul nervului tibial (N<sub>1</sub>) se obține la nivelul genunchiului. N<sub>22</sub> este principala undă negativă înregistrată în regiunea dorso-lombară, apare la 22 msec de la aplicarea stimulului și reflectă răspunsul postsinaptic de la acest nivel. Potențialul pozitiv P<sub>30</sub> este

înregistrat de electrodul cefalic și reprezintă activitatea lemnisală a trunchiului cerebral. Potențialul P<sub>30</sub> (numit de unii P<sub>37</sub> sau P<sub>40</sub>) este unda pozitivă cu amplitudinea cea mai mare culeasă de electrozii din zona parietală. Această undă este frecvent urmată de potențialele N<sub>30</sub> și P<sub>60</sub>, cu care formează un profil de "W" (P<sub>39</sub>-N<sub>30</sub>-P<sub>60</sub>) generat de cortexul postrolandic somatosenzitiv. Timpul de conducere medular este măsurat între undele N<sub>22</sub>-P<sub>30</sub>, timpul de conducere central se găsește între N<sub>22</sub>-P<sub>39</sub>, iar intervalul P<sub>30</sub>-P<sub>39</sub> este timpul de conducere intracraniană de la trunchiul cerebral la cortex.<sup>31,32</sup>

### Aspecte patologice

Interpretarea rezultatelor după stimularea nervului median se rezumă astfel: a) dacă există o prelungire a latențelor între potențialul N<sub>9</sub> și N<sub>13</sub>, leziunea se află între plexul brahial și joncțiunea cervicomedulară; b) prelungirea intervalului N<sub>13</sub>-N<sub>19</sub>, dar cu amplitudini și conformații normale ale undelor, sugerează o leziune între bulb și talamus; c) când unda N13 este normală, însă când undele N<sub>19</sub> și P<sub>22</sub> sunt absente, leziunea este situată deasupra bulbului, controlateral stimulării; d) în cazurile în care procesul patologic este recent instituit (câteva zile) și dacă este supratentorial, absența undei N<sub>19</sub> sugerează afectarea talamusului, iar când leziunile implică centrul semioval sau cortexul, în primele zile este absentă numai unda P<sub>22</sub>.<sup>13</sup>

Când este stimulat nervul tibial, pot apărea următoarele situații: a) potențialul lombar nu se înregistrează dar latența absolută a N/P<sub>39</sub> este normală, testul este interpretat ca fiind normal; b) când potențialul lombar este de formă și latență normală dar latența între acesta și N/P<sub>39</sub> este anormală (după corectare conform înălțimii), leziunea este situată deasupra plexului lombar și sub cortexul senzitiv; dacă N/P<sub>39</sub> este absent sau amplitudinea sau configurația este foarte modificată, relația între defectul de conducere și cortex nu se poate face; c) un potențial lombar de latență crescută certifică leziuni situate periferic cozii de cal, iar latența absolută a N/P<sub>39</sub> este prelungită. Potențialul lombar este generat în apropierea locului unde mielina periferică o întâlnește pe cea centrală astfel că este rar un potențial lombar normal în prezența unei leziuni periferice.<sup>26</sup>

### Scleroza multiplă

Utilitatea clinică a PES în SM se datorează: a) capacității de a demonstra funcționarea anormală a sistemului senzorial proprioceptiv când istoricul și examenul neurologic sunt echivoce; b) stabilirii extinderii spațiale a plăcilor de demielinizare de-a lungul căilor senzoriale la pacienții suspecți de SM; c) definirii profilului lezional anatomic al SM; d) monitorizării modificărilor obiective; e) obiectivării unei tulburări subiective; f) localizării unor modificări patologice pe care clinicianul nu le poate decela.<sup>26</sup>

În medie PES sunt modificate la 68% din cazurile de SM sigură, la 67% din bolnavi cu SM probabilă și la 37% din pacienții cu SM posibilă. SM determină prelungirea latențelor și scăderea amplitudinii undelor generate în MS, TC și cortexul senzitiv. Stimularea

membrelor superioare generează PES patologice la 54% în timp ce stimularea membrelor inferioare relevă modificări la 64% din bolnavii cu SM.<sup>13,37</sup>

### POTENȚIALELE EVOCATE MULTIMODALE ÎN NEVRITA OPTICĂ ȘI SCLEROZA MULTIPLĂ

PEV își mențin prioritatea față de IRM fiind o metodă paraclinică mai sensibilă în decelarea leziunilor nervilor optici și în cuantificarea deficitelor vizuale din punct de vedere electrofiziologic. Metode noi în IRM combinate cu PEV permit vizualizarea modificărilor din cortexul vizual primar când se stimulează retina bolnavului și realizarea unui paralelism cu latența undeii P<sub>100</sub>. Dacă se restrânge studiul asupra trunchiului cerebral, PEA sunt mai sensibile decât IRM, procentul crescând până la 88,9% dacă PEA sunt corelate cu PES trigeminale. În plus, PES examinează o porțiune mai mare din SNC, inaccesibilă IRM de rutină. O examinare exhaustivă IRM a întregii MS este costisitoare, durează un timp îndelungat și are anumite contraindicații, în timp ce PES sunt o metodă ieftină, reproductibilă, suficient de sensibilă și fără contraindicații. La bolnavii cu SM și acuze minore, PES sunt modificate la 86% din cazuri.<sup>16,19,39,42,44</sup>

PE oferă informații importante cu privire la prognosticul SM probabile, deoarece modificarea acestora indică evoluția spre SM sigură. Frecvența PE multimodale modificate este semnificativ mai mare în cazurile de SM forma secundar progresivă, decât în SM forma primar progresivă. La cazurile de SM cu evoluție recurent-remisivă, PE au putut fi corelate cu scorul de dizabilitate clinică. Pe de altă parte, IRM este mai sensibilă în decelarea activității bolii și în urmărirea pacienților în fazele avansate ale afecțiunii deoarece majoritatea undelor PE dispar. Între PE și IRM nu există nici o corelare.<sup>7,14,17,29</sup>

Rolul PE în urmărirea evoluției SM este incert deoarece, spre exemplu, PEV rămân modificate mulți ani după un puseu de NO. Un puseu al SM poate coincide cu modificarea PE, dar fără nici o corelație între sediul modificării și simptomatologia clinică. Uneori, constituirea unui focar poate fi decelat prin PE. Valoarea prognostică a PE nu a fost însă demonstrată.<sup>8,18,20,36</sup>

În diagnosticul paraclinic al SM, rolul primordial este jucat de IRM, urmată de examenul LCR și în al treilea rând de PE, cu toate că acestea din urmă dau date unice privind neurofiziologia SNC.<sup>3,38</sup>

În concluzie, PE și IRM sunt complementare atât în faza diagnostică, cât și în monitorizarea evoluției bolii. IRM este superioară în demonstrarea leziunilor subclinice ale creierului, însă PE sunt mai sensibile în evidențierea leziunilor din SM și nervii optici. În monitorizarea evoluției bolii, PE sunt inferioare IRM, însă acest neajuns este compensat de capacitatea PE de a cuantifica afectarea căilor senzoriale și senzitive. Reproductibilitatea PE este mult mai ușoară și cu mult mai accesibilă decât IRM.

### BIBLIOGRAFIE

1. AMINOFF M, GOODIN D - *Visual evoked potentials*. J Clin Neurophysiol, 1994, 11: 493-499
2. BALAȘA R, PASCU I - *Visual evoked potentials modifications in multiple sclerosis patients*, Clin Neurophysiol, 1999, 110: S112
3. BEER S, ROSLER K, HESS C - *Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 59: 152-159
4. BEMELMANS A, CUYPERS M, PINCKERS A ET AL - *Pattern reversal visual evoked potentials*, Neuro Ophthalmology, 1995, 15: 83-91
5. BENBADIS SR, LANCMAN ME, WOLGAMUTH BR - *Value of full-field visual evoked potentials for retrochiasmal lesions*, J Clin Neurophysiol, 1996, 13: 507-510
6. BERGAMASCHI R, ROMANI A, ZAPPOLI F - *MRI and brainstem auditory evoked potential evidence of eighth cranial nerve involvement in multiple sclerosis*, Neurology, 1997, 48: 270-272
7. BRUSA A, JONES SJ, KAPOOR R ET AL - *Long-term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials*, J Neurol, 1999, 246:776-782
8. CAMBIER J - *Sclerose en plaques*, La Presse Medicale, 1997, 26: 1533-1534
9. CHIAPPA KH - *Brainstem auditory evoked potentials: Interpretation*, in Chiappa KH (ed): Evoked potentials in clinical medicine, Raven Press, New York, 1989, 1-34
10. CHIAPPA KH - *Pattern-Shift Visual Evoked Potentials: Methodology*, in Chiappa KH (ed): Evoked potentials in clinical medicine, Raven Press, New York, 1989, 37-110
11. CHIAPPA KH - *Pattern-Shift Visual Evoked Potentials: Interpretation*, in Chiappa KH (ed): Evoked potentials in clinical medicine, Raven Press, New York, 1989, 111-171
12. CHIAPPA KH - *Principles of Evoked Potentials*, in Chiappa KH (ed): Evoked potentials in clinical medicine, Raven Press, New York, 1989, 1-34
13. CHIAPPA KH - *Short-latency somatosensory evoked potentials: Methodology*, in Chiappa KH (ed): Evoked potentials in clinical medicine, Raven Press, New York, 1989, 308-369
14. COMI G, LEOCANI L, MEDAGLINI S ET AL - *Measuring evoked responses in multiple sclerosis*, Mult Scler, 1999, 5: 263-267
15. CUYPERS MH, DICKSON K, PINCKERS A ET AL - *Discriminative power of visual evoked potentials characteristics in multiple sclerosis*, Doc Ophthalmol, 1995, 90: 247-257
16. DRISLANE FW - *Use of evoked potentials in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis*, Clin Neuroscience, 1994, 2:196-201
17. FILIPPI M, CAMPI A, MAMMI S ET AL - *Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis*, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995, 58: 31-37
18. FLACHENECKER P, HARTUNG HP - *Course of illness and prognosis of MS Predictive value of clinical and paraclinical factors*, Nervenarzt 1996, 67:444-451
19. GAREAU P, GATI Y, MENON R ET AL - *Reduced visual evoked responses in multiple sclerosis patients with optic neuritis: comparison of functional magnetic resonance imaging and visual evoked potentials*, Mult Scler, 1999, 5: 161-164
20. GHEZZI A, MARTINELLI V, TORRI V ET AL - *Long-term follow-up of isolated ON: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome and the prognostic role of paraclinical tests*, J Neurol, 1999, 246: 770-775
21. GHEZZI A, TORRI N, ZAFFARONI M - *Isolated optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis: a clinical and paraclinical study with evoked potentials. CSF examination and MRI*, Ital J Neurol Sci, 1996, 17: 325-332
22. HALLIDAY AM - *The visual evoked potentials in healthy subjects*, in Halliday AM (ed): Evoked Potentials in Clinical Testing, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993, 57-113

23. HALLIDAY AM - *The visual evoked potentials in the investigation of chiasmal and retrochiasmal lesions, field defects and systemic diseases*, in Halliday AM (ed): *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 279-357
24. HALLIDAY AM - *The visual evoked potentials in the investigation of diseases of the optic nerve*, in Halliday AM (ed): *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 195-279
25. HENDLER T, SQUIRES NK, MOORE JK ET AL - *Auditory evoked potentials in multiple sclerosis: correlation with magnetic resonance imaging*, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1996, 7: 245-278
26. JONES SJ - *Somatosensory evoked potentials I: Methodology, generators and special technique*, in Halliday AM (ed): *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 383-419
27. JONES SJ - *Visual evoked potentials after optic neuritis, effect of time interval, age and disease dissemination*, *J Neurol*, 1993, 240: 489-492
28. KRIS A - *Recording technique*, in Halliday AM (ed): *Evoked potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 1-56
29. LAMANTIA L, RILI L, MILANESE C ET AL - *Serial evoked potentials in multiple sclerosis bouts. Relation to steroid treatment*, *Ital J Neurol Sci*, 1994, 15: 333-340
30. LEVINE R, GARDNER J, FULLERTON C ET AL - *Multiple sclerosis lesions of the auditory pons are not silent*, *Brain*, 1994, 17: 1127-1141
31. MAUGIERE F, ALLISON T, BABILONI C ET AL - *Somatosensory evoked potentials*, *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1999, 52: 79-95
32. MAUGIERE F, FISCHER C - *Les potentiels evoques en neurologie*, *Enciclopedia medico-chirurgicale*, 1990, 17031:1-26
33. Mc DONALD I - *Diagnostic methods and investigation in multiple sclerosis*, in McAlpine's *Multiple Sclerosis*, Churchill Livingstone, London, 1998, 251-279
34. Mc PHERSON AS - *Auditory evoked potentials in the clinic*, in Halliday AM (ed): *Evoked potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone, Edinburg, 1993, 359-381
35. NUWER MR - *Evoked potentials*, in Cook SD (ed): *Handbook of Multiple Sclerosis*, Marcel Dekker, New York, 1990, 271-290
36. O'CONNOR PW, TANSEY CM, DETSKY AS ET AL - *The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis*, *Neurology*, 1996, 47: 140-144
37. PASCU I, BALAȘA R - *Scleroza multiplă*, University Press, Târgu-Mureș, 1999.
38. PETRONE A, CAVALCANTI S, LANZA T ET AL - *A comparative study among magnetical resonance imaging cerebral-spinal-fluid analysis and evoked potentials in 101 patients with suspected multiple sclerosis*, *Riv Neurobiol*, 1994, 40: 55-59
39. PLANT GT, KERMODE AG, TURANO G ET AL - *Symptomatic retrochiasmal lesions in multiple sclerosis*, *Neurology*, 1992, 42: 68-76
40. PORCIATTI V, SARTUCCI F - *Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis*, *Brain*, 1996, 119: 723-740
41. PRATT H, AMINOFF M, NUWER M ET AL - *Short-latency auditory evoked potentials*, *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1999, 52: 69-95
42. RODI Ž, VODUSEK DB, DENISLIC M - *Clinical wroneurophysiological investigation in multiple sclerosis*, *Eur J Neurol*, 1996, 3: 574-580
43. SANDYK R - *Week electromagnetic fields increase the amplitude of the pattern reversal VEP response in patients with multiple sclerosis*, *Int J Neurosci*, 1996, 85: 79-91
44. SOUSTIEL YF, HAFNER H, CHISTYAKOV AV ET AL - *Brainstem trigeminal and auditory evoked potentials in multiple sclerosis; physiological insights*, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996, 100: 152-157
45. STEINBRECHER A, DICHGANS J, MARTIN R - *Diagnosis and therapy of multiple sclerosis*, *Nervenheilkunde*, 1995, 14: 180-188
46. TOBIMATSU S, KATO M - *Multimodality visual evoked potentials in evaluating visual dysfunction in optic neuritis*, *Neurology*, 1998, 50: 715-718

## Profilaxia primară în cardiopatia ischemică. Aspecte particulare la femei

L. Cozlea<sup>1</sup>, Cristina Tătar<sup>1</sup>, Rodica Rediș<sup>1</sup>, D. Cozlea<sup>2</sup>

Cardiopatia ischemică este principala cauză de deces atât la bărbați cât și la femei în România și în întreaga lume. Pentru pacienții de vârstă medie, incidența cardiopatiei ischemice este mai redusă la femei decât bărbați, dar această discrepanță se reduce odată cu fiecare decadă de vârstă. Diagnosticul cardiopatiei ischemice la femei necesită recunoașterea particularităților legate de sex, implicate atât în tabloul clinic cât și în patogeneza bolii. Femeile prezintă simptome atipice și datorită acestui lucru este puțin probabil ca ele să beneficieze de o profilaxie primară adevărată. Acest studiu prezintă diferențele de manifestare a cardiopatiei ischemice la bărbați și femei și analizează modul de evaluare, diagnosticul și conduita clinică în cazul cardiopatiei ischemice apărute la femei. În ciuda zecilor de ani de cercetare, cardiopatia ischemică rămâne cauza cea mai comună de deces la bărbați și femei, riscul crescând la femei postmenopauză. Rezultatele clinice recente a două studii randomizate au demonstrat că estrogenii și/sau raportul estrogeni/progesteron nu prezintă efect cardioprotector la femeile în vârstă. La femei, cardiopatia ischemică prezintă unele particularități în ceea ce privește patogenia, tabloul clinic, progresia bolii și tratamentul.

**Cuvinte cheie:** cardiopatie ischemică, femei

*Coronary heart disease is the leading cause of death in men and women in Romania and the world. The incidence of coronary heart disease during midlife is lower in women than men, but the gap narrows with each decade. Effective diagnosis of coronary heart disease in women requires the recognition of gender differences in presentation and pathogenesis. Women present with atypical symptoms and are less likely to have adequate primary prevention. This study discusses the differences between men and women in coronary heart disease and examines the assessment, diagnosis and clinical management of coronary heart disease in women. Despite decades of research, coronary heart disease remains the most common cause of death in men and women. The risk of coronary heart disease increases after the onset of menopause in women. Recent clinical evidence from two major randomised clinical trials demonstrated that estrogens and/or estrogens/progestin do not provide heart-protective benefits to older women. Coronary heart disease in women differs in pathogenesis, clinical presentation, disease progression and intervention.*

**Key words:** coronary heart disease, women

**P**erfecționarea modului de îngrijire al bolnavului și îmbunătățirea actului medical oferă celor implicați șansa unei mai bune înțelegeri a particularităților cardiopatiei ischemice (CI) la femei.

Lucrarea își propune:

- diferențierea patologiei la femei și bărbați.
- identificarea semnelor, simptomelor și pattern-urilor CI la femei,
- stabilirea indicațiilor de tratament farmacologic și nefarmacologic (modificarea stilului de viață) recomandat femeilor pentru prevenirea și tratarea CI.

### EPIDEMIOLOGIE

Deși incidența CI la pacienții de vârstă mijlocie este mai mică la femei decât la bărbați, prevalența bolii la sexul feminin crește odată cu trecerea anilor.<sup>2</sup> Rezultatele recente indică faptul că există o rată a mortalității semnificativ crescută pentru femeile care au suferit un infarct miocardic la vârste tinere comparativ cu bărbații care au prezentat infarct miocardic la aceeași vârstă.<sup>11</sup>

Studii recente au arătat că în primul an după un infarct miocardic sau post by-pass coronarian rata mortalității este dublă la femei față de bărbați. Deși rata mortalității pe termen lung prezintă valori similare la ambele sexe, în primii șase ani postinfarct miocardic documentat, 31% dintre femei vor prezenta al doilea infarct miocardic, 34% angină pectorală, 20% insuficiență cardiacă și 6% moarte subită coronariană. În primul an post infarct miocardic vor deceda 44% dintre femei comparativ cu 27% dintre bărbați.<sup>1,29,31</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: L. Cozlea, Clinica Medicală II, Str. Revoluției, Nr. 35, 4300 Târgu-Mureș

## PARTICULARITĂȚI LEGATE DE SEX

### Factori de risc

Unii factori de risc sunt mai frecvenți la femei decât la bărbați, conferă o magnitudine crescută la femei sau sunt prezenți doar la acestea.<sup>13, 18, 30</sup> Există factori de risc, așa zisi "tradiționali" prezenți atât la bărbați cât și la femei, cum ar fi: istoricul familial, obezitatea, fumatul, hiperlipemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, sedentarismul, vârsta și rasa. Atât pentru bărbați cât și pentru femei un istoric familial de boală coronariană survenită la o vârstă tânără sporește riscul, acest risc fiind mai mic la femei decât la bărbați. Infarctul miocardic apărut la vârstă tânără la unul dintre pacienți crește riscul de CI de 2,8 ori la femei, față de 3 - 5 ori la bărbați.

Obezitatea este un factor de risc comun ambelor sexe; câteva studii prospective au arătat că obezitatea poate fi un factor de risc mai mare la sexul feminin.<sup>6, 9</sup> Actualmente, o treime din populația feminină poate fi clasificată drept obeză. În mod analog, la bărbați obezitatea de tip central pare a fi mai dăunătoare decât stratul adipos cu dispoziție în alte regiuni ale corpului, probabil datorită asocierii sale cu insulinorezistența. Deși, în mod logic, scăderea în greutate poate constitui un mod de profilaxie primară și de scădere a riscului pentru diabet zaharat și hipertensiune arterială, actualmente nu există nici o dovadă conform căreia scăderea ponderală la femei ar reduce apariția CI.

Fumatul este singura și cea mai de evitat dintre cauzele de deces cât și un factor de risc previzibil de CI la ambele sexe. Date provenind din Nurses Health Study au demonstrat existența unei relații liniare între fumat și gradul de risc CI. Numărul de țigarete fumate zilnic s-a corelat în mod direct cu riscul de (infarct miocardic) IM și CI. O femeie fumătoare prezintă un risc de 2- 4 ori mai mare de accident coronarian comparativ cu o nefumătoare.<sup>17, 23</sup>

Datele indică faptul că o fumătoare poate prezenta un prim atac de cord cu 19 ani mai devreme decât o nefumătoare, în timp ce un bărbat fumător prezintă un

atac de cord cu 7 ani mai repede decât unul nefumător. De asemenea, fumătoarele care utilizează și anticonceptionale orale prezintă un risc mai crescut pentru un atac de cord decât nefumătoarele în aceleași condiții. Fumatul anulează efectul cardioprotector al estrogenilor prezent la femeile în menopauză, reduce nivelele estrogenilor, crește nivelul LDL, scade nivelul HDL și afectează endoteliul arterial. În mod analog, la bărbați, nivelul crescut al colesterolului total și al trigliceridelor, se asociază cu risc crescut de CI.

Este bine cunoscut faptul că nivelul trigliceridelor crește cu vârsta, acest lucru producându-se mai repede la femei decât la bărbați. În plus, nivelul scăzut de HDL colesterol este cel mai important factor predictor pentru riscul crescut de CI la femei. Femeile cu niveluri crescute ale trigliceridelor și HDL colesterol scăzut, prezintă un risc mai mare de CI decât bărbații.<sup>19</sup>

Hipertensiunea arterială, inclusiv cea sistolică izolată, este un factor de risc comun la femeile în vârstă, peste 60% dintre cele trecute de 65 ani fiind hipertensive.<sup>4</sup> La femeile în premenopauză riscul mortalității prin CI crește de aproximativ 10 ori.

Diabetul zaharat este cel mai important factor de risc nemodificabil dar controlabil în apariția CI la femei. Diabetul zaharat crește riscul CI la femei de 3- 7 ori, în timp ce la bărbați doar de 2- 3 ori. O femeie diabetică pierde protecția oferită de premenopauză și are un risc de CI egal cu al unei persoane în vârstă de 40 ani.<sup>21</sup>

Sedentarismul este un alt factor de risc pentru CI la ambele sexe. În SUA, șase din zece femei sunt sedentare, lipsa activității fizice fiind un factor de risc la femei.

Exercițiile fizice reduc acest risc.

Cățiva factori de risc implicați în apariția CI sunt specifici femeilor: utilizarea contraceptivelor orale, menopauza și terapia de substituție hormonală.<sup>14, 15</sup>

Contraceptivele orale se pare că pot reduce riscul apariției CI deoarece deși cresc nivelul trigliceridelor, cresc și nivelul HDL colesterolului, ceea ce are un efect protector semnificativ la femei.<sup>25, 27, 28</sup>

Tabelul 1. Principalii factori de risc și efectul lor diferențiat pe sexe<sup>1</sup>

Factori de risc	Femei	Bărbați
Istoric familial	IM apărut la vârstă tânără la unul dintre părinți crește riscul de 2,8 ori	IM apărut la vârstă tânără la unul dintre părinți crește riscul de 3- 5 ori
Obezitatea	Crește de 3 ori riscul de CI. Scăderea ponderală crește speranța de viață cu 13 luni.	Crește de 2 ori riscul de CI. Scăderea ponderală crește speranța de viață cu 20 luni.
Fumatul	IM apare cu 19 ani mai repede decât la nefumătoare. Reducerea fumatului crește speranța de viață cu 34 luni.	IM apare cu 7 ani mai repede decât la nefumători. Reducerea fumatului crește speranța de viață cu 28 luni.
Lipidele	Creșterea trigliceridelor și scăderea HDL sunt factori predictorii de apariție a CI.	Colesterolul total crescut și creșterea LDL sunt factori predictorii de apariție a CI.
HTA	Prevalență crescută la femeile în vârstă.	Prevalență crescută la bărbații de vârstă medie.
Diabetul zaharat	Crește de 7 ori riscul; pierderea protecției oferite de estrogeni.	Crește de 3 ori riscul.
Estrogenii	Cresc nivelele de HDL. Au efect protector și după instalarea menopauzei.	Produc creșteri mai mici ale HDL datorită scăderii lor la pubertate; nu au efect protector.

Menopauza este un factor de risc independent, asociindu-se cu schimbarea raportului lipoproteinelor, astfel încât crește LDL și scade HDL. Tot menopauza se poate asocia cu debutul unui diabet zaharat sau a hipertensiunii arteriale la femei.

Estrogenii atenuează efectul menopauzei ca factor de risc pentru CI, acționând în mod direct asupra

mușchiiului neted, agregării plachetare și a aterogenezei. Nurses Health Study a arătat că femeile care folosesc estrogeni au un risc mai redus de CI decât cele care nu folosesc.

Terapia de substituție hormonală poate scădea riscul decesului la femeile care au suferit un infarct miocardic. Studiul HERS a relevat că nu există o

Tabelul II. Experimente clinice<sup>2, 8, 24</sup>

Experiment clinic	Eșantion	Parametri urmăriți	Rezultate
Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, 1998	Femei cu nivele normale sau medii ale colesterolului, HDL normal sau scăzut, fără CI.	Evenimentul cardiac primar	Lovastatinul reduce cu 46% riscul accidentelor coronariene comparativ cu placebo <sup>12</sup>
Coronary Events in Women, 1996	Femei cu CI dar cu nivele normale ale LDL:	Deces prin CI, IM non-fatal și chirurgie coronariană.	Pravastatinul reduce cu 46% riscul accidentelor coronariene față de placebo.
Simvastatin Survival Study (4S), 1994	Femei cu CI și nivele crescute ale LDL.	Accidente coronariene și moarte subită cardiacă.	Simvastatinul reduce cu 35% riscul de accidente coronariene și cu 43% rata de deces produs de acesta față de placebo.
Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study, 1996	Femei în vârstă de 80 ani, postmenopauză și femei mai tinere cu CI.	IM non- fatal sau moarte subită cardiacă.	Estrogeni/progesteron nu reduc riscul de IM sau de deces prin CI, cresc riscul accidentelor tromboembolice în timpul terapiei, comparativ cu placebo.
Estrogen Replacement and Atherosclerosis, 2000	Femei cu CI.	Plăci aterosclerotice constituite, documentate angiografic.	Estrogenii sau estrogeni/progesteron nu produc regresia plăcii constituite comparativ cu placebo.
Women's Health Initiative, 2000	Femei fără CI.	Accidente coronariene, IM non- fatal, moarte subită cardiacă.	Estrogenii și estrogeni/progesteron comparativ cu placebo. Rezultate în 2006.
Raloxifene Use in the Heart, 2000	Femei fără CI.	Accidente coronariene, IM non- fatal și moarte subită cardiacă.	Raloxifene comparativ cu placebo în prevenirea CI. Rezultate în 2006.

Tabelul III. Recomandări de schimbare a stilului de viață

Factori de risc în stilul de viață	Obiective
Fumatul	Sistarea fumatului și evitarea fumatului pasiv.
Activitatea fizică	Minimum 30 minute de exerciții fizice moderate efectuate zilnic sau aproape zilnic.
Alimentația	Dieta de tip mediteranean pentru femei sănătoase; femeile cu CI trebuie să-și reducă mai mult consumul de colesterol și grăsimi.
Greutatea	Nivelul țintă al indexului masei corporeale între 18,5- 24,9; circumferința taliei sub 70cm.
Tensiunea arterială	Menținerea în jurul valorii de 140/90mmHg.
Lipidele	Nivelul optim al LDL este 100mg/dl. La femeile fără factori de risc sau cu un singur factor de risc, cu adaptarea stilului de viață, nivelul LDL trebuie menținut sub 160mg/dl. La cele cu multipli factori de risc, LDL trebuie menținut sub 130mg/dl.
Terapia de substituție hormonală	Femei sănătoase: inițierea terapiei la femeile la care potențialele beneficii depășesc riscurile terapiei. Femeile cu CI: terapia inițială sau utilizarea pe termen scurt nu este indicată.
Diabetul zaharat	Menținerea glicemiei a jeun între 80- 120mg/dl, iar glicemia de seară 100- 40mg/dl; HbA <sub>1c</sub> sub 7%.
Anticoncepționale orale	Utilizarea celor mai mici doze eficiente de estrogen/progesteron pentru prevenirea sarcinii minimizează riscul efectelor cardiovasculare.

scădere a mortalității la femeile cu CI care folosesc preparate estroprogestative (Tabelul I).

#### *Simpptome și semne*

Femeile cu CI prezintă mai frecvent dureri toracice cu caracter atipic (necardiac) decât bărbații. De asemenea, durerea retrosternală cu caracter de apăsare este simptomul caracteristic infarctului miocardic ce apare mai frecvent la bărbați decât la femei. Infarctul miocardic survenit la sexul feminin tinde să se prezinte prin scăderea amplitudinii mișcărilor respiratorii, fatigabilitate, flush, greață, dureri cu iradiere în mandibulă și dureri abdominale. ECG-ul la femei poate să nu prezinte undă Q dar pot apare mai frecvent supradenivelări reversibile ale segmentului ST sau modificări de undă T.<sup>3</sup>

#### *Patologie*

Există trei segmente patogenetice care sunt specifice sexului feminin: diametrul vaselor, procesul de remodelare și creșterea lipoproteinelor.<sup>12</sup> Cateterismul cardiac și ultrasonografia intravasculară au arătat că la femei trunchiul arterei coronare stângi și artera descendată anterioară au un diametru mai redus. Remodelarea ventriculară la femei diferă de cea a bărbaților. Aceasta este rezultatul hipertrofiei celulare indus de monocitele tinere. În lipsa remodelării, femeile vor prezenta un grad mai mare al disfuncției diastolice (Tabelul II).<sup>5, 16, 26</sup>

#### *Conduita clinică*

Începută precoce, modificarea factorilor de risc, este cea mai eficientă metodă de profilaxie primară. Noile indicații au stabilit obiective mai agresive ale prevenției primare la ambele sexe. Astfel, nivelul optim al LDL este de sub 100mg/dl, al colesterolului total sub 200mg/dl și cu toate că nu a fost stabilit un nivel țintă pentru HDL, se pare că optim este mai mare de 40 mg/dl. Terapia de substituție hormonală nu se începe ca profilaxie secundară iar terapia cu statine trebuie să fie de primă intenție la femeile cu CI. Femeile trebuie sfătuite în privința schimbării modului de viață. Cea mai importantă măsură o constituie întreruperea fumatului și evitarea fumatului pasiv. De asemenea, trebuie practicate exerciții fizice de intensitate moderată timp de minimum 30 minute zilnic sau de cât mai multe ori pe săptămână.

La femeile peste 50 ani sau la cele care asociază peste 2 factori de risc, indicația de exerciții fizice regulate trebuie precedată de un test de efort.

De asemenea, dieta trebuie ajustată: femeilor sănătoase li se recomandă dietă de tip mediteranean, ce conține grăsimi sub 30%, din care 8- 10% grăsimi saturate, cu conținut maxim de 300mg colesterol. Femeilor cu CI le este recomandată următoarea schemă dietetică: grăsimi sub 30%, din care 75% grăsimi saturate și cu conținut de sub 200mg colesterol; cantitatea maximă de sare de bucătărie este de 2,4g zilnic. Valoarea țintă a indexului masei corporale este de 18,5- 24,9 la sexul feminin. Presiunea arterială trebuie menținută la valori mai mici de 140/90mmHg; la diabetice aceste valori scad sub 130/80mmHg.

Când se ia în discuție terapia de substituție hormonală pentru prevenirea CI la sexul feminin, clinicianul trebuie să ia în calcul și utilizarea anticoncepționalelor orale la femeile în premenopauză.<sup>10</sup>

Deși utilizarea la vârste tinere a primei generații de contraceptive orale a precipitat apariția IM și a accidentelor cerebrovasculare, formele tardive au redus substanțial acest risc. Femeile cu HTA preexistentă și fumătoarele prezintă un risc crescut de CI la utilizarea contraceptivelor orale, de aceea prescrierea lor acestei categorii trebuie prohibită.

Majoritatea cercetărilor au sugerat că estrogenii au rol cardioprotector, inducând modificări ale profilului lipidic, reducând susceptibilitatea LDL la oxidare, scăzând agregarea plachetară și aterogeneza. O metaanaliză a 16 studii prospective a arătat o reducere cu 44% a riscului de CI la femeile care utilizează terapia de substituție hormonală comparativ cu non-utilizatoarele.

Tratamentul convențional postinfarct miocardic include administrarea precoce în cursul spitalizării a betablocantelor la ambele sexe, exceptând contra-indicațiile. Tratamentul poate fi continuat indefinit.

De asemenea, în timpul spitalizării postinfarct miocardic, la ambele sexe trebuie inițiată terapia cu inhibitori de enzimă de conversie (exceptând contra-indicațiile); aceștia pot fi sistați la 6 săptămâni postinfarct. La pacienții cu disfuncție a ventriculului stâng, obiectivizată prin FE sub 40% sau simptome de insuficiență cardiacă, tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie trebuie continuat indefinit. O evidență a mai multor studii a arătat că dozele mici de aspirină au efect benefic la ambele sexe cu CI. O recomandare sumară de schimbare a stilului de viață este indicată în tabelul III.

## **CONCLUZII**

Femeile prezintă patologie, mod de prezentare și prevenire a CI diferite de cele ale bărbaților.

Conduita eficientă la femeile cu CI necesită recunoașterea simptomelor atipice, a răspunsului atipic la testele diagnostice și în aplicarea tratamentului farmacologic.

Profilaxia primară și secundară este decisivă în reducerea prevalenței CI la femei.

Instruirea clinicienilor și a pacienților de sex feminin asupra importanței problemei și a diferențelor care există între sexe este esențială în îmbunătățirea rezultatelor obținute la pacient.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. AMERICAN HEART ASSOCIATION - *Heart and stroke facts: Statistical update*. Dallas, Tex.: American Heart Association 1998.
2. ANDERSEN J, KESSENICH CR - *Women and coronary heart disease*. Am J Prim Health Care 2001; 26: 101- 115.
3. CASTELLI W - *Cardiovascular disease in women*. Am J Obstet Gynecol 1998; 158: 1553 -15 60.
4. CAULIN T - *Primary prevention of hypertension in women*. J Clin Hypertens 2000, 2: 204-2 09.

5. CERQUEIRA M - *Diagnostic testing strategies for coronary artery disease: Special issues related to gender.* Am J Cardiol 1995; 75: 52- 60.
6. DORN JM, SCHISTERMANN EF ET AL - *Body mass index and mortality in a general population sample of men and women: The Buffalo Health Study,* Am J Epidemiol 1997, 1146: 919- 931.
7. DOUGLAS PS, GINSBURG GS - *The evaluation of chest pain in women.* N Engl J Med 1996; 334: 1311 -1315.
8. DOWNS J, CLEARFIELD M ET AL - *Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels.* N Engl J Med 1998, 279: 1615- 1622.
9. GARRISON RJ, HIGGINS MW ET AL - *Obesity and coronary heart disease.* Cur Opin Lipidol 1996; 7: 199- 202.
10. GRODSTEIN F, MANSON JE ET AL - *Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses Health Study.* Ann Intern Med 2001; 135: 1- 8.
11. HAIAT R, LEROY G ET AL - *Essais cliniques en thérapeutique cardiovasculaire.* Edition Frison Roche 2001; 1: 129- 145.
12. HANSEN D, CRABBE D ET AL - *Lower diagnostic accuracy of Thallium - 201 SPCT myocardial perfusion imaging in women: An effect of smaller chamber size.* J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1214- 1219.
13. HENNEKENS CH - *Risk factors of coronary heart disease in women.* Cardiol Clin, 1998, 16: 1- 8.
14. HERRINGTON D, REBOUSSIN D ET AL - *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary- artery atherosclerosis,* N Engl J Med, 2000; 343: 522- 529.
15. HULLEY S, GRADY D ET AL - *For the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post- menopausal women.* JAMA 1998; 280: 605- 613.
16. JUDELSON D - *Women and coronary heart disease.* Adv Nurse Pract 1999; 11: 43- 48.
17. KAWAKI I, COLDITZ GA ET AL - *Smoking cessation in relation to total mortality rates in women.* Ann Intern Med, 1993, 119: 992- 1000.
18. KENNEL WB, WILSON PW - *Risc factors that attenuate the female coronary disease advantage,* Arch Intern Med 1995; 144: 57- 61.
19. LAROSA JC, LEE ET AL - *Triglycerides and coronary risk in women and the elderly.* Arch Intern Med 1997; 157: 961- 968.
20. LEWIS SJ, SACKS FM et al - *Effect of Pravastatin on cardiovascular events in women.* J Am Coll Cardiol 1998; 32: 140-14 6.
21. MANSON J - *Risk modification in the diabetic patients,* Oxford University Press Inc 1996; 241- 273.
22. MCSWEENEY J, CRANE P - *Womens prodromal and acute symptoms.* Res Nurs Health 2000; 23: 135 - 146.
23. PIERCE JP, FIORE MC ET AL - *Trends in cigarette smoking in the United States.* JAMA 1989; 261: 61 - 65.
24. ROSENFELD J - *Heart disease in women: Gender- specific statistics and prevention strategies for a population at risk.* Postgrad Med 2000; 1: 12.
25. SHAPIRO S, SLONE D ET AL - *Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction.* Lancet 1979; 1: 743- 747.
26. SHEFER S, CANOS M ET AL - *Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound.* Am Heart J 2000; 139: 649-653.
27. SHLIPAK M, SIMON J ET AL - *Estrogen and progestin, lipoprotein and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause.* JAMA 2000; 283: 1845- 1851.
28. STAMPFER M, CODLITZ G - *Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: A quantitative assessment of the epidemiological evidence.* Prev Med 1991; 20: 47- 63.
29. THOMAS JL, BRAUS PA ET AL - *Coronary artery disease in women: A historical perspective.* Arch Intern Med 1998, 158: 333-337.
30. WENGER N - *Should women have a different risk assessment from men for primary prevention of coronary heart disease?* J Women Health Gend Med 1999; 8: 465- 467.
31. WENGER NK - *Coronary heart disease : An older women major health risk.* Br Med J 1997; 315: 1085- 1090.

## Diabetes Genetika - 2000

Katalin Csépi

Progresele înregistrate în cadrul Programului Genom Uman au dus la identificarea unor gene candidate și loci de susceptibilitate care se asociază cu predispoziția ereditară la diabetul zaharat. În cazul diabetului tip 1 se cunosc 18 loci de susceptibilitate, dintre care cel mai important este HLA, iar pentru diabetul tip 2 deși s-au examinat peste 250 gene candidate cu excepția formelor MODY nu s-au găsit diabetogene majore. În primul rând descoperirea etiologiei genetice ale diferitelor forme a impus necesitatea introducerii unei clasificări etiologice noi, în care pe lângă formele comune determinate multifactorial fac parte forme monogenice și sindroame genetice care se asociază frecvent cu diabet, de obicei însă și în etiopatogeneza formelor determinate de factori exogeni se poate identifica factorul ereditar. Cunoașterea bazei ereditare a bolii în pragul unei epidemii de diabet stă la baza profilaxiei eficiente și la elaborarea unor strategii de terapie genică.

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat, predispoziție ereditară

*Progresses of the Human Genome Project helped to identify several candidate genes and susceptibility loci for diabetes. In type 1 there are 18 loci that associate with hereditary predisposition and in type 2 although more than 250 candidates were checked no major diabetogens have been identified except the MODY genes. Understanding the genetic etiology of certain forms made possible a new classification that includes the common multifactorial types, monogenic forms and genetic syndromes that frequently exhibit diabetes; however even those determined by extrinsic factors have usually a genetic basis. In the next years a true diabetes epidemics is to come, so it is absolutely necessary to decipher its heredity that will allow efficient prophylaxis and gene therapy.*

**Key words:** diabetes mellitus, genetic predisposition

2000 iunie 26-án bejelentették, hogy feltérképezték a reprezentatív humán genom 97%-át, és bár a gének azonosítása korántsem teljes, a Humán Genom Projekt révén rengeteg adat birtokába jutott az emberiség. A pozicionális és funkcionális klónozásnak, a világszerte folyó következetes családvizsgálatoknak, valamint a knock-out és transzgenikus állatmodelleknek köszönhetően nap mint nap újabb információkkal bővülő adathalmaz ellenére a cukorbetegség (DM) örökléstanát mindmáig a genetikusok lidércnyomásaként emlegetik, és hiányzik az információ betegség mellett hasznosítható gyakorlati jellegű összefoglalása.

2010-re a DM 239 millió embert fog érinteni, ami az 1994-es prevalencia megkettőződését jelenti. Egyre nagyobb számban érinti a fiatalokat a 2-es típus (DM2), párhuzamosan a gyermekkori elhízás gyakoriságának emelkedésével. Japán iskoláskorúaknál például a DM2 jelenleg hétszer gyakoribb, mint az 1-es (DM1), és az elmúlt 20 év során az esetek száma 30-szorosára

emelkedett.<sup>39</sup> A valószínű DM epidémia miatt a társadalom egyre nagyobb mértékben terhelő magas mortalitással járó betegség etiológiájának tisztázása, a szűrés és megelőzés megkülönböztetett figyelemnek örvendenek.

Bár a betegség kialakításában az örökletes tényezők szerepe nyilvánvaló, az esetek alig 1-5%-a monogénesen determinált. Az DM1 esetében a genetikai tényezők jelentősége kisebb, de nagyobb mértékben tisztázott, mint az igen heterogén DM2-ben. Jórészt a genetikai ismeretek felhalmozódása tette szükségessé a DM új, az etiológia alapján történő osztályozását (I.táblázat).<sup>52</sup>

A DM1-ben 18 fokozott hajlammal társuló kromoszóma régiót azonosítottak, a DM2-nél pedig a több mint 250 kandidáns gén ellenére, a MODY (maturity onset diabetes of the young) kivételével, major diabetogéneket nem találtak.<sup>25</sup>

### 1-ES TÍPUSÚ DIABETES

A világszerte növekvő tendenciát mutató  $\beta$ -sejt pusztulással és rendszerint abszolút inzulinhiánnyal társuló klasszikus *immunmediált* forma előfordulási kockázata az átlag populációban 0,4%-os. A

prevalencia jelentős földrajzi eltéréseket mutat (Finnország: 36-45/100000, Japán: 1/100000).

Az érintett családokban az ismétlődési kockázat magasabb, mint az átlag populációban, de viszonylag alacsony, ami az exogén tényezők fontossága mellett vall. Az elsőfokú rokonoknál az abszolút kockázat 2-6%. Beteg szülő esetében az utódoknál az ismétlődési kockázat 1:17; cukorbeteg apának 6-8, beteg anyának átlag 2-3%-os valószínűséggel lesz beteg gyermeke, ha pedig mindeketten cukrosok a poligénes determináció miatt a mindkét ágról öröklött rizikó gének halmozódása (multiplikatív hatás) a kockázatot 30%-ra emeli.<sup>19</sup> A multikauszális kóreredetnek megfelelően az empirikus kockázat annál nagyobb, minél korábban manifesztálódik a betegség az előző generációban.<sup>20</sup> Ha a beteg anyja életkora a gyermek születésekor 25 év alatt van az utódnál a DM kockázata 3,6%, ha viszont 25 évesnél idősebb a kockázat 1,1%.<sup>44</sup> Egyetűjű ikrekben a konkordancia 30-50% (hosszabb követés esetén 70%-ra emelkedik). Testvéreknél az ismétlődési kockázat átlag 6%: HLA identitás esetében 12-15%, haploidénikusoknál 5%, mindkét haplotípusukban különböző testvéreknél 1%.<sup>18</sup>

A genetikai hajlam 40-70%-ban mutat összefüggést a HLA rendszerrel, 30-40%-ban viszont a HLA régió kívüli lokuszokkal függ össze.<sup>29</sup> A fokozott hajlammal társuló legfontosabb lokusz, amelyet IDDM1-nek neveztek el, az MHC régió (6p), amelyre 1972-ben veseátültetés miatt végzett HLA tipizálás alkalmával figyeltek fel. Populációs vizsgálatok alapján a legerősebb az asszociáció a II. osztály antigénjeivel. A betegek 95%-a HLA-DR3 és/vagy HLA-DR4 pozitív, szemben az egészséges népességnél észlelt 50-60%-kal. Szinergikus kölcsönhatás miatt maximális a hajlam DR3/DR4 heterozigótáknál, majd csökkenő sorrendben a DR4 illetve DR3 homozigótáknál. A különböző népcsoportoknál eltérő allélek jelentenek fokozott kockázatot: fehérbőrűeknél rendszerint a HLA-DR3, HLA-DR4, feketéknél a HLA-DR7, japánoknál pedig elsősorban a HLA-DR9. A közismert HLA-DR - DM asszociáció jelentősége viszont másodlagos a DQ lokusz mellett. Kaukázusiaknál a DQA1\*0301, DQB1\*0302 és DQA1\*0501, DQB1\*0201 allélok által kódolt heterodimerek jelentik a legnagyobb kockázatot, míg

kifejezett rezisztencia a DQB1\*0602 allél esetében észlelhető, amelynek védő hatása domináns, így a hajlamosító allélok mellett sem alakul ki a betegség.<sup>35</sup>

Kézenfekvő magyarázat, hogy a fokozott hajlam markerei az insularis antigének prezentálásában hatástalanok. Mivel a T-sejtek érése a thymuszban az MHC II. osztály géneinek expressziójától függ, az allélvariánsok határozzák meg azon T-sejt-populációk jelenlétét, amelyek az antigén stimulusra beindítják az autoimmun folyamatot. Az egyik b-sejt autoantigén, a GAD (glutaminsav decarboxylase) ellen képződött antitest a betegek 80%-ánál mutatható ki. Elfogadható feltételezés, hogy az érzékenységet felelős molekulák képesek a specifikus hasnyálmirigy antigének prezentálására és az autoimmun folyamat beindítására.<sup>2</sup>

Az allotípus illetve haplotípus alapján történő szűrés nem megfelelő. HLA tipizálás a betegek 10%-át szűrő fel mindamellet, hogy a markert hordozók többsége sohasem betegedne meg.

Az IDDM2 lokuszon található az inzulin gén (INS - 11p15.5). A régióban azonosított polimorfizmus a kodogén szekvencián kívül található, tehát a hajlam az inzulin gén változó expressziójához és nem megváltozott szerkezetéhez kötött. Az 5' végen található VNTR (variable number of tandem repeats) minisztaellita három nagy osztálya különíthető el az ismétlődések száma alapján: rövid I (n=26-63), hosszú (n=140-200) és a kaukázusiaknál igen ritka közép hosszúságú II osztály (n=80). Az I osztályba tartozó VNTR-re homozigóta személyeknél a rizikó az átlagpopulációhoz viszonyítva 2-5-ször magasabb, miközben a III. osztályba sorolható allélek fokozott rezisztenciával társulnak. Kimutatták, hogy a VNTR szakasz az állandó INS expresszióért felel - az expresszió foka a VNTR hosszától függ: a III. osztályú allélok csökkent transzkripciót eredményeznek a hasnyálmirigyben. Ezzel szemben a thymuszban fokozott génextpresszióhoz (proinzulin) vezetnek, ami az immunrendszer érésekor az inzulin-specifikus T limfociták hatékony negatív szelekcióját, a sajáttal szembeni toleranciát biztosítja.<sup>35</sup>

A többi fokozott hajlammal társuló lokusz kevésbé jelentős: a halmozott eseteket mutató családokban adott

I. táblázat. Etiológiai osztályozás

I. 1-es típusú diabetes	
II. 2-es típusú diabetes	
III. Specifikus típusok	A. a $\beta$ -sejtműködés genetikai zavarai
	B. az inzulinhatás genetikai zavarai
	C. az exokrin pancreas betegségei
	D. endocrinopathiák
	E. gyógyszer és vegyszer okozta diabetes
	F. fertőzés okozta diabetes
	G. immuneredetű ritka formák
	H. genetikai szindrómákkal társuló diabetes
IV. Gestatiós diabetes	

genetikai markerekkel kapcsolatosan öröklődnek, és egy részüknél a kromoszómaregióban kandidáns géneket is azonosítottak (II. táblázat).

Megfigyelhető, hogy a tárgyalt lokuszok többnyire a 6, 2 és 11 kromoszómán, egymáshoz közel található, ami a kapcsolt öröklődés és génkölsönhatás mellett szól.

Egy tanulmány a glukokináz gént hozta összefüggésbe a betegséggel, és beszámoltak a fokozott hajlam és a D1S1617 (1q) marker társulásáról is.<sup>36,33</sup>

Tovább bonyolítja a helyzetet a génamprentáció lehetősége. Így az IDDM2 lokusz III. osztályba sorolható alléljai csak apai eredet esetében biztosítanak fokozott ellenállást a betegséggel szemben. Az inzulin gént tartalmazó régió is amprentált: bár mindkét szülőtől származó INS gént aktív a pankréaszban, a thymuszban az egyik inaktív.<sup>36</sup>

Nem bizonyított, de elképzelhető, hogy szerzett fertőzés vagy endogén retrovírus aktivációja, kereszreakció illetve idegen antigének ellen irányuló immunreakció útján  $\beta$  sejt pusztulást indít be. A feltételezést támasztja alá a nemrég felfedezett IDDMK1, 222 humán endogén retrovírus, amely csak a betegek leukocitáiban expresszálódik.<sup>36</sup>

A ritka, lassan kialakuló, *idiopathiás, nem-autoimmun formát* klinikailag ingadozó inzulin-hiány és periódikus ketoacidózis jellemzi. Megjelenésében az örökletes tényező szerepe kifejezett, elsősorban afrikai és ázsiai családokban halmozódik, de nem mutat HLA asszociációt.<sup>52</sup>

Azokban a családokban, amelyekben mind DM1, mind DM2 típus előfordul, az utódoknál a DM1 rendszerint HLA-DQB1 mellett jelentkezik, GAD antitestekkel és ritka a kardiovaszkuláris érintettség; míg DM2 esetében az inzulinszubsztitúciót korábban és gyakrabban kell bevezetni.<sup>14</sup>

## 2-ES TÍPUSÚ DM

A közös fenotípus hátterében álló heterogén etiopatogenezis, a késői manifesztáció megnehezíti a

betegség öröklődésének vizsgálatát, de az inzulin szekréció és működés megismerésével egyre több kandidáns génnel számolhatunk. A multifaktoriális kóreredit értelmében a betegség kialakulásában környezeti és genetikai tényezők (allélikus és poligén heterogenitás) játszanak szerepet változatos kombinációkban. Valószínű oligogénis öröklődésről van szó, amelyben az elsődleges diabetogének módosító génekkel (obesitas) kölcsönhatásban eredményezik a fokozott veleszületett hajlamot.<sup>30</sup> Jelenleg a DM2 következő altípusait különböztetik meg:

- elhízáshoz csatlakozó DM2
- normál súlyú betegeknek későn jelentkező DM1 (LADA-Late Onset Diabetes of The Young)
- zárt etnikai közösségben fellépő DM2
- primer hyperlipoproteinémiához társuló DM2
- fiatalkori, családi halmozódást mutató MODY
- fiatalkori, sporadikusan előforduló MODY (NIDDY-Non Insulin Dependent Diabetes of The Young).<sup>50</sup>

Fejlett országokban a prevalencia 5-7%, a rejtett kezdetet figyelembe véve viszont mintegy 10%, és növekvő tendenciát mutat. Gyakorlatilag az elmúlt 100 évben vált népbetegséggé, így valószínű, hogy a megváltozott életmódnak jelentős szerepe van a betegség kiváltásában. Az exogén diabetogén tényezők, a nyugati civilizációra jellemző étkezési szokások - nagymennyiségű zsírfogyasztás, növényi rostokban szegény étrend, a kevés testmozgás - ülő életmód, fokozott öröklött hajlam mellett vezetnek a tünetek megjelenéséhez. Ezért a betegség gyakori Európában és az USA-ban (5%), de különösképpen nagy az incidencia a nyugati típusú életmódra nemrég áttért népcsoportoknál, akiknél valószínű DM epidémia alakult ki (indiánok, afro-amerikaiak, japánok, Ausztrália őslakosai).<sup>51</sup>

Adott népcsoportok között a prevalencia jelentős eltérései (eszkimók, afrikaiak < 1%, indiánok 30-50%)

II. táblázat. Egyéb fokozott hajlammal társult lokuszok <sup>28, 53, 54</sup>

Lokusz	Lokalizáció	Marker	Kandidáns gén
IDDM3	15q26	D15S107	?
IDDM4	11q13	D11S1917*03	MDU1; ZFN1; RT6; LRP5
IDDM5	6q25	ESR; a046xa9	MnSOD
IDDM6	18q12-q21	JK-D18S64	ZFN236
IDDM7	2q31-q33	D2S326	HOXD8; NEUROD; GALNT3
IDDM8	6q25-q27	D6S264; D6S446; D6S281	?
IDDM9	3q21-q25	D3S1303	?
IDDM10	10p11-q11	D10S193	?
IDDM11	14q24.3-q31	D14S67	ENSA; SEL-1L
IDDM12	2q33	CTLA4/CD28	CTLA-4; CD28
IDDM13	2q34	D2S164	IGFBP2; IGFBP5
IDDM15	6q21	D6S283	?
IDDM17	10q25	D10S592; D10S554	?
IDDMX	Xp11	DX6678; DXS1068	?

nem magyarázhatók kizárólag az exogén tényezőkkel. Közismert, hogy Nauru szigetén (Mikronézia) a II. Világháborút követően beindult kiterjedt foszfátbányászat az életszínvonal gyors javulása mellett az előfordulást 30%-ra emelte.<sup>15</sup> A Navajo és Pueblo indiánoknál évekekkel ezelőtt szinte ismeretlen volt a betegség, de a rezervátumokban az elmúlt öt év során népszerűsére emelkedett a DM2 gyakorisága gyermekeknél. A Mexikóban élő Pima indiánok genetikai állománya megegyezik az Arizonában élőkével, de életkörülményeik, ételsílusuk eltérő: Mexikóban a hagyományos kukorica-alapú étrend mellett a gyakoriság minimális, a Gila River völgyében élő közösségnél viszont 65%.<sup>39,51</sup>

A jelenséget magyarázva Neel 1962-ben megfogalmazta a "thrifty genotype - takarékos genotípus" elméletet. Az emberi szervezet anabolikus hormona - az inzulin az energia raktározását és hatékony felhasználását, a hosszú távú túlélést szolgálja. A gyűjtögető-vadászó életmód következtében az étkezést a lakoma-éhezés ciklus jellemzi. Az adaptáció a "takarékos gén" kialakulásához vezetett, amely Neel szerint az inzulin lipogenetikus hatásának köszönhetően, Cahill szerint viszont az izomzatban fokozott fehérje konzerválásnak tulajdoníthatóan szolgálta a túlélést.<sup>48</sup> A magas zsír- és cukortartalmú ételekhez való korlátlan hozzáférés és a csökkent fizikai aktivitás mellett ez a gén feleslegessé, sőt hátrányossá válik, és hozzájárul a DM halmozódásához.<sup>16,37</sup>

Az elsőfokú rokonoknál az abszolút kockázat 10-15%. A monoizigóta ikrek esetében a konkordancia közel 100%. Testvérek esetében az ismétlődési kockázat 80 éves korig eléri a 40%-ot. Empirikus adatok szerint az 50 éves kor előtt diagnosztizált szülő esetében az utódoknál a kockázat 1:7, míg 50 éves kor felett manifesztálódó formában 1:13; két beteg szülő esetében a rizikó 50%.<sup>31</sup> Megfigyelések szerint a kockázat akkor nagyobb, ha az anya örökíti át a fokozott hajlamot.

Számos gén illetve lokuszt azonosítottak, amelyeknek polimorfizmusa, mutációja a DM kialakulásában szerepet játszik, de ezek az esetek kis hányadéért felelősek. Elméletileg a  $\beta$ -sejtek működését biztosító, a centrális és perifériás szövetek intermedier anyagcseréjében szerepet játszó bármelyik molekulát kódoló gén szerkezetének illetve működésének meghibásodása részt vehet a betegség kialakításában (kandidáns gének).

A különböző populációknál végzett vizsgálatok derítenek fényt a specifikus rizikó génekre, amelyeknek ismerete a célzott szűréshez szükséges. Mexikói amerikai családokban végzett teljes genom vizsálat során fedezték fel a NIDDM1 (2q) lokuszt, amely a D2S125 markerrel kapcsolatban öröklődik.<sup>17, 53, 54</sup> Nem-allel jellegű génkölcsonhatás után kutatva kimutatták, hogy a NIDDM1 és a 15-ös kromoszómán, a CYP19 közelében levő lokusz kölcsönösen fokozzák a hajlamot.<sup>4</sup>

Linkage analízissel finnországi svéd családokban a kifejezetten hipoinzulinémiás betegeknek tapasztalták a

DM2 és a D12S1349 marker koszegregációját (NIDDM2 - 12q24.2). Ugyanazon kromoszómaregióban található a ritka MODY3 gén is, amit egyes kutatók azzal magyaráznak, hogy mindkettő a HNF-1 $\alpha$  gén allélvariánsai, amelyek csökkent inzulinszekréciót okoznak.<sup>23,55,54</sup>

Finneknél végzett teljes genom vizsgálat két fokozott hajlammal társuló lokuszt (NIDDM3 - 20p, 20q) azonosított.<sup>53</sup> Ugyanitt található a HNF-4 $\alpha$  gén, de a kettő nem hozható összefüggésbe.<sup>12</sup>

A DM2 hátterében inzulinrezisztencia (IR) és  $\beta$ -sejt diszfunkció áll, amelyek eltérő mértékben vesznek részt az egyes kórfarmák kialakításában. A korábbi nézetekkel ellentétben korai és meghatározó elváltozás a  $\beta$  sejtek kóros működése. Ezen forgatókönyv szerint a  $\beta$  sejt géneinek (kb. 50) közönséges polimorfizmusai a betegség kialakulásának genetikai rizikó faktorai, amelyekhez az élet folyamán szerzett kockázati tényezők társulnak, és kiváltják az IR-t. Megjelenik az intraabdominális zsírfelhalmozódás, circulus vitiosus tovább fokozódik az IR, amelynek kompenzálását célzó fokozott inzulin szintézis bizonyos idő után elégtelenné válik, és kialakul a csökkent glükóztolerancia. Az inzulin szintézissel párhuzamosan fokozódik a proinzulin, amylin termelés, és amiloid rakódik le, amely a  $\beta$ -sejtek apoptosist váltja ki.

Ritkán kóros szerkezetű inzulin (INS/proinzulin - 11p15.5) termelődik, ami a glükóz metabolizmus autoszómális domináns öröklődést követő enyhe zavarát okozza.<sup>20,53</sup> A sejt differenciáció transzkripció faktoraitként számoltartott bHLP (basic helix-loop-helix protein) egyik képviselője, a E47-HLH, a NEUROD1 fehérjével heterodimert képezve kapcsolódik az inzulin gén promoter régiójához, és az INS transzkripcióját szabályozza. A NEUROD1 gének két autoszómális domináns öröklődésmentet követő mutációját azonosították: az Arg111Leu klasszikus DM2-vel, míg a csökkent penetranciájú 206+C MODY3-ra emlékeztető kórképpel társul.<sup>24,27</sup> Az inzulinllyal együtt termelődő amylin (IAPP - 12p12.3-p12.1) contrainsularis hatású, és egyes tanulmányok szerint szerepe lehet a betegség kialakulásában.<sup>2, 53</sup> Bizonyos családokban a proinzulin inzulinná történő átalakulása akadályozott; a fellépő mérsékelt glükóz intolerancia autoszómális domináns öröklődésű.<sup>20</sup>

Az IR központi helyet foglal el a DM2 patogenezisében, és a betegség öröklött, korán kimutatható markere. Hátterében a célsejtek genetikailag determinált defektusai állhatnak, az inzulinreceptor kötődés (l. az inzulinműködés genetikai zavarai) - posztreceptor intracelluláris enzinkaszád - szekunder messenger hálózat, valamint glükóz felhasználás több mint 100 molekulájának bármelyikében.<sup>21</sup>

IRS-1 (insulin receptor substrate-1 - 2q36) az inzulinreceptor-tirozinkináz fő szubsztrátuma. A Gly972Arg polimorfizmus, amely kétszer gyakoribb a betegeknek, mint a kontrollcsoportnál, a PI3-kinázzal

történő kölcsönhatást megzavarva eredményez kóros inzulinsekreció és fokozott IR-t.<sup>20,53</sup> Az IRS1 főként az izomban, míg az IRS2 (13q34) elsősorban a májban kulcsszerepet töltenek be az inzulin jelátvitelében, és emiatt a DM kandidánsai.<sup>26,49</sup>

A glükóztanszporter molekulák kóros működésére utal számuknak kompenzatórikus emelkedése. A  $\beta$ -sejtben a glükózérzékelés zavara hibás GLUT2 illetve GCK működés miatt állhat be. Japánoknál a GLUT1 gén (1p35-p31.3) polimorfizmusa összefüggést mutat a DM megjelenésével.<sup>20</sup> A MAPK8IP1 gén által kódolt IB1 (human islet-brain-1) a GLUT2 génjének (SLC2A2 - 3q26-q27) transzaktivátora. A csökkent IB1 szintézis alacsony GLUT2 és inzulin expresszióhoz vezet. A  $\beta$  sejtműködés szabályozásában betöltött kulcsszerepe ellenére a MAPK8IP1 nem major diabetogén, viszont francia családokban a kodogén régióban felfedeztek egy Ser59Asn mutációt, amely DM2-vel társul. In vitro a mutáció felfüggeszti az IB1-nek MEKK1 indukálta apoptózist kivédő képességét.<sup>20,48</sup> Az IR kialakításában szerepet játszó GLUT4 (SLC2A4 - 17p13) polimorf markerei nem mutatnak különösebb összefüggést a fokozott hajlammal, de nem kizárt, hogy a betegek egy kis csoportjánál a Val383Ile mutáció azonosítható.<sup>3</sup> A betegeknek kimutatták a PED (phosphoprotein enriched in diabetes - 1q21.1) fokozott expresszióját a vázizomzatban és zsírszövetekben, amely a GLUT1 számának növelése és a GLUT4 csökkentése révén gátolja az inzulin-stimulált glükóztanszportot.<sup>26,53,54</sup>

A glikogén-szintáz (GYS1 - 19q13.3) allélvariációi valamint a NIDDM és korai atherosclerosis (metabolikus X szindróma) európaiaknál és japánoknál szignifikáns asszociációt mutat.<sup>16, 20, 53</sup> A betegek egy csoportjánál az XbaI polimorfizmus erős családi halmozódást mutató IR-val társul.<sup>13</sup>

Kaukázusi betegeknek szignifikáns összefüggést találtak a PP1R3 (protein phosphatase 1 regulatory subunit 3) Asp905Tyr polimorfizmusa és az IR kialakulása között, ami valószínűleg a foszforilációs kaszkád megzavarásával magyarázható.<sup>26,53,54</sup>

A multimetabolikus szindrómában a  $\beta_2$ -adrenoreceptor ( $\beta$ -3-AR) működésének csökkenését észlelték pontmutáció következtében, és jelentős összefüggést találtak a Trp64Arg polimorfizmus és IR között, sőt, a  $\beta$ -3-AR és az IRS-1 illetve az UCP-1 (uncoupling protein-1) gének polimorfizmusai között szinergizmust tapasztaltak az IR-val társuló elhízás és DM kialakításában.<sup>6,41</sup>

IR-t mutató személyeknél a tanulmányok többsége szerint a glükóz oxidáció, illetve a foszfofruktokináz gének aktivitása normális. A foszforilációs kaszkádban szerepet játszó hexokináz II kandidáns gén, de egyelőre nem ismeretes olyan változata, amely a csökkent glükogén-szintáz expressziót illetve aktivitást magyarázná.<sup>47</sup>

A TNF $\alpha$ -nak (6p) is szerepet tulajdonítanak a perifériás IR kialakulásában; a zsírszövetben termelődő molekula a lipolízis fokozása révén növeli a szabad

zsírsavszintet, amely csökkent glükóz felhasználással társul.<sup>2</sup> A RAD (Ras associated with diabetes - 16q22) expressziója az izomzatban a betegeknek 5-15-szörösére növekszik, így a DM2 markerének tekinthető.<sup>16,53</sup>

A legújabb tanulmányok beszámolnak egy Ca-dependens cisztein proteázról (10), amely a sejtproliferáció, differenciáció és intracelluláris szignalizáció szabályozója, és összefüggést mutat a fokozott hajlammal.<sup>42</sup>

Az iPLA<sub>2</sub> a glükózérzékelésben játszik szerepet, csökkent expressziója kóros inzulinsekreció okozhat.<sup>22</sup>

A betegeknek a GLP-1 (glucagon-like peptide) inkretin szintje alacsony, az orális glükóz után az inzulinsekreció csökkent. A peptid pótlásával (NN2211), elbomlásának akadályozásával (DPP IV inhibitor) az inzulinsekreció javítható.<sup>40</sup>

A PACAP (pituitary adenyl cyclase activating peptide) valamint receptora a PAC1 szintén szerepet játszanak a glükóz-stimulált inzulinsekrecióban, meghibásodott géneik a DM kandidánsai.<sup>10</sup>

A betegek egy csoportjánál a szigetsejtek citoplazma antigénei (GAD) ellenes keringő antitesteket mutatattak ki. A betegeknek alacsony C-peptid koncentrációt, orális glükózra adott csökkent inzulin választ és HLA-DQB1\*0201/0302 pozitivitást észleltek; mindezek alapján ezeket a betegeket a LADA altípusba sorolták.<sup>46</sup>

A CPAF (chlopropamid-alcohol flushing) a betegek 1/5-énél van jelen (Mason altípus), családi halmozódást mutat, autoszómális domináns öröklődésű és a DM manifesztációja előtt kimutatható.<sup>31</sup>

## AZ INZULINMŰKÖDÉS GENETIKAI ZAVARAI

Az inzulinreceptor-tirozinkináz gén mutációja az *A típusú inzulinrezisztenciát* okozza.

A ritka, gyermekkorban halálos *leprechaunismus* és a *Rabson-Mendenhall* szindróma gyermekgyógyászati körképek az inzulin receptor génjének (INSR - 19p13.3-p13.2) mutációja okozta IR miatt alakulnak ki.

*Lipoatrófiás DM-ban* az IR oka normális inzulin receptor gén mellett a posztreceptor jelátvitel mechanizmusokban keresendő (FPL/LMNA - 1q21.3).<sup>52,53</sup>

## A $\beta$ -SEJTMŰKÖDÉS GENETIKAI DEFEKTUSAI

A *MODY* monolokuszosan determinált, autoszómális domináns öröklődést követő DM2, amelyet az inzulinsekreció elsődleges zavara okoz. Az átöröklési kockázat heterozigóta beteg szülő esetében 50%. A mutáns gének alapján a betegeket öt *MODY* altípusba sorolják, amelyek jelentős földrajzi eltéréseket mutatnak.<sup>11</sup>

A *MODY-2*-t a glükokináz (GCK/*MODY2* - 7q) mutációja okozza, így a glükózérzékelés, a glükóz glükóz-6-foszfáttá történő átalakítása gátolt, és a glükóz hatására fokozódó inzulinsekreció elmarad. A gén több mint 80 féle mutációja kóros enzimaktivitás révén viszonylag enyhe hiperglikémiát, a hordozók mintegy 50%-ánál pedig manifeszt DM-t okoz, amely ritkán társul mikrovaszkuláris szövődeményekkel.<sup>11, 26, 52, 53, 54</sup>

A jelenleg ismert további négy altípust transzkripció faktorok génjeinek hiánya illetve kóros működése okozza. A leggyakoribb és legsúlyosabb forma a MODY-3, amelyben a csökkent  $\beta$ -sejt működés a HNF-1 $\alpha$  (12q24.2-q24.3) mutációja miatt lép fel. Úgy tűnik a mutáns HNF-1 $\alpha$  expressziója által kiváltott kóros  $\alpha$ -KGDH-működés eredménye csökkent glükóztolerancia és inzulinszekréció.<sup>11, 29, 52, 53, 54</sup>

A ritka, de súlyos MODY-1 a HNF-4 $\alpha$ /MODY1 (20q) mutációja miatt jár csökkent inzulinszekrécióval. A HNF-4 $\alpha$  átírását a hosszú láncú zsírsavak befolyásolják, ami magyarázatul szolgálhat az inzulinszekréció és diéta összefüggéseire.<sup>11, 29, 52, 53, 54</sup>

Pancreas agenesisben szenvedő betegnél azonosítottak egy pontmutációt az IPF-1 (insulin promotor factor - 13q12.1) génben, amely a transzkripció korai leállása miatt megrövidült, DNS kötő képességétől megfosztott proteint eredményez. A beteg a mutációra homozigóta volt, szülei heterozigóták, és az érintett családban a DM2 kifejezett halmozódást mutatott (MODY4). Az IPF-1 génnek az embrionális életben a hasnyálmirigy kialakulásában, felnőtt szervezetben pedig az INS, GLUT2, GCK gének expressziójának szabályozásában van szerepe.<sup>11, 26, 52, 53, 54</sup>

A MODY5-tel társított transzkripció faktor a HNF1 $\beta$  (17cen-q21.3), a HNF1 $\alpha$ -val heterodimért képezve kötődik a DNS-hez, és mivel gyakran a súlyos szöveti elváltozások a vesében viszonylag jó glükóztolerancia mellett jelentkeznek, feltételezik, hogy a vesefejlődésben játszik szerepet.<sup>11, 43, 52, 53, 54</sup>

A DM etiológiájában a klasszikus monogénis öröklődéstől jelentősen eltérő újonnan felfedezett genetikai mechanizmusok is résztvehetnek. A *mitokondriális* betegségek kizárólag anyai úton öröklődnek, ami a nagyobb rizikót magyarázhatja anyai átöröklés esetében. Leggyakrabban a mtDNS 3243 pozíciójában, a leu-tRNS génben bekövetkező A-G tranzió vezet DM-hez, de ez az esetek 2%-áért felelős. Nagy Britanniában végzett kutatás szerint a felnőttkori IR és a lakosság 9%-nál észlelt mtDNS mutáció pozitív összefüggést mutat. A 16 189-es pozícióban bekövetkező C-T szubsztitúció a szomszédos DNS szekvencia polimorfizmusát eredményezi instabil poli(C) kialakulásával. Ez a variáns az Új Világban, a Csendes óceán vidékén gyakori (bizonyos szigeteken 100%), és egyértelmű kapcsolatot van a DM prevalenciával. A mutáció szabályozó régióban következik be: a repetitív szekvencia variabilitása a génexpresszió megváltozását, evolúciós rugalmasságot biztosít.<sup>29, 32, 52</sup>

### AZ EXOKRIN HASNYÁLMIRIGY BETEGSÉGEI

A pancreas betegségei közül két genetikai szindróma, az autoszómális recesszív öröklődésű *cystikus fibrosis* (TCRF - 7q) és *haemochromatosis* (6p, az esetek 70%-a HLA-A3, ritkábban B14 asszociált) előrehaladott  $\beta$ -sejtpusztulás mellett DM-szal társul. A teljesség kedvéért megemlíthetők a pankreasz *neopláziái*, hiszen a daganatos burjánzásnak számos genetikai vonatkozása van, de a protein-

tirozinfoszfátázoknak például kimondottan a hasnyálmirigy karcinóma kialakításában van specifikus hatásuk (PCP2 - 12p13.3-p13.2).<sup>52, 53, 54</sup>

### DIABETESSZEL GYAKRAN TÁRSULÓ GENETIKAI BETEGSÉGEK

A humán patológia leggyakoribb genommutációi - a Down (21-es triszómia), *Klinefelter* (47,XXY) és *Turner* (45,X) szindróma gyakran társulnak autoimmun kórképekkel, így DM-szal is. Kóros elhízással társuló genetikai szindrómákban, mint az uniparentális diszómia okozta *Prader-Willi* (PWS/AS - 15q) és az autoszómális recesszív öröklődésű *Laurence-Moon-Biedl* szindróma, a perifériás inzulinrezisztencia gyakran DM-hez vezet. Génmutációk okozta betegségek, mint a *porphyria*, *Wolfram* (WFS1 - 4p) és *Rogers* (SLC19A2 - 1q23.2-q23.3) szindróma kórképeben DM is szerepel. Dinamikus mutáció okozta *Huntington chorea* (4p), *Friedreich ataxia* (9q) és *dystrophia myotonica* (19q) is olykor cukorbetegséggel társul.<sup>2, 26, 52, 53</sup>

### ENDOKRINOPATHIÁK

DM-szal társuló endokrin betegségek - *Cushing szindróma*, *akromegália*, *glukagonoma*, *phaeochromocytoma*, *hypertyreosis*, *somatostatinoma*, *aldosteronoma* - megjelenését részben genetikai okokra lehet visszavezetni. Az örökletes tényezők szerepe csekély a kontranzuláris hormonok okozta kórformákban, és rendszerint kimutatható az inzulinszekréció elsődleges zavara is.<sup>20, 52</sup>

### GYÓGYSZER, VEGYSZER ÉS FERTŐZÉS OKOZTA DIABETES

Az exogén okokra visszavezethető DM rendszerint a betegségre genetikailag fokozottan hajlamos egyéneknél fejlődik ki. A gyógyszer és vegyszer okozta DM-ban gyakran kimutatható az örökletes IR, *vírusfertőzés* pedig a betegségre hajlamosító HLA markerek mellett okozza a betegség kialakulását.

### A DIABETES KÖRLEFOLYÁSA, SZÖVŐDMÉNYEI

Az említett klinikai kórképek mindegyike jellegzetes evolúciót mutat, beleértve a részben genetikai tényezőkre visszavezethető szövődményeket is. Így például a PAI-1 (plasminogén activator inhibitor) génjének pontmutációt, valamint az ApoE (apolipoprotein-E) allélek polimorfizmusait a makro- és mikrovaszkuláris komplikációk,<sup>45</sup> az ACE-I gén bizonyos változatait pedig a vese-szövődmények rizikófaktoraként tartják számon.<sup>9</sup>

### DIABETES ÉS OBESITAS

Az elhízás, amely az energiafelvétel és felhasználás egyensúlyzavara miatt alakul ki, multifaktoriálisan meghatározott betegség, és erős genetikai háttérrel rendelkezik. Jelenleg mintegy 50 gént azonosítottak, amelyek a fokozott hajlam kialakításában szerepet játszhatnak.<sup>1</sup> Legnagyobb érdeklődésnek a leptin

orvend, amelyről állatmodelleken bebizonyosodott, hogy magas koncentráció mellett a sejtek inzulinérzékenységét csökkenti.

A visceralis obesitas központi szerepet játszik az IR kialakításában, és úgy tűnik a testsúly és a  $\beta$ -sejtműködés szabályozása részben közös. Az inzulinról kiderült, hogy a perifériás anabolikus hatáson kívül, a NPY gén (neuropeptide Y) expresszióját gátolva, az éhségérzet elnyomása és az energia felszabadítás révén katabolikus hatást fejt ki a hipotalamuszon keresztül. Az inzulinszekréció elsődleges zavarja tehát a kóros perifériás intermedier anyagcserén keresztül hiperglikémiát és a NPY nem megfelelő szupressziója következtében elhízást okoz. A korai/elsődleges  $\beta$ -sejtfunkció zavarja genetikai kockázati tényezőkre vezethető vissza.<sup>34</sup>

Élesztősejteknel nyilvánvaló az UCP-1 szerepe az oxidatív foszforiláció és energiatárolás – ATP szintézis szétkapcsolásában, amelynek eredménye termogenezis, de a humán UCP-1 csak a barna zsírszövetben kimutatható, így felnőtteknél nem magyarázható szerepe az energiatárolásban illetve a testsúly szabályozásában. A zsírszövetekben és szigetsejtekben kimutatható az UCP-2, a vázizomzatban pedig az UCP-3 mitokondriális fehérjék; patkányoknál a hiperglikémia fokozott UCP-2 expresszióval társul. Pima indiánoknál a testtömeg-index fordított arányban áll az UCP expresszióval, skandinávoknál viszont ez nem utatható ki.<sup>35</sup>

A PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) az optimális adipogenezishez szükséges transzkripció faktor: a PPAR- $\alpha$  az inzulinérzékenységet fokozza izom- és zsírszövetekben, és valódi takarékos géneknek tűnik. A PPAR- $\gamma$ 2 izoforma (Pro12Ala) csökkent testtömeg-indexszel társul, heterozigótáknál is 30%-kal emeli az inzulinérzékelt védve az intracellulárisan felhalmozott lipid káros, IR-t okozó hatásától.<sup>4,7</sup>

Mint látható a DM esetében a fokozott öröklött hajlamért felelős nagy gyakoriságú, alacsony penetranciájú gének állnak, amelyeket genetikai rizikófaktorként kezelhetünk. A fenotípus alapján felállított klinikai diagnózis hátterében molekuláris értelemben véve különböző betegségek állnak, amelyeknek ismerete a tökéletes kezelés alapfeltétele.<sup>5</sup> A magas prevalencia miatt, a profilaktikus lehetőségek és genetikai tesztelés birtokában nő az igény a populációs screeningre, a megbetegedett személyeknél pedig a genetikai kivizsgálás a prognózis felállításában – a várható evolúció, legvalószínűbb szövődmények és terápiás válasz-készség – megjóslásában segít. Az elkövetkező években a hagyományos diagnózison és kezelésen alapuló medicina várhatóan átalakul, a predikcióra és prevencióra helyezi a hangsúlyt, a kezelésben pedig 10-20 éven belül a génterápia hoz áttörést, így a genetika fejlődése a humán patológia egyik legégetőbb problémájának, a diabetes epidémia megoldásának lehetőségét hordozza.

## VÁLOGATOTT IRODALOM

- BALASUBRAMANYAN A - Role of beta-cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes and its link to obesity. Program and abstracts of the 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 72-OR.
- BARANYI ÉVA, BEKEFI D, FÖVÉNYI J ET AL - Tények és adatok - Diabetes mellitus. Melania. Budapest 1998
- BARONI MG, OELBAUM RS, POZZILLI P ET AL - Polymorphisms at the GLUT1 and GLUT4 glucose transporter genes and NIDDM. Hum. Genet. 1992; 88: 557-561
- BARROSO I, GURNELL M, CROWLEY VEF ET AL - Dominant negative mutations in human PPAR-gamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999;402:880-883.
- BELL J - The new genetics in clinical practice. BMJ 1998; 316: 618-620
- BENECKE H, TOPAK H, MUHLEN A ET AL - Influence of polymorphisms of the  $\beta$ -3-adrenergic receptor and IRS-1 in relation to weight loss, waist to hip ratio and frequencies of common cardiovascular risk factors. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2000;108:86-92
- COLE SA, MITCHELL BD, HSUEH WC ET AL - The Pro12Ala variant of PPAR-gamma2 is associated with measures of obesity in Mexican Americans. Int J Obes Relat Metab Disord 2000, 24:522-4
- COX NJ, FRIGGE M, NICOLAE DL ET AL - Loci on chromosomes 2 and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans. Nature Genet. 1999; 21: 213-215
- DORIA A, WARRAM JH, KROLEWSKI AS - Genetic predisposition to diabetic nephropathy: Evidence for a role of the ACE-I gene. Diabetes, 1994, 43:690-95.
- FRITSCHÉ A, STEFAN N, HARING H ET AL - A defect in metformin-induced insulin secretion contributes to the development of impaired glucose tolerance. Program and abstracts of the 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 2-OR.
- FROGUEL P, VELHO G - Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young. Trends Endocrinol Metab 1999;10:142-146
- GHOSH S, WATANABE RM, HAUSER E ET AL - Type 2 diabetes: evidence for linkage on chromosome 20 in 716 Finnish affected sib pairs. Proc Nat Acad Sci. 1999;96: 2198-2203
- GROOP LC, KANKURI M, SCHALIN-JANTTI C ET AL - Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and NIDDM. N Engl J Med 1993; 328:10-4
- HAIYAN L, ISOMAA B, TASKINEN R ET AL - Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23:589-594
- HALES CN, BAKER D - Type 2 diabetes: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992;35:595-601
- HALMOS T - Metabolikus X szindróma. Springer, Budapest, 1995
- HANIS CL, BOERWINKLE E, CHAKRABORTY R ET AL - A genome-wide search for human NIDDM genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. Nature Genet. 1996;13:161-166
- JULIER C, HASHIMOTO L, LATHROP GM - Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. Current Opinion in Genetics & Development 1996, 6:354-360.
- KLEIN B, KLEIN R, MOSS SE ET AL - Parental history of diabetes in a population-based study. Diabetes Care. 1996; 18:827
- KOPPER L, MARCSEK Z, KOVALSZKI I - Molekuláris medicina. Medicina, Budapest, 1997
- LILLIOJA S, MOTT D, SPRAY M - Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-

- dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima indians. *N Engl J Med* 1993; 329:1988-92
22. MA Z, RAMANADHAM S, TURK J - *Retrovirus mediated overexpression of Ca<sup>2+</sup>-independent PLA2 in INS-1 cells increases insulin secretion in response to glucose*. Program and abstracts of the 60<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 255-OR.
  23. MAHTANI M, WIDEN E, LEHTO M ET AL - *Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families*. *Nature Genet.* 1996;14: 90-94
  24. MALECKI MT, JHALA US, ANTONELLIS A ET AL - *Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus*. *Nature Genet.* 1999;23: 323-328
  25. Mandrup-Poulsen TH - *Recent advances - Diabetes*. *BMJ* 1998; 316:1221-1225
  26. MCKUSICK M - *Mendelian Inheritance in Man*. John Hopkins, 1993. s. OMIM.
  27. Naya FJ, Stelrecht Cm, Tsai MJ: *Tissue-specific regulation of the insulin gene by a novel basic helix-loop-helix transcription factor*. *Genes Dev.* 1995; 9:1009-1019
  28. Neel Jv - *The thrifty genotype revisited. The genetics of diabetes*. *Proceedings of the Sereno Symp.* 1987; 47:283-93
  29. OLAH ÉVA: *A klinikai genetika alapjai*. Medicina, Budapest, 1999
  30. O'RAHILLY S, SAVILL J - *Science, medicine, and the future NIDDM: the gathering storm*. *Clinical review. BMJ* 1997;314:955
  31. PIERCE M, KEEN H, BRADLEY C - *Risk of diabetes in offspring of parents with non-insulin dependent diabetes*. *Diabetic medicine* 1995;12:6-13
  32. PORTE D: *The beta-cell as a link between obesity and diabetes*. Program and abstracts of the 60<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 74-OR.
  33. POULTON J - *Does a common mitochondrial DNA polymorphism underlie susceptibility to diabetes and the thrifty genotype?* *Trends in Genetics* 1998;14:387-389
  34. PUGLIESE A, EISENBARTH GS - *Type I Diabetes mellitus of man: genetic susceptibility and resistance*, in *Type 1 Diabetes: Molecular, Cellular and Clinical Immunology*, Oxford University Press, Inc., 1996
  35. PUGLIESE A - *Unraveling the genetics of insulin-dependent type 1A diabetes: the search must go on*. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 39-54
  36. PYKE DA, LESLIE R - *Chlorpropamide-alcohol flushing: a definition of its relation to non-insulin-dependent diabetes*. *Brit Med J*, 1978; 2:1521-1522
  37. REAVEN GM - *Hypothesis: muscle insulin resistance ("not-so") thrifty genotype*. *Diabetologia.* 1998; 47:482-4
  38. RICQUIER D - *Uncoupling proteins - role in obesity and diabetes*. Program and abstracts of the 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 28-October 2, 1999; Brussels, Belgium
  39. ROSENBLUM AL, JOE JR, YOUNG RS ET AL - *Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth*. *Diabetes Care.* 1999; 22:345-354
  40. ROTELLA CM, OGNIBENA A, CREMASCO F ET AL - *Glucagon-like peptide-1 in obese subjects with and without type 2 diabetes*. Program and abstracts of the 60<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 3-OR.
  41. SIVENIUS K, VALVE R, LINDI V ET AL - *Synergistic effect of polymorphisms in UCP-1 and  $\beta$ -adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:514-9
  42. SREENAN SK, ZHOU YP, OTANI K ET AL - *Calcium-sensitive pathways in insulin secretion and action - a pathophysiological basis for type 2 diabetes*. Program and abstracts of the 60<sup>th</sup> Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 9-13, 2000; San Antonio, Texas. Abstract 251-OR.
  43. STONGE L, WEHR R, GRUSS P - *Pancreas development and diabetes*. *Current Opinion in Genetics & Development* 1999; 9:295-300
  44. TARNOW L, STEHOUWER CD, EMEIS JJ ET AL - *PAI-1 and ApoE gene polymorphisms and diabetic angiopathy*. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:5450-5
  45. THOMSON G, ROBINSON WP, KUHNER MK ET AL - *Genetic heterogeneity, modes of inheritance and risk estimates for a joint study of caucasians with insulin-dependent diabetes mellitus*. *Am J Hum Genet* 1988; 43:799-816
  46. TUOMI T, CARLSSON A, LI H ET AL - *Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies*. *Diabetes* 1999; 48: 150-157
  47. VESTERGAARD H - *Studies of gene expression and activity of hexokinase, phosphofructokinase and glycogen synthase in human skeletal muscle in states of altered insulin-stimulated glucose metabolism* *Dan Med Bull* 1999;46:1 13-34
  48. WAEBER G, DELPLANQUE J, BONNY C ET AL - *The gene MAPK8IP1, encoding IB1, is a candidate for type 2 diabetes*. *Nature Genet.* 2000;24: 291-295
  49. WHITE MF - *The IRS-1 signaling system*. *Current Opinion in Genetics & Development* 1994;4:47-54
  50. ZIMMET P - *Kelly West Lecture 1991. Challenges in diabetes epidemiology - From West to the rest*. *Diab Care* 1992; 15: 232-249.
  51. ZIMMET P - *Does NIDDM exist? A new look at the classification of diabetes*. *International Diabetes Monitor.* 1992; 4:1-5
  52. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS - *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care.* Volume 23 Supplement 1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2000
  53. *Genome Database* - <http://www.gdb.org/gdb.bin/>
  54. *Gene Cards* - <http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards/bin/>

## Tratamentul nefarmacologic al fibrilației atriale

D. Dobreanu

Cu toate că principalul tratament al fibrilației atriale îl reprezintă drogurile antiaritmice, la anumiți pacienți acest tratament este inefficient sau netolerat. Variate terapii nefarmacologice sunt la ora actuală disponibile pentru pacienții refractari la tratamentul antiaritmice uzual. Cardioversia electrică rămâne încă cea mai folosită și eficientă modalitate de-a restabili ritmul sinusal. Procedura chirurgicală a labirintului, deși efectuată la un număr redus de pacienți, a demonstrat o remarcabilă eficacitate în restabilirea și menținerea ritmului sinusal. Cu certitudine cea mai promițătoare abordare în tratamentul fibrilației atriale o constituie procedurile de ablație transcatereter. Leziunile la nivelul venelor pulmonare realizate folosind curentul de radiofrecvență pot vindeca anumite cazuri de fibrilație atrială, iar raportul risc-beneficiu al ablațiilor liniare la nivelul atrului drept și/sau atrului stâng urmează a fi stabilit. Pe de altă parte, noile catetere și sisteme de ablație aflate în dezvoltare constituie o mare promisiune pentru tratamentul majorității pacienților cu fibrilație atrială în următorii ani. Rolul cardiostimulării permanente în tratamentul fibrilației atriale paroxistice este în faza de evaluare și stimularea atrială bi-site este în mod special promițătoare în reducerea numărului episoadelor aritmice. Dezvoltarea acestor tehnici nefarmacologice este capabilă să revoluționeze abordarea acestei probleme din ce în ce mai actuale.

**Cuvinte cheie:** fibrilație atrială, tratament nefarmacologic

*Although the mainstay of managing atrial fibrillation is drug therapy, in some patients this approach is ineffective or not tolerated. Various nonpharmacologic interventions are available for patients with atrial fibrillation who are refractory to standard drug therapy. Electrical cardioversion still remains the most used and effective means to restoring sinus rhythm, but also internal atrial cardioverter is demonstrated to be effective. The surgical MAZE procedure has been performed on small numbers of patients but is remarkably successful in restoring and maintaining sinus rhythm. Certainly the most exciting frontier in the treatment of atrial fibrillation is transcatheter ablation procedures. Radiofrequency lesions in pulmonary vein using standard technology will cure many cases of paroxysmal atrial fibrillation and the risk-benefit ratio of linear ablation in the right and/or left atrium remains to be defined. However, catheter systems under development offer a great promise of treating most patients with atrial fibrillation in the next few years. The role of permanent pacing as treatment for paroxysmal atrial fibrillation is undergoing evaluation and dual-site atrial pacing appears particularly promising in reducing the number of episodes of arrhythmic episodes. The developments of this nonpharmacologic approach will revolutionize the approach to this ever more prevalent clinical problem.*

**Key words:** atrial fibrillation, nonpharmacologic therapy

**F**ibrilația atrială (FA) reprezintă o importantă problemă medicală, fiind cu siguranță cea mai frecvent întâlnită tulburare susținută de ritm. Incidența ei într-o populație adultă neselectată este estimată la aproximativ 2% și crește progresiv cu înaintarea în vârstă, reflectând probabil și creșterea incidenței bolilor cardiovasculare. FA reduce în mod substanțial calitatea vieții bolnavului, nu numai prin percepția ritmului cardiac neregulat, dar și prin tulburările hemodinamice determinate de ritmul rapid și pierderea sistolei atriale. De asemenea, este departe de a fi o aritmie benignă, instalarea ei determinând o creștere de 2 ori a

mortalității de cauză cardiacă și în absența unui tratament anticoagulant adecvat, o creștere de 5 ori a riscului embolic.<sup>29,54</sup>

Eficacitatea relativ limitată a medicației antiaritmice ca și frecvențele efecte adverse cardiace și extracardiace ale acesteia au justificat cercetările pentru găsirea unor terapii nefarmacologice care să substituie sau să completeze tratamentul medicamentos al FA. Dacă o parte din aceste metode și-au probat de-a lungul timpului eficacitatea, altele dimpotrivă, se află doar în stadiul de evaluare, indicațiile și rezultatele lor urmând a fi demonstrate.

### CONVERSIA ELECTRICĂ A FIBRILAȚIEI ATRIALE Mecanisme electrofiziologice

Mecanismul electrofiziologic al conversiei prin șoc electric nu este încă complet explicat, existând mai multe ipoteze care nu se exclud reciproc:

-ipoteza masei miocardice critice susținută de *Witkowski și colab.* susține necesitatea defibrilării unei anumite mase critice de miocard, care nu este neapărat de 100%, miocardul restant nefiind capabil să susțină perpetuarea FA; în caz contrar aritmia este reinițiată de fronturile de undă pornind din regiunile miocardice care au continuat să fibrileze.<sup>55</sup>

-ipoteza prelungirii refractorității susținută independent de *Sweeney și Jones* consideră că mecanismul defibrilării electrice constă într-o prelungire omogenă a repolarizării și refractorității astfel încât se elimină gradientul de potențial electric dintre diferitele regiuni ale miocardului.<sup>48,51</sup>

-ipoteza depolarizării progresive propusă de *Dillon și colab.* respectiv *Chen și colab.* are meritul de a unifica mecanismele fibrilației și a defibrilării produse sub acțiunea unui stimul electric de o anumită intensitate. Ipoteza, susținută prin studii de mapping de mare rezoluție pe fragmente de miocard, se bazează pe capacitatea unui stimul de o anumită intensitate ca acționând precoce pe parcursul fazei de repolarizare, atunci când excitabilitatea celulară este practic absentă, să producă o depolarizare locală a cărei amplitudine depinde de intensitatea stimulului. Acest așa numit răspuns gradat se poate propaga pe o distanță de câțiva milimetri la celulele învecinate printr-o depolarizare de tip electrotonic (fenomenul de depolarizare progresivă), declanșând un potențial de acțiune dacă eventual întâlnește celule care și-au recuperat excitabilitatea. Răspunsul gradat nu determină însă numai apariția depolarizării progresive ci, prin prelungirea duratei repolarizării, prelungeste faza refractară efectivă a miocardului cu apariția de bloc unidirecțional care contribuie la inițierea reintrării (Figura 1B). Intensitatea minimă a stimulului capabilă să inducă fibrilația definește *limita inferioară a vulnerabilității*. Dacă intensitatea stimulului depășește însă un anumit prag, prin prelungirea excesivă a duratei fazei refractare el determină apariția unei zone de bloc bidirecțional care împiedică continuarea reintrării; această valoare reprezintă *limita superioară a vulnerabilității*, care este

practic echivalentă cu pragul de defibrilare (Figura 1C). Când fenomenul interesează un teritoriu suficient de miocard continuarea fibrilației nu mai este posibilă și, după un scurt interval izoelectric, centrul de comandă cel mai activ preia conducerea activității electrice a inimii. De remarcă că această ipoteză a depolarizării progresive înglobează atât elemente ale ipotezei masei critice cât și elemente ale ipotezei prelungirii refractorității.<sup>4,14,19</sup>

#### Șocul electric extern

Șocul electric extern reprezintă la ora actuală tehnica de elecție pentru conversia la ritm sinusal a FA persistente. Primele încercări privind conversia FA prin utilizarea șocului electric extern au fost făcute de *Zoll* în 1956, metoda fiind ulterior popularizată de *Lown*.<sup>32</sup> Eficacitatea șocului electric extern în conversia FA depinde de o serie de factori care țin atât de pacient cât și de tehnica utilizată, fiind estimată a fi cuprinsă între 65 și 90%; eșecul secundar (recidivă precoce a aritmiei) este în general mult mai frecvent decât eșecul primar. Dintre factorii care țin de pacient cei mai importanți sunt vechimea aritmiei, greutatea corporală și prezența patologiei pulmonare care condiționează impedanța toracică. Dimensiunea atriumului stâng pare să influențeze mai degrabă stabilitatea ritmului sinusal postconversie decât rata imediată de succes.<sup>34</sup> Dintre factorii tehnici, cei mai importanți sunt energia utilizată, forma unei de șoc, poziția și dimensiunea electrozilor de defibrilare. Majoritatea autorilor recomandă un șoc inițial de 200 J, cu creșterea progresivă a energiei până la 360-400 J în caz de insucces.<sup>31,34</sup> Există însă și ipoteza că un șoc inițial de 360 J poate realiza o rată de succes superioară, permițând per global reducerea energiei folosite pentru obținerea ritmului sinusal.<sup>41</sup> La energie echivalentă, șocurile bifazice sunt mai eficiente decât cele monofazice.<sup>31,35</sup> Poziția electrozilor de defibrilare condiționează fluxul de curent care va traversa atriile și implicit eficiența defibrilării. Au fost propuse variate poziții ale electrozilor de defibrilare cum ar fi apex-anterior (parasternal drept), apex-posterior (infrascapular drept) sau antero-posterior (parasternal-

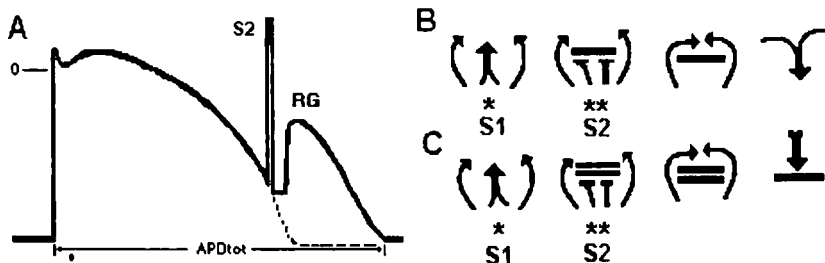


Figura 1. A. Mecanismul prin care răspunsul gradat determină prelungirea perioadei refractare este cel al prelungirii duratei repolarizării; cu cât intensitatea stimulului aplicat este mai mare, crește și amplitudinea răspunsului gradat și ca urmare crește durata fazei refractare. B. Un extrastimul de intensitate adecvată (S2) determină un răspuns gradat care se propagă prin depolarizare de tip electrotonic în jurul ariei de bloc induse de trenul de bază (S1), declanșând un răspuns regenerativ la distanță; propagarea acestui răspuns poate găsi zona inițială de bloc recuperată, declanșând reintrarea; fibrilația este astfel reinițiată. C. Dacă intensitatea extrastimulului este mare, răspunsul gradat amplu produce o prelungire excesivă a refractorității, astfel încât propagarea răspunsului regenerativ indus găsește teritoriul respectiv în perioadă refractară absolută, împiedicând perpetuarea reintrării; fibrilația este întreruptă (după Gotro<sup>39</sup>).



Figura 2. Poziționarea intracavitară a cateterelor pentru realizarea șocului electric intern, prezentată în incidența oblică anterioară stângă; un cateter multipolar este plasat la nivelul atriului drept superior (HRA), un altul în sinusul coronar (SC), iar un al treilea în apexul ventriculului drept (RVA). Șocul este aplicat între electrozii cateterului din sinusul coronar (catodul) și din atriul drept superior (anodul) Sincronizarea șocului față de unda R se face pe baza unei derivații electrocardiografice de suprafață (cazuiască personală)

infrascapular drept sau stâng)<sup>31</sup>; în general, utilizarea unui electrod posterior pare să determine o eficacitate superioară.<sup>4</sup>

#### Șocul electric intern

Șocul electric intern a fost inițial realizat folosind energii de 200-300 J aplicate între un electrod endocavitar și un electrod de suprafață, având o eficiență superioară șocului electric extern la pacienții cu impedanță toracică mare. Necesitatea anesteziei generale și posibilitatea producerii de leziuni miocardice prin barotrauma reprezintă dezavantajele acestei variante a șocului electric intern.<sup>32</sup> Actualmente este preferată o tehnică cu doi electrozi intracavitari, anodul fiind poziționat în atriul drept superior iar catodul în sinusul coronar distal sau în artera pulmonară stângă (Figura 2); în această variantă energiile necesare pentru conversie sunt în general sub 20 J, anestezia generală nefiind necesară. Eficiența metodei este bună, chiar la pacienții la care conversia electrică externă a eșuat, rata de menținere în timp a ritmului sinusal nefiind diferită față de pacienții convertiți prin șoc electric extern. În afara situației eșecului conversiei interne, șocul electric intern poate fi indicat chiar ca și procedură de primă intenție la pacienții cu impedanță toracică mare (obezitate, afecțiuni pulmonare cronice) sau pentru FA indusă în timpul studiilor electrofiziologice.<sup>44</sup>

#### Defibrilatorul atrial implantabil

Defibrilatorul atrial implantabil reprezintă progresul major al ultimilor ani în tratamentul nefarmacologic al FA, indicațiile și eficiența acestei metode fiind încă în curs de investigare. În principiu, beneficiază de indicație pentru defibrilatorul implantabil pacienții cu recurențe simptomatice de FA sub tratament medicamentos antiaritmice, îndeosebi dacă episoadele aritmice au tendința de a fi persistente, necesitând conversie electrică. Atât numărul cât și

durata episoadelor aritmice trebuie însă luate atent în considerare; pacienții cu episoade frecvente de FA nu sunt buni candidați pentru această procedură datorită epuizării rapide a bateriei și a disconfortului produs, în condițiile în care tulburările de ritm atriale nu determină în mod uzual pierderea conștienței. De asemenea, nu este recomandabilă implantarea defibrilatorului atrial la pacienții cu episoade aritmice de scurtă durată, cu terminare spontană. Nu este încă clar în ce măsură beneficiază de această indicație pacienții cu episoade de FA asimptomatică și cu antecedente de accidente embolice. Raportul cost-eficiență al procedurii trebuie de asemenea luat în considerare.<sup>27,33</sup>

Din punct de vedere tehnic sunt disponibile la ora actuală două sisteme: cel în care aparatul este dedicat exclusiv defibrilării atriale (*Metrix, InControl*) sau cel care înglobează atât un sistem de defibrilare atrială cât și ventriculară (*Jewel AF, Medtronic*), destinat pacienților cu aritmii ventriculare maligne care asociază episoade simptomatice de FA (Figura 3 și 4).

Primele rezultate privind eficiența acestei terapii sunt la ora actuală disponibile; se pare că defibrilatorul atrial implantabil nu numai că tratează eficient episoadele de FA, dar determină în timp și o reducere a frecvenței recidivelor aritmice susținute probabil prin prevenirea fenomenului de remodelare electrică a atriilor.<sup>49,50</sup>

#### CHIRURGIA ÎN TRATAMENTUL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Tratamentul chirurgical al FA este aplicabil la pacienții supuși chirurgiei cardiace pe cord deschis, situație în care procedura nu modifică semnificativ morbiditatea și mortalitatea actului chirurgical. Dimpotrivă, la pacienții care nu prezintă altă indicație

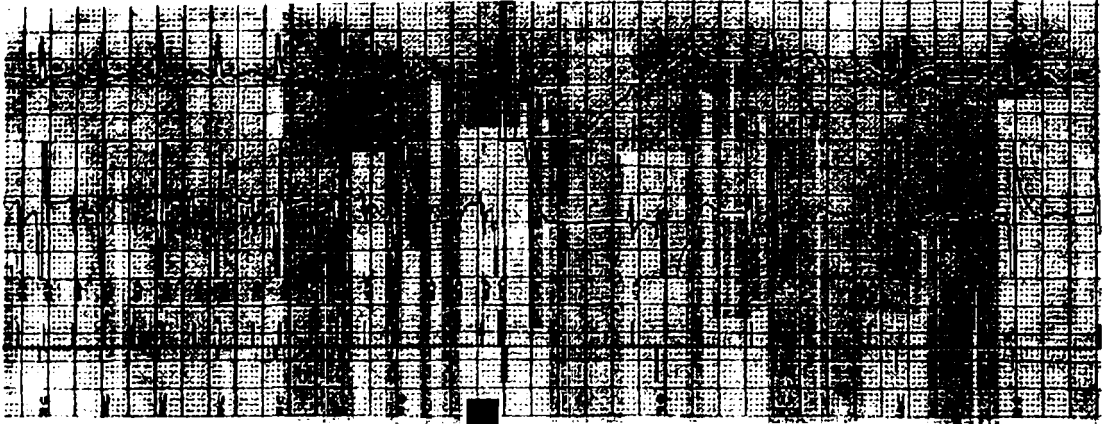


Figura 3. Șoc electric intern eficient aplicat de un defibrilator implantabil bicameral Medtronic Jewel AF (prin amabilitatea Prof. L.De Roy, UCL Mont-Godinne)

PARAMETER REPORT				Page 1 of 6				PARAMETER REPORT				Page 2 of 6			
<b>ENABLE</b>	<b>ZONE</b>	<b>RANGE</b>		<b>DURATION OF SUSTAINED AF/AT REQUIRED TO INITIATE THERAPY</b>				<b>A-DEFIB DAILY AVAILABILITY WINDOW</b>							
AF	ON	100 ms	270 ms	Pacing Therapies: 0 min				Maximum A-Defibs: 2							
AT	OFF	170 ms	300 ms	A-Defib Therapies: 0 min				A-Defib Window Start: 02:00							
A Sensitivity(mV): 0.3				Time To Stop Therapy: 48 hrs				A-Defib Window Length: 2 hrs							
		<b>MRD</b>	<b>NRD</b>	<b>AF THERAPIES</b>				<b>AT THERAPIES</b>							
		<b>ENABLE</b>	<b>INTERVAL</b>	1. Skip				2. Skip							
		<b>RESPECT</b>		Post Sequence VOO Pace:				#S1 Poles: A-S1(MAA)							
VF	ON	12/15	9/18	2. A-DEFIB 5.0 CAP/REV/S1				Post Sequence VOO Pace:							
VT	OFF	16	0	3. A-DEFIB 5.0 CAP/REV/S1				3. Skip							
				4. A-DEFIB 5.0 CAP/REV/S1				Post Sequence VOO Pace:							
				5. Skip				4. Skip							
				6. Skip				5. Skip							
V Sensitivity(mV): 0.3				<b>AT THERAPIES</b>				6. Skip							
Dual Chamber VF/VT Detect Criteria: ALL OFF				1. Skip											
SVT Minimum Interval: 350				#S1 Poles: A-S1(MAA)											
VT Stability(mV): OFF				Post Sequence VOO Pace:											
VT/VT Discr: OFF															
Medtronic 7368 SN P1D1004208 Rev 9306A428 Apr 17, 2000 12:54				Medtronic 7368 SN P1D1004208 Rev 9306A428 Apr 17, 2000 12:54											

Figura 4. Exemplu de programare a terapiei pentru un defibrilator implantabil Medtronic Jewel AF; sunt prezentate "ferestrele" de recunoaștere pentru aritmiile atriale și ventriculare și secvența de terapie programată pentru fibrilația atrială. Șocul electric este programat de preferință în perioada nopții (ora 2.00) pentru a reduce disconfortul pacientului. Există de asemenea și posibilitatea programării unui șoc electric declanșat voluntar de către pacient. În ambele cazuri, confirmarea aritmiei pe baza criteriilor de detecție ale aparatului este obligatorie pentru declanșarea terapiei. Sincronizarea șocului atrial față de activitatea ventriculară este de asemenea esențială pentru prevenirea inducției tulburărilor de ritm ventriculare (prin amabilitatea Prof. L.De Roy, UCL Mont-Godinne)

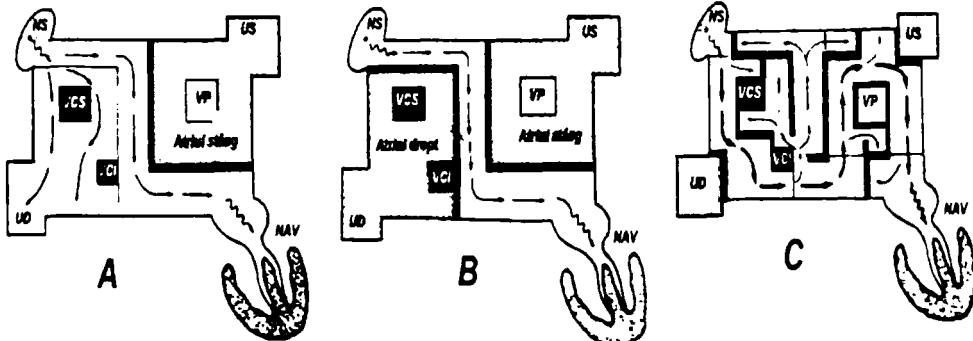


Figura 5. Reprezentare schematică a diverselor proceduri de tratament chirurgical a fibrilației atriale. (A) Procedura de izolare a atriului stâng (B): Tehnica coridorului. (C). Tehnica labirintului (după Cox<sup>12</sup>).

chirurgicală, abordarea de această manieră a FA nu este o opțiune atractivă datorită riscului operator și convalescenței prelungite după chirurgia cardiacă.<sup>45</sup>

Primele încercări de terapie chirurgicală a FA datează din 1980 și constau în procedura de izolare a atrului stâng. Această procedură elimină două din detrimentele FA: ritmul neregulat și hemodinamica compromisă. Izolarea chirurgicală a atrului stâng de atrul remanent permite nodului sinoatrial să își reia activitatea normală și să preia conducerea ventriculară prin nodul atrioventricular și fasciculul His. De asemenea, atrul drept și ventriculul drept funcționează sincron, ejecția ventriculului drept e normală iar sângele ajuns la ventriculul stâng prin vasele pulmonare determină adaptarea a acestuia prin intermediul volumului end-diastolic. Cu toate acestea, procedura de izolare a atrului stâng nu reduce semnificativ riscul trombotic, cavitatea izolată continuând să fibrileze.<sup>12,16</sup> A fost de asemenea propusă, cu rezultate încurajatoare, o variantă modificată a acestei tehnici, constând în izolarea chirurgicală a peretelui posterior al atrului stâng în regiunea venelor pulmonare, asociată intervenției de înlocuire a valvei mitrale.<sup>47</sup>

În 1985, *Guiraudon* introduce procedura coridorului care implică crearea unei porțiuni izolate de mușchi care conectează nodul sinusal cu cel atrioventricular. Teoretic, procedura coridorului asigură nodului sinusal posibilitatea de a conduce activitatea ventriculară prin intermediul nodului atrioventricular și a fascicului His asigurând un ritm ventricular normal. Această tehnică are însă ca rezultat izolarea respectivului coridor de ambele atri și a masei miocardice atriale de ventriculul respectiv. Astfel este imposibilă sincronizarea atrioventriculară atât dreaptă cât și stângă, este pierdută sistola atrială iar hemodinamica cardiacă nu e restabilită complet. Deoarece atrul continuă să fibrileze, pacientul rămâne vulnerabil la dezvoltarea de fenomene trombotice, putându-se spune că această procedură prezintă rezultate similare ablației electrice transcateret a fascicului His.<sup>12,21,53</sup>

La ora actuală, cel mai bun procedeu chirurgical aplicat în FA pare a fi metoda labirintului (MAZE). Tehnica chirurgicală urmărește ca, în conformitate cu

anatomia tridimensională a atrului, să se realizeze un «labirint electric» care prin distrugerea tuturor circuitelor potențiale de reintrare să permită impulsurilor generate de nodul sinusal să ajungă la ventricul prin intermediul ambelor atri, tot miocardul atrial fiind astfel activat. Metoda pare a da rezultate excelente, reluarea activității atriale normale survenind în 80-90% din cazuri, eliminarea fibrilației reducând considerabil riscul embolic; rezultatele pe termen lung sunt în curs de evaluare. Complicațiile procedurii sunt reprezentate de retenția masivă de fluide, posibil datorită pierderii capacității de secreție a hormonului natriuretic atrial și disfuncției de nod sinusal, care uneori impune cardiostimulare permanentă.<sup>12,16,34</sup> O variantă înodificată a procedurii labirintului omite atriotomia în vecinătatea arterei nodului sinusal pentru a reduce incidența acestei din urmă complicații.<sup>52</sup>

### ABLAȚIA TRANSCATERET ÎN TRATAMENTUL FIBRILAȚIEI ATRIALE

Ablația transcateret reprezintă o procedură terapeutică bazată pe aplicarea de energie cu efect lezional asupra unor zone de miocard prin intermediul unui cateter introdus percutan. Sursa de energie cea mai eficientă și sigură folosită la ora actuală o reprezintă *curentul de radiofrecvență (RF)*, leziunea pe care o produce acesta fiind de tip termic: căldura care ia naștere la interfața electrod-miocard determină deshidratare celulară, denaturarea proteinelor celulare și necroză de coagulare.<sup>22</sup>

Introdusă în anul 1982 de către *Schneimann*, ablația folosind cureni de RF s-a impus în terapia FA doar în controlul frecvenței ventriculare la cazurile dificile, atât prin ablația fascicului His urmată de cardiostimulare permanentă, cât și prin ablația selectivă a căii «lente» la nivelul nodului atrioventricular, cea care conduce răspunsul rapid în FA. Superioritatea acestor tehnici comparativ cu terapia medicamentoasă uzuală este la ora actuală în curs de evaluare.<sup>5,30,37</sup>

Rezolvarea FA prin metoda ablației transcateret rămâne deocamdată un deziderat de perspectivă, tehnicile folosite actualmente bazându-se pe înțelegerea spectrului mecanismelor electrofiziologice care stau la baza acestei aritmii (Figura 6).

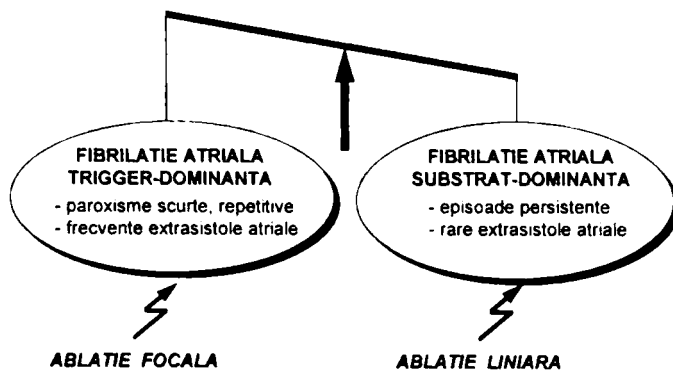


Figura 6. Reprezentare schematică a spectrului electrofiziologic al fibrilației atriale și a tipului de ablație indicat în funcție de dominanța mecanismului implicat în declanșare (după Haissaguerre<sup>23</sup>)

**Ablația liniară în fibrilația atrială**

Obiectivul ablației liniare transcateter în tratamentul FA este acela ca, după un principiu asemănător tehnicii chirurgicale a labirintului, leziunile produse să fragmenteze miocardul atrial în mai multe regiuni izolate, care nu mai sunt capabile să mențină stabilă aritmia.<sup>7,28</sup>

Din punct de vedere electrofiziologic, realizarea unor linii continue de bloc este o condiție obligatorie pentru succesul acestei proceduri, în plus acestea trebuind să fie conectate cu cel puțin o regiune de bloc anatomic, cum ar fi valve atrio-ventriculare sau vene mari. Liniile incomplete de bloc permit în schimb o conducere lentă a excitației, favorizând perpetuarea fibrilației sau chiar apariția de noi forme de aritmii reintrante. Din acest motiv, demonstrarea în timpul procedurii electrofiziologice a continuității leziunilor create reprezintă o problemă importantă, aceasta fiind un indicator al șansei de succes pe termen lung. Tehnicile uzuale de mapping endocardic permit evaluarea continuității leziunilor pe baza criteriilor clasice legate de analiza secvenței de activare de-a lungul unor zone critice, analiza electrogramelor locale atriale și a modificării electrocardiografei de suprafață.<sup>29</sup> Introducerea unor tehnici recente de mapping endocardic de mare densitate, cu reconstrucția tridimensională a secvenței de activare (CARTO, Cordis-Biosense), facilitează evaluarea electrofiziologică a rezultatelor ablației liniare.<sup>15,30</sup>

Din punct de vedere clinic, rezultatele pe termen lung ale procedurii sunt relativ puțin cunoscute, eficacitatea ei depinzând de extinderea liniilor de ablație în cele două atri. Ablațiile localizate numai la nivelul atriului drept determină o rată de succes cuprinsă după diverși autori între 15 și 67%, la care se adaugă a serie de pacienți cu ameliorare simptomatică, cu absența practic totală a complicațiilor semnificative (Tabelul I). Extinderea liniilor de ablație la nivelul

atriului stâng mărește substanțial eficiența procedurii, crescând însă într-o manieră semnificativă și ponderea complicațiilor (Tabelul II). Asocierea medicației antiaritmice poate ameliora suplimentar rezultatele terapeutice obținute în urma ablației liniare.<sup>6</sup>

Cu toate acestea, tehnica ablațiilor liniare în tratamentul FA este la ora actuală considerată încă experimentală, eficacitatea și siguranța procedurii necesitând încă evaluări suplimentare.<sup>34</sup>

**Ablația focală în tratamentul fibrilației atriale**

Deși este în general acceptat că mecanismul FA persistente este cel al reintrărilor atriale multiple, a fost demonstrat rolul activității unor focare atriale în inițierea acestei aritmii, atât sub forma activității unui focar rapid ale cărui descărcări nu pot fi urmate de întreg miocardul atrial în raport 1:1, rezultând o dezorganizare a activării atriale, cât și sub forma unor depolarizări premature care funcționează ca și trigger al aritmiei. Astfel de focare sunt localizate preferențial la nivelul venelor pulmonare (îndeosebi cele superioare) putând fi însă găsite și la nivelul sinusului coronar, jonțiunii dintre vena cavă superioară și atriul drept sau în alte regiuni ale atriilor. Mecanismul aritmogen responsabil de activitatea lor este foarte probabil cel de automatism anormal sau de trigger, o serie de aspecte ale activității acestora, cum ar fi de exemplu timpul lung de conducere a implusurilor la atri, fiind explicate pe baza proprietăților electrofiziologice particulare ale țesutului muscular din pereții venelor pulmonare.<sup>9</sup>

În 1994 *Haissaguerre* descrie pentru prima dată posibilitatea tratamentului unor forme paroxistice de FA prin ablația selectivă a unor focare aritmogene responsabile de declanșarea acestora.<sup>26</sup> Rezultatele obținute de diferite centre în acest sens par încurajatoare; astfel, *Haissaguerre și colab.* obțin la un număr de 45 de pacienți tratați prin ablația unuia sau mai multor focare localizate la nivelul venelor pulmonare o rată de succes de 62%<sup>25</sup>, în timp ce în

Tabelul I. Rezultatele ablației de radiofrecvență în tratamentul fibrilației atriale în condițiile realizării liniilor de ablație exclusiv în atriul drept (după Cannon<sup>9</sup>)

Autor	Nr. pacienți	Linii	Vindecare	Ameliorare	Complicații
Haissaguerre și colab.	45	3	15%	53%	-
Gaita și colab.	16	-	56%	-	0
Adam și colab.	24	2/3	33 / 67%	66 / 78 %	0
Olgin și colab.	20	5	50%	75%	0
Schwartzman și colab.	10	-	20%	60%	0

Tabelul II. Rezultatele ablației de radiofrecvență în tratamentul fibrilației atriale în condițiile realizării liniilor de ablație în ambele atri (după Cannon<sup>9</sup>).

Autor	Nr.pacienți	Linii (AD/AS)	Vindecare	Ameliorare	Complicații
Haissaguerre și colab.	44	3 / 4	57%	84%	2%
Schwartz și colab.	38	3 / 4	87%	-	11%
Nademanee și colab.	48	4 / 3	31%	73%	8%
Maloney și colab.	11	-	82%	-	18%
Alfieri și colab.	13	3 / 5	54%	85%	8%
Katritis și colab.	14	-	43%	-	-

cazistica publicată de *Chen și colab.* la 79 de pacienți, rata de succes este de 86.1%.<sup>9</sup>

În ciuda entuziasmului inițial, deși și-a demonstrat rolul curativ în cazuri selecționate (Figura 7), ablația focală are o rată de succes moderată în tratamentul FA, eficacitatea ei fiind limitată de existența în multe cazuri a mai multor focare aritmogene, mappingul dificil al acestora datorită inducției intraprocedurale de aritmii complexe și riscului de stenoză a venelor pulmonare care limitează cantitatea de energie care poate fi aplicată.<sup>45</sup>

Pentru ameliorarea rezultatelor ablației de RF în suprimarea unor focare aritmogene localizate la nivelul venelor pulmonare s-a propus o procedură de izolare a venelor pulmonare prin ablația circumferențială a ostiumului acestora.<sup>39</sup> Întrucât fibrele musculare care înconjură venele pulmonare nu sunt prezente pe întreaga lor circumferință, s-a considerat că este suficientă o izolare segmentală a venelor pulmonare, prin aplicarea energiei de radiofrecvență doar la nivelul acelor porțiuni ale ostiumului unde fibrele musculare sunt prezente, aceste regiuni care pot fi identificate prin prezența unor depolarizări de mare frecvență, reprezentând foarte probabil potențialele fibrelor musculare netede din venele pulmonare. Se elimină astfel necesitatea unui mapping detaliat al focarului

aritmogen, fiind suficientă doar precizarea venei pulmonare la nivelul căreia acesta are originea; dacă pe parcursul procedurii nu se pune în evidență nici o activitate ectopică se recurge la izolarea empirică a venelor pulmonare superioare, cea mai frecventă sursă a unei asemenea activități. Experiența inițială referitoare la izolarea segmentală a venelor pulmonare ghidată de potențialele venelor pulmonare este încurajatoare, cu o rată de succes la 8 luni de 90%, dar mai sunt încă necesare studii pentru a stabili eficacitatea și siguranța unei asemenea abordări.<sup>24</sup>

#### *Possibilități tehnice în ablația fibrilației atriale*

Diverse tehnici de realizarea a ablației în FA sunt la ora actuală în curs de investigare în diferite laboratoare. Din punctul de vedere al posibilității de reperare a siturilor de ablație, sunt disponibile două posibilități: abord radiologic și nonradiologic. Tehnicile radiologice sunt facile, poziționarea sondei fiind bazată pe reperele anatomice clasice, prezentând în schimb dezavantajul dozei mari de iradiere pentru pacient și echipă în condițiile unor proceduri laborioase. Tehnicile nonradiologice se bazează pe mappingul de mare rezoluție realizat cu electrozi multipli care permite o reconstrucție tridimensională a secvenței de activare (sistemul *CARTO Cordis-Biosense*). Timpul de iradiere este diminuat la durata poziționării cateterului de



Figura 7. Activitatea unui focar atrial rapid localizat la nivelul venei pulmonare superioare drepte, evidențiată la nivelul electrodului de ablație (ABL D) și care pe electrograma de suprafață realizează aspectul de fibrilație atrială. Inițierea aplicării energiei suprimă activitatea focarului determinând restabilirea ritmului sinusal (prin amabilitatea Prof. L.De Roy, UCL Mont-Godinne).

AMD Model 7253  
Serial Number UF200595S

Jun 09, 2000 15:27:48  
9968 Software Version 1.0  
Copyright Medtronic, Inc. 1998

Brady Pacing Report

Page 2

Prevention Algorithms		Refractory Features	
A. Rate Stabilization	On	PMT Intervention	On
Increment	25 %	V. Safety Pacing	On
PVARP (for ARS)	200 ms		
A. Pacing Preference	On		
Decrement	50 ms		
Search Beats	10 beats		
Minimum Pacing Interval	500 ms		

Figura 8. Algoritmii de prevenție a fibrilației atriale ai aparatului Medtronic AT500. Se remarcă atât activarea algoritmului de stabilizare a frecvenței atriale cât și a celui de stimulare atrială preferențială (prin amabilitatea Prof. L.De Roy, UCL Mont-Godinne).

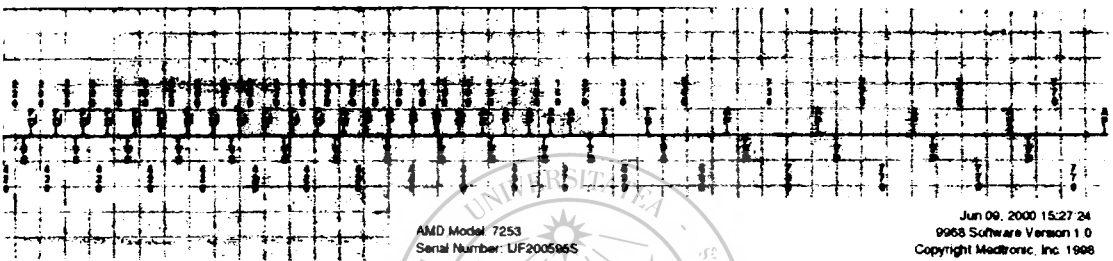


Figura 9. Tratamentul eficient al unei aritmii atriale rapide pe baza algoritmilor de stimulare ai aparatului Medtronic AT500; FD=fibrillation detect, AP=atrial pacing, (prin amabilitatea Prof. L.De Roy, UCL Mont-Godinne).

mapping, prelungindu-se în schimb timpul global al procedurii; prețul mare de cost al sistemului trebuie luat de asemenea în considerare.<sup>15,38,46</sup> Ecografia intracardiacă a fost de asemenea propusă ca și tehnică menită să faciliteze poziționarea cateterului de ablație.<sup>6</sup>

Din punctul de vedere al aplicării energiei este posibilă fie realizarea de leziuni punctiforme multiple, prin deplasarea progresivă a cateterului de ablație, fie crearea de leziuni confluențe printr-un singur pasaj, folosind electrozi lungi sau multipli. Deși această din urmă tehnică este disponibilă, din punct de vedere tehnic sunt dificil de conceput catetere multielectrod care să poată fi plasate în pozițiile dorite, permițând realizarea simultană a unor leziuni continue și suficient de profunde; diferite configurații de electrozi sunt la ora actuală în curs de investigare în acest sens. Una din aceste alternative, pentru care studiile inițiale par promițătoare, o constituie perfuzarea continuă a unei soluții saline la nivelul electrozilor distali ai cateterului (catetere «cool-tip»); ea permite aplicarea unei cantități mai mari de energie cu diminuarea riscului de formare de coaguli.<sup>6,23</sup> În ce privește sursele de energie, alături de varianta clasică a curentului de radiofrecvență, folosirea ultrasunetelor pentru procedura de izolare a venelor pulmonare utilizând un cateter de construcție specială (*Atrionix, Palo Alto, California*) pare să dea rezultate promițătoare.<sup>36</sup>

**CARDIOSTIMULAREA ÎN TRATAMENTUL FIBRILAȚIEI ATRIALE**

Cardiostimularea poate preveni FA modificând atât substratul electrofiziologic cât și factorii declanșatori ai aritmiei. Mecanismele electrofiziologice prin care se realizează acest lucru sunt reprezentate de (1) reducerea dispersiei refractorității atriale asociată ritmurilor bradicardice sau tulburărilor de conducere intraatriale; (2) suprimarea prin overdrive a extrasistolilor atriale care sunt adesea implicate în declanșarea FA; (3) prevenirea pauzelor postextrasistolice, care prin alternația ciclului scurt-lung-scurt produc modificări ale perioadelor refractare și precipită instalarea aritmiei; (4) tratamentul precoce a unor ritmuri atriale rapide care uneori pot precipita instalarea FA.<sup>13</sup>

*Stimularea atrială cu frecvențe constante*

Stimularea atrială cu frecvență fixă sau modulată de efort este acceptată la ora actuală ca o alternativă terapeutică la pacienții cu boală de nod sinusal și sindrom bradi-tahiaritmie, abordare care permite de asemenea și asocierea unei medicații antiaritmice.<sup>20</sup> Există studii randomizate prospective care demonstrează superioritatea stimulării atriale față de cea ventriculară în prevenția FA, nefiind însă clar dacă aceasta modifică semnificativ riscul embolic și mortalitatea de cauză cardiacă.<sup>2,10</sup> Pe de altă parte însă,

un studiu prospectiv randomizat demonstrează că la pacienți cu boală de nod sinusal, neselectați din punctul de vedere al antecedentelor aritmice, stimularea atrială nu oferă beneficii semnificative în prevenția FA față de tratamentul cu *Teofilină* sau lotul de control.<sup>1</sup> Observații clinice susțin că stimularea atrială poate fi de asemenea eficientă la pacienții cu FA mediată vagal la care tratamentul antiaritmie cu droguri cu efect vagolitic (*Chinidină*, *Disopyramidă*) s-a dovedit ineficient.<sup>11</sup> Nu a fost demonstrată eficacitatea cardiostimulării în prevenția FA la pacienții la care prezența bradicardiei nu este o indicație pentru aceasta.<sup>18</sup>

#### *Stimularea atrială folosind algoritmi speciali*

Obiectivul folosirii unor algoritmi speciali de stimulare este acela de a menține electrostimulat atriul un timp cât mai îndelungat, prevenindu-se în acest mod efectul aritmogen al extrasistolilor atriale ca și a alteranței ciclului lung-ciclu scurt care urmează acestora. Algoritmii de tip "stimulare atrială preferențială" realizează o creștere dinamică a frecvenței de stimulare, astfel încât ea să fie tot timpul mai mare decât frecvența intrinsecă a pacientului, în timp ce algoritmi de tip "stabilizarea frecvenței atriale" produc o creștere bruscă a frecvenței de stimulare la detecția unei depolarizări premature atriale, care este urmată apoi de o reducere progresivă a frecvenței de stimulare până la atingerea frecvenței programate. Mai multe aparate disponibile la ora actuală (*Medtronic AT500*, *ElaMedical Chorum 7334*, *Guidant PulsarMax II*) au incluse în softul lor astfel de algoritmi (Figura 8) și o serie de studii prospective inițiate recent își propun să studieze eficacitatea acestora în prevenția FA. Se susține de asemenea eficacitatea unor algoritmi de stimulare atrială în prevenirea FA postchirurgie cardiacă.<sup>3,13</sup>

Folosirea unor protocoale de stimulare rapidă care să trateze prompt episoadele de tahiaritmie atrială într-o manieră similară celei folosite în cazul aritmiilor ventriculare se bazează pe ideea că adesea, astfel de ritmuri organizate pot precedea inițierea FA propriuzise (Figura 9). Deși există disponibile la ora actuală aparate care posedă și astfel de algoritmi (*Medtronic AT500*) nu există încă studii care să demonstreze valabilitatea unui asemenea concept.

#### *Stimularea atrială multi-site*

Stimularea atrială multi-site, simultan atât la nivelul atriului drept superior cât și la nivelul ostiumului sinusului coronarian, prezintă din punctul de vedere al prevenției antiaritmice avantajul modificării patternului de activare atrială prin excitarea precoce a regiunii ostiumului sinusului coronar; se reduce în acest mod dispersia refractorității atriale, mecanism major implicat în geneza FA, prin recuperarea mai precoce a zonelor care prezentau o activare tardivă, în timp ce durata unde P se scurtează semnificativ, cu modificarea caracteristică a morfologiei. Tehnica a fost introdusă de *Saksena și colab.* iar rezultatele par promițătoare, deși a fost evaluat doar un număr limitat de subiecți.<sup>40,42,43</sup> La ora actuală două trialuri multicentrice (DAPPAF și

SYNBIAPACE) își propun studierea eficienței stimulării atriale bi-site în prevenirea recidivelor FA.<sup>17,42</sup>

## CONCLUZII

Rata crescută a recidivelor sub tratament medicamentos precum și existența cazurilor rezistente la terapia farmacologică uzuală au justificat cercetările pentru găsirea unor noi modalități nefarmacologice de terapie în FA. Principalele tehnici de acest tip care și-au găsit până la ora actuală aplicabilitate clinică sunt cardioversia electrică, chirurgia antiaritmie, ablația transcatereter și stimularea atrială. Selecția unor asemenea modalități terapeutice trebuie strict individualizată ținându-se cont de caracteristicile clinice și electrofiziologice ale aritmiei, adesea fiind necesară asocierea tratamentului medicamentos.

Cardioversia prin șoc electric extern rămâne și astăzi cea mai folosită și eficientă metodă de obținere a ritmului sinusal, o alternativă a acesteia la cazurile rezistente fiind șocul electric intern. La pacienții având indicația unui defibrilator implantabil pentru aritmii ventriculare și care prezintă ocazional și episoade de FA, folosirea unui dispozitiv având și capacitatea de cardioversie atrială este o alternativă care poate fi luată în considerare. Chirurgia FA îndeosebi prin tehnica labirintului a demonstrat a avea bune rezultate; amplexarea marea a intervenției și riscul operator restrâng însă astfel de proceduri doar la pacienții operați pentru alte indicații. O variantă atractivă la ora actuală o constituie terapia FA prin ablație transcatereter. Realizarea de ablații liniare la nivelul atriului drept și/sau atriului stâng cu intenția de-a reproduce leziunile din procedura labirintului nu a dat însă rezultatele așteptate, iar suprimarea unor focare atriale responsabile de declanșarea aritmiei prin ablația selectivă a acestora sau prin tehnica de izolare a venelor pulmonare este aplicabilă doar unor pacienți selecționați. În situațiile în care episoadele de FA sunt precipitate de bradicardie, stimularea atrială asociată sau nu medicației antiaritmice poate fi o soluție terapeutică eficientă, în timp ce la cazurile cu tulburări marcate de conducere intraatrială stimularea bi-site de resincronizare atrială poate fi luată în considerare. Rolul unor algoritmi speciali de stimulare atrială antiaritmie urmează a fi demonstrat.

## BIBLIOGRAFIE

1. ALBONI P, MENOZZI C, BRIGNOLE M, ET AL: *Effects of permanent pacemaker and oral theophylline in sick sinus syndrome the THEOPACE study: a randomized controlled trial.* Circulation 1997;96:260-266.
2. ANDERSEN HR, NIELSEN JC, THOMSEN PE, ET AL: *Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome.* Lancet 1997;350:1210-1216.
3. BLOMMAERT D, GONZALEZ M, MUCUMBITSI J, ET AL: *Effective prevention of atrial fibrillation by continuous atrial overdrive pacing after coronary artery bypass surgery.* J Am Coll Cardiol 2000;36:1411-1415.
4. BOTTO GL, POLITI A, BONINI W, ET AL: *External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements.* Heart 1999;82:726-730.

5. BRIGNOLE M, MENOZZI C, GIANFRANCHI L, ET AL: *Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study.* *Circulation* 1998;98:953-960.
6. CANNON DS: *Atrial fibrillation: nonpharmacologic approaches.* *Am J Cardiol* 2000;85:25D-35D.
7. CAPPATO R, KUCK KH: *Catheter ablation in the year 2000.* *Curr Opin Cardiol* 2000;15:29-40.
8. CHEN PS, SWERDLOW CD, HWANG C, ET AL: *Current concepts of ventricular radiofrequency ablation.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:553-562.
9. CHEN SA, HSIEH MH, TAI CT, ET AL: *Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses and effects of radiofrequency ablation.* *Circulation* 1999;100:1879-1886.
10. CONNOLLY SJ, KERR CR, GENT M, ET AL: *Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes.* *N Engl J Med* 2003;342:1385-1391.
11. COUMEL P, FRIOCOURT P, MUGICA J, ET AL: *Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute; experience with 6 cases.* *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:552-560.
12. COX JL, BOINEAU JP, SCHUESSLER RB, ET AL: *Operations for atrial fibrillation.* *Clin Cardiol* 1991;14:827-834.
13. DAUBERT JC, MABO P: *Atrial pacing for the prevention of postoperative atrial fibrillation: how and where to pace ?* *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1423-1427.
14. DILLON SM, KWAKU KF: *Progressive depolarization: a unified hypothesis for defibrillation and fibrillation induction by shocks.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:529-552.
15. ERNST S, SCHLOTER M, OUYANG F, ET AL: *Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance.* *Circulation* 1999;100:2085-2092.
16. FERGUSON TB, JR., COX JL: *Surgery for atrial fibrillation*, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B.Saunders Company, 1995, 1563-1576.
17. FITTS SM, HILL MR, MEHRA R, ET AL: *Design and implementation of the Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (DAPPAF) clinical trial.* DAPPAF Phase I Investigators. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:139-144.
18. GILLIS AM, WYSE DG, CONNOLLY SJ, ET AL: *Atrial pacing perablation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation.* *Circulation* 1999;99:2553-2558.
19. GOTOH M, UCHIDA T, MANDEL WJ, ET AL: *Cellular graded responses and ventricular vulnerability to reentry by a premature stimulus in isolated canine ventricle.* *Circulation* 1997;95:2141-2154.
20. GREGORATOS G, CHEITLIN MD, CONILL A, ET AL: *ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation).* *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1175-1209.
21. GUIRAUDON GM, KLEIN GJ, YEE R: *Supraventricular tachycardias: the role of surgery.* *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:658-670.
22. HAINES DE: *The biophysics and pathophysiology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation*, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, London Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B.Saunders Company, 1995, 1442-1452.
23. HAISSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, ET AL: *Catheter ablation for atrial fibrillation: clinical electrophysiology of linear lesions*, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2000, 994-1008.
24. HAISSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, ET AL: *Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci.* *Circulation* 2000;101:1409-1417.
25. HAISSAGUERRE M, JAIS P, SHAH DC, ET AL: *Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.* *N Engl J Med* 1998;339:659-666.
26. HAISSAGUERRE M, MARCUS F, FISCHER B, ET AL: *Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:743-751.
27. JUNG W, LUDERITZ B: *Implantable atrial defibrillator: which results and indications ?* in Raviele A (ed): *Cardiac Arrhythmias.* Milano, Springer Verlag, 1998, 100-109.
28. KALMAN JM, SCHEINMAN MM: *Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation.* *Cardiology Clinics* 1997;15:721-738.
29. KALMAN JM, TONKIN AM: *Atrial fibrillation: epidemiology and the risk and prevention of stroke.* *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1332-1346.
30. KAY GN, ELLENBOGEN KA, GIUDICI M, ET AL: *The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation.* *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:121-135.
31. KERBER RE: *Transthoracic cardioversion and defibrillation*, in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.* Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2000, 944-948.
32. LEVY S: *Direct current cardioversion of established atrial fibrillation.* *Clin Cardiol* 1992;15:445-449.
33. LEVY S: *The implantable atrial defibrillator: are all the problems solved ?* in Raviele A (ed): *Cardiac Arrhythmias.* Milano, Springer Verlag, 1998, 110-112.
34. LEVY S, BREITHARDT G, CAMPBELL RW, ET AL: *Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management.* *Eur Heart J* 1998;19:1294-1320.
35. MITTAL S, AYATI S, STEIN KM, ET AL: *Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks.* *Circulation* 2000;101:1282-1287.
36. NATALE A, PISANO E, SHEWCHIK J, ET AL: *First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation.* *Circulation* 2000;102:1879-1882.
37. OZCAN C, JAHANGIR A, FRIEDMAN PL, ET AL: *Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a pacemaker in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med* 2001;344:1043-1051.
38. PAPPONE C, ORETO G, LAMBERTI F, ET AL: *Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system.* *Circulation* 1999;100:1203-1208.
39. PAPPONE C, ROSANIO S, ORETO G, ET AL: *Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia.* *Circulation* 2000;102:2619-2628.
40. PRAKASH A, SAKSANA S, HILL M, ET AL: *Acute effects of dual-site right atrial pacing in patients with spontaneous and inducible atrial flutter and fibrillation.* *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1007-1014.
41. PRYSTOWSKY EN: *Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions.* *Am J Cardiol* 2000;85:3D-11D.
42. SAKSANA S, DELFAUT P, PRAKASH A, ET AL: *Multisite electrode pacing for prevention of atrial fibrillation.* *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:S155-62.
43. SAKSANA S, PRAKASH A, HILL M: *Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing.* *J Am Coll Cardiol* 1996;28:687-694.
44. SANTINI M, PANDOZI C, GENTILUCCI G, ET AL: *Restricted or expanded indications for low-energy internal cardioversion ?*, in Raviele A (ed): *Cardiac Arrhythmias.* Milano, Springer Verlag, 1998, 83-88.

45. SCHEINMAN MM, MORADY F: *Nonpharmacological approaches to atrial fibrillation*. Circulation 2001;103:2120-2125.
46. SCHNEIDER MA, NDREPEPA G, ZRENNER B, ET AL: *Noncontact mapping-guided catheter ablation of atrial fibrillation associated with left atrial ectopy*. J Cardiovasc Electrophysiol 2000;11:475-479.
47. SUEDA T, NAGATA H, ORIHASHI K, ET AL: *Efficacy of a simple left atrial procedure for chronic atrial fibrillation in mitral valve operations*. Ann Thorac Surg 1997;63:1070-1075.
48. SWEENEY RJ, GILL RM, STEINBERG MI: *Ventricular refractory period extension caused by defibrillation shocks*. Circulation 1990;82:965-972.
49. TIMMERMANS C, LEVY S, AYERS GM, ET AL: *Spontaneous episodes of atrial fibrillation after implantation of the Metrix atrioverter: observations on treated and nontreated episodes*. J Am Coll Cardiol 2000;35:1428-1433.
50. TIMMERMANS C, RODRIGUEZ LM, WELLENS HJ: *The atrial defibrillator*; in Zipes DP, Jalife J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 2000, 971-974.
51. TOVAR OH, JONES JL: *Relationship between "extension of refractoriness" and probability of successful defibrillation*. Am J Physiol 1997;272:H1011-H1019.
52. TSUI SS, GRACE AA, LUDMAN PF, ET AL: *Maze 3 for atrial fibrillation: two cuts too few?* Pacing Clin Electrophysiol 1994;17:2163-2166.
53. VAN HEMEL NM, DEFAUW JJ, GUIRAUDON GM, ET AL: *Long-term follow-up of corridor operation for lone atrial fibrillation: evidence for progression of disease?* J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:967-973.
54. WIPF JE, LIPSKY BA: *Atrial fibrillation: thromboembolic risk and indications for anticoagulation*. Arch Int Med 1990;150:1598-1603.
55. WITKOWSKI FX, PENKOSKE PA, PLONSEY R: *Mechanism of cardiac defibrillation in open-chest dogs with unipolar DC-coupled simultaneous activation and shock potential recording*. Circulation 1990;82:244-260.



## Oxidarea biomoleculilor, radicali liberi și antioxidanți

Veronica Avrigeanu

Acumularea unui număr prea mare de radicali liberi în celulele organismului, afectează sistemul de apărare și acest lucru poate conduce la boli degenerative, boli cardiovasculare și chiar anumite tipuri de cancer. Un loc de frunte între multitudinea de suplimente nutritive îl ocupă grupa antioxidanților, al căror principal rol este acela de a neutraliza radicalii liberi din organism. Urgența provine din faptul că fiind foarte instabili din punct de vedere chimic, radicalii liberi reacționează rapid, provocând distrugerii ale structurilor celulare (inclusiv ADN - purtătorul codului genetic) și alterări enzimatice, prin mecanism oxidativ. Din momentul producerii lor, radicalii liberi se multiplică în progresie geometrică și nu pot fi neutralizați decât cu ajutorul unui antioxidant. Antioxidanții uzuali sunt vitamina C și E, provitamina beta-caroten, la care se adaugă bioflavonoizii conținuți în fructe și legume (mai ales în coaja lor). Utilizarea antioxidanților contra îmbătrânirii și diverselor boli este dificilă deoarece macromoleculile implicate în diferite boli nu au fost identificate, iar mecanismul prin care acestea sunt oxidate in vivo nu este cunoscut.

Cuvinte cheie: stres oxidativ, radicali liberi, antioxidanți.

*The accumulation of too many free radicals among the body cells affects the immunity system; such fact leads to degenerative disease, heart blood illness and even cancer types. The antioxidants group is at top of the list of nutritional ads. Its main role is to neutralize the free radicals in the body. The free radicals have a rapid reaction being very instable molecules, chemically speaking. They provoke destruction of cell structures (including DNA - our genetical code's vehicle). They also cause destruction of enzymes, through oxidative process. As soon as they have been produced, the free radicals are multiplied in geometrical progression, and so they cannot be neutralised, except for the introduction of an antioxidant. The usual antioxidants are C and E vitamins, beta-carotene provitamine, besides the bioflavonoids contained in fruits and vegetable (especially the crust). It will be far more difficult to identify antioxidants which will be effective against aging and diseases as the macromolecules critically involved in many diseases have not been identified. In addition, the mechanism by which these macromolecules are oxidized in vivo is not known nor do we know in vitro assays reflect the in vivo situation.*

*Key words: oxidative stress, free radicals, antioxidants.*

**Î**n prezent cercetătorii pledează pentru ipoteza că lezarea oxidativă a moleculelor biologice este implicată în etiologia multor boli, ca de exemplu cancerul, boala Parkinson, ateroscleroza, unele boli inflamatorii, îmbătrânirea, etc.<sup>1,4</sup>

Se crede că aceste oxidări implică radicali liberi, în special radicali ce conțin atomi de oxigen.

Termenul de stres oxidativ se folosește pentru a descrie condițiile în care radicalii liberi se produc în exces în urma oxidărilor sau în care sistemele naturale de protecție au fost compromise.

Antioxidanții biologici, precum vitaminele C, E și provitamina beta-caroten dar și seleniul, reprezintă

sisteme de apărare importante ce previn formarea unor cantități excesive de radicali liberi în organism.

Identificarea antioxidanților naturali efectivi în prevenirea îmbătrânirii și diverselor boli este complicată deoarece nu se știe cu exactitate care molecule biologice (ADN, proteine sau lipide) sunt implicate în oxidarea generatoare de diferite boli, iar mecanismul prin care acestea sunt oxidate in vivo nu este pe deplin elucidat.

De exemplu, nu există suficiente dovezi pentru mecanismele propagării în lanț în oxidarea ADN-ului sau a proteinelor, spre deosebire de oxidarea lipidelor.

Înainte ca o substanță chimică să fie desemnată ca antioxidant, trebuie făcută o investigație amplă asupra câtorva sisteme "model" pentru oxidarea diferitelor biomolecule, iar în final să se determine dacă antioxidantul este eficient in vivo, problemă în care industria farmaceutică a investit foarte mult.

Destul de multe cercetări au fost îndreptate spre flavonozii polifenolici, larg răspândiți în plante.<sup>6</sup> Diferite hidroxilări, metoxilări, glicozilări ale flavonelor, flavonolilor, izoflavonoidelor, neo- și bi-flavonoidelor, pot genera peste 4000 de structuri, care datorită naturii lor fenolice pot fi antioxidanți eficace,

### MOLECULA DIATOMICĂ DE OXIGEN

Oxigenul obișnuit constă din molecule diatomice paramagnetice. Teoria legăturii de valență prezintă oxigenul diatomic ca o specie cu legături duble ( $\sigma = \sigma$ ) iar cea a orbitalilor moleculari ca pe un diradical ( $\uparrow \downarrow \cdot \cdot$ ), reprezentativ pentru multe din reacțiile radicalice ale oxigenului diatomic.<sup>7</sup>

Se cunoaște că molecula de  $O_2$  conține doi electroni cu spin paralel, în doi orbitali moleculari de antilegătură  $\pi^*$ . În afară de această stare a moleculei de  $O_2$  (numită stare de triplet) există și două stări mai bogate în energie, în care cei doi electroni din orbitalii  $\pi^*$  au spin opus.

Oxigenul molecular,  $O_2$ , în stare de singlet se formează din oxigen obișnuit, triplet, prin absorbție de energie radiantă. Fiind nestabilă, starea de singlet are o viață scurtă, trecând în stare de triplet cu degajare de energie.

Alt mod de a obține oxigen singlet constă în transfer de energie de la molecule organice (sensibilizatori fotochimici) excitate electronic până la atingerea unei stări de triplet. Se folosesc ca sensibilizatori fotochimici cetone (benzofenonă, acetofenonă) sau coloranți organici.

În starea de singlet oxigenul este mai reactiv, el reacționează cu diferite substanțe organice dând peroxizi.

Majoritatea biomoleculelor organice există în stare de bază singlet. Reacția oxigenului triplet cu aceste molecule singlet este interzisă de spin. În plus, există și alte bariere, cum ar fi împiedicarea reacției moleculei de  $O_2$  cu biomolecule. Aceasta se poate exemplifica prin reacția moleculei de  $O_2$  cu biomoleculele excitate până la starea de triplet;  $O_2$  nu oxidează întotdeauna moleculele triplet, dar adesea temporizează starea excitată, producând biomolecule în stare singlet și oxigen singlet. Aceasta este cunoscută ca reacția tip II a fotochimiei care, prin utilizarea fotosensibilizatorilor, generează oxigen singlet in vitro și in vivo.<sup>5</sup>

### PEROXIDAREA LIPIDELOR

Peroxidarea lipidică este un proces mediat de un radical liber prin care acizii grași polinesaturați sunt oxidați. Acest proces a fost mult studiat deoarece acizii grași polinesaturați există în toate membranele celulare și distrugerea lor poate compromite multe funcții celulare.<sup>4</sup>

Peroxidarea lipidică, considerată responsabilă pentru multe patologii și diferite stări de boală, implicată în boli de inimă, poate fi încetinită de către antioxidanți.

Ciclo-oxigenazele și lipoxigenazele sunt două clase de enzime capabile să catalizeze inserția specifică

a  $O_2$  în acizii grași polinesaturați formând lipide hidroperoxidice (LOOH) benefice.

Lipoxidaza, enzimă tipic vegetală, oxidează numai acizii grași care conțin mai multe legături duble despărțite prin punți metilenice și cu configurația geometrică cis (acizii linoleic și linolenic). Sub acțiunea enzimei are loc adăuga directă de oxigen la o dublă legătură, urmată de eliminarea metilenului și migrarea uneia din legături în vecinătatea celeilalte. Concomitent, se schimbă configurația cis în trans și ia naștere un hidroperoxid nesaturat cu două duble legături conjugate cis-trans în moleculă. Nu se cunoaște însemnătatea acestui proces în fiziologia plantei.<sup>1</sup>

Peroxidarea necontrolată a acizilor grași produce LOOH, aldehide reactive și alți produși nocivi pentru celulă.

Necontrolate, reacțiile de propagare pot cauza peroxidarea tuturor acizilor grași nesaturați dintr-o membrană celulară.

Plecând de la dubla legătură, în prezența unui prooxidant (de exemplu urme de metal) se produce o reacție în lanț, prin radicali liberi, către unul din carbonii adiacenți dublei legături. Prin propagarea reacției, într-o parte sau alta a dublei legături, vor rezulta peroxiradicali și hidroperoxizi, ei înșiși oxidanți. Hidroperoxizii sunt instabili și se descompun ușor dând un amestec de acizi, aldehide, cetone, alcooli.<sup>2</sup>

Urmărind cinetica autooxidării unui ulei vegetal natural se constată că produsul natural nu fixează practic oxigenul în primele ore (sau chiar zile) ci ajunge la un moment în care fixarea se face foarte rapid. Întârzierea atingerii momentului de oxidare puternică se datorește prezenței în grăsimile naturale a unor produși "antioxigen", care formează compuși stabili cu radicalii liberi  $LOO\cdot$  sau  $LO\cdot$ , împiedicând astfel autooxidarea.

Asemenea antioxidanți sunt polifenolii și, în special tocoferolii (vitamina E), care se găsesc destul de răspândiți în uleiurile vegetale, apoi hidrochinona, esterii acizilor galici, etc.

### OXIDAREA PROTEINELOR ȘI ADN-ULUI

Conservarea informației genetice și transmiterea ei fidelă la urmași, ce stau la baza eredității, presupun o replicare precisă a ADN-ului, orice greșeală de replicare ducând la apariția unor mutații. Peste o anumită limită, mutațiile fac imposibilă viața celulei sau duc la o proliferare necontrolată a celulelor (cancer).

Tocmai de aceea celulele au numeroase sisteme de enzime de reparare a erorilor ce pot apare în ADN spontan sau induse de agenți chimici și fizici. Acești agenți mutageni sunt în majoritatea cazurilor și cancerigeni.

Lista substanțelor mutagene este în continuă creștere (chiar și vitamina C și oxigenul, în concentrații mari, au efecte mutagene observate în culturi de celule).<sup>3</sup> Unele substanțe chimice modifică direct bazele din ADN, agenții alchilanți fixând radicalii alchil (metil, etil, etc.) în molecula ADN-ului. Pe de o

parte agenții alchilanți sunt cancerigeni, dar pe de altă parte celulele maligne sunt mult mai sensibile la acțiunea acestor agenți. Dacă celulele normale pot repara leziunile produse de agenții alchilanți, cele maligne au mecanismele de reparare deficitare. De aceea, unii agenți alchilanți (derivați nitrozoureei) sunt folosiți în chimioterapia cancerului.

Dintre agenții fizici radiațiile UV produc leziuni importante în ADN dar celulele au sisteme de reparare ale acestora fiindcă ele se produc în mod continuu.

Radiațiile ionizante au proprietatea de a smulge electroni din atomi și astfel se produc ioni și radicali liberi. Leziunile produse de aceste radiații sunt complexe: ruperea unui sau a ambelor lanțuri de ADN, pierderi de baze, modificări ale bazelor sau ale dezoxiribozei. Celulele normale au însă sisteme reparatorii și față de asemenea leziuni.

Radiațiile ionizante sunt folosite în radioterapia cancerului deoarece celulele care proliferază rapid, ca cele maligne, sunt foarte sensibile la acest tip de radiații. Procesele reparatorii ale ADN-ului necesită un anumit interval de timp spre a se produce. Dacă celula proliferază foarte rapid, există posibilitatea să înceapă un ciclu nou de replicare înainte ca repararea să fie completă.<sup>10</sup>

Decisivă pentru proprietățile fizico-chimice și biochimice ale proteinelor este structura lor primară, secvența aminoacidă. Posibilitatea biosintezei unor proteine specifice, care prezintă o anumită succesiune a aminoacizilor în moleculă, ceea ce face ca lanțurile polipeptidice să capete o configurație spațială caracteristică, determinând astfel specificitatea lor biologică, precum și transmiterea acestui caracter la urmași, este legată de ADN.

Există mai multe ipoteze și teorii privind îmbătrânirea celulară. Unele din acestea consideră senescența celulară ca o consecință a acumulării defectelor genetice, datorată radiațiilor, agenților mutageni sau radicalilor liberi din mediu. Acești factori pot acționa fie asupra ADN-ului însuși, fie asupra diferitelor etape din transcrierea și traducerea informației genetice. Consecința este pierderea treptată a capacității de sinteză a proteinelor și producerea unor "erori" adică sinteza unor proteine deficitare în funcționalitatea lor.<sup>1</sup>

Prin intermediul proteinelor structurale și al proteinelor enzimatiche, care catalizează cele mai variate procese metabolice, genele (segmente diferite din molecula de ADN cromosomal) dirijează exprimarea caracterelor morfologice ereditare și funcțiile metabolice ale celulei, în tot cursul existenței sale.

O serie de cercetări au arătat că unele combinații de Fe(III) sau Cu(II) pot inactiva enzimele prin oxidare.<sup>9</sup> Inactivarea glutaminsintetazei se datorește oxidării resturilor de aminoacizi cheie ai proteinei. Unii aminoacizi, cum ar fi histidina, lisina, acidul glutamic și cisteina, sunt vulnerabili la oxidare.

Prejudicierea aminoacizilor este corelată cu o creștere în grupe carbonil reactive ale proteinei, grupe

ce pot fi determinate și folosite ca un indicator al oxidării proteice.

## SISTEME MODEL DE OXIDARE

Un număr mare de sisteme model de oxidare au fost cercetate, descrise în detaliu și utilizate pentru cunoașterea activității antioxidanților.<sup>1</sup>

Sistemele model pot avea puține legături cu oxidarea in vivo a lipidelor, proteinelor sau a ADN-ului. Câteva sisteme "tip" studiază stresul oxidativ unde biomolecula este înlocuită cu un detector chimic model, care dă un produs sau un răspuns ce poate fi recunoscut și analizat. Există însă prea multe necunoscute pentru a ști pe deplin modul în care antioxidanții potențiali pot afecta aceste sisteme model.

Astfel de sisteme variază de la cele dependente de diferite condiții specifice, foarte sensibile la efecte minore ale anioxidanților, la sisteme model care pot fi sau nu sensibile la anioxidanți.

## ANTIOXIDANȚI

Termenul de anioxidant, frecvent folosit pentru tot ceea ce inhibă oxidarea unui compus chimic, adesea privește și mecanismul prin care substanța este oxidată.

Antioxidanții distrugători de lanț (exemplu clasic vitamina E) întrerup propagarea și antioxidantul este oxidat la un radical care nu se mai propagă (de exemplu vitamina E-radical). Vitamina E naturală, un amestec de compuși care au la bază tocoferolul, se utilizează ca antioxidant.

Datorită capacității mari de fixare a oxigenului, tocoferolii manifestă efecte antioxidante, de protecție a diferiților compuși (lipide, vitamine) față de alterările produse prin oxidare, in vitro și in vivo.

Cercetările in vitro arată că grăsimile care conțin acizi grași nesaturați suferă procesul de rănțuire, apreciat prin cantitatea de O<sub>2</sub> fixată de grăsimi. În prezența tocoferolilor se înregistrează un "timp de latență", când fixarea O<sub>2</sub> de către grăsimi este mai mică (O<sub>2</sub> oxidează preferențial tocoferolii) și, în continuare, o pantă de ascensiune, după "epuizarea" tocoferolilor, când are loc oxidarea acizilor grași. Efectul antioxidanților al tocoferolilor poate fi prelungit prin adăugarea unor antioxidanți sinergici: acid ascorbic, acid citric etc., care servesc ca sursă de hidrogen, contribuind la regenerarea antioxidantului propriu-zis (tocoferoli).<sup>2</sup>

Principala proprietate chimică a acidului ascorbic sau vitaminei C este caracterul său puternic reducător, respectiv ușurința cu care se poate oxida. Sistemul acid ascorbic/acid dehidroascorbic este implicat în lanțul transportor de electroni și alte mecanisme de oxidoreducere. In vitro oxidarea are loc prin simplă expunere la aer și este intensificată de Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, chinone, tiroxină. În condițiile biologice intervin sistemele enzimatiche, de exemplu, peroxidaza, fenoloxidaza, citicromoxidaza etc. O enzimă specifică este ascorbaza sau acid ascorbic-oxidaza, care acționează prin formarea unui radical liber, ca intermediar, și este capabilă să oxideze și compuși înrudiți, de exemplu, acizii L-gluco- și araboascorbic.<sup>2</sup>

Eliminarea hidrogenului din fenoli este relativ ușoară, dar radicalii fenoxil nu propagă în general reacțiile oxidative în lanț, așa că fenolii adesea reacționează ca antioxidanți.

Fenolii reacționează cel mai bine cu radicalii peroxil; astfel ei pot doar să inhibe oxidările în lanț, care implică intermediari radicalici de acest tip (de exemplu în peroxidarea lipidică).

Evaluările de acest fel trebuie bine documentate deoarece substanțele chimice cu potențial antioxidant mai pot avea și alte proprietăți.

De notat în final că există atât radicali distructivi cât și benefici, fapt ce necesită precauții pentru a nu-i anihila pe cei din urmă. Macrofagii, de exemplu, folosesc radicali liberi în sistemele de apărare antibacteriană.

O temă de cercetare s-ar putea îndrepta spre a demonstra care din cei peste 4000 de fenoli naturali pot fi responsabili de efectele lor benefice ca urmare a consumului unor alimente (fructe, legume) bogate în flavonoizi polifenolici.

Posibilitatea utilizării unui antioxidant într-o anumită stare fiziologică trebuie atent cercetată și determinată.

## CONCLUZII

Trei dintre clasele majore de biomolecule pot fi oxidate prin diferite mecanisme. Nu se cunoaște însă care dintre biomolecule este implicată în alterarea sănătății.

Nu este standardizată și general acceptată o metodă de cercetare a antioxidanților.

Nu trebuie încurajate în cercetare sistemele model de oxidare care implică mecanisme necunoscute ce nu

pot fi ușor asociate sau înrudite cu oxidarea unor biomolecule.

Potențialii antioxidanți ar trebui investigați în câteva sisteme model sigure și să se caracterizeze prin prisma sistemului în care s-au testat.

Substanțele chimice care inhibă oxidarea unor biomolecule se pot găsi ușor, dar demonstrarea eficacității lor pentru unele boli specifice, cancer sau senilitate precoce, presupune o muncă laborioasă și dificilă.

## BIBLIOGRAFIE

1. AUST SD - *Assessing the antioxidant activities of polyphenols*. Analysis Magazine, 1997, 25: 47-49.
2. BEDELEANU DD, MANTA I - *Biochimie medicală și farmaceutică*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1985, vol. I, 63-77, 342-355, 463-485.
3. BENGA G - *Replicarea și biosinteza ADN*, in Biologie celulară și moleculară. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1985, 160-175, 266-270.
4. ERNSTER L - *Lipid peroxidation in biological membranes: mechanisms and implications*, in Active Oxygen, Lipid Peroxides, and Antioxidants (Yagi K, ed), CRC Press, Boca Ratan, 1993, 1-38.
5. FOOTE CS - *Photosensitized oxidation and singlet oxygen: consequences in biological systems*, in Free Radical Biology (Pryor WA, ed.), Academic Press, New York, 1976, vol. II, 85-133.
6. HARBORNE JB - *Flavonoids in environment: structure - activity relationship*, in Plant Flavonoids in Biology and Medicine II (Cody V, Middleton E, Harborne JB, eds), Alan R Liss, New York, 1988, 17-27.
7. NENIȚESCU CD - *Chimie generală*. Ed. didactică și pedagogică, București, 1985-135-137, 613-614.
8. SOHAL RS, WEINDRUCK R - *Oxidative stress, caloric restriction, and aging*. Science, 1996, 273: 49-63.
9. STADTMAN ER - *Protein oxidation and aging*. Science, 1992, 257: 1220-1224.
10. WARING MJ - *DNA modification and cancer*. Ann Rev Biochem, 1981, 50: 159-192.

## Corelații anatomo-clinice și biomecanice în remodelarea osoasă din osteoporoza tranzitorie

Klara Brânzaniuc<sup>1</sup>, B.Szabo<sup>2</sup>, Z.Pávai<sup>1</sup>, F. Butilcă<sup>1</sup>, C. Enciulescu<sup>1</sup>,  
C. Nicolescu<sup>3</sup>, L. Seres-Sturm<sup>1</sup>

Remodelarea osoasă este un proces complex implicând un număr de funcții celulare direcționate spre coordonarea resorbției și formării de os nou. Factorii de creștere pot avea un rol critic în cuplarea formării osoase la resorbția osoasă și posibil în toată fiziologia bolilor osoase. Legea lui Wolf afirmă că fiecare schimbare în forma și funcția unui os este urmată de o anumită schimbare în conformația externă. Așa cum este de așteptat, sportivii, ca urmare a numeroaselor ore de antrenament ar trebui să aibă oase puternice și să nu fie predispuși la modificări osteoporotice tranzitorii pe perioada activității sportive. Fracturile cauzate de oboseală nu sunt traumatisme rar întâlnite la sportivi. Greșeli de antrenament, variații structurale, schimbările cauzate de consumul de droguri (osteoporoza indusă de steroizi) și factori biomecanici, toate pot fi legate de apariția acestor traumatisme. În cele câteva cazuri decelate de noi, factorii care au jucat un rol în dezvoltarea fracturilor cauzate de oboseală au fost în legătură cu proprietățile materialului și stresul sau forța aplicată materialului explicată prin tracțiuni foarte puternice ale tibialului anterior, în jumătatea superioară a crestei tibiale, forțe ce ating sute de kilograme forță, în pseudofractura de suprasolicitare tibială anterioară. Cuvinte cheie: modificări osteoporotice, fractura de stres, progestinele și osul.

*Bone remodeling is a complex process implying a number of cellular functions used to coordinate the resorption and to form a new bone. In the normal adult skeleton, bone formation occurs only where bone resorption has previously occurred. Wolf's law states that every change in the form and function of a bone or in its function alone is followed by a certain definite change in its external conformation. Therefore, it has been assumed that, as a result of their years of training, athletes should have very strong bone and should not be susceptible to fatigue fractures (transitory osteoporosis). Fatigue fractures, are not unusual overuse injuries in athletes. Training errors, structural variations, exercise-induced hormonal changes, and biomechanical factors all can be related to the occurrence of these injuries. In the few cases we've met the factors who played a role in fractures development caused by fatigue had a connection with the material properties and with the stress or with the force applied to the material explained by very powerful traction of the anterior shin muscle, in the superior half of shin's crest, forces with the power of 100 kilos, in pseudofracture of anterior shin muscle overload.*

*Key words: osteoporotic changes, fatigue fractures, effects of progestins on bone.*

**O** modificare osoasă generată aproape exclusiv de sport este așa-zisa pseudofractură de suprasolicitare tibială anterioară.

Mecanismul de producere al acestor pseudofracturi<sup>49</sup> constă în demineralizarea foarte accentuată produsă la nivelul vârfurilor de descărcare a liniilor de forță, care se acumulează prin suprasolicitarea axială a osului.

Aceste linii sau traiecte de forță converg de sus și de jos în corticala anterioară a tibiei și produc la nivelul de convergență anterioară o puternică hiperemie locală. Pe de altă parte, orice hiperemie produce o fugă a ionului de calciu, ce se depozitează în vecinătate, așa cum arată și radiografiile.

### SIMPTOMATOLOGIE

Sportivii acuză subiectiv dureri locale, iar la palparea o mică supradenivelare pe creasta tibială.

Adesea nu există dureri în zona afectată, timp de săptămâni sau luni, iar disconfortul este destul de ușor pentru a putea fi suportat și participarea la activitatea sportivă poate continua. Uneori, durerea nu apare de la

<sup>1</sup>Catedra de Anatomie și Morfologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica Obstetrică-Ginecologie I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>3</sup>Student, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Klara Brânzaniuc, Catedra de Anatomie și Morfologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

începutul activității (de exemplu ea apare la 1-2 km de alergare) și nu se termină până ce activitatea nu încetează. Durerea poate fi relativ diminuată, dacă nu apare o rănire mai gravă, care completa fractura. Pot exista ușoare umflături, dar umflătura nu este de obicei o caracteristică importantă. În jurul fracturii poate fi resimțită o ușoară durere, cauzată de tendinită, bursită, sau alt gen de afecțiune. Examinarea fizică trebuie să se facă cu atenție pentru a putea fi localizată corect zona afectată.

La femei e importantă obținerea unui scurt istoric al menstruațiilor. Acesta dă indicii în legătură cu posibilitatea osteoporozei la atletele oligomenoreice și amenoreice. În plus, atletele care au astfel de fracturi au și o densitate osoasă scăzută, cu conținut scăzut de calciu, cicluri menstruale neregulate și consum crescut de anticoncepționale în antecedente.<sup>3,7,8,10</sup>

### EVALUAREA DIAGNOSTICULUI

Radiografiile adesea nu arată semne de fractură, deoarece reacția osului este dependentă de durata timpului scurs de la apariția simptomelor. Poate dura de la 3 la 4 săptămâni, până când schimbările apar în metafiza osului, și de la 4 la 6 săptămâni în cazul diafizei. Descoperirea poate fi nu mai mult de o simplă și subtilă semiruptură în cortex, sau o fractură ce poate fi prezentă doar pe una din cele două radiografii ale piciorului (antero-posterior) sau în una din cele trei ale gleznei (anterior, posterior, lateral).

Radiografia de profil evidențiază o linie radiotransparentă orizontală, lată de cca 2 mm și lungă de 7-9 mm, cu tendința de etalare spre interior. Imaginea nu e prea clar delimitată și e acompaniată de o condensare difuză limitată în compacta crestei tibiale anterioare. De menționat hiperostoza periostală la nivelul extern al imaginii (cei ce acuză aceste modificări sunt din disciplinele-atletism, sărituri în înălțime, respectiv în lungime) (Figurile 1, 2).

Aceste fracturi apar mai frecvent la sesamoid, la baza falangei proximale a halucelui, la baza metatarsului II, cât și la tibie (la atleți). De obicei tibie apare cu modificări la piciorul de bătaie.

Când diagnosticul nu este stabilit de radiografie, trebuie făcută o scanare cu Technetiu. Dacă apare o fractură completă, cel mai adesea începe în partea opusă solicitării.

Vindecarea completă apare când solicitarea este redusă și vindecarea normală, procesul de remodelare sunt lăsate să-și urmeze cursul normal. O reacție la stress este prezentă când microfracturile se vindecă și nu s-a dezvoltat o fractură completă.

Cele câteva cazuri decelate de noi aveau o singură zonă radiotransparentă; la un singur caz, un alergător, am evidențiat pe compacta crestei tibiale anterioare, la piciorul de bătaie, asemenea trei linii paralele, situate la câțiva centimetri una de alta, însoțite de un aspect de hiperperiotoză marcată a crestei tibiale anterioare. Ea poate fi explicată prin tracțiuni foarte puternice ale gambierului (tibialului) anterior, în jumătatea superioară a crestei tibiale, forțe ce ating sute de kilograme forță.



Figura 1. Fractură de stres tipică tibială. Prima imagine evidențiază o linie de fractură oblică în teritoriul cortical posterior al tibiei, la joncțiunea treimii superioare și mijlocii a diafizei osului.



Figura 2. Fractura de stres tipică tibială. Aspectul fracturii de stres propagată distal în teritoriul cortical.

### DISCUȚII

Legea lui Wolf afirmă că fiecare schimbare în forma și funcția unui os este urmată de o anumită schimbare în conformația externă.<sup>5,6</sup> Se presupune deci că atleții ar trebui să aibă oase puternice, ca rezultat al anilor de antrenament, și să nu fie predispuși la fracturi de oboseală.

S-a descoperit că mulți alți factori, cum ar fi greșeli de antrenament, variații anatomice, încălțăminte neadekvată, inactivitate temporală, pot fi cauzele predispoziției la o astfel de traumă. Osul normal se remodelază continuu, adaptându-se la solicitările mușchilor, la schimbările hormonale, la dieta alimentară, la schimbările în activitate. Osteoclaștii înlătură osul în tunele, iar osteoblaștii înlocuiesc tunelele cu osteoid, care se mineralizează repede pentru

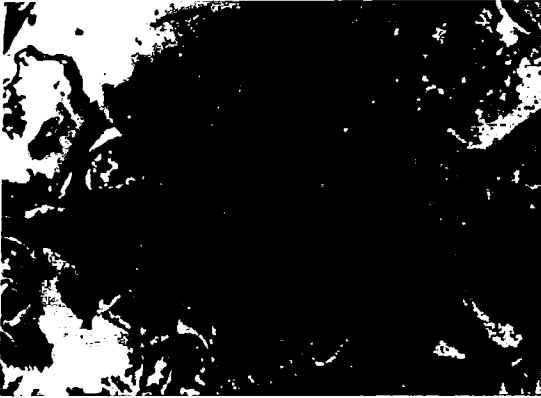


Figura 3. Vertebă H.E.x 40-Osteoporoză postovarectomie.

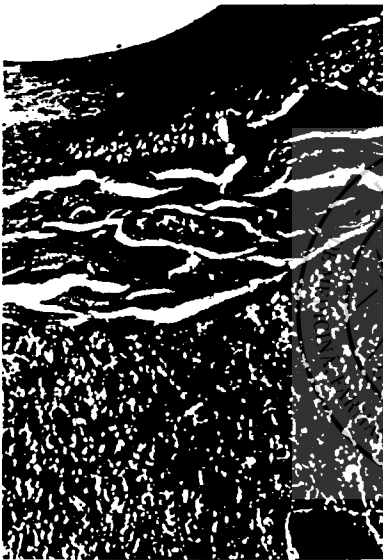


Figura 4. Coastă postovarectomie H.E.-x 100-Detalii osteoporoză.

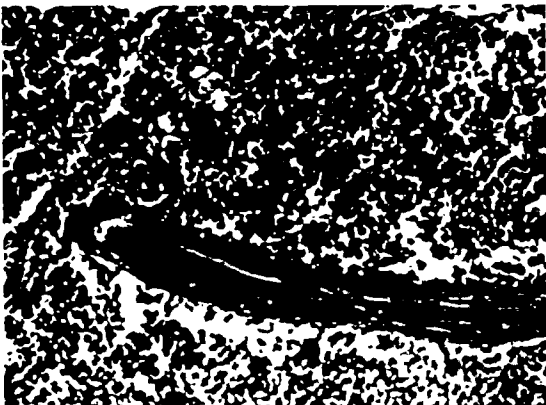


Figura 5. Tibie H.E. x 200-Osteoporoză, osteoclaste bizare.

a forma osul nou. În unele situații de traumatism grav, resorbția osului depășește formarea lui, ceea ce slăbește structura osului. Corpul forțează formarea unui nou os, dar dacă atletul continuă efortul la un nivel excesiv, osul răspunde la suprasolicitări prin formarea unor microfracturi. Cu antrenament continuu, corpul nu poate forma un nou os suficient de rapid pentru a vindeca microfracturile și rezultă o fractură completă, cauzată de efort. Fractura se poate extinde datorită tipului de activitate sau suprafața pe care are loc. Adesea nu există dureri în zona afectată, timp de săptămâni sau luni.

#### *Mecanismele fracturilor osteoporotice*

Orice fractură rezultă din interacțiunea a trei factori: energia eliberată de agresiune sau scădere, proporția din această energie disipată prin absorbția în țesuturile moi și contracția musculară și rezistența osului. Fără îndoială că rezistența osului depinde de masa osoasă. Factorii majori care contribuie la rezistența osului sunt conținutul mineral osos (BMC) și densitatea minerală osoasă (BMD). Corelația dintre reducerea BMD și fracturi a fost demonstrată în multe studii. De exemplu, într-un studiu al autorilor pe 57 femei în postmenopauză s-a observat ca masa osoasă și BMD au fost semnificativ mai scăzute la cele cu fracturi față de cele fără fracturi. Reducerea BMD a fost observată în toate tipurile de fracturi, dar a fost evidentă la femeile cu mai mult de o fractură.

Determinarea BMD în scheletul axial detectează riscul global de fractură mult mai devreme decât BMD în oasele periferice. Pe de altă parte, rezistența osului depinde nu numai de densitate, ci și de structură. Densitatea singură este responsabilă de 80% din riscul de fractură. Cu toate acestea, "structura" osului este responsabilă de mai mult de 50% din variațiile rezistenței. O parte din această contradicție aparentă este datorată faptului că densitatea și structura sunt interdependente și fiecare are o valoare predictivă asupra celeilalte. Pe măsură ce densitatea scade se observă:

- reducerea grosimii osului compact;
- creșterea porozității osului compact;
- scăderea conectivității trabeculare;
- acumularea de microfracturi.

Aceste aspecte le-am subliniat și prin studii anterioare experimentale ale autorilor.<sup>1,2,3,4,10</sup> Studiile histologice ale structurii osoase la animale de experiență ovariectomizate sprijină experimental aceste afirmații (Figurile 3, 4, 5).

Procesul de resorbție debutează de la suprafața periostului, în profunzime, penetrând osul cortical. Resorbția corticală a osteoanelor Havers incompletă în aceeași măsură de formarea osoasă are drept consecință lărgirea canalelor interne ale multor osteoane, subțierea mai multor trabecule ale spongioasei osoase, cu posibilitatea de fracturare.

#### *Biomecanica*

Proprietățile materialului pot fi descrise conform răspunsului lor la aplicarea greutăților. Stresul este forța aplicată materialului, încordarea este reacția dinăuntru

materialului la stres și răspunsul materialului la stres repetat este oboseala, rezultând deteriorarea materialului. Greutatea, numărul repetițiilor și aplicării greutatei (solicitării), toate contribuie la slăbirea osului. Osul cedează atunci când procesul suprasolicitării îl întrece pe cel reparatoriu și apare o fractură completă.

Newton-John și Morgan au sugerat existența unei valori ipotetice a masei osoase, pe care au numit-o prag de fractură, sub care fracturile sunt posibil să se producă. Deși acesta este un concept atractiv, el ignoră contribuția traumatismului în patogenia fracturilor. Este mai probabil că pragul de fractură nu este o valoare absolută, el fiind determinat în parte de forțele fizice exercitate asupra osului. Cu toate acestea, studii recente asupra fracturilor vertebrale și femurale au evidențiat o densitate prag aproximativ  $1\text{g/cm}^3$ , sub care prevalența acestor fracturi crește.<sup>6,9</sup> Relația nefiind lineară s-a sugerat contribuția alterării microarhitectonice osoase.

Alți factori pot juca un rol în dezvoltarea fracturilor cauzate de oboseală. Mușchii preiau o parte din solicitarea aplicată asupra osului. Pe măsură ce mușchii obolesc, ei pierd o parte din abilitatea de protejere a osului. Cum astfel o mare parte a solicitării trece asupra osului, acesta cedează și apare fractura.

Structura piciorului are rolul de a prelua greutatea. Un picior cu o boltă mai înaltă, rigidă, tinde să absoarbă energia mai slab, predispunând atletul la o mai mare probabilitate de accidentare în urma suprasolicitării. Pe de altă parte, un picior plat flexibil, absoarbe energia bine din cauza relaxării ligamentelor sale și unei mai mari mișcări. Piciorul plat poate deveni simptomatic din cauza suprasolicitării, dar fracturile apar mai rar.

## CONCLUZII

Fracturile cauzate de oboseală nu sunt traumatisme rar întâlnite la sportivi. Greșelile de antrenament, variațiile structurale, schimbările cauzate de consumul de hormoni și factori biomecanici, toate pot fi legate de apariția acestor traumatisme.

Diagnosticul poate fi nesigur și poate necesita folosirea unei scanări osoase computer tomografice.

Tratamentul cel mai adesea non operator, dar redresarea poate fi prelungită.

Aceste fracturi adesea au nevoie de luni de zile pentru a se vindeca, astfel încât ulterior să poată fi practicat o activitate intensă. Scopul este revenirea atletului la activitatea anterioară cât mai curând posibil, cu minimum de risc în reparația fracturii.

## BIBLIOGRAFIE:

1. BRÂNZANIUC KLARA, SERES-STURM L, HAJDU CRISTINA ET AL - *Osfificarea heterotopică traumatică în mușchiul cvadriceps femural-studiu experimental și clinic* - Revista de Medicină și Farmacie (Tg. Mureș), 1997, 44: 87-91.
2. BRÂNZANIUC KLARA - *Osfificarea heterotopică* (1997) - Lucrare de doctorat, Biblioteca UMF Tg. Mureș.
3. BRÂNZANIUC KLARA, SERES-STURM MAGDA, BUTILCA F ET AL. - *Bone remodeling in osteoporosis-biorrechanic issues and anatomo-clinical correlations*, Revista de Medicină și Farmacie (Tg. Mureș), 2001, 47, supl.3: 15.
4. BRÂNZANIUC KLARA, SERES-STURM L, SERES-STURM MAGDA - *Experimental procedures of ectopic bone osteoinduction* - The 11<sup>th</sup> European Anatomical Congres, sept. 1958, Abstr. Book, pg.55-56.
5. BY EISELE S A, SAMMARCO G - *Fatigue fractures of the foot and ankle in the athlete*. J Bone Joint Surg, 1993, 75-a: 290-298
6. FRANKEL V H, NORDIN M - *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*. Ed. 2. Philadelphia, Lea and Febiger, 1989.
7. GARNER S C, ANDERSON JJ, MAR M.-H, PARIKH I - *Estrogens reduce bone loss in the ovariectomized, lactating rat model*. Bone Min, 1991, 15: 19-31.
8. Masi L, Bilezikian JP - *Osteoporosis: New hope for the future*. Int J Fertil Women's Med 1997; 42:245-54.
9. SAKARI O, PURANEN I ET AL. - *Stress fractures caused by physical exercise*. Acta Orthopædica Scandinavica, 1978, 49:19-27.
10. SERES-STURM L, BRÂNZANIUC KLARA, BUTILCA F ET AL. - *Dinamica osteogenezei periosto-endosteale în calusul fractural experimental*- Revista de Medicină și Farmacie (Tg. Mureș), 1993, 1: 97.
11. SEKERES-BARTHO - *Immunosuppression by progesterone in pregnancy*. Boca Raton: CRC Press, 1992.
12. STEPHENSON DC - *Progesterone and immunosuppression in pregnancy*. Adv Contracept Oelivery Syst 1990; 6:332-45.
13. THIJSEN JJH, DRUCKMANN R - *Effects of progesterin on bone: an update*, Gynecol Endocrinol 1999.

## Az orbita melanomái: etiopatogenezis, osztályozás, kinikum, kezelési elvek

J. Daróczi<sup>1</sup>, I. Egyed-Zs<sup>3</sup>, F. Fodor<sup>2</sup>

Lucrarea trece în revistă etiopatogeneza și aspectele clinice ale melanoamelor orbitei-primare, respectiv secundare-prin invazia dinspre elementele de vecinătate, precum și metastazele de la distanță. Articolul pune un accent deosebit pe melanoamele cu punct de plecare de la nivelul uveei, respectiv conjunctivei și prezintă stadializarea TNM al acestora. În a doua parte lucrarea prezintă principalele metode de tratament precum și diferite scheme de combinare ale acestora în funcție de localizarea, dimensiunea și extensia tumorii.

Cuvinte cheie: melanom, orbită, etiopatogeneză, tratament

*The paper presents the etiopathogenesis and the main clinical aspects of the primary and secondary orbital melanomas and also the metastases.*

*A great attention is given to the uveal and conjunctival melanomas which are the most important among these kind of tumors and the TNM classification is presented.*

*In the second part of paper are analysed the main schemes of treatment in function of size, location and extension of the tumor.*

*Key words: melanoma, orbit, etiopathogenesis, treatment*

A melanomák-melanocitákból kiinduló malignus tumorok-igen fontos helyet foglalnak el az orbita patológiában is. Az előfordulási arányt a szakirodalomban irodalomban eltérően ítélik meg, Henderson a Mayo Klinika anyagában 764 orbita tumor esetében 31-et jelöl meg melanomaként ami kb. 4%-ot jelent.<sup>6</sup> A szövettani osztályozást illetően az orbita melanomák esetében is a Callender klasszifikációt alkalmazzák, amely hat csoportot jelöl meg, a sejtek alakja szerint:<sup>3</sup>

- A típusú orsó sejtes
- B típusu orsó sejtes
- epitheloid
- kevert: epitheloid és orsó sejtes
- fascicularis
- nekrotikus

A felsorolt formák közül az epitheloid valamint a kevert típusú a leg malignusabb.

Az orbita melanomáit az eredetük szerint a következő módon lehet osztályozni:

-primér: a velőléc sejtjeinek migrációs zavara következtében alakul ki. A primér orbitalis melanomák

mintegy felét ocularis vagy oculodermalis melanocytosis-sal-Ota naevus, illetve kék naevusszal kapcsolatban írták le.<sup>12</sup> Az ocularis és oculodermalis melanocytosis a velőléc eredetű melanocyták migrációs zavarának következményeként jön létre. A szemgolyó és/vagy periorbitalis szövetekben dendritikus és fusiformis pigmentált melanocyták szaporodnak fel.<sup>2</sup> Ocularis melanocytosis esetén csupán a szem szövetei érintettek, közülük is elsősorban az episclera, a sclera és az uvea. Oculodermalis melanocytosisban-Ota naevus a szemén kívül a nervus trigeminus első és második, ritkán a harmadik ágának ellátási területének megfelelően szaporodnak fel a melanocyták a dermisben, anélkül hogy az utóbbi szerkezete megbomlana.<sup>9</sup>

-szekundér: ezek a környező képletekből terjednek be az orbitába, úgy mint a conjunctivából, szemgolyóból (uveából), paranasális sinusokból, könnyzsákból, szemhéjakból. Ebből a csoportból leggyakoribbak az uvea melanomái, majd ezt követik a conjunctivából eredő melanomák. A többiek lényegesen ritkábbak.

-metasztázis útján, más lokalizációjú melanomából. Ezek ritka esetek, a melanomák leggyakrabban máj metasztázist okoznak, hematogén úton.

Az említett formák közül leggyakoribb a szekundér forma, a primér lényegesen ritkább, az orbita malignus tumorainak csak 1%-át teszi ki.<sup>10</sup> Gyakoriság szempontjából első helyen az uvea melanomái állnak,

<sup>1</sup>Catedra de Anatomie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
<sup>2</sup>Clinica de Oftalmologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
<sup>3</sup>Clinica de Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: János Daróczi, Catedra de Anatomie, UMF Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

az irodalomban közölt adatok szerint uvea melanomával diagnosztizált betegek esetében 10-15%-ban van jelen extrascleralis terjedés.<sup>21</sup>

Az uvea melanomái leggyakrabban a chorioidea-ból erednek majd következik a corpus ciliare, legritkábbak az iris melanomái.<sup>3</sup> Az extrascleralis terjedést illetően a következőket írták le: a venae vorticosae mentén, a ciliáris arteriák és idegek mentén, az emissaria vénák valamint a venae aquosae-k mentén.<sup>1,14</sup> A peripapillaris uvea melanomák gyakran ráterjednek a látóideg főre is.<sup>4</sup> A sclera necrosis folytán gyakori a direkt extrascleralis terjedés is.<sup>13</sup>

A melanomák esetében is kidolgozták a TNM stadializálást, a kezelési algoritmusok standardizálása érdekében.

Az uvea malignus melanomái TNM:<sup>22</sup>

Iris

·*Primér tumor (T):*

TX: primér tumor nem ítéhető meg

T0: : primér tumor jelenléte nem igazolható

T1: a tumor csak az irist érinti

T2: a tumor egy kvadránsra vagy kevesebbre terjed, de érinti az irido-corneális zúgot is

T3: a tumor több kvadránst foglal magába és érinti az irido-corneális szögletet is

T4: a tumor túlterjed a szemgolyó falán

·*Nyirokcsomó (N):*

NX: környéki nyirokcsomó áttét nem mutatható ki

N0: nincs klinikailag kimutatható környéki nyirokcsomó áttét

N1: van környéki nyirokcsomó áttét

·*Távoli metasztázis:*

MX: távoli metasztázis nem mutatható ki

M0: nincs klinikailag kimutatható távoli metasztázis

M1: van távoli metasztázis

Corpus ciliare:

·*Primér tumor (T):*

TX: primér tumor nem ítéhető meg

T0: : primér tumor jelenléte nem igazolható

T1: a daganat csak a corpus ciliare-t érinti

T2: a tumor betérjed az elülső csarnokba és/ vagy az irisre

T3: a tumor érinti a chorioideat

T4: a tumor túl terjed a szemgolyó falán

·*Nyirokcsomó(N):*

NX: környéki nyirokcsomó áttét nem mutatható ki

N0: nincs klinikailag kimutatható nyirokcsomó áttét

N1: van környéki nyirokcsomó áttét

·*Távoli metasztázis:*

MX: távoli metasztázis nem mutatható ki

M0: nincs klinikailag kimutatható távoli metasztázis

M1: van távoli metasztázis

Chorioidea:

·*Primér tumor(T):*

TX: primér tumor nem ítéhető meg

T0: : primér tumor jelenléte nem igazolható

T1: a daganat átmérője maximum 10 mm, előemelkedése max. 3 mm

T1a: a daganat átmérője maximum 7 mm, előemelkedése maximum 3 mm

T1b: a daganat átmérője 7 és 10 mm között, előemelkedése 2 és 3 mm között

T2: a tumor átmérője 10 és 15 mm között, az előemelkedése 3 és 5 mm között

T3: a daganat mérete nagyobb mint 15 mm, az előemelkedés több mint 5 mm

T4: a daganat extraokulárisan terjed.

·*Nyirokcsomó(N):*

NX: környéki nyirokcsomó áttét nem mutatható ki

N0: nincs klinikailag kimutatható nyirokcsomó áttét

N1: van környéki nyirokcsomó áttét.

·*Távoli metasztázis:*

MX: távoli metasztázis nem mutatható ki

M0: nincs klinikailag kimutatható távoli metasztázis

M1: van távoli metasztázis.

A conjunctiva melanomái lényegesen ritkábbak mint a az uveából eredők, Henderson szekundér orbita melanomák esetében az intraoculáris /conjunctivalis kiindulást 23:4 arányban állapítja meg.<sup>6</sup> Reese szerint a conjunctiva melanomák 50%-ban származnak nem veleszületett melanosisból, 25%-ban naevusból, valamint 25%-ban mint de novo elváltozás.<sup>11</sup> A prognózist negatívan befolyásoló tényezők:

-a tumor elhelyezkedése szerint: palpebrális conjunctiva, fornix, caruncula, szemhéjszél

-a daganat szövettani típusa függvényében: a kevert sejtes típus

-a tumor vastagsága: ha nagyobb mint 4 mm.

A kezelés szempontjából ez esetben is fontos a TNM stadializálás.

A conjunctiva malignus melanomáinak a TNM stadializálása: <sup>22</sup>

·*Primér tumor (T):*

TX: primér tumor nem ítéhető meg

T0: : primér tumor jelenléte nem igazolható

T1: a bulbaris conjunctivat érintő, maximum egy kvadránsra terjedő daganat

T2: a bulbaris conjunctivat érintő, több mint egy kvadránsra terjedő daganat

T3: daganat amely érinti a conjunctivalis fornixot és/ vagy palpebralis conjunctivat és/ vagy carunculat és/ vagy bulbaris conjunctivat

T4: daganat mely ráterjed a szemhéjra, szaruhártyára és/ vagy orbitára.

·*Nyirokcsomó(N):*

NX: környéki nyirokcsomó áttét nem mutatható ki

N0: nincs klinikailag kimutatható nyirokcsomó áttét

N1: van környéki nyirokcsomó áttét.

·*Távoli metasztázis:*

MX: távoli metasztázis nem mutatható ki

M0: nincs klinikailag kimutatható távoli metasztázis

M1: van távoli metasztázis.

Az említett esetekben a klinikai beosztás megegyezik a patológiai beosztással.

A többi formái a szekundér melanomáknak lényegesen ritkábban fordulnak elő a gyakorlatban.

Az orbita melanómák klinikumát illetően a megjelenés függ a tumor eredetétől. Conjunctiva eredet esetében, valamint exteriorizálódott elől elhelyezkedő uvea melanoma esetében a daganat jól látható, ezzel szemben az ekuátor mögötti uvea melanómák-amennyiben lencse vagy üvegtesti homályok vannak, illetve a primér orbita folyamatok esetében leggyakrabban csak a képalkotó vizsgálatokkal-CT, ultrahang, NMR-lehet a diagnózist megállapítani.

#### Kezelési elvek:

-Conjunctiva melanómák esetében a választandó kezelés a sebészi kimetszés társítva cryoterápiával. Masszív orbitába való terjedés esetében szükséges az exenteráció. Ha nincs érintve a szemhéj valamint a szem körüli bőr akkor elég a szubtotális exenteráció (ebben az esetben a szemhéjakat nem távolítják el).<sup>23</sup> Fontos az esetleges nyirokcsomó áttétek felkutatása és ezek lehetőség szerinti kiirtása is.<sup>7</sup>

-Uvea eredetű melanómák esetében a választandó kezelési eljárás igen vitatott. Számos tanulmány szerint az orbita exenterációja nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, az ilyen műtétnek alá vetett betegek túlélési aránya nem növekedett számottevően.<sup>4,17</sup>

Ebből az okból kifolyólag kidolgoztak más kezelési eljárásokat, melyek kiválasztása függ az extrasclerális terjedés mértékétől valamint ennek felfedezésének a módjától.<sup>15</sup> A szakirodalomban leginkább elfogadott kezelési algoritmus a következő (I.sz.táblázat).

Ha klinikailag felfezésre kerül egy elől elhelyezkedő extrasclerális terjedés, egy módosított enucleációt végeznek, a pigmentáció feletti Tenon capsula és conjunctiva eltávolításával. Amennyiben az intraoculáris melanoma mérete lehetővé teszi, javasolt az episclerális plakk brachyterápia alkalmazása

radioaktív applikátorokkal. Ezek kobalt-60 vagy jód-125 izotópot tartalmaznak és úgy helyezik el hogy fedjék a melanoma intraoculáris részét, valamint ennek az extrasclerális terjedését is. Az alkalmazott sugár dózis: a tumor csúcsánál 8000-10000 cGy, a bázisnál 35000-40000 cGy.

A plakk terápia különösen ajánlott azokban az esetekben amelyekben a szem látása még megtartott és a melanoma extrasclerális része nem vastagabb 2 mm-nél.

Ha a sebészi beavatkozás folyamán-akár enucleáció, akár a plakk elhelyezése céljából végzett műtét során felfedezésre kerül hogy a tumor beteretjedt a vortex véna lumenébe, a vénát el kell kötni, és a műtét a tervezett módon folytatódik.

A hátsó elhelyezkedésű noduláris extenzió nem fedezhető fel a rutin vizsgálat során de kimutatható ultrahangos vizsgálattal, CT, valamint NMR segítségével. Ezekben az esetekben ajánlott a minimális manipulációval végzett enucleáció aminek során "en bloc" eltávolítják az extrasclerális részét a tumornak a felette levő Tenon capsulával valamint a szomszédos orbita szövetekkel.<sup>18,19,20</sup>

Ha az extrasclerális terjedést nem fedezték fel a képalkotó vizsgálatok segítségével, hanem a műtét során kerül felfedezésre, akkor a választandó eljárás a módosított enucleáció vagy a posztoperatív orbita radioterápia.<sup>24,25</sup>

Abban az esetben ha az extrasclerális terjedést nem kerül felismerésre sem a klinikai vizsgálat, sem a műtét során, hanem csak a kórszövetteni vizsgálat alkalmával akkor elvégezhető egy újabb sebészi beavatkozás és a környező orbita szövetek széles kimetszése.<sup>16</sup>

-Primér orbita melanómák esetében még nincs kellő tapasztalat ezek ritka előfordulása miatt, de a

I. Táblázat. Az extrasclerális terjedésű melanómák kezelési elvei.<sup>15</sup>

Az extrasclerális terjedés típusa	Klinikailag kimutatott	A műtét során kimutatott	Az enucleációt követő kórszövetteni vizsgálat során kimutatott
Lapos	1.Módosított enucleáció tenonektómiával 2.Plaque radioterápia	1.Módosított enucleáció tenonektómiával 2. Plaque radioterápia	1.Külső irradiáció 2.Immunoterápia
Noduláris (kicsi)	1.Preoperatív orbita besugárzás majd módosított enucleáció tenonektómiával 2. Plaque radioterápia	1.Módosított enucleáció tenonektómiával és posztoperatív orbita radioterápia 2. Plaque radioterápia	Tenonektómia, majd golyó implantációt követő sugárterápia
Noduláris (nagy)	Preoperatív orbita besugárzást követő exenteráció	Exenterációt követő orbita besugárzás	Exenteráció
Vortex vénák		1.Vortex véna rezekció majd módosított enucleáció vagy plaque radioterápia 2. Posztoperatív kemoterápia vagy immunoterápia	Szisztémás kemoterápia vagy immunoterápia
Enucleációt követő recidiva	Preoperatív orbita besugárzást követő exenteráció		

leginkább elfogadott kezelési módszer ezekben az esetekben az orbita exenterációja.

Végezetül megállapítható hogy a kezelési módszerek még vitatottak, a terápiás eljárások megválasztása egyénre szabott kell legyen, figyelembe véve a tumor nagyságát, elhelyezkedését, kiterjedését, a beteg egészségi állapotát és nem utolsósorban a pszichés státusát. Minden orbita melanomás beteg túlélési aránya továbbra is igen rossz, a számos újabban megjelent kezelési eljárás ellenére is. Ezért igen fontos a melanoma gyanújának felmerülése esetén a gyors és alapos kivizsgálása a betegnek amely segítségével értékes időt nyerhetünk a páciens számára.

## BIBLIOGRÁFIA

1. AFFELDT JC, MINCKLER DS, AZEN SP ET AL: *Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension*. Arch Ophthalmol, 1980, 98:1975-1978
2. BENSON MT, RENNIE IG: *Hemi-nevus of Ota: perturbation of neural crest differentiation as a likely mechanism*. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992, 230: 226-229.
3. CALLENDER GR: *Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases*. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1931, 36:131-142.
4. DE POTTER P, SHIELDS CL, EAGLE RC ET AL: *Malignant melanoma of the optic nerve*. Arch Ophthalmol 1996, 114: 608-612.
5. FODOR F, DINULESCU A: *Morfopatologia ochiului și anexelor sale*. București, Ed. Medicală, 1980, 238-243.
6. HENDERSON JW: *Orbital Tumors*. 2<sup>nd</sup> edition. New York, Thieme Stratton Inc. 1980, 325-343.
7. JAKOBIEC FA, RINI FJ, FRAUNFELDER FT ET AL: *Criotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma*. Ophthalmology, 1988, 95: 1058-1061.
8. KERSTEN RC, TSE DT, ANDERSON RL: *The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension*. Ophthalmology, 1985, 92: 436-440.
9. PATEL BCK, CONLETH AE, LUCIUS RW ET AL: *Cutaneous malignant melanoma and oculodermal melanocytosis (nevus of Ota): Report of a case and review of the literature*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1998, 38: 862-865.
10. REESE AB. *Orbital neoplasms*. In: Tumors of the Eye, 3<sup>rd</sup> ed. New York: Harper and Row Publishers, 1976:189-438.
11. REESE AB: *Precancerous melanoma and diffuse malignant melanoma of the conjunctiva*. Arch Ophthalmol, 1938, 19:354-357.
12. Rice CD, Brown HH: *Primary orbital melanoma associated with orbital melanocytosis*. Arch Ophthalmol, 1990 108: 1130-1134.
13. Sassani JW, Weinstein JM, Graham WP: *Massively invasive diffuse choroidal melanoma*. Arch Ophthalmol 1985;103:945-948.
14. Shammam HF, Blodi FC: *Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas*. Arch Ophthalmol, 1977, 95: 2002-2006.
15. SHIELDS JA, AUGSBURGER JJ, CORWIN S ET AL: *The management of uveal melanomas with extrascleral extension*. Orbit, 1986, 5: 31-36.
16. SHIELDS JA, SHIELDS CL, DONOSO LA: *Current management of posterior uveal melanoma*. Surv Ophthalmol, 1991, 36:161-164.
17. SHIELDS JA, SHIELDS CL, SUVARNAMAN C ET AL: *Orbital exenteration with eyelid sparing: indications, technique and results*. Ophthalmic Surgery, 1991, 22: 292-96.
18. SHIELDS JA, SHIELDS CL: *Diagnostic approaches to posterior uveal melanoma*. In Shields JA, Shields CL: *Intraocular Tumors: A Text and Atlas*, Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 155-170.
19. SHIELDS JA, SHIELDS CL: *Management of posterior uveal melanoma*. In Shields JA, Shields CL: *Intraocular Tumors: A Text and Atlas*, Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 172-205.
20. SHIELDS JA, SHIELDS CL: *Posterior uveal melanoma: Clinical and pathologic features*. In Shields JA, Shields CL: *Intraocular Tumors: A Text and Atlas*, Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 117-136.
21. STARR HJ, ZIMMERMAN LA: *Extrascleral extension and orbital recurrence of malignant melanomas of the choroid and ciliary body*. Int Ophthalmol Clin, 1962, 2:369-372.
22. TABIBZADEH S, NOMULA S, MOGILI L: *Tumor Atlas*. Frontiers in Bioscience. Copyright 1995 to the Frontiers in Bioscience. <http://bioscience.igh.curs.fr/atlas/tumpath/tumpath.htm>.
23. TAHERY DP, GOLDBERG R, MOY RL: *Malignant melanoma of the eyelid*. J Am Acad Dermatol, 1992, 27: 17-20.
24. ZIMMERMAN LE, MCLEAN IW: *An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas*. Am J Ophthalmol, 1979, 87:741-744.
25. ZIMMERMAN LE: *Malignant melanoma of the uveal tract*. In Spencer WH, Font RL, Green WR et al (eds): *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook*, 3<sup>rd</sup> ed., Philadelphia, WB Saunders, 1986, vol 3, p: 2113-117.

## Limfoamele zonei de manta

Adriana Habor<sup>1</sup>, M. Turcu<sup>2</sup>

Limfoamele zonei de manta corespund limfoamelor centrocitice din prima clasificare Kiel. Weisenburger a utilizat termenul de "mantle-zone lymphoma" pentru a accentua dezvoltarea perifoliculară a acestui limfom. European Lymphoma Task Force a sugerat criteriile minime de diagnostic pentru această neoplazie. În clasificarea REAL, limfomul zonei de manta a fost consemnat ca entitate separată. Limfomul zonei de manta se caracterizează printr-un aspect histologic și imunofenotipic specific, prin prezența unei translocății între cromozomii 11 și 14 și o recombinare a genei bcl-1, ce permite supraexpresia genei PRAD1 care produce ciclina D1. Frecvența maximă a neoplaziei se observă în cel de-al șaptelea deceniu (60-65 ani); este foarte rar înainte de 40 ani; se notează o lejeră predominanță pentru sexul masculin și nu reprezintă mai mult de 5-10% dintre limfoamele nonhodgkiniene. Evoluția limfoamelor zonei de manta seamănă cu a limfoamelor cu malignitate scăzută: puține remisiuni complete după chimioterapie și tendința la recidive precoce. Prognosticul însă este mai rezervat comparativ cu al altor limfoame de joasă malignitate, în special ca al celui folicular.

Cuvinte cheie: limfomul zonei de manta, imunohistochimie, citogenetica și biologia moleculară.

Les lymphomes du manteau correspondent aux lymphomes centrocytiques qui étaient déjà retenus comme une entité à part entière dans la première classification de Kiel. Weisenburger a utilisé le terme "mantle-zone lymphoma" pour accentuer la croissance perifolliculaire de ce lymphome. La European Lymphoma Task Force a suggéré des critères minima de diagnostic. Dans la classification REAL, le lymphome du manteau a été retenu comme une entité à part entière. Le lymphome du manteau se caractérise par une histologie et un immunophénotype caractéristiques, la présence d'une translocation entre les chromosomes 11 et 14 et une recombinaison du gene bcl-1, résultant en une hyperexpression du gene de la cycline D1. Le pic de plus grande fréquence s'observe dans la septième décennie (60-65 ans). Le lymphome du manteau est très rare avant 40 ans, on note une légère prédominance masculine et ne représentent que 5 à 10% des lymphomes non hodgkiniens. L'évolution des ces lymphomes ressemble à celle de lymphomes de faible malignité: peu de rémissions complètes après chimiothérapie et tendance à des récurrences précoces. Mais le pronostic des lymphomes du manteau est nettement plus mauvais que celui des autres lymphomes de faible malignité notamment foliculaires.

Mots-clés: lymphome du manteau, immunohistochimie, cytogénétique et biologie moléculaire.

Limfomul cu celule B din zona de manta se caracterizează printr-un aspect histopatologic și imunofenotipic caracteristic: prezența unei translocății între cromozomii 11 și 14 și o recombinare a genei bcl-1 ce permite supraexpresia genei PRAD1 care produce ciclina D1, proteină ce nu se întâlnește în mod normal în celulele limfoide. Acest limfom a fost descris de Berger și Dorfman în 1974 sub numele de *Intermediate Differentiated Lymphoma*.<sup>2</sup>

Astăzi, datorită unei mai bune cunoașteri a originii limfocitelor din diferitele părți ale foliculului ganglionar și grație datelor imunologice complementare, a fost posibilă confirmarea existenței limfoamelor dezvoltate în zona de manta a foliculilor limfatici.

Weisenburger<sup>18</sup> a utilizat termenul "mantle-zone lymphoma" pentru a arăta că proliferarea limfomatoasă se face sub forma unei mantale în jurul unor centri germinali reziduali netumorali ai foliculilor limfatici. În Formularea de lucru aceste limfoame erau clasate după caz și după diverși patologi în: limfom difuz cu celule mici clivate; limfom difuz cu celule mari clivate; folicular cu predominanța celulelor mici clivate. În 1992 Banks et al<sup>1</sup> propune termenul de "mantle cell lymphoma", considerându-l o entitate aparte, cu anumite caracteristici imunohistochimice și o anomalie specifică a ADN-ului. Pentru a înlătura confuziile European Lymphoma Task Force a sugerat criteriile de diagnostic: morfologice, imunofenotipice și genetice.<sup>20</sup>

În clasificarea REAL,<sup>4,7,16</sup> limfomul este denumit "limfom cu celule din zona mantalei" și face parte din categoria neoplaziilor B periferice, iar în clasificarea WHO (World Health Organization)<sup>5,6,8</sup> rămâne în această categorie numindu-se "limfom al zonei de manta", cu risc scăzut de malignitate.

<sup>1</sup>Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Adriana Habor, Disciplina de Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gheorghe Marinescu, Nr.38

## CITOLOGIE

Celulele tumorale sunt limfocite mici sau medii, cu un contur neregulat și în general puțin mai mari decât limfocitele normale, cu cromatina mai fină, citoplasmă puțină și palidă, nucleoli mai puțin evidenți. Nucleii celulelor sunt adesea de formă neregulată sau crestați. Se întâlnesc și celule rotunde, identice cu limfocitele mici din leucemia limfatică cronică. Celulele mari, cu citoplasmă bazofilă, sunt de obicei rare; când sunt prezente se vorbește de varianta blastoidă sau limfoblastoidă, ceea ce implică un prognostic sever.<sup>6</sup>

Proliferarea neoplazică are un caracter vag nodular sau difuz; rar se observă o nodularitate evidentă. În majoritatea cazurilor proliferarea tumorală formează o bandă perifoliculară în jurul centrilor germinali, realizând un aspect tipic de manta. Este caracteristică persistența unor centri germinali reactivi, netumoral, în masa limfomatoasă. Se pot observa și histiocite epiteloide, ce realizează aspectul de "cer înstelat".<sup>16</sup> Celulele tumorale sunt adesea asociate cu numeroase celule dendritice dispuse dezordonat (Tabelul I).

În cursul evoluției, limfomul din zona mantalei se poate transforma într-un limfom cu risc crescut de malignitate. Norton et al.<sup>9</sup> arată o astfel de evoluție la 32% dintre cazurile urmărite la examenul histologic antemortem și la 70% din cazuri la examenul postmortem. Aceste date indică marea tendință de transformare într-o neoplazie cu grad înalt de malignitate, mult mai crescută comparativ cu a limfoamele foliculare.

Transformarea într-un limfom cu celule mari alcătuit din centroblaste și imunoblaste este excepțională.

Faza leucemică a limfomului din zona mantalei a fost recunoscută de Pombo și Oliveira.<sup>12</sup> Celulele neoplazice circulante au un diametru de 11-13μ, mai mari decât limfocitele din leucemia limfatică cronică, nucleul fără nucleol, cromatina ușor condensată. La unii pacienți se găsește o morfologie atipică cu celule heterogene. Cel mai adesea nucleul este boselat, crestat și înconjurat de o citoplasmă puțin abundentă. Celulele tumorale pot să prezinte uneori prelungiri citoplasmice.

## IMUNOHISTOCHEMIE

Celulele mici, cu nucleul crestat sunt probabil echivalentele neoplazice ale limfocitelor B mature normale care se găsesc în foliculii B primari și în zona perifoliculară a centrilor germinali reziduali. Celulele tumorale exprimă *IgM* și *IgD* și antigenele caracteristice celulelor B: *pan-B* (*CD19, CD20*); *CD5+*; *CD10-/+*; *CD43+*.

Celulele sunt însă *CD23-* și *CD11c-* negative. *CD23* negativ permite diferențierea de limfomul cu limfocite mici, în timp ce *CD5* pozitiv separă acest limfom de cele ale centrului folicular sau al zonei marginale. Celulele tumorale pot exprima și proteina *Bcl-2* (nu și cele ale centrului germinal rezidual) și *CD25* iar numărul celulelor *Ki-67* pozitive este de aproximativ 20%.<sup>5,6,16</sup>

Tabelul I. Caracterile histologice și imunofenotipice ale limfomului zonei de manta

	Limfomul zonei de manta	Limfomul folicular
Histologie	Noduli neregulați, adesea voluminoși, uneori confluenți Prezența de centri germinali reziduali (inconstant)	Foliculi regulați, uniformi, adesea mici Coroana persiată uneori
Citologie	Celule mici rotunde și clivate Celule foliculare dendritice dispersate (CFD)	Amestec de centrocite și centroblaste
Imunohistochimie	Noduli <i>Bcl-2+</i> , <i>CD10-</i> (centrii germinali) <i>Bcl-2-CD5+</i> , <i>CD23-</i> , <i>CD43+</i> , <i>IgM+</i> , <i>IgD+</i> Rețea dezordonată de CFD	Foliculi <i>Bcl-2+</i> , <i>CD10+</i> <i>CD5-</i> , <i>CD23-</i> , <i>CD43-</i> Rețea ordonată de CFD

Tabelul II. Repartiția factorilor de prognostic și supraviețuirea după Indicele de Prognostic Internațional în două serii de limfoame ale zonei de manta

	Zucca et al. n=65		Velders et al. nr=31	
	Nr. bolnavi %	Supraviețuire medie (luni)	Nr. bolnavi %	Supraviețuire medie (luni)
Risc scăzut (0-1 factor)	17 (26)	65	5 (16)	93
Risc intermediar scăzut (2 factori)	20 (31)	48	8 (26)	24
Risc intermediar crescut (3 factori)	20 (31)	52	10 (32)	18
Risc crescut (4 sau 5 factori)	8 (12)	12	8 (26)	7

## CITOGENETICA ȘI BIOLOGIA MOLECULARĂ

Studiile citogenetice și examenul ADN-ului<sup>13</sup> (prin metodele Southern Blot și Polymerase Chain Reaction) indică la 70% dintre bolnavi prezența unei translocatii specifice între cromozomii 11 și 14:  $t(11;14)(q13;q32)$ .<sup>22</sup> Această translocatie cuprinde pe cromozomul 11q13 locusul bcl-1 și pe cromozomul 14q32 gena codantă pentru regiunea constantă a lanțurilor grele de imunoglobuline.<sup>3,15</sup> Translocatia 11;14 permite supraexpresia genei *PRAD1* care produce ciclina D1.<sup>22</sup> Ea poate fi pusă în evidență pe secțiuni congelate sau incluse în parafină. Supraexpresia ciclinei D1 a fost observată și la limfoamele din zona mantalei la care translocatia 11;14 nu a putut fi demonstrată.<sup>3</sup> Supraexpresia ciclinei D1 în patologia limfoidă a mai fost observată la câteva cazuri de leucemie cu celule păroase și câteva cazuri de limfoame splenice cu celule vilioase. În alte tipuri de limfoame sau în țesutul limfoid normal această proteină nu a fost găsită.

Anomaliile cromozomilor 1, 6, 8 și 12 sunt uneori asociate cu  $t(11;14)$ , dar importanța acestor anomalii nu a fost stabilită.<sup>15</sup>

## EPIDEMIOLOGIE

Literatura de specialitate arată că cea mai mare frecvență a acestor limfoame se observă în cel de-al șaptelea deceniu (60-65 ani). Limfomul din zona mantalei este foarte rar întâlnit înainte de 40 ani (3-4%). Se observă o ușoară predominanță masculină (M/F în jur de 1,6/1). Reprezintă cam 5-10% dintre limfoamele non-hodgkiniene.

## ASPECTE CLINICE

În stadiul inițial se întâlnește frecvent adenopatia generalizată; cele mai multe cazuri sunt descoperite însă în stadiile III sau IV. Simptomele de tip B sunt prezente la aproximativ 50% dintre pacienți. Splenomegalia este decelată la 35% dintre cazuri iar la 20% se găsește o infiltrare gastro-intestinală. Aproape întotdeauna este invadată măduva osoasă (75-90%).

Se constată pe parcursul evoluției o deteriorare progresivă a stării generale, cu un răspuns temporar la tratament. Ulterior boala este caracterizată de adenopatie evolutivă, splenomegalie și o creștere a numărului de limfocite. Atunci când limfocitoza este importantă, prognosticul devine nefavorabil. În cursul evoluției bolii se observă destul de des apariția localizărilor extraganglionare, mai ales digestive dar și pulmonare sau în sistemul nervos central. Transformarea într-o formă blastică caracterizează de obicei stadiul terminal.<sup>21</sup>

## PROGNOSTIC

Limfomul zonei de manta are o evoluție ce caracterizează în general limfoamele cu malignitate scăzută: puține remisiuni complete după chimioterapie și tendința la recidive precoce. Prognosticul acestui limfom este totuși mai rezervat decât al altor limfoame cu malignitate scăzută. Mediana de supraviețuire este

cuprinsă între 30 și 60 luni. Mai puțin de 10% dintre pacienți supraviețuiesc peste 5 ani.<sup>6,21</sup>

Cei mai importanți factori prognostici peiorativi sunt: alterarea stării generale, localizările extraganglionare multiple, concentrații crescute ale LDH și vârsta peste 70 ani. Alți factori citați ar fi limfocitoza peste  $4 \times 10^9 / L$ , hipoalbuminemia și creșterea  $\beta_2$  microglobulinemiei. Prezența de limfocite anormale în circulație este de asemenea un factor prognostic defavorabil.<sup>17</sup>

Indexul Prognostic Internațional<sup>17,21</sup> (factori de risc: vârstă, stadiu, număr de localizări extraganglionare, index de activitate, concentrațiile LDH) propus pentru limfoamele cu celule mari și aplicat limfoamelor din zona mantalei permite separarea grupelor de prognostic (Tabelul II).

Mai puțin de 10% dintre pacienți prezintă un risc scăzut. Acest grup are probabil o supraviețuire peste 93 luni.

Supraexpresia ciclinei D1 nu pare a avea o influență asupra supraviețuirii. Un index scăzut de proliferare măsurat prin marcajul pentru Ki67 este favorabil. Supraexpresia p53<sup>11,19</sup> este defavorabilă (supraviețuire aproximativ 12 luni).

## TRATAMENT

Tratamentul variază de la o chimioterapie obișnuită limfoamelor cu malignitate scăzută (monochimioterapie sau CVP-Ciclofosamidă, Vincristin, Prednison) la o polichimioterapie intensivă, folosită în cazul limfoamelor cu malignitate crescută.

Studiile retrospective<sup>10,21</sup> arată că la cei cu chimioterapie obișnuită procentajul recidivelor a fost mult crescut comparativ cu cei cărora li s-a aplicat chimioterapie de tip CHOP (CVP cu Adriamicină)-Bleomicină-VP16 (Etoposide) sau ProMACE (Prednison, Methotrexat, Adriamicin, Ciclofosamidă, Etoposide, Leucovirin). Studiul lui Zucca et al.<sup>21</sup> a demonstrat că administrarea unei antracicline (Adriamicină/Epirubicină) pacienților cu risc intermediar sau crescut nu a conferit avantaj supraviețuirii.

Studiile care au folosit Interferonul după răspuns obiectiv la chimioterapie nu modifică semnificativ supraviețuirea globală comparativ cu grupul care nu a primit Interferon. Stewart et al.<sup>14</sup> comunică experiența sa în legătură cu administrarea unei chimioterapii intensive, urmată de administrarea de celule sușe autologe (măduvă osoasă sau sânge); la un grup de 9 pacienți cu prognostic rezervat supraviețuirea la 2 ani a fost de 34%. Se folosesc actualmente și Fludarabina, Etoposidul, Aracitina, cu rezultate încurajatoare.

Se utilizează în unele cazuri aflate în stadiile I și II radioterapia singură sau asociată cu chimioterapia.

La pacienții în vârstă, cu stare generală bună și factori prognostici favorabili, chimioterapia cu antraciclină poate fi utilizată în speranța unei remisiuni complete. Dacă la acești pacienți vârstnici factorii prognostici sunt defavorabili, o chimioterapie intensivă este mai puțin eficientă și în nici un caz mai bună ca un tratament CVP sau Clorambucil. La

pacienții tineri, cu factori prognostici defavorabili se poate încerca o intensificarea a terapiei dar numai după o analiză atentă a fiecărui caz în parte.

## BIBLIOGRAFIE

- BANKS PM, CHAN J, CLEARLY ML - *Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data*, Am J Surg Pathol, 1992; 16: 637-640
- BERARD CW, DORFMAN RF - *Histopathology of malignant lymphomas*, Clin Hematol, 1974, 3: 39-76
- DE BOER CJ, SCHUURING E, DREFF E ET AL - *Cyclin D1 protein analysis in the diagnosis of mantle cell lymphoma*, Blood, 1997, 86: 2715-2723
- HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H - *A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group*, Blood, 1994, 84: 1361-1392
- HARRIS NL, JAFFE ES - *The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues*, Ann Oncol, 1999, 10: 12
- HARRIS NL ET AL - *Lymphoma classification-from controversy to consensus: The REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms*, Annals of Oncology, 2000, 11: 3-10
- IOACHIM H - *The revised European-American classification of lymphoid neoplasms, A belated commentary*, Cancer, 1996, 78: 4-9
- JAFF ES, PIRIS MA, MULLE HK ET AL - *WHO Special Session. Fourth Congress of the EHA*, Barcelona iunie 1999
- NORTON AJ, MATTHEWS J, PAPPAS V - *Mantle cell Lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period*, Ann Oncol, 1995, 16: 249-256
- OLTEAN G, SIMU G - *Limfoamele maligne*, Editura Veritas, Târgu-Mureș, 1997: 318-324
- PITTALUGA S, VERHOEF G, CRIEL A ET AL - *Prognostic significance of bone marrow trephine and peripheral blood smears in 55 patients with mantle cell lymphoma*, Leuk Lymphoma, 1997, 21: 115-125
- POMBO DE OLIVEIRA MS - *Leukaemic phase of mantle zone lymphoma: its characterisation in 11 cases*, J Clin Pathol, 1989, 42: 962-967
- RIMAKH R, BERGER F, DELSOL G - *Detection of the chromosomal translocation t(11;14) by PCR in mantle cell lymphomas*, Blood, 1994, 83: 1871-1875
- STEWART D, VOSE J, WEISENBURGER D ET AL - *The role of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma*, Ann Oncol, 1995, 6: 263-266
- SWERDLOW SH, YANG WI, ZUKERNER LR ET AL - *Expression of cyclin D1 protein in centrocytic/mantle cell lymphomas with and without rearrangement of the bcl-1/cyclin D1 gene*, Hum Pathol, 1998, 26: 999-1004
- TURCU M, BORDA A, BUD V - *Diagnosticul microscopic al leziunilor nodulului limfatic*, Editura Mureș, Târgu-Mureș, 1999: 166-168
- VELDERS G, KLUIN-NELEMANS J ET AL - *Mantle cell lymphoma: a population-based clinical study*, J Clin Oncol, 1996, 14: 1269-1274
- WEISENBURGER DD, KIM H, RAPPAPORT H - *Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma*, Cancer, 1982, 49: 1429-1439
- ZOLDAN M, INGHRIAMI G, MASUDA Y ET AL - *Large-cell variants of mantle cell lymphoma: cytologic characteristics and p53 anomalies may predict poor outcome*, Br J Haematol, 1996, 93: 475-48
- ZUCCA E, STEIN H, COIFFER B - *European Lymphoma Task Force (ELTF): Raport of the workshop on mantle cell lymphoma*, Ann Oncol, 1994, 5: 507-511
- ZUCCA E, PITTALUGA S, KLUIN-NELEMANS H ET AL - *Patterns of survival in mantle cell lymphoma*, Ann Oncol, 1995, 6: 257-262
- ZUKERBERGER LR, YANG WI, HARRIS NL - *Cyclin D1 expression in non Hodgkin s lymphomas. Detection by immunohistochemistry*, Am J Clin Pathol, 1995, 103: 756-760

## Aspecte teoretice și practice ale interogării bazelor de date moleculare pe baza anumitor criterii de similaritate

M. Șt. Mărușteri<sup>1</sup>, Sabina Chelemen<sup>2</sup>, Maria T. Dogaru<sup>3</sup>

Lucrarea trece în revistă, în unele cazuri în premieră pentru țara noastră, o serie de algoritmi 2D și 3D de calcul a gradului de similaritate al unor structuri chimice. În esență, noțiunea de similaritate structurală poate fi definită ca o încercare de cuantificare matematică a noțiunii "intuitive" conform căreia două molecule sunt sau nu sunt "similare". Noțiunile teoretice expuse în lucrare își găsesc ilustrarea în calculul similarității cu molecula de propranolol a unei serii de betablocanți frecvent utilizați în terapie. Pentru realizarea acestui demers sunt folosite baze de date moleculare dezvoltate de către autori în lucrări anterioare. Calcularea coeficienților lui Tanimoto pentru structurile prezentate s-a efectuat cu ajutorul pachetului de programe ChemOffice 2001, aflat în faza de betastestare, înainte de lansarea pe piață a variantei comerciale.

Cuvinte cheie: similaritate structurală, coeficienții lui Tanimoto

*The purpose of this article is a presentation, in some cases for the first time in Romania, of some 2D and 3D algorithms used to compute drug likeness. The notion of similarity is an attempt to find a mathematical correlation with the chemist's "intuitive" notion of when two molecules are "similar" or "dissimilar". We used this theoretical approach to compute the similarity of propranolol molecule with some other well-known betablockers. We start the work from the molecular databases previously developed by authors and the Tanimoto coefficients were computed using a powerful software pack, ChemOffice 2001, which was in betastesting phase at that time.*

**Keywords:** drug likeness, Tanimoto coefficients, molecular similarity

Folosirea noilor tehnologii legate de bazele de date, respectiv sisteme de gestiune a bazelor de date relaționale conținând informație chimică, devine o condiție sine qua non pentru o muncă științifică de calitate, capabilă să ducă rapid la descoperirea de noi compuși biologic activi, la elucidarea proprietăților lor chimice, farmacodinamice și farmacocinetice, respectiv a biodisponibilității acestor noi compuși.

Dacă până la mijlocul anilor '90, din cauza costurilor (ce se ridicau la câteva milioane de dolari – pentru un sistem complet), deținerea unor sisteme de baze de date conținând informație chimică era doar apanajul unor mari firme producătoare de medicamente (Glaxo, Merck, Bayer etc) sau a unor mari institute de cercetare, cum ar fi NIH (National Institute of Health), în prezent, o soluție completă, disponibilă pe platforme Intel x86 (PC-uri obișnuite), poate fi realizată la un cost mai mic de 10000\$. Mai mult, pentru domeniul

educațional, majoritatea producătorilor de acest fel de software oferă pachete educaționale, la un preț de cost extrem de scăzut.

În prezenta lucrare, datorită colaborării dintre autori și firma CamSoft Corp. –USA (liderul mondial în desktop molecular modelling), am putut folosi pachetul de programe ChemOffice 2001 –aflat încă în faza de betastestare, înainte de lansarea lui pe piață.

Pachetul ChemOffice conține o suită completă de aplicații necesare dezvoltării, menținerii și utilizării unor sisteme de baze de date conținând informație chimică, respectiv pentru efectuarea de analize QSAR-QSPR (Quantitative Structure Activity Relationship - Quantitative Structure Propriety Relationship):<sup>16</sup>

-ChemDraw -software de "desenare" a structurilor chimice, care în versiune profesională (Ultra) include și module de generare a structurilor pornind de la denumirea IUPAC, sau invers, stabilirea denumirii chimice corecte, conform IUPAC, pentru o anumită structură.

-Chem3D – software de modelare a structurilor chimice 3D, conținând module de "construire", analiză și module de calcul ale proprietăților fizico-chimice ale moleculelor studiate.

<sup>1</sup>Disciplina de Marketing Farmaceutic, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

<sup>3</sup>Disciplina de Farmacologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Marius Ștefan Mărușteri, Disciplina de Marketing Farmaceutic, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str.Gheorghe Marinescu, Nr.38, 4300, Târgu-Mureș

-ChemFinder – software de dezvoltare a bazelor de date relaționale conținând informație chimică, software compatibil cu Microsoft Acces (soluția low-end), respectiv Oracle 8i (high-end), două dintre cele mai utilizate sisteme de gestiune a bazelor de date relaționale de pe piața de software.

-ChemDraw, respectiv Chem3D plug-in pentru Internet Explorer sau Netscape Navigator – software ce permite portarea aplicațiilor dezvoltate pe INTERNET

-E-Lab Notebook – un caiet de laborator electronic, ce permite calcularea automată a cantităților de substanță necesare pentru o reacție, verificarea corectitudinii și stoechiometriei unei reacții date etc.

-ChemFinder for Word – software ce permite includerea simplă și eficientă a conținutului unor baze de date chimice în materiale publicate (cărți sau reviste).

-3 add-in pentru Excel (ChemFinder, ChemCombi, respectiv ChemSAR add-in), ce permit folosirea unui software relativ cunoscut (Microsoft Excel) pentru interogarea bazelor de date chimice, pentru studiul mersului unor sinteze chimice, respectiv pentru analize QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship – Relații Cantitative Structură Acțiune).

Interogarea bazelor de date constituie una dintre facilitățile cele mai importante ale unui sistem de

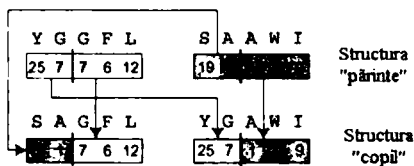
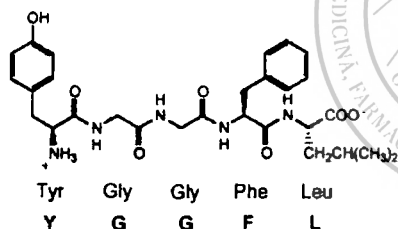


Figura 1. Reprezentare schematică a unui algoritm genetic utilizat pentru interogarea unei baze de date moleculare conținând polipeptide<sup>15</sup>

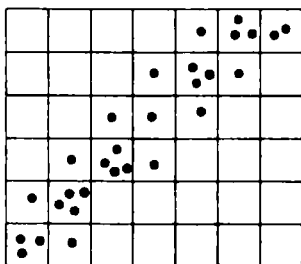
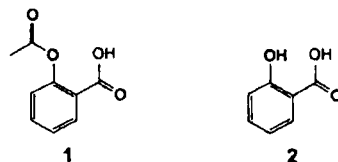


Figura 2. Reprezentare schematică a unui algoritm de căutare bazat pe metoda grilei<sup>2</sup>

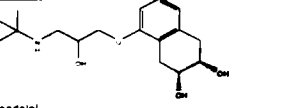
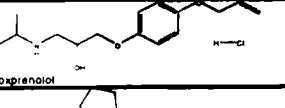
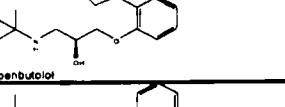
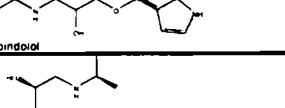

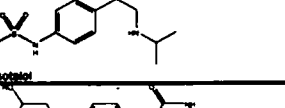
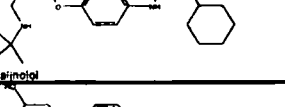
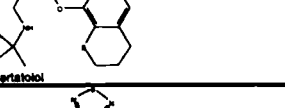
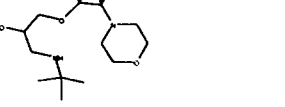


1	1	1	0	1	1	0	1	0
2	1	1	0	1	0	0	0	0

Figura 3. Calcularea coeficienților lui Tanimoto utilizând o serie de descriptori structurali, pentru moleculele de acid 2-acetoxi-benzoic (structura 1), respectiv acid 2-hidroxi-benzoic (structura 2)<sup>14</sup>

STRUCTURE	SIMILARITY
	89
	85
	96
	85
	85
	96
	85
	71

Tabelul 1 a. Gradul de similaritate cu propranololul al unor betablocanți, calculat pe baza coeficienților lui Tanimoto și exprimat în procente (%)<sup>2</sup>

STRUCTURE	SIMILARITY
	92
	89
	88
	96
	100
	80
	92
	92
	92

Tabelul I b. Gradul de similaritate cu propranololul al unor betablocanți, calculat pe baza coeficienților lui Tanimoto și exprimat în procente (%)<sup>2</sup>

gestiune al bazelor de date (SGBD). Ca toate celelalte SGBD, Chemfinder permite interogări complexe folosind un subset al limbajului SQL (Structured Query Language – Limbaj de cerere structurată), ale cărui performanțe și capacități au fost prezentate de către autori în lucrări anterioare.

Ceea ce aduce nou un sistem de gestiune a bazelor de date moleculare, este posibilitatea combinării unor interogări SQL "clasice" cu interogări bazate pe similarității structurale.

O primă clasificare a metodelor de calcul privitoare la "gradul de similaritate" (în engleză "drug-likeness") a unor structuri chimice este aceea bazată pe tipul descriptorilor: descriptori 2D (metode

bazate pe structuri chimice reprezentate bidimensional în spațiu), respectiv descriptori 3D (metode bazate pe reprezentări 3D ale compușilor studiați).<sup>3,6,7,14</sup>

I. Metode 2D de estimare a gradului de similaritate ("drug likeliness")

i) metode bazate pe algoritmi genetici<sup>15</sup>: sunt tehnici probabilistice de căutare bazate pe principii ale evoluționismului din biologia clasică. Un grup de "cromozomi" definiți pe baza unor grupări structurale prezente în așa numita "structură părinte" -ce servește ca model de căutare -sunt lăsați să evolueze în cadrul algoritmului de căutare, rezultatul fiind o serie de "cromozomi" ce definesc "structurile copil" alcătuită o "populație de soluții" regăsite în baza de date. O reprezentare schematică a unui astfel de algoritm este prezentată în figura 1.

ii) metoda clusterelor (dintre care ce mai utilizată este metoda grilelor)<sup>6,7,14</sup>: conform acestei metode, "spațiul molecular" este împărțit, conform unei grile predefinite, în celule distincte. Fiecare moleculă ocupă anumite zone ale grilei, în funcție de grupările funcționale pe care le posedă. Algoritmul de căutare parcurge grilele corespunzătoare structurilor din baza de date și le selecționează pe cele cu un anumit grad de similaritate. Conform surselor bibliografice<sup>6,7,13</sup>, acest algoritm, deși este rapid, are o performanță sub media celorlalte metode, fiind utilizat în special atunci când se dorește o un viteză mare de căutare, în baze de date cu milioane de structuri. O reprezentare schematică a acestui algoritm poate fi observată în figura 2.

iii) Metoda coeficienților lui Tanimoto (metoda hărții de biți):<sup>2,6,7,15,16</sup>

Fiind una dintre cele mai folosite metode, caracterizată de un raport performanță/viteză superior

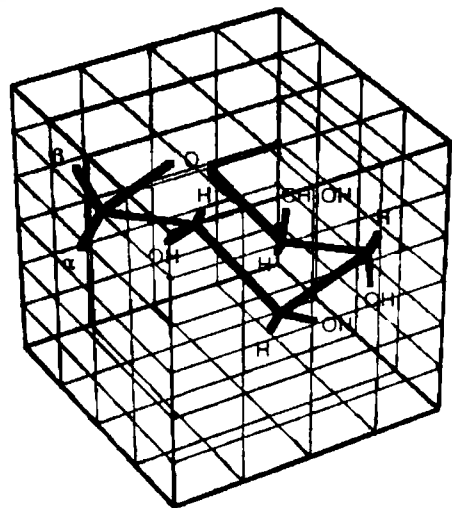


Figura 4. Modalitatea de stabilire a grilei în cazul algoritmilor ce folosesc descriptori tridimensionali de calcul a similarității unor structuri. Exemplul se referă la stabilirea grilei 3D pentru o moleculă similară glucozei, folosită ca inhibitor al glicogen fosforilazei<sup>6</sup>

celorlalte metode descrise mai sus, considerăm utilă prezentarea mai detaliată a modalității de calcul a acestor coeficienți.

În esență, noțiunea de similaritate structurală poate fi definită ca o încercare de cuantificare matematică a noțiunii "intuitive" conform căreia două molecule sunt sau nu sunt "similare".<sup>14</sup>

Metoda are la bază calcularea unor descriptori binari, ce "detectează" prezența sau absența, în cadrul a două sau mai multe molecule, a unor fragmente structurale specifice. Acestea se realizează prin atribuirea unui scor numeric (sau procentual) gradului de similaritatea a două molecule: 0 (sau 0 %) pentru molecule complet diferite, respectiv 1 (sau 100 %) pentru molecule foarte asemănătoare (de obicei acestea din urmă provenind din serii omoloage).

Algoritmii pot fi descriși în următoarele etape, parțial ilustrate în figura 3:

- se ia în considerare o serie de substructuri (o grupare fenil, carboxil, hidroxil, amino, diferite inele aromatice etc)

- harta biților cuprinde zone notate cu 1, dacă substructura respectivă este prezentă în moleculă, respectiv cu 0, dacă aceasta lipsește.

- date fiind secvențele de biți ce caracterizează cele două molecule, este posibilă estimarea gradului lor de similaritate, cu ajutorul următoarei formule:

$$T = \frac{A}{(A+B+C)}$$

unde

T = coeficientul lui Tanimoto

A = numărul de biți setați cu cifra 1 în ambele molecule

B = numărul de biți setați cu 1 în prima moleculă, dar setați cu 0 în cea de-a doua moleculă

C = numărul de biți setați cu 1 în a doua moleculă, dar setați cu 0 în prima moleculă

Pentru cele două structuri luate ca exemplu, coeficientul lui Tanimoto este:

$$T = \frac{A}{(A+B+C)} = \frac{3}{3+2+0} = 0,6$$

sau, exprimat în procente, T = 60 %.

În tabelul I sunt prezentați coeficienții lui Tanimoto (gradul de similaritate) comparativ cu propranololul (gradul lor de similaritate cu acesta), pentru o serie de betablocanți proveniți din baza de date realizată în cadrul lucrării:

II. Metode 3D de estimare a gradului de similaritate

După cum am mai menționat, au la bază descriptorii tridimensionali. Una dintre cele mai utilizate metode este derivată din metoda grilei bidimensionale, cu

deosebirea că, în acest caz grila se construiește pe baza axelor de coordonate x,y, respectiv z (3D), după cum se poate observa și în figura 4.

Datorită volumului mare de date ce trebuie calculate (numărul descriptorilor crește exponențial față de metodele bidimensionale), algoritmi 3D, cum este și cazul celui prezentat mai sus, sunt relativ puțin utilizați în interogarea bazelor de date moleculare, unde este nevoie de viteză, ei fiind apanajul studiilor de similaritate în cazul unor metode de analiză QSAR ce utilizează un număr relativ mic de molecule, în prealabil selecționate prin metode bazate pe algoritmi 2D.

## BIBLIOGRAFIE

- CARON G, REYMOND F, CARRUPT PA, GIRAULT HH, TESTA B - *Combined molecular lipophilicity descriptors and their role in understanding intramolecular effects*, Pharmaceutical Science and Technology Today 1999, 2: 327-336
- CHELEMEN SABINA - *Asistarea de către calculator a practicii și cercetării în farmacologie* - Lucrare de diplomă, UMF Târgu Mureș, 2000, 34-50.
- CLARK D E, PICKETT S D - *Computational methods for the prediction of 'drug-likeness'*, Drug Discovery Today 2000, 5:49-58
- DAVID C - *Discovering the virtues of virtuality*, Pharmaceutical Science and Technology Today 1998, 1: 91-92
- FITZGERALD K - *In vitro display technologies - new tools for drug discovery*, Drug Discovery Today 2000, 5: 253-258
- GROVER M, SINGH B, BAKSHI M, SINGH S - *Quantitative structure-property relationships in pharmaceutical research - Part 1*, Pharmaceutical Science and Technology Today 2000, 3: 28-35
- GROVER M, SINGH B, BAKSHI M, SINGH S - *Quantitative structure-property relationships in pharmaceutical research - Part 2*, Pharmaceutical Science and Technology Today 2000, 3: 50-57
- HOPFINGER AJ, DUCA JS - *Extraction of pharmacophore information from high-throughput screens*, Current Opinion in Biotechnology 2000, 11: 97-103
- JIN L, MURRAY CW, WASZKOWYCZ B, YOUNG S C - *Targeted molecular diversity in drug discovery: integration of structure-based design and combinatorial chemistry* 1998, Drug Discovery Today, 3:105-112
- KRAMER, STEFANIE D - *Absorption prediction from physicochemical parameters*, Pharmaceutical Science and Technology Today 1999, 2: 373-380
- MOSS SH, REDFERN PH, BROWN KN - *Opportunities for the use of computer-based media in pharmaceutical training and education*, Pharmaceutical Science and Technology Today 1998, 1: 54-61
- NOBLE DS, LEVIN J, SCOTT W - *Biological simulations in drug discovery*, Drug Discovery Today 1999, 4: 10-16
- PETER W - *Chemoinformatics - similarity and diversity in chemical libraries*, Current Opinion in Biotechnology 2000, 11: 85-88
- VAN DRIE JH, LAJINESS MS - *Approaches to virtual library design*, Drug Discovery Today 1998, 3:274-283
- WALTERS WT, STAHL MT, MURCKO MA - *Virtual screening - an overview*, Drug Discovery Today 1998, 3: 160-178
- \*\*\* - SIMILARITY RULES IN CS ChemFinder Pro 6.0 - *User's Guide*, CambridgeSoft Corp. Press, Cambridge USA, 2000, 135-137

## Bolile și proteinele prionice

Alexandrina Oșan

Proteinele prionice ( $PrP^C$ ) sunt proteine celulare care se găsesc în mod normal în membrana celulară neuronală, unde se pare că ar activa receptorii pentru acetilcolină, având și un posibil rol antitumoral. Izoformele proteinei  $PrP^C$  respectiv  $PrP^{Sc}$  (de tip scrapie la animale) și  $PrP^{CJD}$  (din boala Creutzfeldt-Jakob la om) sunt implicate în geneza bolilor prionice. Prionii reprezintă o clasă de agenți infecțioși diferiți de viruși, cu structură exclusiv proteică. Până în prezent nu a fost identificat un al 2-lea component; un acid nucleic, dacă există, este foarte mic și necodificator. Din acest motiv, codificarea proteinei prionice infecțioase, se apreciază că este realizată de către o genă cromozomială a celulei gazdă, contrar dogmei centrale a biologiei moleculare. După biosinteză, prin procese posttranslaționale  $PrP^C$  poate fi transformată în izoforme patologice, cu grad de infectivitate crescut. Deși s-au făcut progrese în descifrarea acestor procese "enigmatice" mai rămân multe semne de întrebare, pe care cercetările viitoare trebuie să le elucideze.

Cuvinte cheie: proteine și boli prionice

*The prionic proteins ( $PrP^C$ ) are cellular proteins, which can be normally found in the neuronal cellular membrane where they seem to activate receptors for acetylcholine and play an antitumoral part. The isomorphs of  $PrP^C$ ,  $PrP^{Sc}$  (of the scrapie type in animals) and  $PrP^{CJD}$  (in Creutzfeldt-Jakob disease in human beings), respectively are involved in the genesis of the prionic diseases. Prionics represent a distinct class of infectious agents, different from viruses, having exclusively a proteic structure. Up to the present, a second component, a nucleic agent, has not been identified, even if it exists it is not codificator. Due to this, codification of infectious prionic proteins is achieved by a chromosomal gene of the host cell, contrary to the main dogma of the molecular biology. After biosynthesis, through post-translational processes,  $PrP^C$  may be turned into pathological isomorphs with a high degree of infection. Although remarkable progress has been achieved in elucidating these „enigmatic processes”, there are still many nonanswered questions to which the future research is called to answer.*

*Key words: prionic proteins, prionic diseases.*

**P**rionii reprezintă o clasă de agenți infecțioși, subvirali, de natură exclusiv proteică. Această structură presupune admiterea lor ca agenți infecțioși, prin acceptarea unei codificări și multiplicări a acestor proteine prionice infecțioase, nu prin intermediul acizilor nucleici proprii, ci ai celulei gazde. Bolile prionice sunt considerate "pseudoinfecțioase", spre deosebire de cele infecțioase, produse de microorganisme (virusuri, bacterii) care conțin în structură acizi nucleici.

Contribuții deosebite privind proteinele prionice le-au adus cercetările prof. dr. Stanley Prusiner de la Universitatea din San Francisco, care a introdus în 1982 termenul de prion cu semnificație de proteină infecțioasă. Autorul caută să elucideze mecanismele prin care proteinele prionice normale se transformă în izoforme patologice, cu grad înalt de infectivitate.

### CLASIFICAREA ȘI DESCRIEREA BOLILOR PRIONICE

Principalele caracteristici ale bolilor prionice sunt: afectarea sistemului nervos central (SNC), producând encefalopatii spongiforme; acumularea masivă în celulele neuronale a proteinelor prionice patologice; perioada de incubație este foarte lungă (câteva luni - zeci de ani); evoluția este lentă, progresivă și letală.<sup>1,2,3,4,6,9,11</sup>

*Scrapia* apare la oi și capre sub formă endemică, unele țări având programe speciale de supraveghere.<sup>10</sup> Boala se manifestă prin: prurit intens, torticolis, exoftalmie, hiperexcitabilitate, ataxie, nekoordinarea mișcărilor, mers cu pași mărunți (trotting disease). Perioada de incubație este de 1-15 ani, durata bolii 6 luni - 5 ani, iar mortalitatea este 100%.

Histopatologic s-au pus în evidență în țesutul cerebral leziuni degenerative de tip neinflamator: spongioză, hiperplazie glială, hiperastrocitoză. În SNC apare o proteină  $PrP^{Sc}$  care reprezintă izoforma proteinei normale  $PrP^C$  din celula neuronală, ce se pare că ar avea rol activator asupra receptorilor acetilcolinergici.  $PrP^C$  și  $PrP^{Sc}$  au aceeași structură primară (conțin 254 amino-

acizi), diferențiindu-se prin modificări posttranslaționale, care implică modificări în structura secundară (tip  $\alpha$ -helix pentru PrP<sup>C</sup> față de tip foaie  $\beta$  - pliată pentru PrP<sup>Sc</sup>) ce ar determina diferențele între cele două proteine.<sup>3,4,5,8,11</sup>

**Encefalopatia spongiformă bovină sau boala vacilor nebune (BSE).** Este considerată o boală "creată de mâna omului". A apărut în urma alimentării bovinelor cu unele concentrate obținute din carne, măruntaie, creier, oase, provenite de la oi și capre infectate cu scrapie. Această metodă de alimentație a fost utilizată pentru prima dată în anul 1981 în Anglia. Perioada de incubație a bolii este 3-8 ani. Primele cazuri de boală au apărut în 1985 la peste 70.000 de bovine și au crescut într-un ritm alert (în 1996 au fost sacrificate 14 milioane bovine).

Boala se manifestă prin tulburări de tip ataxic (tremurături, instabilitate posturală) și mortalitate 100%. Nu s-a stabilit exact dacă transmiterea bolii este transplacentară (verticală) sau prin contact direct (orizontală). De asemenea, nu se cunoaște dacă boala poate apare natural la bovine (așa cum apare scrapia la ovine) sau se datorează exclusiv consumului de prioni de scrapie de la oaie.<sup>1,3,4,11</sup>

**Boala Kuru** este semnalată pentru prima dată la triburile din Papua - Noua Guinee, unde se practicau ritualuri canibalice.<sup>3,4</sup>

**Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD)** este o boală rară care apare la ambele sexe în jurul vârstei de 60 ani. CJD se manifestă prin tulburări de echilibru, reducerea capacității în deplasare, pierderea memoriei, stare de confuzie, dezorientare, demență, având un sfârșit letal. Perioada de incubație este de câteva luni - zeci de ani. Boala este produsă prin trei mecanisme: infecție lentă, sporadică sau alterare genetică.

-Infecția lentă se poate produce prin: contact sexual (transmitere orizontală); profesie (măcelari, fermieri, personal medical); contaminări iatrogene: transplant de cornee, timpane infectate, grefe de dura-mater; implantare de electrozi pentru EEG, incomplet sterilizați; instrumentar chirurgical, sterilizat prin metode clasice (agentul prionic al CJD este rezistent la aceste metode); transfuzii de sânge (în Australia - femei care în antecedente au făcut tratamente cu hormoni gonadotropi, devenind ulterior donatoare de sânge au

transmis agentul prionic CJD la transfuzăți); vaccin antirabic (preparat din țesut cerebral de animal infectat cu agent prionic).

-Infecția sporadică apare printr-un mecanism incomplet elucidat. Prezența ubicuitară a proteinelor prionice, declanșează infecții numai la organismele cu predispoziție genetică, la care are loc transformarea PrP<sup>C</sup> în PrP<sup>Sc</sup>;

-Modificările genetice produc 10-15% din cazurile de CJD. Inițial s-a stabilit că anumite mutații pe cromozomul 20 ar produce boala CJD. Astfel, substituția timinei cu citozina a determinat o mutație în codonul 102, având ca rezultat înlocuirea Pro cu Leu. În alte situații o mutație în codonul 200 a determinat înlocuirea Asp cu Asn. Cercetări ulterioare au demonstrat că persoanele normale prezintă 3 genotipuri pentru locusul de pe gena PrP<sup>C</sup> umană, corespunzător codonului 129: două homozigote (Met/Met și Val/Val) și un tip heterozigot (Met/Val). Aceste date sugerează că genotipul corespunzător codonului 129 ar influența susceptibilitatea și fenotipul CJD, dar mecanismele intrinseci acestor procese sunt încă incerte.

**Insomnia fatală familială (FFI)** semnalată în literatură în 1994, apare între 35-60 ani cu o evoluție de 7-12 luni. Se caracterizează prin: tulburări de ritm cardiac; insomnie până la pierderea totală a somnului, tulburări vegetative, amnezie, dizenterie, disfagie, tulburări de echilibru, mioclonii, rar crize epileptiforme.

Histopatologic apar aspecte de spongioză în hipotalamus, atrofie prin lipsa plăcilor amiloide. Experimental boala nu a putut fi transmisă de la om la animale, în timp ce agentul prionic al CJD a fost transmis la animalele de experiență, care au făcut o boală identică cu scrapia.

Caracteristică atât pentru FFI cât și pentru CJD este o proteină prionică anormală (în celulele neuronale) determinată de două mutații pe gena PrP<sup>C</sup> de pe cromozomul 20 uman. Prima mutație, identică în ambele boli, ce corespunde codonului 178 al PrP<sup>C</sup>, produce înlocuirea Asp cu Asn. A doua mutație este diferită în cele două boli, deși corespunde aceluiași codon 129 al PrP<sup>C</sup>. În cazul genotipului heterozigot normal Met/Val, când apare o mutație în una din cele

Tabelul I. Clasificarea bolilor prionice

Organism	Boala	Răspândire
Animale	Scrapie	SUA, Anglia, Franța, Elveția,
	Encefalopatia spongiformă bovină (BSE) sau boala vacilor nebune	Anglia
	Encefalopatia degenerativă felină	
	Encefalopatia spongiformă a copitelor	Anglia
	Encefalopatia transmisibilă a nurcilor	Foarte rar
	Boala Kuru	Papua-Noua Guinee
Om	Boala Creutzfeldt-Jakob (CJD)	1/1 milion pe tot globul
	Sindromul Gerstmann-Strausster	Japonia
	Insomnia fatală familială (FFI)	Italia, Anglia, Franța, America
	Scleroza multiplă (MS)	Insulele Faroe,
	Boala Alper	Scota, Islanda

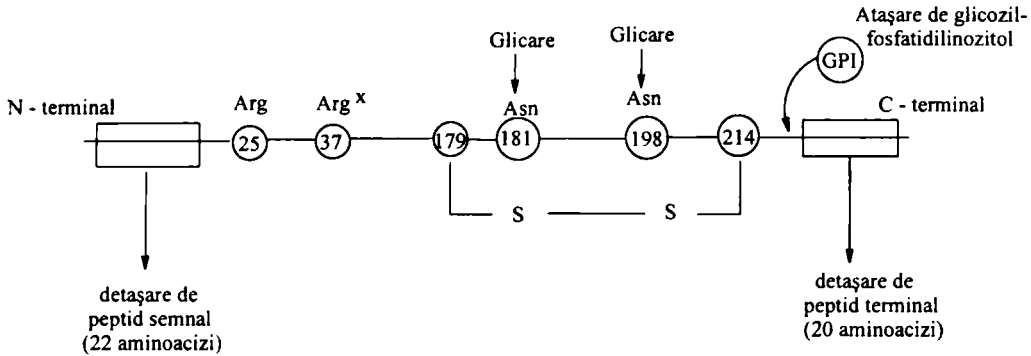


Figura 1. Modificări biochimice covalente posttranzlaționale a lanțului polipeptidic al PrP<sup>c</sup> și PrP<sup>Sc</sup>. x - modificare numai la PrP<sup>Sc</sup>

două alele ale genei PrP<sup>c</sup>, alela mutantă nu poate codifica decât unul din cei doi aminoacizi, Met sau Val.

Ca urmare a acestor mutații apar modificări posttranzlaționale, materializate în diferențe privind gradul de glicare și în structura peptidelor terminale ale PrP. Astfel, gradul de glicare în FFI este mare, iar în CJD este scăzut. Se presupune că formarea și acumularea proteinelor prionice patologice ar avea un rol primordial în patogeniza bolilor prionice familiale.<sup>3,4</sup>

**Scleroza multiplă (MS)**, apare la tineri de 13-20 ani, dar și la adulți de vârstă medie, perioada de incubație este 15-20 ani. Modul de transmitere al bolii nu este cunoscut. Experimental transmiterea bolii de la om la animale nu a fost realizată, deși, unele tulpini izolate la om, au produs scrapie la animalele sensibile (oi, capre).

Boala se manifestă printr-un proces accentuat de demielinizare, celulele țintă sunt oligodendrocitele. Se presupune că proteina prionică PrP<sup>MS</sup>, localizată la suprafața celulei neuronale, ar fi recunoscută de către sistemul imunitar ca străină, ceea ce ar determina declanșarea unor reacții care ar produce distrugerii celulare. S-a emis și ipoteza că  $\gamma$  interferonul ar declanșa un lanț de reacții care ar produce aceeași demielinizare. Între proteinele PrP<sup>c</sup> și PrP<sup>MS</sup> sunt diferențe mici, privind lungimea lanțului polipeptidic (mai scurt în cazul PrP<sup>MS</sup>) și unele modificări de secvență.<sup>3,4</sup>

### CÂTEVA CARACTERISTICI ALE PROTEINELOR PRIONICE

1. Prionii au structură exclusiv proteică. Prin metode speciale de purificare a proteinelor, în cazul PrP<sup>c</sup> s-a realizat numai izolarea unei sialoglicoproteine cu greutate moleculară 27-30 kDa, fără nici un acid nucleic. De asemenea, prin metode radiobiologice s-a stabilit că agentul scrapiei, nu conține acizi nucleici și este foarte rezistent la factorii inactivatori ai acizilor nucleici. Totuși, s-au emis și ipoteze privind posibilitatea existenței unui acid nucleic criptic, noncodificator, bine protejat de un înveliș proteic gros, care nu permite accesul nucleazelor și al radiațiilor UV. PrP<sup>c</sup> și PrP<sup>Sc</sup> au aceeași greutate moleculară (33-35 kD), dar PrP<sup>c</sup> poate fi complet digerat „in vitro”

de proteinaza K, iar PrP<sup>Sc</sup> numai parțial, lăsând un miez rezistent la proteinaza K.<sup>2,3,4</sup>

2. Modificări posttranzlaționale ale proteinelor prionice. Acest tip de modificări contribuie la transformarea PrP<sup>c</sup> în PrP<sup>Sc</sup>; mult timp s-a considerat că aceste modificări ar fi numai conformaționale de împăturire (substituirea  $\alpha$  helixului cu foaia  $\beta$ -pliată), dar mai recent s-au stabilit și modificări de natură covalentă.

**Proteina normală PrP<sup>c</sup>** formată de 254 aminoacizi în condiții normale, devine funcțională după anumite modificări biochimice (Figura 1) și conformaționale.

-Modificările biochimice covalente descrise până în prezent sunt: clivarea peptidului semnal N-terminal format din 22 aminoacizi; modificarea reziduuului Arg (25); glicarea unor oligozaharide la Asn (181, 198); formarea unei punți disulfurice între două reziduuri de Cys (179, 214); îndepărtarea peptidului hidrofob C-terminal format din 20 aminoacizi și legarea în loc a unui glicozilfosfatidilinozitol (GPI).

-Modificările conformaționale se produc după cele covalente, în cursul cărora se produce replierea proteinei într-o structură secundară de tip  $\alpha$ -helix.

**Proteina anormală PrP<sup>Sc</sup>** (cel mai mult studiată) suferă, de asemenea, modificări posttranzlaționale, biochimice și conformaționale.

-Modificările biochimice covalente (Figura 1) constau în: clivarea peptidului semnal N-terminal și modificarea Arg (25), modificări identice cu cele pentru PrP<sup>c</sup>; gradul de glicare (181, 198) în cazul PrP<sup>Sc</sup> este mult diversificat, ceea ce duce în final la mai mult de 400 forme diferite de proteine prionice de scrapie; între puntea disulfurică, la nivelul codonului 189, a fost evidențiată substituirea unui aminoacid; înlăturarea peptidului C-terminal și fixarea GPI; modificarea în plus, față de cele din PrP<sup>c</sup> apare la nivelul reziduuului de Arg (37).

Modificările biochimice posttranzlaționale determină mai departe alte modificări posttranzlaționale semnificative și de metabolism, în comparație cu proteina normală PrP<sup>c</sup>, ceea ce determină diferite fenotipuri de boli prionice.

-Modificările conformaționale se realizează prin replieri de tip  $\beta$ , ceea ce determină o structură și funcții anormale.<sup>3,4,5,6,7</sup>

3. Prionii nu au proprietăți imunologice. Spre deosebire de viruși, prionii produc boli cu evoluție lentă, fără nici un răspuns imun, care s-ar putea opune evoluției bolii. Absența proprietăților imunologice presupune lipsa anticorpilor și a răspunsului celular specific, nemodificări ale limfocitelor T și B, precum și a interleukinelor.

Experimental, la cobai s-au observat unele modificări ale complementului iar la șoareci, deși acțiunea macrofagelor nu suferă nici o variație, s-au stabilit modificări ale sintezei IgM, scăderea numărului de celule helper și creșterea citotoxicității după 10-14 zile de la inocularea agentului prionic.<sup>3,4,11</sup>

În infecția prionică are loc o acumulare în celulele neuronale a izoformelor patologice ale proteinei normale PrP<sup>C</sup>. În condiții normale, după eliberarea lanțului polipeptidic la nivelul reticulului endoplasmatic, PrP<sup>C</sup> suferă modificări posttranslaționale de tipul celor descrise. În bolile prionice se produce posttranslațional „o dezordine” în sinteza proteinei PrP<sup>C</sup> (de exemplu modificarea gradului de glicare), ceea ce duce la formarea și acumularea formei patologice cu structură β-pliată. Factorul care declanșează această anomalie este încă necunoscut. Această modificare antrenează și modificări în structura terțiară, ceea ce duce în final, la creșterea infectivității proteinei PrP<sup>SC</sup>.

Este cunoscut faptul că proteinele chaperone au rol în realizarea și controlul plierii lanțurilor polipeptidice, după biosinteză. Unele proteine au rol de chaperone în declanșarea propriei împăturiri (autofoldază). Nu se cunoaște exact dacă proteina PrP<sup>C</sup> are rol chaperone (autofoldază) sau există o proteină chaperone (foldază), care determină o pliere anormală, rezultând o structură secundară de tip β, caracteristică izoformelor patologice.<sup>4,6</sup>

Din cele prezentate se observă că o serie de probleme rămân neelucidate, urmând ca cercetările viitoare să le rezolve. Pot fi amintite în acest sens următoarele aspecte: natura completă a agentului prionic, dacă în afara părții proteice conține și un alt

compus; dacă există un agent prionic în mediul extern și care este rolul lui în declanșarea bolilor prionice; identificarea factorului care declanșează transformarea PrP<sup>C</sup> în izoforme patologice; dacă modificările structurale ale PrP<sup>C</sup> reprezintă cauza bolii prionice sau doar o predispoziție pe care trebuie să se grezeze un factor extern; dacă există într-adevăr transmiteri iatrogene prin sânge al PrP<sup>CJD</sup> de la donatori, sau a PrP<sup>BSE</sup> de la bovine la om; găsirea unui marker preclinic de diagnostic pentru depistarea precoce a infecției prionice.

## BIBLIOGRAFIE

1. BAKER HF, RIDLEY RM – *What went wrong in BSE ? From Prion disease to public disaster*, Brain Res Bull, 1996, 40:237-244.
2. HAUW JJ, LAZARINI F, SEILHEAN D ET AL. – *Les agents infectieux non conventionnels ou prion*. Ann Pathol, 1995, 15: 409-414.
3. IRONSIDE JW – *Prion diseases*. Epidemiol Pathol, 1996, 22: 168-175.
4. ISRAIL AM – *Biologie moleculară. Prezent și perspective*. Ed. Humanitas, București, 2000, cap.24, pg.418-442.
5. LIAUTARD JP – *Les prions sont ils de molécules chaperones mal repliés?* Med Sci, 1992, 8: 55-57.
6. MAC DONALD DA, SUTHERLAND K, IRONSIDE JW – *Prion protein genotype and pathological phenotype studies in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. Neuropathol Appl Neurobiol, 1996, 22: 285-292.
7. MEHLHORN I, GROTH D, STOCKEL J ET AL. – *High - level expression and characteristics of a purified 142-residue polypeptide of the prion protein*. Biochem, 1996, 35, 17: 5528-5537.
8. ONODERA T, IKEDA T – *Isolation of scrapie agent from the placenta of sheep with natural scrapie in Japan*. Microbiol Immunol, 1993, 37: 311 – 316.
9. RIESNER CH E, NIELSEN JO – *Mad cow disease and Creutzfeldt-Jakob disease. Is there a link ?* Scand J Infect Dis, 1996, 28: 231-234.
10. SCHRENDER BEC, VAN KEULEN LJM ET AL. – *Preclinical test for prion diseases*. Nature, 1996, 381: 563-565.
11. TAYLOR D – *Inactivation of the causal agents of Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases*. Brain Pathol, 1996, 6:197-198.

## Tehnici moderne de diagnostic ultrasonografic a leziunilor aterosclerotice de la nivelul bifurcației carotidiene

Daniela Podeanu<sup>1</sup>, I. Pascu<sup>2</sup>, M. Buruian<sup>1</sup>, I. Macavei<sup>2</sup>

Ultrasonografia cu înaltă rezoluție permite aprecierea morfologiei plăcii ateromatoase carotidiene și gradului de severitate a leziunilor obstructive consecutive.

Cuvinte cheie: bifurcația carotidiană, placă ateromatoasă, ultrasonografie, diagnostic.

High resolution US allows the morphological assessment of carotid atheromatous plaque and also of the severity of the subsequent stenotic lesions.

Key - words: carotid bifurcation, atheromatous plaque, ultrasonics, diagnosis.

Evaluarea ultrasonografică Doppler – duplex a stenozelelor carotidiene este considerată a fi metoda ultrasonografică standard de evaluare a severității stenozelelor arteriale.<sup>4</sup>

*Îngroșarea difuză a peretelui arterial* corespunde îngroșării extinse și circumferențiale a mediei și a intimei împreună, la peste 1 – 1,2 mm sau după alți autori la mai mult de 2 mm.<sup>2, 5, 9, 14, 19, 21</sup>

Măsurătorile IMT (intimal-medial thickness) sunt considerate markeri ai aterosclerozei.<sup>20, 21</sup> IMT este un parametru de evaluare a stadiului precoce al aterosclerozei carotidiene.

*Placa ateromatoasă:* ecografia bidimensională oferă informații morfologice despre prezența, ecogenitatea, ecostructura, suprafața, severitatea și extensia plăcii.

### *Prezența și ecogenitatea plăcii*

Ecogenitatea plăcii poate fi corelată cu compoziția plăcii prin următoarea relație histologic-sonografică:

-placa hipoeconă corespunde plăcii fibroadipoase și poate fi detectată prin metoda Doppler color care arată lipsa fluxului sanguin la nivelul plăcii și posibila turbulență a acestuia.<sup>27</sup>

-placa moderat ecogenă este o placă fibroasă, colagenul fiind principala componentă.

-placa hipereconă cu con de umbră este o placă calcificată; conul de umbră poate face dificilă examinarea US când calcificările sunt extinse.

Rosfors et al. (1998) au folosit un sistem de clasificare a plăcii în cinci categorii:<sup>20</sup>

- uniform echolucență,
- dominant echolucență, procentul de arii echolucente depășind 50% din placă,
- dominant ecogenă, conținând arii ecogene > 50%,
- uniform ecogenă,
- nu se poate clasifica datorită calcificărilor abundente cu con de umbră.

### ECOGRAFIA BIDIMENSIONALĂ (ÎN MODUL B)

Permite evaluarea morfologiei peretelui carotidian. Geroulakos et al.<sup>10</sup> consideră că ultrasonografia cu înaltă rezoluție are avantajul major față de angiografie de a permite aprecierea nu numai a lumenului dar și a dimensiunii și consistenței plăcii ateromatoase. Morfologia ultrasonografică a plăcii carotidiene poate fi considerată un factor predictiv al riscului crescut de stroke.

Se consideră că sensibilitatea metodei este de până la 99% și specificitatea de 84%.<sup>5</sup> Hongaku (1994) a constatat într-un studiu că acuratețea ultrasonografiei în determinarea gradului stenozelelor carotidiene a fost de 89%.<sup>14</sup>

Principalele leziuni care determină stenoze carotidiene sunt de natură aterosclerotică: tortuozitatea vasului, îngroșarea difuză a peretelui arterial, placa ateromatoasă.

*Tortuozitatea vasului*, dacă este prezentă unilateral și la persoane în vârstă, se consideră a avea natură aterosclerotică sau/și hipertensivă; produce stenoza, uneori simptomatică a lumenului carotidian.<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Daniela Podeanu, Laboratorul de Radiologie, Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 50

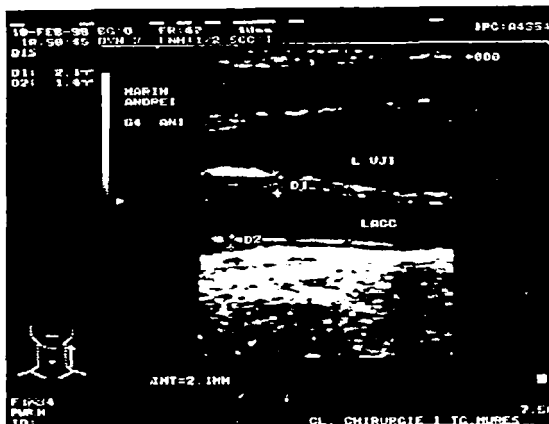


Figura 1. Aspect ecografic al IMT.

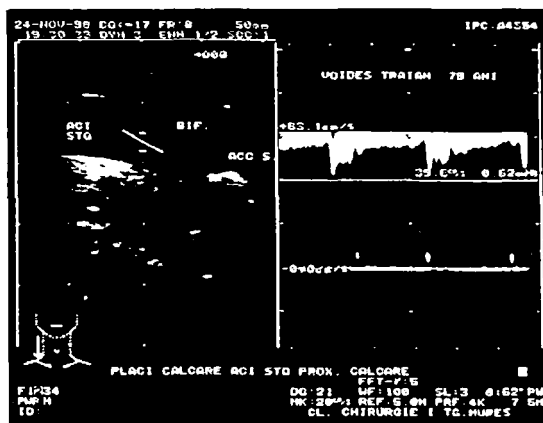


Figura 3. Placă hiperecogenă cu con de umbră (bifurcație carotidiană).

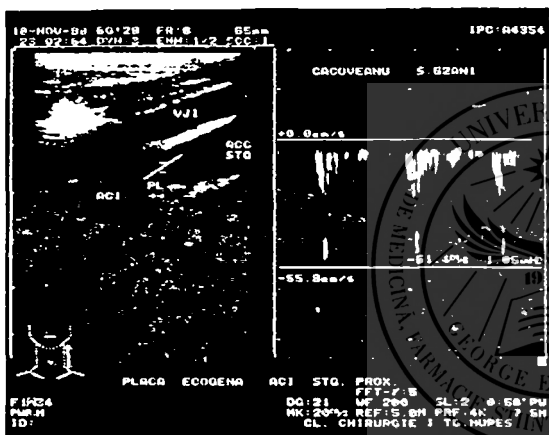


Figura 2. Caz practic: placă moderat ecogenă perete posterior, bifurcație carotidiană.

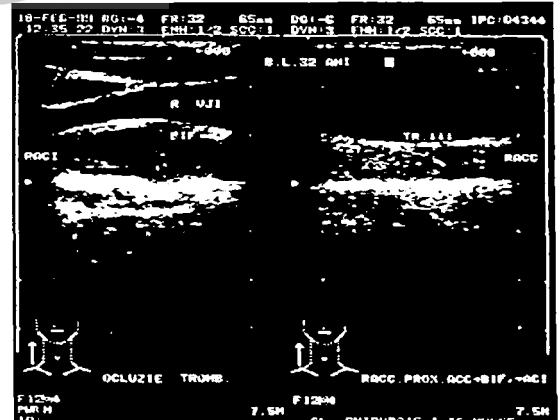
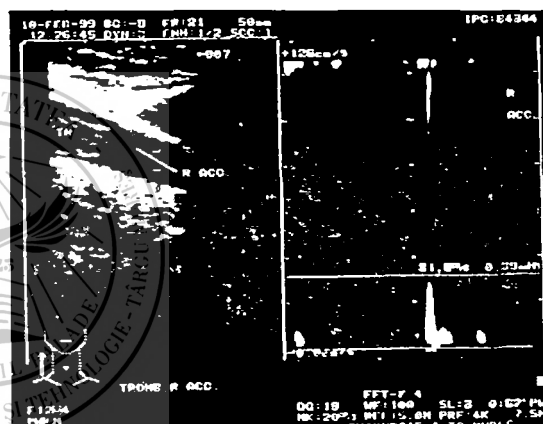


Figura 4 a,b. Tromboză extinsă ACC, bifurcație și ACI segment cervical.

### Ecostructura plăcii

Ecografia în modul B este unica dintre metodele imagistice vasculare care poate evalua compoziția plăcii ateromatoase.<sup>19,24,27</sup> Lipsa de omogenitate, focală sau difuză, este cea mai importantă modificare a compoziției plăcii și reprezintă un risc crescut de AVC. Studiile corelative clinice au evidențiat în principal trombul, apărut în urma hemoragiei în placă, ca factor cauzator al ariilor de hipoecogenitate. O'Donnell et al. - 1985 și Matalanis et al. (1988), citați de Gronholdt<sup>11</sup> au sugerat că evenimentele embolice coincid cu hemoragia recentă intraplacă, care determină heterogenitatea leziunii. Reily et al. (citați de Woodcock -<sup>25</sup>) au arătat că leziunile omogene sunt corelate histologic cu leziunile fibroase.<sup>11</sup> Ulcerul intraplacă a fost în evidență în 42% din leziunile heterogene și nu a fost găsit în cele omogene.

Hemoragia în placă determină o creștere rapidă a dimensiunilor plăcii și în consecință accentuează severitatea stenozei, cu posibilitatea producerii unui AIT sau AVC major.<sup>4</sup>

Ultrasonografia carotidiană în sistem duplex, cu înaltă rezoluție, în timp real este cea mai bună metodă pentru evidențierea plăcii flotante care prezintă o amenințare în sensul riscului de embolizare distale din cauza instabilității extreme a plăcii.

**Caracteristicile suprafeței plăcii**

Placa poate avea o suprafață netedă sau neregulată. Hennerici et al. (1991) au clasificat placa ateromatoasă în trei categorii:<sup>13</sup> · netedă / neulcerată · neregulată / ulcerată nesigură · ulcerată.

Fitzgerald și O'Farrell (citați de Geroulakos<sup>10</sup>), în 1991, au clasificat placa în două categorii: · placă regulată, dacă interfața sânge – leziune este netedă și neîntreruptă și placă neregulată, dacă suprafața plăcii este inegală, accidentată.

**Severitatea și extensia plăcii**

Placa se dezvoltă asimetric și prezintă frecvent o configurație concentrică sau semilunară pe o secțiune transversală iar lumenul arterial restant este situat excentric. Pe imaginea bidimensională, se poate supra-sau subestima severitatea plăcii și gradul de îngustare a lumenului arterial. Lungimea plăcii poate fi vizualizată corect pe secțiuni longitudinale.

Gradul de reducere al diametrului vascular se stabilește prin raportul grosimii plăcii la diametrul arterial măsurat de-a lungul aceleiași axe. Stenoza carotidiană reprezintă îngustarea diametrului lumenului arterial cu cel puțin 20%.<sup>27</sup>

Trombul intralumenal: trombul acut este foarte hipocogen și poate să nu se vizualizeze pe imaginea bidimensională. Doppler-ul color vine în ajutorul examinării evidențiind lipsa de culoare (de flux sanguin) endoluminală; apoi ecogenitatea trombului începe să crească și trombul se micșorează și începe să se organizeze fibros.

**ECOGRAFIA DOPPLER CU EMISIE PULSATORIE (PDopp)**

Este considerată metoda ultrasonografică principală de evaluare a severității leziunilor obstrucitive carotidiene care produce stenoze ce depășesc 50% din diametrul arterial.<sup>7,27</sup>

Analiza completă Doppler spectrală a stenozelor carotidiene reprezintă evaluarea parametrilor prestenotici, intrastenotici și poststenotici.

**Parametrii prestenotici:** se examinează curba spectrală în artera carotidă comună (ACC).<sup>21</sup>

Informațiile obținute pot sugera prezența leziunilor obstrucitive situate oriunde în sistemul carotidian, chiar în afara segmentului cervical. Aproximativ 70% din fluxul sanguin al ACC este orientat spre ACI, astfel încât fluxul în ACC are pulsilitate redusă, iar traseele Doppler ale celor două artere sunt asemănătoare.

**Obstrucția distală a ACC (la nivelul bifurcației), a ACI sau la nivelul sifonului carotidian** se caracterizează prin: asimetria curbei Doppler dreapta-stânga, scăderea amplitudinii sistolice și a semnalului diastolic și pulsilitate crescută a ACC proximal de obstrucție.

**Obstrucția proximală a ACC (la origine)** sau la nivelul trunchiului arterial brahio-cefalic produce: asimetria curbei Doppler dreapta-stânga, amplitudine redusă a traseului Doppler, curba Doppler turtită, peak-ul sistolic rotunjit, accelerarea lentă.

**Pulsilitatea ACC:** absența, asimetrică, a fluxului diastolic într-o ACC indicând flux cu rezistență crescută, este un excelent indicator al obstrucției severe de ACC sau artera carotidă internă (ACI) – au demonstrat Bruslau, Fellf et al. încă în 1982.<sup>27</sup>

Zwiebel<sup>27</sup> consideră, conform cu propria experiență, că această asimetrie a fluxului este mai bine să fie detectată vizual, fără utilizarea indicilor de pulsilitate.

**Indicele de rezistență vasculară cerebrală (RI):** valorile normale sunt cuprinse între 0,55 – 0,75.<sup>16</sup>

Crește în prezența leziunilor obstrucitive situate în aval de locul măsurătorii (ACI proximal, sifon carotidian), hemoragie subarahnoidiană, hemoragie cerebrală, hematom subdural etc.

**Debitul fluxului sanguin în ACC:** ecografele moderne au posibilitatea de a-l măsura.

Debitul fluxului sanguin în ACC are valoarea normală de cca. 350 ml/min.<sup>27</sup>

**Parametrii intrastenotici** reprezintă parametrii esențiali pentru determinarea gradului de severitate a unei stenoze. Viteza fluxului sanguin crește proporțional cu severitatea îngustării lumenului vascular. Există patru parametri de bază: viteza maximă sistolică, viteza maximă telediastolică, raport sistolic, raport diastolic.

Viteza maximă sistolică este cel mai sigur parametru Doppler.<sup>16,17</sup> Se consideră că valoarea normală a  $V_{max} S$  în ACC este < 125 cm/sec și în ACI < 112 cm/sec. O  $V_{max} S > 112$  cm/sec în ACI se interpretează ca o stenoză semnificativă hemodinamic, deci mai mare de 60%.<sup>1</sup> Stenozele ACI cu grad de severitate > 80% generează  $V_{max} S > 250$  cm/sec, sau mai mari.<sup>15,27</sup>

Viteza maximă telediastolică ( $V_{max} D$ ): dacă stenoza este mai mare de 50%  $V_{max} D$  crește proporțional cu gradul stenozei;  $V_{max} D \geq 100$  cm/sec în ACI indică o stenoză mai mare de 80%.<sup>27</sup>

**Raport sistolic (RS):** are valoarea normală de 0,8 și crește în prezența unei stenoze de ACI.

**Raport diastolic (RD)** este util detectării stenozelor severe de ACI.

Nistorescu A.<sup>16</sup> prezintă următoarele valori ale RD: · normal: 1 – 1,5 · stenoză moderată: 2 – 2,5 · stenoză strânsă: 2,5 – 3,5 · stenoză foarte strânsă:  $\geq 3,5$ .

**Parametrii poststenotici:** severitatea turbulenței în zona poststenotică este proporțională cu gradul de severitate al stenozei. Turbulența poststenotică a fluxului sanguin se manifestă prin lărgirea spectrală a traseului Doppler.

Indicele de lărgire spectrală (ILS) maxim se înregistrează imediat în aval de stenoză și recapătă valori normale după 4-5 cm, în aval de zona stenozată (Tabelul I).

Tabelul I. Corelație între gradul stenozei carotidiene și ILS (după Nistorescu A.)<sup>16</sup>

Normal	ILS < 30%
Stenoză 49%	ILS < 40%
Stenoză 50 – 79%	ILS > 40%
Stenoză 80 – 99%	ILS > 80%

Tabelul 2. Clasificarea Doppler a severității stenozelor de ACI (modificată după Taylor & Grant) corelată cu angiografia carotidiană.<sup>9</sup>

Aspect angiografic	Criterii Doppler	Interpretare clinică
Normal	$V_{max}S < 125$ cm/s Fără lărgire spectrală	Normal
Diametrul vascular redus cu 0 – 15%	$V_{max}S < 125$ cm/s Lărgire spectrală minimă în faza de decelerare sistolică	Stenoză minimă
Diametrul vascular redus cu 16 – 49%	$V_{max}S < 125$ cm/s Umplerea ferestrei spectrale sub curba sistolică cu lărgire spectrală în toată sistola	Stenoză moderată
Diametrul vascular redus cu 50 – 75%	$V_{max}S > 125$ cm/s (între 125 – 175 cm/s) Creșterea vitezei diastolice Lărgire spectrală în întreg ciclul cardiac Aspectul curbei păstrat	Stenoză severă, semnificativă hemodinamic
Diametrul vascular redus cu 75 – 90%	$V_{max}S$ între 175 – 250 cm/s $V_{max}$ telediastolică $> 135$ cm/s Lărgire spectrală în tot ciclul cardiac	Stenoză severă, semnificativă hemodinamic
Diametrul vascular redus cu 90 – 99%	$V_{max}S > 250$ cm/s sau flux redus Aspectul curbei Doppler distorsionat	Stenoză foarte severă
Ocluzie	Absența semnalului Doppler în ACI Flux unilateral redus sau inversat în ACC	Ocluzie

### Rolul ecografiei Doppler codificată color în diagnosticul stenozelor carotidiene

În anul 1978 White reușește să obțină imagini ale arterelor carotide codificate color. Prezintă următoarele avantaje: identifică arterele carotide, detectează leziunile aterosclerotice incipiente, pune în evidență prezența plăcii aterosclerotice hipoeogene sau trombul endoluminal, evidențiază ulcerul în placă, vizualizează rapid jetul sanguin stenotic.

### DIAGNOSTICUL ULTRASONOGRAFIC AL OCLUZIEI CAROTIDIENE

Pentru tratament și prognostic este esențială deosebirea între ocluzie și o stenoză foarte strânsă a ACI.

Diagnosticul pozitiv de ocluzie carotidiană se bazează pe următoarele semne US: lumenul arterial plin cu material ecogen, lipsa pulsațiilor arteriale la examenul pe secțiune transversală, absența fluxului sanguin (lipsa semnalului Doppler), calibrul vasului sub limite normale (ocluzie cronică), flux bidimensional vizibil proximal de ocluzie.

### TEHNICI ULTRASONOGRAFICE NOI DE DIAGNOSTIC AL PATOLOGIEI CAROTIDIENE Ecografia ACD (amplitude – coded color Doppler)

Denumită și Power Doppler, CDE (color Doppler energy) sau US angiography, reprezintă un ajutor util pentru evaluarea patologiei vasculare, mai des în cazul semnalului Doppler slab, datorită unui flux sanguin cu viteză redusă sau fluxului sanguin în vasele mici.

Tehnica ACD permite vizualizarea particulelor de sânge în mișcare și realizează o imagine angiografică a organului examinat.<sup>15,17</sup>

În ceea ce privește perfuzia cerebrală, ACD are unele avantaje în identificarea vaselor cerebrale mici și periferice. ACD nu permite detectarea direcției fluxului sanguin, dar în creier (ex. poligonul Willis) direcția fluxului sanguin este mai puțin importantă, relevantă fiind existența sau nu a fluxului sanguin.

### Ecografia tridimensională

Poate realiza analiza cantitativă și calitativă a plăcii carotidiene și permite detectarea și cuantificarea stenozelor carotidiene semnificative deoarece realizează reconstrucția computerizată a peretelui și lumenului carotidian.<sup>26</sup>

Geometria plăcii poate fi studiată pe mai multe planuri și secțiuni tomografice. Se utilizează un transductor linear cu frecvență înaltă (7,5 sau 10 MHz) care realizează o mișcare arciformă de 65°, cu pași programați. În acest timp axul lung al transductorului este aliniat cu axul lung al vasului. Imaginea realizată poate fi rotată spontan de-a lungul a trei axe ortogonale.

Analiza cantitativă a plăcii aterosclerotice constă în măsurători volumetrice.

S-au obținut corelații bune între ecografia tridimensională și angiografia carotidiană cu privire la analiza cantitativă a stenozelor carotidiene.

### Ultrasonografia carotidiană transorală

Permite evaluarea fluxului sanguin în segmentul extracranial distal al ACI.

Osul mandibular împiedică sau crează dificultăți în abordarea acestui segment arterial prin ultrasonografie convențională. În anul 1998 un grup de cercetători japonezi au aplicat pe peretele faringian postero-lateral un transductor convex de 7-9,5 MHz de mici dimensiuni, realizând cu succes examinarea US carotidiană transorală.

### US endovasculară

Evaluează placa aterosclerotică utilizând transductori miniaturali cu frecvență mare (20-30 MHz).

### Ecografia cu contrast

Poate crește acuratețea investigației US în ceea ce privește cuantificarea stenozelor severe de ACI și în diagnosticul ocluziei ACI în cazul plăcii calcificate, a unui unghi nefavorabil de abord al vasului sau în cazul poziției profunde a vasului.

Administrând contrast intravenos pe bază de suspensie de microparticule de zaharide ( $\alpha$ -1 galactoză sub formă de bule agzoase microscopice) se obține intensificarea ecogenității fluxului sanguin arterial cu vizualizarea mai bună a extensiei plăcii și lumenului rezidual stenotic. Este posibilă astfel plasarea eșantionului de volum- țintă direct în jetul stenotic și înregistrarea corectă a vitezei maxime sistolice a fluxului sanguin.

### CONCLUZII

1. Ultrasonografia Doppler-duplex este o metodă sensibilă de diagnostic care permite detectarea și cuantificarea corectă a leziunilor arterelor carotide<sup>7</sup>,

urmărirea evoluției în timp a patologiei obstructive și monitorizarea evoluției postoperatorii.

2. Morfologia US a plăcii ar putea fi folosită în scopul identificării pacienților cu risc crescut de stroke.<sup>10</sup> Placa aterosclerotică cu risc crescut de stroke trebuie pusă în evidență înainte de a produce modificări simptomatice.<sup>12</sup>

3. Prin asocierea Doppler-ului color și transcranian crește semnificativ sensibilitatea metodei.

4. Este esențială respectarea consensului normelor internaționale de investigație, stabilite de experți.

## BIBLIOGRAFIE

1. ARNOLD JA, MODARESI KB, THOMAS N ET AL.- Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials, *Stroke* 1999; 30: 61-65
2. AUPERIN A, BERR C., BONITHON-KEPS C., ET AL. FOR THE EVA STUDY GROUP - Ultrasonographic assesment of carotid wall. Characteristics and cognitive function in a community sample of 59 - to 71 - year - olds. *Stroke* 1996, 27: 1290-1294
3. BADEA GH, BADEA R, VALEANU A ET AL.- Bazele ecografiei clinice. Ed. Medicală București. 1994; 9-139
4. BEACH KW, HATSUKAMI T, DETMER PR ET AL - Carotid artery intraplaque hemorrhage and stenotic velocity. *Stroke*, 1993, 24: 314-319
5. CAROLL BA - Carotid sonography. *Radiology*, 1991, 178:303-313
6. DROSTE D, JURGENS R, NABAVI DG - Echocontrast-enhanced ultrasound of extracranial internal carotid artery high-grade stenosis and occlusion. *Stroke*, 1999, 30: 2302-2306
7. FRIEDMAN SG, HAINSLINE B, FEINBERG AW ET AL. - Use of diastolic velocity ratios to predict significant carotid artery stenosis. *Stroke*, 1988, 19: 910-912
8. GAAS S, ROHLING D - Limitation in diagnosis of distal lesions of the extracranial internal carotid artery by color-coded duplex sonography. *Cerebrovasc Dis* 1996, 6(S3): 2-3
9. GACHECHILADZE D, TODUA F - Common carotid artery intima-media thickening analysis in patients with cerebral circulation disorders. *Cerebrovasc Dis* 1996, 6 (S3): 11-12
10. Geroulakos G, Hohson RW, Nicolaidis A - Ultrasonographic carotid plaque morphology in predicting stroke risk. *Brit J Surg*, 1996, 83: 582-587
11. GRRNHOLDT M-LM, NORDESTGAARD BG, NIELSEN TG - Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke*, 1996, 27: 2166-2172
12. HANKEY G - Stroke prediction and prevention by carotid endarterectomy: keep on eye on the doughnut and not just the hole. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9: 345-350
13. HENNERICI M, KLEOPHAS W, GRIES FA - Regression of carotid plaques during low-density-lipoprotein cholesterol elimination. *Stroke*, 1991, 22: 989-992
14. HIDEKATA H, MATSUMOTO M, HANDA N - ET AL. Asymptomatic cerebral lesions and silent cerebral infarction. *Stroke*, 1994, 25: 566-570
15. MEAIRS S, STEINKE W, MOHR JP ET AL. - *Ultrasound imaging and Doppler sonography*. Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 3<sup>rd</sup> Ed., Churchill Livingstone, a division of Harcourt Brace & Co., Philadelphia. 1998; 297-318
16. NISTORESCU A - *Explorarea ultrasonică a sistemului vascular cervico-cerebral*. Ed. ALL, București 1994; 1-55
17. POP T - *Ecografia clinică diagnostică și intervențională*. Ed. Medicală, București 1998; 13-16
18. REILLY LM, LUSBY RJ, HUGES L ET AL. - Carotid plaque histology using real-time ultrasonography. *Clinical and therapeutic implications*. *Am J Surg*, 1983, 146: 188-193
19. RONGLING LI, DUNCAN B, METCALF P, ET AL FOR THE ATHEROSCLEROTIC RISK IN COMMUNITIES (ARIC) STUDY INVESTIGATORS - B-Mode detected carotid artery plaque in a general population. *Stroke* 1994, 25: 2377-2383
20. ROSFORS S, HALLERSTAM S, JENSEN-URSTAD K ET AL. - Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke*, 1998, 29: 1378-1382
21. SITZER M, SKUTTA M - Left-right asymetry of carotid intimal medial-thickness in a general population. *Cerebrovas Dis*, 1996, 6 (S3): 66
22. TAYLOR KJW, BURNS PN, WELLS PNT - *Clinical Applications of Carotid Doppler Ultrasound*. Raven Press, New-York, 1988: 120-121
23. TURETSCHKE K, KOLLMANN C, DORFFNEIR R ET AL. - Amplitude-coded color Doppler: clinical applications. *Eur Radiol*, 1998, 9: 115-121
24. URBANI MP - *In vivo radiofrequency-based ultrasonic tissue characterisation of the atherosclerotic plaque*. *Stroke*, 1993, 24: 1507-1511
25. WOODCOCK J - *Morphology and Dynamics of Carotid Plaque Developpment*. Carotid Artery Plaques, in Hennerici, Sitzer, Weger (eds.), University of Düsseldorf, Karger, Basel 1988; 133-142
26. YAO J, VAN SAMBEEK RHM, DALL'AGOTA A ET AL. - Three-dimensional ultrasound study of carotid arteries before and after endarterectomy. Analysis of stenotic lesions and surgical impact on the vessel. *Stroke*, 1998, 29: 2026-2031
27. ZWIEBEL WJ - *Introduction to vascular ultrasonography*. 3<sup>rd</sup> Ed., Saunders W.B. Co., Philadelphia. 1992: 105-132
28. ZWIEBEL WJ, KNIGHTON R - *Duplex examination of the carotid arteries*. *Semin Ultrasound CT MR* 1990, 11: 97-135

## Rolul tratamentului intervențional în ischemia arterială acută de origine embolică

I. Benedek<sup>1</sup>, Theodora Hintea<sup>1</sup>, Laura Suci<sup>1</sup>, L. Mărginean<sup>1</sup>, Rodica Togănel<sup>2</sup>

**Obiective:** Este binecunoscut în literatura de specialitate faptul că în evoluția unor afecțiuni cardiace, complicațiile tromboembolice sunt relativ frecvente. Tratamentul electiv al sindromului de ischemie periferică acută este cel chirurgical, dar în unele circumstanțe o parte din acești bolnavi nu pot fi beneficiari ai tratamentului chirurgical. Tratamentul conservator rareori dă rezultatele scontate. O alternativă terapeutică poate fi cea trombolitică, dar administrarea streptokinazei în doză sistemică se poate solda cu accidente tromboembolice și hemoragice grave. Administrarea drogului intraarterial în doze mici poate elimina riscurile de mai sus. Scopul acestui studiu a fost demonstrarea eficienței trombolizei intraarteriale la pacienții cu embolie arterială de origine cardiacă. **Metodă:** În perioada 1984-2000, în Secția Clinică de Cardiologie Târgu-Mureș s-au efectuat 118 trombolize intraarteriale. 81 dintre ele s-au efectuat în cazul obstrucțiilor arteriale acute sau cronice din cadrul bolilor arteriale obstructive periferice, 26 la pacienți cu obstrucție arterială acută cauzată de embolii cu origine în cavitățile cardiace, iar 11 în caz de obstrucții arteriale de alte origini. Streptokinaza a fost administrată intraarterial, direct în tromb, continuu și progresiv, într-o doză de 2-4.000 UI pe minut, până la o doză totală de 100.000-120.000 UI. Bolnavii au fost în prealabil consultați într-un serviciu de chirurgie și din diferite motive s-a contraindicat intervenția chirurgicală. **Rezultate:** La toți bolnavii s-a reușit repermeabilizarea traseului arterial, fapt argumentat pe baza examenului clinic și paraclinic (Doppler). S-a obținut o rată de repermeabilizare totală primară de 79% (11 cazuri), iar la 24 de ore repermeabilizarea totală a fost prezentă în toate cazurile. Nu s-au constat complicații majore în urma acestei proceduri. **Concluzii:** La cazurile studiate de autori (în număr limitat), acest procedeu pare a fi o alternativă terapeutică cu rezultate bune în refacerea patului arterial embolizat. Administrarea intraarterială a Streptokinazei, în doză mică, poate elimina riscul hemoragic și tromboembolic ce apar în cazul administrării sistemice a drogului. **Cuvinte cheie:** intraarterial, tromboliză, embolie, Streptokinază, repermeabilizare

**Objective:** It is well known that in the evolution of cardiac diseases, thromboembolic accidents are quite frequent. In patients with acute peripheral ischaemia, surgical treatment is usually the procedure of choice, but in some circumstances some of these patients cannot benefit by the surgical treatment. Conservative treatment rarely leads to satisfactory results. An alternative of therapy is the thrombolysis, but administration of Streptokinase in systemic dose can lead to serious thromboembolic accidents and hemorrhage. Intra-arterial administration of the drug, in small doses, can eliminate this risk. The aim of this study has been to demonstrate the efficacy of intra-arterial thrombolysis in patients with cardiac diseases complicated with peripheral arterial emboli. **Method:** Between 1984-2000, we performed a number of 118 intra-arterial thrombolysis. Eighty-one of them were performed in case of chronic or acute arterial obstruction of the inferior limbs, occurring in the evolution of chronic arterial disease, 26 in the patients with acute obstruction caused by emboli from cardiac cavities, and 11 in the patients with arterial embolism with other origin. We applied this procedure infusing Streptokinase intraarterial, continuous, directly and progressive in the thrombus, with a rate of 2-4000 unit/min, and a total dose more than 100.000-120.000 units. All patients were consulted previously in a surgical unit and for different reasons surgical treatment was not indicated. **Results:** We succeeded to repermeabilise the entire arterial route at all the patients (fact demonstrated by the clinical and paraclinical -Doppler examinations). We obtained complete primary repermeabilisation in 79% cases (11 cases), and repermeabilisation at 24 hours in all cases. We did not record major complications during this procedure. **Conclusions:** At the cases we studied (a small number), this method seems to be an alternative of therapy with good results in the restore of obstructed arterial circulation. Intra-arterial administration of streptokinase, in small doses, can eliminate the haemorrhagic and thromboembolic risks that appear in case of systemic administration of the drug. **Key words:** intraarterial, thrombolysis, emboly, Streptokinase, repermeabilisation

**E**ste bine cunoscut faptul că una din cele mai frecvente complicații ale unor afecțiuni cardiace o constituie embolia arterială periferică, prin trecerea în circulația sistemică a trombilor formați în cavitățile cardiace stângi.<sup>10</sup>

Obstrucția arterială acută realizează un tablou clinic dramatic<sup>15, 20</sup> și prezintă adesea o evoluție nefavorabilă, ceea ce face necesară intervenția chirurgicală - embolectomie,<sup>26</sup> care este în general recomandabilă a fi efectuată în primele 6-8 ore de la debutul evenimentului tromboembolic.<sup>4,5</sup>

În unele circumstanțe, cum ar fi starea generală alterată a bolnavului sau trecerea a peste 6 ore de la debut, tratamentul chirurgical poate fi contraindicat.<sup>19,24</sup>

<sup>1</sup>Secția Clinică Cardiologie, Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica Cardiologie pediatrică, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Benedek Imre, Str.Ulciorului, Nr.2, Ap.2, Târgu-Mureș 4300, Romania

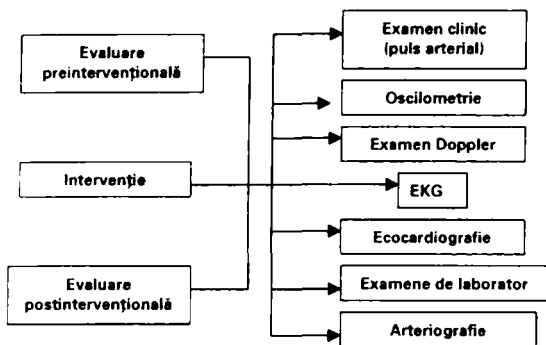


Figura 1. Evaluarea pre- și postintervențională

Mai mult decât atât, sonda Fogarty îndepărtează numai trombii din vasele mari, nu și pe cei din ramurile arteriale mai mici, în care trombul se extinde.<sup>31, 8</sup> Tratamentul conservativ dă rareori rezultatele scontate. O alternativă terapeutică poate fi cea trombolitică, dar administrarea streptokinazei în doză sistemică se poate solda cu accidente trombembolice și hemoragice grave.<sup>23</sup>

Din aceste motive, apare necesară elaborarea unei alte proceduri terapeutice în vederea salvării membrului afectat.

În aceste cazuri am presupus că administrarea intraarterială<sup>11</sup> a agenților trombolitici, direct și progresiv în trombul ocluziv,<sup>21, 3</sup> eventual asociată cu angioplastia transluminală percutanată, poate fi o alternativă terapeutică cu rezultate bune pentru restabilirea fluxului sangvin în segmentul afectat.<sup>3,14</sup>

**Ipoteză de lucru:** Printre posibilitățile actuale de tratament a obstrucțiilor arteriale acute o importanță alternativă, pe lângă tratamentul chirurgical, o reprezintă tromboliza intraarterială.<sup>17</sup> Aceasta constă în infuzia unui agent trombolitic (Streptokinază, Urokinază, Activator Tisular al Plasminogenului)<sup>9, 12</sup> printr-un cateter introdus percutanat și plasat direct în trombul ocluziv, sub control fluoroscopic.<sup>13, 22</sup> În cazul emboliilor din cavitățile cardiace, o problemă majoră ridicată de această procedură este cât de mare poate fi doza totală de agent trombolitic și care este ritmul cel mai adecvat de administrare, având în vedere riscul de dislocare a altor eventuali trombi intracardiaci, ceea ce ar duce la o posibilă embolizare sistemică consecutivă.<sup>1, 24</sup>

**MATERIAL ȘI METODĂ**

În perioada 1984-2000, în Secția Clinică de Cardiologie Târgu-Mures, au fost efectuate un număr de 118 trombolize intraarteriale cu Streptokinază, majoritatea acestora (61) fiind realizate la pacienți cu obstrucție arterială acută sau cronică survenind în cadrul evoluției cronice a bolii arteriale obstructive periferice. În aceste cazuri s-a recurs la asocierea trombolizei intraarteriale cu angioplastia transluminală percutanată. În 26 cazuri, tromboliza intraarterială s-a

efectuat în cazul obstrucției arteriale având drept cauză embolia arterială cu origine în cavitățile cardiace (pacienți cu afecțiuni mitrale, fibrilație atrială, cardiomiopatie dilatativă, etc.), iar în 11 cazuri la pacienți cu obstrucție arterială de alte origini (obstrucție de by-pass, complicație a PTA<sup>2</sup> sau cu etiologie necunoscută).

În 1984 în serviciul nostru a început aplicarea trombolizei intraarteriale, iar în ultimii 4 ani am extins această procedură și la pacienții cu embolie arterială periferică de origine cardiacă. Din cele 31 cazuri de obstrucție arterială de natură embolică care s-au prezentat în serviciul nostru, s-a aplicat tromboliza intraarterială în 26 cazuri, la celelalte 5 cazuri efectuându-se tratament conservativ, care nu a dat rezultate, pacienții prezentând limitarea distanței de mers, iar într-unul din aceste cazuri a fost necesară chiar efectuarea amputației membrului afectat.

Toți acești bolnavi au fost în prealabil consultați într-un serviciu chirurgical și, din diferite motive, s-a contraindicat intervenția chirurgicală (embolectomie).

Repartizarea pe sexe a cazurilor în care s-a efectuat tromboliza intraarterială a fost: 15 bărbați, 11 femei, cu o vârstă medie de 45 ani.

S-a efectuat o evaluare pre- și post-intervențională riguroasă,<sup>7, 25</sup> constând în examen clinic (în special prezența pulsului arterial), oscilometrie, examen Doppler, EKG, examinări de laborator, ecocardiografie (pentru evidențierea unor alte posibile surse de emboli), arteriografie pentru evidentierea obstrucției (Figura 1).

După o premedicație constând în Diazepam 1 fiolă im și Hidrocortizon Hemisuccinat 100 mg,<sup>16, 18</sup> în condițiile monitorizării parametrilor hemodinamici (puls, TA),<sup>27</sup> s-a trecut la efectuarea trombolizei intraarteriale. După ce vârful sondei a fost plasat la nivelul porțiunii proximale a trombului ocluziv, penetrându-l,<sup>30</sup> Streptokinaza a fost administrată direct în tromb, într-un ritm de 2-4.000 UI/min, până la o doză totală de 80-120.000 UI (Figura 2). În general s-au infuzat 20.000 unități la fiecare 5 minute, sonda fiind împinsă gradat prin obstrucție cu câte 0,5-1 cm la fiecare infuzie, în funcție de posibilități, sub control

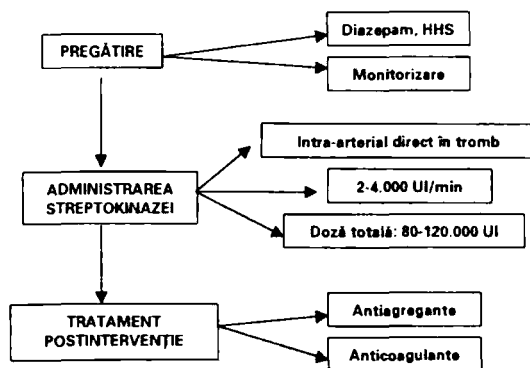


Figura 2. Metoda

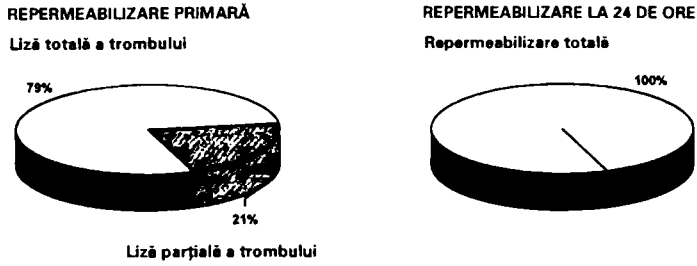


Figura 3. Repermeabilizare primară și la 24 de ore



Figura 4: A) Ocluzie embolică a originii arterei femurale superficiale (săgeată), B) Restaurarea fluxului sangvin în artera femurală superficială (săgeți), după efectuarea trombolizei intraarteriale

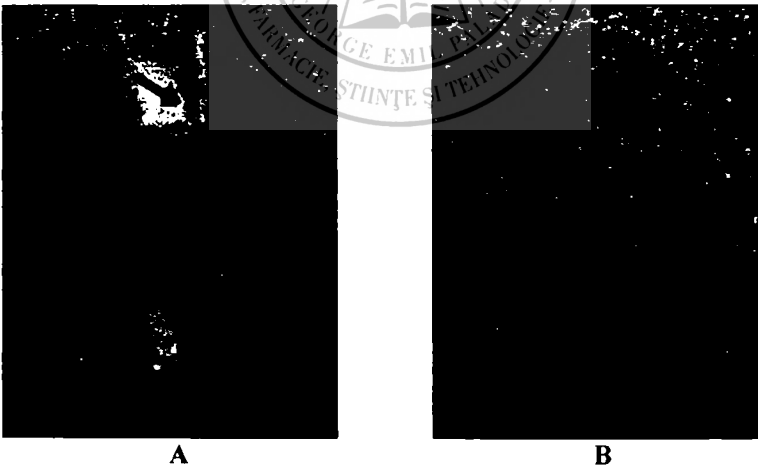


Figura 5. A) Ocluzie embolică a arterei poplitee (săgeată); B) Repermeabilizarea traseului arterial după tromboliza intraarterială

fluoroscopic. Timpul de administrare a fost de aproximativ 30-40 minute, până la realizarea repermeabilizării totale sau parțiale.

La începutul procedurii s-au administrat 5.000 unități heparină pe sondă, iar la sfârșitul intervenției s-a efectuat o verificare angiografică.

Postintervenție, bolnavii au urmat un tratament anticoagulant ce a constat, în primele 3-5 zile, în administrarea de Heparină, prima doză fiind

administrată imediat după efectuarea trombolizei, după această perioadă trecându-se la anticoagulare orală. De asemenea, s-a efectuat și tratament antiagregant, cu Dipyridamol 75 mg/zi și acid acetilsalicilic 250 mg/zi.<sup>6,29</sup>

## REZULTATE

Primele rezultate sunt încurajatoare. Astfel, imediat după terminarea intervenției, s-a înregistrat un procent de repermeabilizare totală primară de 79%, la celelalte

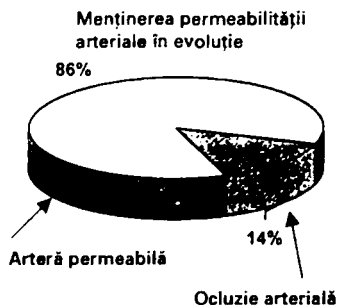


Figura 6. Urmărire în evoluție: menținerea permeabilității arteriale în 86% din cazuri

cazuri (21%) înregistrându-se liza parțială a trombului, demonstrată angiografic. La 24 de ore după intervenție, la toate cazurile a fost prezentă restabilirea completă a fluxului sangvin (Figura 3), probabil datorită efectului fibrinolitic al fluxului sanguin anterograd care a fost restabilit, precum și datorită efectului fibrinolitic al Streptokinazei care persistă încă 24 de ore după infuzie.

La toți bolnavii s-a evidențiat îmbunătățirea marcată a stării clinice.

Figura 4 reprezintă exemplul unui pacient cu ocluzie de natură embolică a originii arterei femurale superficiale. După efectuarea trombolizei intraarteriale, s-a reușit restabilirea permeabilității arteriale. Figura 5 reprezintă exemplul unei ocluzii embolice la nivelul arterei poplitee, înainte (A) și după (B) procedură, când permeabilitatea arterială este restabilită.

Doar în 18 cazuri s-a reușit urmărirea cazurilor în evoluție, ceea ce reprezintă un procent de 70% de cazuri urmărite, prin controale periodice efectuate la 3, 6, 9, 12 luni, și 2 sau chiar 3 ani după intervenție. Controlul permeabilității arteriale s-a bazat pe prezența pulsului arterial și pe examinările Doppler, care au arătat în 86% din cazuri menținerea permeabilității arteriale (Figura 6).

Nu s-au înregistrat complicații majore nici în timpul procedurii, nici postintervențional. Hematomul local la locul puncției a fost prezent în 3 cazuri în studiul nostru, iar febra în 4 cazuri, aceasta din urmă probabil datorită naturii antigenice a Streptokinazei.

## CONCLUZII

În concluzie, administrarea intraarterială a Streptokinazei pare a fi o alternativă de tratament cu rezultate bune a bolnavilor cu afecțiuni cardiace complicate cu embolii arteriale periferice, fără a fi gravată de riscurile inerente chirurgiei vasculare.

Pe baza urmăririi în evoluție a bolnavilor, putem afirma că repermeabilizarea arterială poate fi menținută ani de zile.

Metoda pare a nu fi periculoasă pentru bolnav, administrarea drogului intraarterial în doză mică putând elimina riscurile de accidente trombembolice

și hemoragice ce ar decurge din administrarea Streptokinazei în doză sistemică.

Este recomandabil consultul chirurgical anterior efectuării trombolizei.

Deci, la cazurile studiate de autori (în număr limitat), acest procedeu pare a fi o alternativă terapeutică cu rezultate bune în refacerea patului arterial embolizat.

## BIBLIOGRAFIE

1. ANDREEV A, KAVRAKOV T, PETKOV D, ET AL - *Severe acute hand ischemia following an accidental intraarterial drug injection, successfully treated with thrombolysis and intraarterial Iloprost infusion*, Case report. *Angiology*, 1995, 46:963-967
2. BENEDEK I, HINTEA T - *The intraarterial segmental thrombolysis in patients with arterial embolism with cardiac origin*, European Congress of Angiology, Rome, 1997
3. BHATNAGAR PK, IERARDI RP, IKEDA Y, ET AL - *The impact of thrombolytic therapy on arterial and graft occlusions: a critical analysis*, *J Cardiovasc Surg*, 1996, 37:105-112
4. BLAIR JM, GEWERTZ BL, MOOSA H, ET AL - *Percutaneous transluminal angioplasty versus surgery for limb-threatening ischemia*, *J Vasc Surg*, 1989, 5:698-703
5. BRAITHWAITE BD, QUIÑONES-BALDRICH WJ - *Lower limb intraarterial thrombolysis as an adjunct to the management of arterial and graft occlusions*. *World J Surg*, 1996, 20:649-654
6. GOLGETT GP, GETON E, SALZMAN EW - *Anti-thrombotic therapy in peripheral vascular disease*, *Chest*, 1989:95-128
7. CONRAD J, SAMAMA M - *Theoretic and practical considerations on laboratory monitoring of thrombolytic therapy*, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1987, 13:212-222
8. COURTHEOUX P, MERCIER V, MAIZA D, ET AL - *La fibrinolyse in situ a posologie basse dans le traitement des ischémies des membres*, *Annales de Radiologie*, 1984, 27:667-674
9. DECRINIS M, PILGER E, STARK G, ET AL - *A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in peripheral arterial occlusive disease: primary and long-term results*, *Eur Heart J*, 1993, 14:297-305
10. DIFFIN DC, KANDARPA K - *Assessment of peripheral intraarterial thrombolysis versus surgical revascularization in acute lower-limb ischemia: a review of limb-salvage and mortality statistics*, *J Vasc Intervent Radiol*, 1996, 7:57-63
11. DORMANDY JA, STOCK G - *Critical Leg Ischaemia- its pathophysiology and management*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1990:53-66
12. DUBAE M, SOULEZ G, THAERASSE E, ET AL - *Comparison of streptokinase and urokinase in local thrombolysis of peripheral arterial occlusions for lower limb salvage*, *J Vasc Intervent Radiol*, 1996, 7:587-593
13. FREY JL, GREENE KA, KHAYATA MH, ET AL - *Intrathrombus administration of tissue plasminogen activator in acute cerebrovascular occlusion*, *Angiology*, 1995, 46:649-656
14. FROELICH JJ, FREYMANN C, HOPPE M, ET AL - *Local intraarterial thrombolysis: in vitro comparison between automatic and manual pulse-spray infusion*, *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1996, 19:423-427
15. HERBERT LM - *Caring for the vascular patient*, Churchill Livingstone, 1997:163-185
16. HERTZER NR - *The natural history of peripheral vascular disease: implication for its management*, *Circulation*, 1991, 83:12
17. HESS H, MIETASCHK A, BRUCKI R - *Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy*, *Radiology*, 1987:163-358

18. HORVATH L, ILLES I, MOLNAR Z, ET AL - *The combined use of transluminal angioplasty and selective clot lysis*, International Angiology, 1985, 4:111-116
19. HUETTL EA, SOULEN MC - *Thrombolysis of lower extremity embolic occlusions: a study of the results of the STAR Registry*, Radiology, 1995, 197:141-145
20. Iwai T - *Critical limb ischemia*, Nippon-Geka-Gakkai-Zasshi, 1996, July, 97:486-491
21. JORGENSEN B, NIELSEN JD, HELLIGSO P, ET AL - *Thrombosis and intrinsic fibrinolysis in percutaneous transluminal angioplasty*. Eur J Vasc Surg, 1994, 8:264-269
22. KRINGS W, ROTH FJ, CAPIUS G, ET AL - *Catheter-lysis: indications and primary results*, International Angiology, 1985, 4:117-123
23. McNAMARA TO - *Role of thrombolysis in peripheral arterial occlusion*, Am J Med, 1987, 83:6-10
24. McNAMARA TO, GARDNER KR, BOMBERGER RA, ET AL - *Clinical and angiographic selection factors for thrombolysis as initial therapy for acute lower limb ischemia*, J Vasc Intervent Radiol, 1995, 6:365-475
25. MILLER BV, SHARP WJ, HOBALLAH JJ, ET AL - *Management of infrainguinal occluded vein bypasses with a combined approach of thrombolysis and surveillance. A prospective study*, Arch Surg, 1992, 127:986-989
26. MORAG B, GARNIEK A, SETTON A, ET AL - *Intra-arterial thrombolytic therapy: a combined approach with angioplasty and/or minor surgery*, Israelian Journal of Medical Scientifics, 1993, 29:707-713
27. OLIN JW, GRAOR RA - *Thrombolytic therapy in the treatment of peripheral arterial occlusions*, Ann Emerg Med, 1988, 17:125-130
28. RICOTTA JJ, GREEN RM, DEWEESE JA - *Use and limitation of thrombolytic therapy in the treatment of peripheral arterial ischaemia: results of a multiinstitutional questionnaire*, J Vasc Surg, 1987, 6:45-50
29. SCHILLING JD, POND GD, MULCAHY MM, ET AL - *Catheter-directed urokinase thrombolysis: an adjunct to PTA/surgery for management of lower extremity thromboembolic disease*, Angiology, 1994, 45:851-860
30. WILMS GE, VERHAEGHE RH, POUILLON MM, ET AL - *Local thrombolysis in femuropopliteal occlusion: early and late results*, Cardiovasc Intervent Radiol, 1987, 10:272-275
31. ZIMMERMAN J, CIPRIANO PR, FOGARTY TJ, ET AL - *Balloon embolectomy catheter used percutaneously*, Radiology, 1986, 158:260-262



## Nefropexia percutanată

R. Boja, Orsolya Martha, S. Nedelcu, D. Nicolescu

Ptoza renală sau mobilitatea renală anormală este o deplasare (coborâre) de amplasare variabilă a organului. Scop: Prezentarea în premieră la noi în țară a unei tehnici minim invazive ca metodă și tratament a ptozei renale. Material și metodă: Ca în cazul unei tehnici noi, numărul de pacienți operați cu această metodă este mai puțin consistent, fiind limitat la 2 pacienți în decurs de 1 an. Tehnica constă în nefrostomie percutanată clasică, efectuată pe un rinichi elevat într-o poziție corectă prin manevre externe și, continuată cu imobilizarea pacientelor în decubit timp de 5-7 zile. Rezultate: Succesul obținut în ambele cazuri cu rezultate stabile timp de 12 luni la una dintre bolnave și de 5 luni la cealaltă ne îndreptățește să supunem atenției această nouă tehnică operatorie, care se alătură numeroaselor procedee imaginate până în prezent. Caracterul minim invaziv cât și rezultatele bune în timp justifică adoptarea sa în toate serviciile care practică de rutină intervențiile endoscopice renale. Concluzii: 1.Nefropexia percutanată este o intervenție minim invazivă, simplă și eficientă, cu rezultate bune, stabile în timp, cu indice de morbiditate scăzut. 2.Aceste calități recomandă nefropexia percutanată spre a fi adoptată în toate serviciile care practică endourologia aparatului urinar superior.

**Cuvinte cheie:** nefropexie percutanată, ptoză renală

**Objective:** The authors present a minimal invasive procedure in the treatment of renal ptosis, used for the first time in our country. **Material and methods:** Because this procedure is a new one, there are only two patients presented, treated during a period of one year in our clinic. The technique is based upon a classic percutaneous nephrostomy, performed on a normally positioned kidney. The patient was mobilized to bed for 5-7 days after the procedure. **Results:** Because this procedure offered us successful results in both of the cases (12 month or 5 month) we think that this is a good way of treating the renal ptosis. **Conclusions:** 1.The percutaneous nephropexy is a minimal invasive simple and efficient procedure, which offers good and stabile results. 2.The features mentioned above recommend this method to be performed in all the urological hospitals, endoscopically equipped.

**Keywords:** percutaneous nephropexy, renal ptosis

**P**toza renală sau mobilitatea renală anormală constă în deplasarea (coborârea) de amplasare variabilă a organului. La realizarea acestei afecțiuni contribuie numeroși factori: scăderile ponderale accentuate care generează diminuarea volumului grăsimii perirenale și atonia musculaturii peretelui abdominal consecutivă. O altă explicație a nefropozei este probabil laxitatea tracturilor conjunctive care fixează rinichiul. Sunt implicați de asemenea factori constituționali congenitali de slăbire a întregii musculaturii și a elementelor de fixare și de susținere a organelor intraabdominale, ptoza renală fiind destul de frecvent asociată cu ptoza altor organe.<sup>1,2</sup>

Simptomatologia acestor bolnavi, de cele mai multe ori proteiformă, se datorează atât tulburărilor de

drenaj urinar cât și celor de flux renal, ceea ce explică HTA asociată ptozei renale la unii dintre bolnavi.<sup>2,3</sup> De multe ori devine greu de diferențiat dacă acuzele bolnavilor: labilitatea psihică, anxiozitatea, o serie de tulburări neurovegetative sunt determinate de ptoza renală, sau dacă nefroptoza altfel fără acuze este întâlnită la femei cu labilitate psihică, anxioase, cu tulburări neurovegetative sau nevrotice. Din acest motiv trebuie întotdeauna bine cântărită indicația operatorie, care trebuie stabilită de obicei cu prudență.<sup>1,2,4</sup>

În decursul timpului au fost imaginate numeroase tehnici chirurgicale sângerânde, dintre care nici una nu pare a fi procedeele ideale. Astfel, unele acuze pot persista postoperator sau pot apare altele legate de intervenția în sine. Din acest motiv am încercat o tehnică operatorie percutanată propusă în anul 1993 de Prof. Toth Csaba.<sup>4</sup>

### MATERIAL ȘI METODĂ

Indicația operatorie de nefropexie se pune rar și bine justificat, chiar cu prudență. Cercetând condițiile

operatorii din ultima decadă, am constatat că în clinica noastră nu s-a operat nici o ptoză renală. În schimb, în ultimul an am avut două bolnave cu ptoză renală, respectiv V.V. de 36 de ani și T.M. de 46 de ani.

Prima a avut o ptoză renală de gradul III, cu simptome exclusiv urinare: jenă în hipocondrul și în flancul drept, accentuată în ortostatism, care uneori se manifestă ca o adevărată colică renală cu grețuri, vărsături și bradicardie. Simptomatologia pacientei se atenua sau dispărea în decubit, valorile TA au fost normale.

Cealaltă bolnavă a avut o ptoză renală de gradul II/III și un calcul ureteral iliac drept, parțial obstructiv, cu un rinichi hipofuncțional. Din acest motiv am efectuat în prima ședință o nefrostomie percutanată (N.P.) în intenția de a încerca extragerea calculului prin URSA, ceea ce a fost imposibil datorită sediului calculului și curburilor ureterale. Din acest motiv am menținut nefrostomia care ne-a permis să apreciem funcția renală dr. (separată) după o lună, când bolnava s-a reinternat. Cu această ocazie am constatat că rinichiul era fixat sus, în regiunea lombară, prin traiecul de nefrostomie percutanată. În cele din urmă am extras calculul prin ureterolitomie iliacă mai puțin laborioasă decât URSA sau URSR.

Tehnica de nefrostomie percutanată pe care am folosit-o nu diferă de cea cunoscută. Este indicat ca în caz de ptoză renală să se abordeze calicele superior sau mijlociu.<sup>5,6</sup> Rinichiul este ridicat cu nefroscopul în timpul pauzei respiratorii sau în expirație, după care se introduce și se fixează tubul de nefrostomie la tegument. Pacienta rămâne în poziție de decubit 5-7 zile, după care se suprimă tubul de nefrostomie. Externarea se face când traiecul de NP este închis, în condiții de afebrilitate și urină limpede.

## REZULTATE

Din punct de vedere tehnic, intervențiile au reușit fără complicații intra- și postoperatorii. Dacă la una dintre bolnave acuzele au dispărut complet, rinichiul rămânând în poziția normală în care a fost fixat, la cealaltă bolnavă rinichiul a rămas fixat în poziție normală și acuzele au cedat aproape complet doar după extragerea calculului. Ambele bolnave au examen de urină normal și uroculturi sterile.

Controlul urografic și de laborator efectuat după 1 an la una dintre bolnave și după 5 luni la cealaltă confirmă rezultatele postoperatorii imediate bune.

## DISCUȚII

Intervențiile s-au efectuat în anestezie peridurală, față de intervențiile clasice pentru ptoză renală, care au loc în anestezie generală.

Tempul operator mediu al nefropexiei percutanate este de 10/15 minute, până la fixarea la tegument a tubului de NP. Spre deosebire de aceasta, în cazul nefropexiei clasice, intervenția, de la deschiderea lombei până la sutura pielii durează aproximativ 45-60 de minute. Dacă în cazul intervenției clasice trebuie preparat rinichiul pentru suspensie sau pentru fixare, în

cazul nefropexiei percutanate nu este nevoie de disecție, cu alte cuvinte rinichiul rămâne în atmosfera grăsoasă proprie.

Intervenția percutanată presupune rezolvarea afecțiunilor asociate existente, de obicei litiaza renală. De asemenea, sunt posibile intervenții ulterioare endoscopice sau clasice pe rinichiul anterior operat și fixat percutanat. Fixarea rinichiului în poziție cât mai înaltă se realizează pe de o parte prin mobilizarea organului în poziția dorită cu nefroscopul, moment în care se trece tubul de NP. Țesutul de granulație care se formează între rinichi și peretele abdominal în jurul tubului de NP în 5-7 zile este capabil să fixeze rinichiul în poziția dorită. Poziția Trendelenburg facilitează menținerea poziției rinichiului în timpul intervenției. În plus, pe lângă tubul de NP, la nivelul feței posterioare a rinichiului se extravazează sânge, care contribuie la formarea țesutului de granulație și cicatriceal.<sup>3</sup>

Avantajele metodei constau în :

1. Evitarea disecțiilor și delabrărilor tisulare;
2. Timp operator scurt;
3. Intervenția percutanată se poate practica chiar și în anestezie locală;
4. Timp scurt de spitalizare;
5. Incidența scăzută a complicațiilor intra- și postoperatorii;
6. Repetabilitatea fără probleme a unei eventuale intervenții endoscopice sau deschise;
7. Același comentariu favorabil și din punct de vedere estetic.

Chiar dacă rinichiul nu este fixat în poziție ideală, esențială rămâne limitarea în bună parte a mișcărilor sale în sens cranio-caudal.

## CONCLUZII

1. Nefropexia percutanată este o intervenție minim agresivă, simplă și eficientă, cu rezultate bune și stabile în timp, cu un indice de morbiditate scăzut.

2. Fixarea percutanată a rinichiului în caz de ptoză renală rău tolerată poate fi efectuată în orice serviciu care practică de rutină chirurgia percutanată pentru diverse afecțiuni renale și/sau ureterale superioare.

## BIBLIOGRAFIE

1. IOANID PC - *Ptoza renală* în Burghel Th: *Tratat de patologie chirurgicală*, Ed Med Buc, 1972: 258-265
2. NICOLESCU D - *Ptoza renală* în Proca E: *Tratat de patologie chirurgicală*, Ed Med Buc, 1984, 8: 251-258
3. DODSON IA - *Urological surgery*, The CV Mosby Company, 1970:125
4. TOTH Cs, FICSOR E, HOLMAN E, ET AL - *Percutan nephropexia*, Orv Hetl, 1993, 134: 2309-2310
5. R BOJA - *Tratamentul percutanat al afecțiunilor renoureticale* în Nicolescu D: *Bazele chirurgiei endouroligice*, Ed Eurobit, Timișoara, 1997:231-236
6. TOTH Cs - *Endoskopos Vesekesebeszet*, Medicina Budapest, 1987:45-55

## Afectarea cerebrală în infecția HIV la copii

Carmen Chiriac<sup>1</sup>, M. Buruian<sup>2</sup>, Rodica Pascu<sup>3</sup>, C. Micheu<sup>3</sup>, I. Pascu<sup>4</sup>

Obiectivul principal al lucrării a fost studiul manifestărilor clinice cerebrale în infecția cu HIV la copii. S-au efectuat: a) examene clinice neurologice la intervale de 6 luni; b) examinări LCR constând din: pleiocitoză, biochimie, agenți oportuniști; c) EEG; d) CT cranian; e) determinarea numărului de limfocite CD4 prin flow-citometrie. Din totalul copiilor infectați HIV internați în Clinica de Boli Infecțioase din Târgu-Mureș în perioada 1990-1998 au fost evaluați 35 copii din care 15 (42,85%) au prezentat: retardare mentală moderată spre severă, deteriorarea limbajului și disfuncții motorii - tetrapareză spastică în 6 cazuri (17,14%), parapareză spastică în 10 cazuri (28,57%), sindrom piramidal în 4 cazuri (11,42%). Examenul CT cranian a relevat atrofie corticală, iar în 5 cazuri (14,28%) și zone hipodense în substanța albă. Numărul limfocitelor CD4: sub 500 mmc. 20(57,14) 9 din 35 de copii au dezvoltat retardare mentală ușoară, sindrom de hiperreactivitate cu deficit atențional, deteriorarea limbajului expresiv, examen clinic neurologic normal la 9 cazuri (25,71%), hipertonie axială-ataxie la 6 cazuri (17,14%). Examenul CT cranian a evidențiat atrofie corticală. Numărul limfocitelor CD4: 500 și peste 500 mmc. Concluzii: a) afectarea cerebrală a lotului studiat a realizat aspectul de encefalopatie cronică; b) evoluția procesului cerebral a fost lent-progresivă; c) afectarea cerebrală mai severă s-a semnalat la copii cu deficit imun avansat. Cuvinte cheie: infecția HIV pediatrică, afectarea SNC

*Like primary objective we had studied the clinical cerebral manifestations in HIV infected children. The following investigations were done: a) clinical neurologic examination, every six months; b) CSF examinations consisting of: pleiocytosis, biochemistry, opportunists agents; c) EEG; d) cranial CT; e) CD4 lymphocytes determination trough flow-cytometry. We evaluated 35 out of all HIV infected children admitted in the Clinic of Infectious Diseases from Târgu-Mureș between 1990-1997: 15(42,85%) presented moderate to severe mental retardation, language deterioration and motor dysfunction; spastic tetraparesis was found in 6 cases (17,14%); spastic paraparesis in 10 cases (28,57%), pyramid syndrome in 4 cases (11,42%). Cranial CT revealed cortical atrophy, and in 5 cases (14,28%) this was associated with hypodense white substance zones. CD4 lymphocytes were under 500 mmc. 20(57,14%) of the total 35 children had mild mental retardation, hyperactivity syndrome with attention deficit; expressive language deterioration, the clinical neurologic exam was normal in 9 cases (25,71%) and 6 cases (17,14%) presented axial hypertonicity-ataxy. Cranial CT emphasized cortical atrophy. The CD4 lymphocytes were 500 mmc and over. Conclusions: a) cerebral involvement of the group under study can be described as chronic encephalopathy; b) the cerebral process was slowly progressive; c) most severe cerebral involvement was found in the children with advanced immune deficit.*

*Keywords: pediatric HIV infection, CNS manifestations*

Încă din primii ani ai evoluției epidemiei infecției HIV s-a remarcat afectarea sistemului nervos ca o manifestare frecventă, creierul constituind o țintă privilegiată a virusului HIV.<sup>1,12,13</sup>

Leziunile asociate diferitelor stadii ale infecției HIV la nivelul sistemului nervos central (SNC) sunt generate de agresiunea virusului HIV, de infecții oportuniste, complicații metabolice, consecințe a le deficitului imun.<sup>4,7,8,9</sup>

Expresia majoră a afectării SNC în infecția HIV pediatrică este encefalopatia HIV caracterizată de

tulburări cognitive asociate cu disfuncții motorii, pe fondul unei microcefalii dobândite.<sup>5,6,14</sup>

Incidența reală a afectării SNC la copiii infectați HIV este dificil de apreciat, datele statistice variază de la valori mai modeste (13-28 %), la valori mai înalte (31-78 %).<sup>1,8,9,13</sup>

### MATERIAL ȘI METODĂ

S-au luat în studiu 35 copii infectați HIV internați în Clinica Boli Infecțioase Târgu-Mureș Compartiment SIDA, care au fost evaluați în perioada 1996-1998. Copiii au beneficiat de tratament antiretroviral) și program socio-educativ dirijat de personal specializat.

Obiectivele studiului au fost:

-aprecierea tipului și incidenței modificărilor neurologice prin examinări clinice seriate

-aprecierea dezvoltării cognitive aplicând scala standardizată a dezvoltării și testul Wechsler Intelligence

<sup>1</sup>Clinica Boli Infecțioase I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina de Radiologie și Imagistică Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>3</sup>Disciplina de Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Carmen Chiriac, Clinica Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, Str. Georgehe Marinescu, Nr. 38

Scales for Children (WISC) (Wechsler, 1974)<sup>7</sup> care cuprinde două categorii de teste: teste verbale care cuantifică deprinderile verbale apreciate de valoarea QIV și teste de performanță - cuantificate de QIP,

-examenul lichidului cefalorahidian: citologie, studiu biochimic, cercetarea agenților patogeni prin teste latex-aglutinare, culturi pe medii uzuale, Sabouraud, Löwenstein,

-trasee EEG,

-explorare computer-tomografică craniană<sup>10</sup>

-aprecierea depresiei imune realizată prin cuantificarea limfocitelor TCD4 prin tehnica directă a citometriei de flux.

-Valoarea coeficientului de inteligență (QI) generală: QI 20-35 - afectare mentală severă, QI 35-50 - afectare mentală moderată, QI 50-70 - afectare mentală ușoară, QI 71-86 - intelect la limită, QI 90-110 - capacitate intelectuală medie.

**REZULTATE**

Caracteristicile generale ale lotului studiat:

-Transmiterea infecției HIV s-a realizat nosocomial, 28 copii având în antecedente polispitalizare pentru afecțiuni respiratorii și digestive, 11 copii provenind din instituții de ocrotire pediatrică (Leagăn, Distrofici)

-De la data confirmării infecției HIV, copiii din lotul studiat au fost abandonați de către familie

-Lotul studiat a fost constituit din 16 băieți și 19 fete.

-Marea majoritate a copiilor aflați în studiu s-au născut în anul 1989 (Figura 1).

Prevalența principalelor manifestărilor clinice asociate cu infecția HIV este prezentată în tabelul I.

*Stadializarea infecției HIV*

Conform clasificării clinico-imunologice a infecției cu HIV la copiii sub 13 ani (CDC Atlanta 1994),<sup>11</sup> clinic - toți copiii se înscriu în stadiul C și în categoriile imunologice 2-3 (Figura 2, 3)

Rezultatele examenului neurologic sunt prezentate în tabelul II.

*Evaluarea tulburărilor cognitive*

-grupul A - 15 cazuri - la care s-a aplicat scala standardizată a dezvoltării neuropsihice

-grupul B - 20 cazuri - la care s-a aplicat testul WISC

Tabelul I. Prevalența principalelor manifestărilor clinice asociate cu infecția HIV

Manifestări clinice	Nr. cazuri
herpes simplex recurențial	5/35
herpes zoster recurențial	4/35
epidermofjie	30 /35
molluscum contagiosum	17 /35
conjunctivită – iridociclită	5 /35
candidoză oro-faringiană	30 /35
varicela	25 /35
rujeola	35 /35
otomastoidite cronice recidivante	10 /35
bronhopneumonii episoade multiple	35 /35
TBC pulmonar	3 /35
diaree recurentă	Sh. flexneri (30); Sh sonnei (5); Salmonella grup B (3), grup F (4); Giardia lamblia (10); Candida (15)
hepatită AgHBs (+)	25 /35
AgHBs(+) + AgHBe (+)	10 /35
nefrite	3 /35
atrta	4 /35

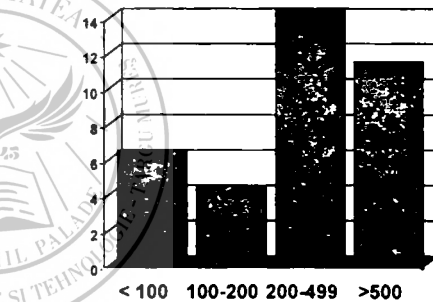


Figura 2

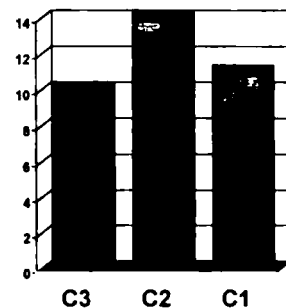


Figura 3

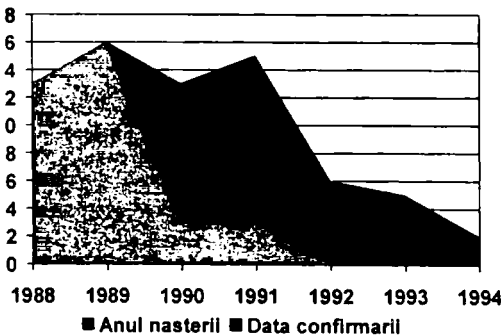


Figura 1. Distribuția cazurilor după anul nașterii și data confirmării infecției HIV

Tabelul II. Rezultatele examenului neurologic

Disfuncții motorii	Nr. cazuri
ataxia	9/35
hipertonia axiaială	7/35
hipotonie	4/35
tetrapareză spastică	4/35
parapareză spastică	10/35
sindrom piramidal	3/35

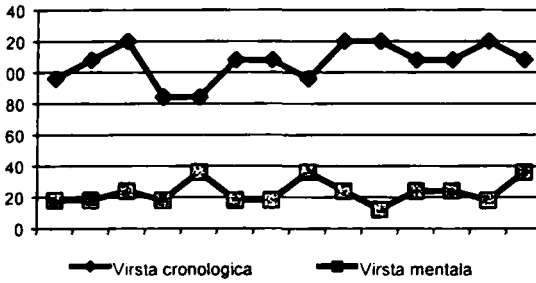


Figura 4. Grupul A: deficitul de dezvoltare mentală

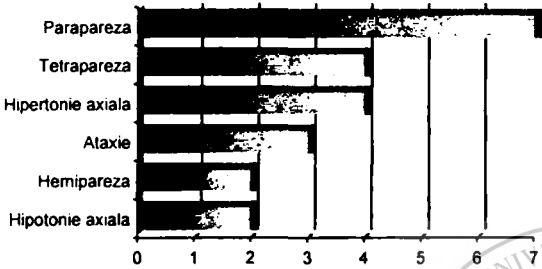


Figura 5. Incidența modificărilor neurologice la copiii din grupul A

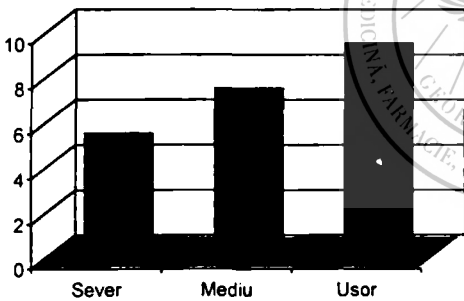


Figura 6. Grupul B. Distribuția cazurilor în corelație cu IQ - WISC

**Rezultatele examenului LCR**

Pleociotoză 0-10 elemente celulare/mm <sup>3</sup>	30
11-20 elemente celulare/mm <sup>3</sup>	5
Proteinorahie normală	11
40-80 mg%	24
Culturi LCR negative	35

Traseele EEG — fără modificări patologice.

Examen CT cranian: atrofie corticală, atrofie + zone de hipodensitate periventriculară, fără modificări

**DISCUȚII**

Manifestarea comună a afectării sistemului nervos central la copiii infectați cu HIV este encefalopatia subcută, exprimată prin întârziere în achiziția performanțelor motorii și cognitive specifice vârstei, deficit motor progresiv, tulburări de comportament.

Evaluarea clinică complexă neurologică și psihometrică coroborată cu explorările neuroimagingice au permis evidențierea prezenței encefalopatiei indusă de HIV la toți copiii studiați.

Disfuncțiile motorii au fost dominate într-un procent mare de parapareză spastică (28, 57% din cazuri), urmată de tetrapareză spastică (17, 14%) și sindromul piramidal evidențiat la 4 cazuri (11, 42%), la lotul (A) de 15 de copii la care s-a asociat și deficit cognitiv sever, imposibil de instrumentat, apreciat prin metoda observației directe.

Examenul CT cranian a relevat prezența atrofiei corticale severe asociată cu zone hipodense în substanța albă. Deficitul motor și cognitiv constat se corelează cu deficitul imunologic important (numărul limfocitelor TCD4 sub 500/mm<sup>3</sup>).

Manifestările neurologice descrise se înscriu în pattern-ul evolutiv al encefalopatiei HIV progresive cu perioade de platou.

La lotul (B) de 20 copii la care s-a remarcat un deficit moderat de dezvoltare cognitivă cu hiperreactivitate, tulburări de atenție, tulburări de limbaj expresiv (relevante de analiza performanțelor verbale ale scalei Wechsler) examenul clinic neurologic nu a pus în evidență modificări patologice la 9 cazuri, iar la 6 cazuri s-a remarcat hipertonia axială. Examenul CT cranian a pus

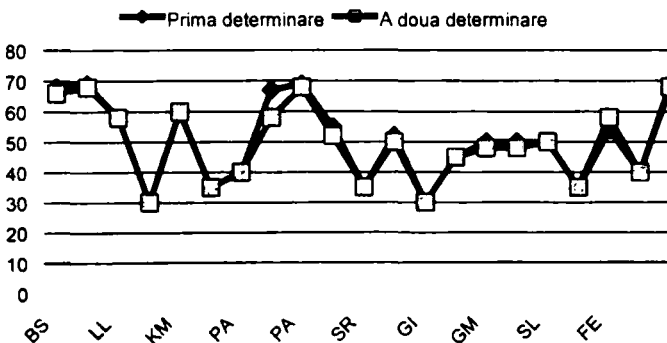


Figura 7. Evoluția IQ la interval de 6 luni

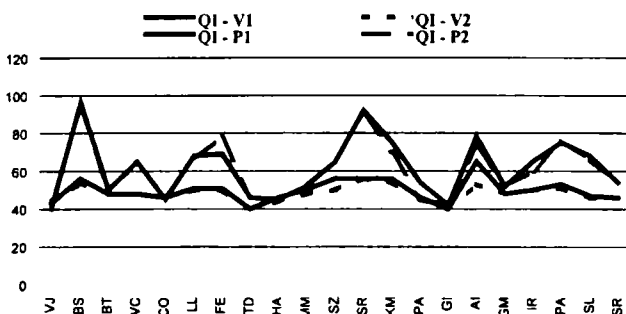


Figura 8. Reprezentarea nivelului verbal și de performanță - WISC

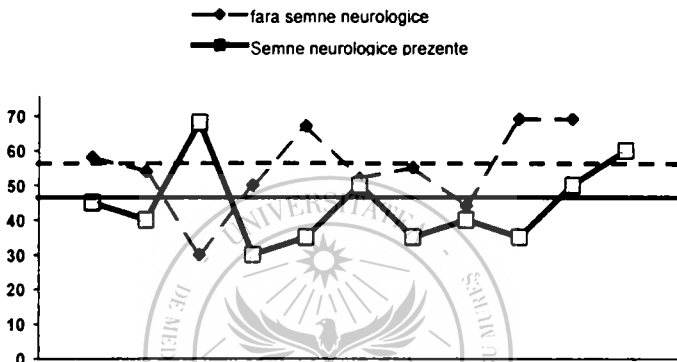


Figura 9. Relația între deficitul cognitiv (IQ) și motor

în evidență atrofie corticală moderată, deficitul imunologic la această categorie a fost moderat (numărul limfocitelor TCD4 500 și peste 500/mm<sup>3</sup>).

Simptomatologia neurologică se înscrie în categoria encefalopatiei HIV staționare.

**CONCLUZII**

-Manifestările neurologice descrise la lotul de copii infectați HIV - stadiul SIDA se înscriu în contextul encefalopatiei subacute HIV cu modalități evolutive diferite: staționară și progresivă

-Funcția cognitivă este mai vulnerabilă s-a constatat că performanțele cognitive sunt mai profund deteriorate decât cele motorii.

-Deteriorarea limbajului expresiv a fost mai accentuată comparativ cu limbajul receptiv.

Cele mai frecvente disfuncții motorii au fost hipertonia axială, parapareză, ataxia.

-Studiul LCR a fost nerevelator, la copii lotului studiat. Pleiocitoza nu a depășit 20 celule/mm<sup>3</sup> limfocite, iar conținutul proteic al LCR a fost normal sau ușor crescut. Alți parametri ai LCR (cercetarea agenților oportuniști) au fost negativi.

-Traseele EEG au relevat însușirea ritmului barbituric, nu s-au semnalat trasee iritative ca substrat al acceselor convulsive.

-Rolul imagisticii - tomодensitometria craniană este primordial în diagnosticul afecțiunilor neurologice în infecția HIV. Atofia corticală este semnul major al encefalopatiei HIV la copil, se caracterizează prin lărgirea șanțurilor intergirale și dilatare ventriculară. Hipodensitățile izolate descrise în substanța albă, fără efect de masă, au ca substrat probabil leziunile mielinice. Se corelează cu encefalopatia HIV progresivă.

-La lotul de copii studiați, izolați în mediu de spital, nu s-au decelat infecții oportuniste la nivelul SNC.

-Subliniem dificultatea monitorizării encefalopatiei HIV la lotul de copii studiați, deoarece nu se poate ignora contextul socio-psiho-afectiv în care aceștia se dezvoltă.

**BIBLIOGRAFIE**

1. BELMAN AL - *Paediatric Neuro-AIDS*. Clin North Am 1997; 7:593-613
2. BENCHERIF B, ROTTENBERG D - *Neuroimaging of the AIDS dementia complex*. AIDS 1998; 12:233-244
3. BLANCHE S, TARDIEU M, DULIEGE AM ET AL - *Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally aquired immunodeficiency virus infection*. AIDS 1990; 144:1210-1215
4. BLANCHE S - *Infection de l'enfant par le virus de l'immunodeficiency humaine (VIH)*. Rev Prat 1994; 12:1603-1610
5. BLANCHE S - *Profil evolutif de l'infection a VIH chez l'enfant et classification 1994*. Ann Ped. 1996; 42:7-12
6. BROUWERS P, BELMAN A, EPSTEIN L - *Central nervous system involvement: manifestations, evaluation and pathogenesis*.

- In: Pizzo Ph, Wilfert Catherine. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents*. Williams & Wilkins. Baltimore 1994; 433-455
7. BROUWERS P, WILLIAMS GT, DECARLI C ET AL - *Relation between stage of disease and neurobehavioral measures in children with symptomatic HIV disease*. *AIDS* 1995; 9:713-720
  8. BROUWERS P, WOLTERS P, CIVITELLO L - *Central nervous system manifestation and assessment*. In: Pizzo Ph, Wilfert Catherine. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents*. Williams & Wilkins. Philadelphia 1998; 293-308
  9. EPSTEIN LG, SHARER RL - *Neurology of human immunodeficiency virus infection in children*. In: Roseblum ML, Levy RM, Bredesen DE, *AIDS and the nervous systems*. Raven Press. New York 1988; 79-102
  10. KETONEN L, TUIITE MJ - *Brain imaging in human immunodeficiency virus infection*. *Semin Neurol* 1992; 12:57-69
  11. MICHEL G - *Complications infectieuses secondaires chez l'enfant infecté par le VIH après contamination materno-foetale*. *Ann Ped* 1996; 43:13-140
  12. TARDIEU M - *Attentes du système nerveux central au cours des infections par le VIH chez l'enfant*. *Ann Ped* 1996; 43:41-45
  13. TARDIEU M - *Complications neurologiques de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant né de mère séropositive*. *Rev Neurol* 1998; 154:850-855
  14. TARDIEU M - *Encefalopathies au cours des infections par le VIH chez l'enfant*. In: Said G, Saimot AG, *Manifestations neurologiques et infections retrovirales*. Pradel. Paris 1991; 169-182



## Studiul interacțiunii nifedipinei cu analgezice opioide și neopioide în testul plăcii încălzite

Sorina Cucuiet, Gh. Feszt, Marioara Monea, Simona Bengea

Blocanții canalelor de calciu (BCC) se utilizează în primul rând pentru efectele lor cardiovasculare. În ultimii ani au apărut date care au pus în evidență existența unui efect antinociceptiv propriu și mai ales potențarea acțiunii unor analgezice propriu-zise. În acest context mai multe date se referă la interacțiunea BCC cu opioidele, dar cu privire la analgezicele neopioide referințele sunt sporadice. În cercetări anterioare colectivul disciplinei noastre a studiat interacțiunea BCC cu unele analgezice opioide și cu antiinflamatoarele nesteroidiene, urmărind mai ales interacțiunea verapamilului în testul plăcii încălzite, testul de contorsionare și testul cu formalină. În lucrarea de față am cercetat influența nifedipinei asupra efectului antinociceptiv al petidinei, pentazocinei, metamizolului și diclofenacului în testul plăcii încălzite. Rezultatele obținute au arătat că nifedipina în doza folosită a prezentat efect antinociceptiv statistic semnificativ, iar în asociere cu analgezicele studiate a determinat creșterea efectului antinociceptiv doar în cazul petidinei. Din această constatare se poate conchide că, în tratamentul durerii nifedipina - spre deosebire de verapamil - s-ar preta la utilizare clinică numai în asociere cu petidină în tratamentul durerii.

**Cuvinte cheie:** analgezice opioide și neopioide, blocanții canalelor de calciu, analgezic

*Calcium channel blockers (CCB) are used especially for their cardiovascular effects. But, data published in the last decade emphasize their antinociceptive effect and the potentiation of the antinociceptive action of proper analgesics. In this respect, there are many data concerning the interaction of CCB with opioid analgesics, but very few regarding the interaction with non opioid analgesics. In the last years our team investigated the interaction of CCB with some opioid analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. As the previous experiments were performed mostly with CCB drug verapamil, we considered justified to study the interaction of nifedipine with the following analgesics: pethidine, pentazocine, metamizol and diclofenac using the hot plate test on male albino mice. The results showed that nifedipine, in the dose used, exerted a significant antinociceptive action and increased statistically significant only the effect of pethidine. This finding could allow the conclusion that in the treatment of pain, nifedipine - unlike verapamil - could be suitable for clinical trials only in association of nifedipine with pethidine.*

**Key words:** opioid and nonopioid analgesics, calcium channel blockers, analgesia

**B**locanții canalelor calciului (BCC) se utilizează în primul rând pentru efectele lor cardiovasculare. În ultimul deceniu au apărut date bibliografice care susțin că unii antagoniști ai calciului exercită o oarecare acțiune antinociceptivă și mai ales, intensifică semnificativ efectul unor analgezice propriu-zise. Există date mai ales privind interacțiunea BCC cu opioidele<sup>1, 2, 4, 8</sup>, însă, referitor la interacțiunea BCC cu analgezicele neopioide au apărut doar date sporadice în literatura de specialitate.<sup>12, 13</sup> În plus, astăzi, o serie de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pe lângă utilizarea lor în calitate de agenți antireumatici, se folosesc tot mai mult în scopul combaterii unor sindroame algice: dureri inflamatorii, traumatice, postoperatorii.<sup>3, 10, 11</sup> De aceea ni s-a părut justificat studiul sub aspectul efectului analgezic a interacțiunii lor cu BCC. Intrucât în cercetările anterioare ale

colectivului nostru s-a urmărit mai ales influența verapamilului asupra analgeziei produse de opioide și neopioide (în testul plăcii încălzite, în testul de contorsionare și în testul cu formalină), studiul actual urmărește interacțiunea nifedipinei cu două analgezice opioide și două neopioide.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În experiențele de față am cercetat efectul antinociceptiv al unor analgezice opioide: petidină (Mialgin) și pentazocină (Fortral) și al unor analgezice neopioide: metamizol (Algolcalmin) și diclofenac (Vurdon) în sine și în asociere cu nifedipină.

Experiențele au fost efectuate pe șoareci albi adulți masculi proveniți de la Biobaza UMF Târgu-Mureș. Metoda de lucru utilizată a fost testul plăcii încălzite (hot plate test). Stimulul nociceptiv în această metodă este temperatura ridicată (53° C), în urma căruia se înregistrează o reacție la durere foarte caracteristică și ușor cuantificabilă - timpul de latență al lingerii lăbușei. După selectarea animalelor care au avut un timp de

reacție inițial (TRI) de până la 25 sec, am efectuat tratamente pe cale subcutanată cu:

- ser fiziologic (0, 1ml/10gcorp),
- nifedipină (Nifedipin-ratiopharm):10mg/kgcorp,
- petidină (Mialgin):15mg/kgc,
- pentazocină (Fortral): 30mg/kgc,
- metamizol (Algoalmin): 100mg/kgc,
- diclofenac (Vurdon): 20 mg/kgc.

Datorită solubilității foarte reduse nifedipinei în apă, am folosit-o solubilizată cu alcool 20% v/v, concentrația finală a nifedipinei în soluția injectată fiind de 2%. Din acest motiv am folosit și un lot martor tratat cu soluția de alcool pentru a decela efectul propriu al

nifedipinei. Cu excepția tratamentului efectuat cu nifedipină și ser fiziologic (în asociere cu tratamentul realizat cu nifedipină) când s-a injectat un volum de 0,05 ml/10 g corp, toate substanțele au fost injectate într-un volum de 0, 1 ml/10 g corp animal.

Reacția nociceptivă s-a cronometrat înaintea tratamentului, apoi la interval de 30 minute, și respectiv 60 minute după administrarea farmaconilor. S-a calculat pentru fiecare lot media aritmetică a timpilor de reacție individuali și eroarea standard a mediei. Prolungirea timpului de reacție ( $\Delta TR = TRM - TRI$ ) a fost exprimată în secunde (ca valori absolute) și procentual. Am comparat rezultatele obținute în cazul

Tabelul I Efectul analgezicelor opioide și neopioide în testul plăcii încălzite

TRATAMENT (subst./doze - mg/kgc)	Nr. animale	TRI (M±ES) (sec)	TRM la 30' (M±ES) (sec)	TRM la 60' (M±ES) (sec)	ΔTRM la 30' (M±ES) (sec)	ΔTRM la 60' (M±ES) (sec)	Prolungirea TR la 30' (%)	Prolungirea TR la 60' (%)	p la 30'	p la 60'
PLACEBO	28	15, 4±0, 9	24, 9±1, 3	25, 8±1, 9	9, 5± 1, 6	10, 3± 2, 2	61, 5	66, 94		
Martor alcool 0, 05ml/10gc	30	16, 5± 0, 8	26, 4± 1, 4	28, 2± 1, 6	9, 9± 1, 6	11, 7± 1, 8	60, 17	71, 28	NS*	NS*
Nifedipină 10	41	18, 5± 0, 6	29, 2± 1, 6	33, 7± 2, 0	10, 6± 1, 6	15, 2± 2, 1	57, 41	81, 77	<0, 05*	< 0, 01*
Metamizol 100	30	16, 2± 0, 7	31, 6± 2, 2	34, 6± 2, 5	15, 4± 2, 3	8, 5± 2, 6	95, 05	114, 02	NS**	<0, 05**
Diclofenac 20	26	17, 2± 0, 8	28, 1± 1, 9	29, 8± 2, 3	10, 9± 2, 0	12, 6± 2, 4	63, 41	73, 34	<0, 01*	<0, 01*
Mialgin 15	20	15, 6± 1, 2	35, 1± 2, 0	31, 7± 1, 9	19, 5± 2, 4	16, 1± 2, 3	125	103, 52	NS*	NS*
Fortral 30	23	18, 8± 0, 7	37, 1± 2, 8	38, 1± 2, 6	18, 3± 2, 9	19, 3± 2, 7	97, 44	102, 76	<0, 001*	<0, 001*

Tabelul II. Interacțiunea nifedipinei cu analgezice opioide

TRATAMENT (subst./doze - mg/kgc)	Nr. animale	TRI (M± ES) (sec)	TRM la 30' (M± ES) (sec)	TRM la 60' (M± ES) (sec)	ΔTRM la 30' (M± ES) (sec)	ΔTRM la 60' (M±ES) (sec)	Prolungirea TR la 30' (%)	Prolungirea TR la 60' (%)	p la 30'	p la 60'
PLACEBO	28	15, 4±0, 9	24, 9±1, 3	25, 8±1, 9	9, 5± 1, 6	10, 3± 2, 2	61, 5	66, 94	-	-
Martor alcool 0, 05ml/10gc	30	16, 5± 0, 8	26, 4± 1, 4	28, 2± 1, 6	9, 9± 1, 6	11, 7± 1, 8	60, 17	71, 28	NS*	NS*
Nifedipină 10	41	18, 5± 0, 6	29, 2± 1, 6	33, 7± 2, 0	10, 6± 1, 6	15, 2± 2, 1	57, 41	81, 77	0, 05*	0, 01*
Mialgin 15	20	15, 6±1, 2	35, 1±2, 0	31, 7±1, 9	19, 5±2, 4	16, 1±2, 3	125	103, 52	NS**	0, 05**
Nifedipină 10+ Mialgin 15	20	17, 1±0, 9	45, 1±2, 9	33, 5±2, 5	28, 0±3, 0	16, 4±2, 6	164, 3	96, 24	< 0, 001*	<0, 05*
Fortral 30	23	18, 8±0, 7	37, 1±2, 8	38, 1±2, 7	18, 3±2, 9	19, 3±2, 7	97, 44	102, 76	<0, 001*	<0, 001*
Nifedipină 10+ Fortral 30	24	17, 2±0, 9	40, 9±2, 6	40, 1±2, 3	23, 7±2, 7	22, 9±2, 5	137, 84	133, 31	<0, 001*	<0, 001*

Tabelul III. Interacțiunea nifedipinei cu analgezice neopioide

TRATAMENT (subst./doze - mg/kgc)	Nr. animale	TRI (M± ES) (sec)	TRM la 30' (M± ES) (sec)	TRM la 60' (M± ES) (sec)	ΔTRM la 30' (M± ES) (sec)	ΔTRM la 60' (M± ES) (sec)	Prolungirea TR la 30' (%)	Prolungirea TR la 60' (%)	p la 30'	p la 60'
PLACEBO	28	15, 4±0, 9	24, 9±1, 3	25, 8±1, 9	9, 5± 1, 6	10, 3± 2, 2	61, 5	66, 94		
Martor alcool 0, 05ml/10gc	30	16, 5±0, 8	26, 4±1, 4	28, 2±1, 6	9, 9± 1, 6	11, 7± 1, 8	60, 17	71, 28	NS*	NS*
Nifedipină 10	41	18, 5±0, 6	29, 2±1, 6	33, 7±2, 0	10, 6± 1, 6	15, 2± 2, 1	57, 41	81, 77	<0, 05*	<0, 01*
Metamizol 100	30	16, 2±0, 7	31, 6±2, 2	34, 6±2, 5	15, 4±2, 3	18, 5±2, 6	95, 05	114, 02	NS**	<0, 05**
Nifedipină 10+ Metamizol 100	29	16, 5±0, 9	32, 5±2, 7	31, 9±2, 4	15, 9±2, 8	15, 4±2, 6	36, 64	35, 4	<0, 01*	<0, 01*
Diclofenac 20	26	17, 2±0, 8	28, 1±1, 9	29, 8±2, 3	10, 9±2, 0	12, 6±2, 4	63, 41	73, 34	NS**	NS**
Nifedipină 10 + Diclofenac 20	27	16, 9±0, 8	29, 9±2, 3	32, 6±1, 8	13± 2, 4	15, 7±1, 9	76, 69	92, 5	NS***	NS***

Legenda: TRI = timpul de reacție inițial, TRM = timpul de reacție medicamentos, DTRM = diferența între TRM și TRI, M = media aritmetică a timpului de reacție, ES = eroarea standard a mediei, p = probabilitatea, \* = testul t'Student pentru tratamentul medicamentos comparativ cu placebo, \*\* = testul t'Student pentru tratamentul medicamentos respectiv comparativ cu martorul cu alcool, \*\*\* = testul t'Student pentru tratamentul medicamentos simplu parativ cu tratamentul combinat cu nifedipină

administrării farmaconilor cu cele de la lotul martor, precum și valorile timpului de reacție medicamentos după tratament cu analgezic în sine și după asocierea fiecăruia cu nifedipină. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul t'Student.

## REZULTATE

Rezultatele obținute se pot urmări în tabelele I, II și III.

După cum reiese din datele cuprinse în tabelul I, tratamentul cu ser fiziologic a produs prelungirea timpului de reacție cu 9, 5 sec la 30' și cu 10, 3 sec la 60'. În cazul tratamentului cu soluția alcoolică folosită pentru dizolvarea nifedipinei am constatat o prelungire a timpului de reacție la 30' cu 9, 9 sec, iar la 60' cu 11, 7 sec. Diferența între aceste rezultate nu a fost statistic semnificativă.

În cazul tratamentului cu nifedipină în doză de 10 mg/kgc s-a observat o prelungire a timpului de reacție cu 10, 6 sec la 30', și cu 15, 2 sec la 60', creșteri care sunt statistic semnificative (la 30'  $p < 0, 05$ , la 60'  $p < 0, 01$ ). Comparativ cu tratamentul cu soluția alcoolică, rezultatele au fost statistic semnificative doar la 60' ( $p < 0, 05$ ).

Dintre analgezicele opioide, petidina (Mialginul) a prelungit statistic semnificativ timpul de reacție atât la 30' ( $p < 0, 001$ ) cât și la 60' ( $p < 0, 05$ ) comparativ cu placebo, iar pentazocina (Fortral) a avut efect similar,  $p$  fiind sub 0, 001 atât la 30' cât și la 60'.

Dintre analgezicele neopioide, numai metamizolul (Algalmin) a avut efect statistic semnificativ față de placebo ( $p < 0, 01$ ), atât la 30' cât și la 60'. Diclofenacul (Vurdon) a prelungit nesemnificativ timpul de reacție în ambele momente ale urmăririi.

După cum arată datele cuprinse în tabelul II, asocierea nifedipinei cu analgezice opioide a dat rezultate discordante. În cazul asocierii nifedipină + petidină prelungirea timpului de reacție față de placebo a fost statistic semnificativă atât la 30' ( $p < 0, 001$ ), cât și la 60' ( $p < 0, 02$ ), în timp ce față de tratamentul simplu cu petidină prelungirea a fost statistic semnificativă doar la 30' ( $p < 0, 01$ ). În cazul asocierii nifedipină + pentazocină prelungirea timpului de reacție a fost statistic semnificativă ( $p < 0, 001$ ) la 30' și la 60', dar relativ la tratamentul simplu cu pentazocină această asociere nu a produs o deosebire statistic semnificative.

Din datele expuse în tabelul III referitoare la asocierea nifedipinei cu analgezicele neopioide se constată următoarele: în comparație cu placebo combinația nifedipină + metamizol a prelungit statistic semnificativ timpul de reacție numai la 30' ( $p < 0, 02$ ), iar asocierea nifedipină + diclofenac l-a prelungit statistic semnificativ numai la 60' ( $p < 0, 02$ ). În schimb, față de tratamentele simple cu cele două analgezice, asocierile lor cu nifedipină nu au prelungit statistic semnificativ timpul de reacție nici la 30' nici la 60'.

## DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Din rezultatele experiențelor de față reiese că influența solventului alcoolic asupra efectului antinociceptiv al farmaconilor studiați a fost nesemnificativă. Se poate admite că nifedipina în doză

de 10 mg /kgc în testul plăcii încălzite a prezentat un efect antinociceptiv propriu semnificativ. Acest rezultat este în concordanță cu datele noastre anterioare, obținute cu verapamil în testul de contorsionare<sup>6</sup>.

Analgezicele opioide studiate (petidina și pentazocina) ca și metamizolul au avut acțiune antinociceptivă semnificativă în testul plăcii încălzite, în schimb diclofenacul în acest test nu a produs efect antinociceptiv, un fapt care este în concordanță cu observația noastră din cadrul altor experiențe.<sup>7</sup>

Asocierea nifedipinei cu analgezice a realizat o potențare a efectului antinociceptiv doar în cazul petidinei la 30', în timp ce efectul pentazocinei, metamizolului și diclofenacului nu a fost influențat sinergic. Aceste constatări se deosebesc de unele rezultate anterioare obținute de noi cu verapamil. Si anume, verapamilul în testul de contorsionare a intensificat semnificativ efectul antinociceptiv al pentazocinei<sup>6</sup>, iar în testul plăcii încălzite a crescut semnificativ efectul metamizolului.<sup>7</sup> Deosebirile acestea față de constatările actuale pot fi explicate în parte prin particularitățile testelor folosite (în cazul pentazocinei), respectiv prin particularitățile mecanismului de acțiune ale verapamilului și nifedipinei, care dispun de sedii de legare diferite la nivelul canalelor de calciu de tip L.

În urma constatărilor de față se poate aprecia că asocierea cu analgezice a unor BCC, atunci când se impune din punct de vedere terapeutic, în cazul folosirii nifedipinei poate fi benefică - spre deosebire de verapamil - numai în combinație cu petidină dintre analgezicele cercetate în studiul actual.

## BIBLIOGRAFIE

1. BEN SRETI MM, GONZALES J P, SEWELL R DE - *Effects of elevated calcium and calcium antagonists on 6, 7-benzomorphan induced analgesia*. Eur J Pharmacol, 1983, 90: 385-391
2. BENEDEK G, SZIKSZAY M - *Potentiation of thermoregulatory and analgesic effect of morphine by calcium antagonists*. Pharmacol Res Commun 1984, 16: 1009-1018
3. BROOKS PM, DAY RO - *Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities*. N Engl J Med, 1991, 324: 1716-1725
4. DEL POZO E, CARO G, BAEYENS JM - *Analgesic effects of several calcium channel blockers in mice*. Eur J Pharmacol, 1997, 137: 155-160
5. FESZT GH, LUPSA RI, RADULY E - *Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare*, Rev Med (Tg Mureș), 1986, 32: 5-12
6. FESZT GH, LUPSA R, RADULY E, TURDEAN M, COLAR L - *Experiențe cu privire la implicațiile blocanților canalelor de calciu în analgezie*. Al X-lea Congres Național de Farmacie, Cluj Napoca, 22-24 sept. 1994. Rezultatele lucrărilor științifice: 377 - 378
7. FESZT GH, CUCUIET S, LĂTEAȚA M, MONEA M - *Studiul interacțiunii verapamilului cu analgezice opioide și neopioide în testul antinociceptiv cu formalină*, Revista de Medicină și Farmacie (Tg. Mureș), 1998, 44: 409-412
8. HOFFMEISTER F, TETTENBORN D - *Calcium agonists and antagonist of the dihydropyridine type: antinociceptive effects, interference with opiate mu-receptor agonist and neuropharmacological actions in rodents*. Psychopharmacology, 1986, 90: 299 - 307

9. MONEA M, FESZI G, LUPSA R, CUCUIET S - *Efectul anti-nociceptiv al unor analgezice neopioide și interacțiunea lor cu verapamil*. Rev. Med. Farm. Tg. Mureș, 1997, 43
10. SANDU L - *Cum tratăm durerea?*, Ed. Teora, București, 1996
11. STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ed. Medicală, București, ediția a VI-a, 1999
12. TRINUS FP, KURSKII MD, GUBSKII IUI, BUKHTIAROVA TA - *Analysis of the role of calcium in analgesic action of non-narcotic analgesics and calcium channel blockers*. Biull Exsp Biol Med, 1992, 113: 509-509
13. VLASKOVSKA M, SURCHEVA S, OVCHAROV S - *Effects of analgine (metamizole) and verapamil on endogenous opioids and prostaglandins*. Farmakol. i toxikol. 1989, 53: 25-29



## Influența pH-ului asupra interacțiunii polividonei cu acidul salicilic

Gyöngyi Dudutz<sup>1</sup>, Mária Kincses Ajtay<sup>2</sup>

Substanțele farmaceutice auxiliare, datorită interacțiunilor lor chimice posibile cu substanțe active, influențează calitatea și acțiunea terapeutică a medicamentului. Determinarea constantelor de stabilitate ale compușilor rezultați contribuie la evaluarea biodisponibilității farmaconului. În lucrarea de față am determinat constantele de formare ale complexelor polividonei cu acidul salicilic utilizând metoda formării combinațiilor în trepte efectuând calculele cu ajutorul datelor furnizate de titrările potențimetrice. Interacțiunea polividonei cu acidul salicilic are loc în intervalul de pH 4-8, în rapoarte molare de combinare 1:1, 2:1 și 3:1, iar stabilitatea complexelor rezultați este destul de mare (între  $10^4$ - $10^9$ ) ca să influențeze biodisponibilitatea. Natura forțelor ce intervin în formarea compușilor, raportul molar de combinare și stabilitatea combinațiilor rezultate în urma interacțiunii depinde de pH-ul mediului.

Cuvinte cheie: complexii polividonului, interacțiune dependentă de pH-ul mediului

In the present study we have determined the formation constants of polyvidone and salicylic acid complexes using the progressive combination forming method and we have carried out calculations with the data resulted at potentiometrical titration. Auxiliary pharmaceutical substances due to their possible chemical interactions with active substances influence the quality and therapeutic effect of the drug. Determination of the stability constants of the resulting complexes contributes to the evaluation of the pharmacon's biodisponibility. The interaction between polyvidone and salicylic acid takes place at pH interval 4-8, in combining molar ratios 1:1, 2:1, 3:1 and the stability of the resulted complexes is high enough ( $10^4$ - $10^9$ ) to influence the biodisponibility. The combination molar ratios and the stability of the resulted combinations due to the interaction depend on the pH of the medium.

Key words: polyvidone complexes, pH-dependent interactions

Substanțele farmaceutice auxiliare, datorită interacțiunii lor chimice posibile cu substanțe active medicamentoase, influențează acțiunea terapeutică și calitatea medicamentului. Polividona, polimerul 1-vinil-2-pirolidonei (VP)<sub>n</sub>, datorită afinității sale față de suprafețe hidrofobe și hidrofile, a proprietăților complexante și adezive, a capacității de a forma pelicule și de a mări vâscozitatea este substanță auxiliară importantă în practica farmaceutică. Este utilizată ca agent aglutinant, agent de solubilizare, agent care modifică viteza de eliberare și de absorbție a substanței active din forme farmaceutice, agent de mărire a vâscozității, agent de stabilizare pentru enzime și substanțe active și ca substanță adezivă.<sup>4,5,9</sup> Proprietățile

care stau la baza utilizării multiple a polividonei se modifică în funcție de echilibrele stabilite în interacțiunile chimice posibile, care la rândul lor sunt influențate de pH.<sup>2,6,7</sup> Determinarea constantelor de stabilitate ale compușilor rezultați în urma interacțiunilor contribuie la evaluarea biodisponibilității farmaconului.

Pornind de la aceste considerente, în lucrarea de față am întreprins un studiu sistematic asupra tendinței polividonei de a interacționa cu acidul salicilic într-un interval de pH 4-8, determinând constantele de formare ale complexelor rezultați cu ajutorul datelor furnizate de titrări potențimetrice, aplicând metoda formării compușilor în trepte.<sup>1,3</sup>

### MATERIAL ȘI METODĂ

În scopul determinării constantelor de formare ale combinațiilor obținute în urma interacțiunii polividonei - (VP)<sub>n</sub> - cu acidul salicilic am urmărit variația de pH după adăugarea soluției de NaOH  $1 \times 10^{-3} M$  ( $f=1$ ) la :

<sup>1</sup>Discipline de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Facultatea de Farmacie, UMF Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina de Toxicologie, Facultatea de Farmacie, UMF Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: Gyöngyi Dudutz, Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Facultatea de Farmacie, UMF Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

-soluție de VP  $1 \times 10^{-3}M$  (prin masă moleculară înțelegem masa segmentului monomer al polimerului, a cărei utilizare este mai preferată decât masa moleculară nedeterminată a polimerului)<sup>5</sup>

-amestecuri formate din VP  $1 \times 10^{-3}M$  și acid salicilic (AS) respectiv salicilat de sodiu (SNa) în rapoarte molare 10VP : 1 salicilat și 5VP : 1 salicilat.

Forța ionică constantă a fost asigurată în toate probele cu KCl  $1 \times 10^{-2}M$ . Titrările s-au efectuat la temperatura ambiantă folosind potențiometrul universal "Radelkis" OP 204/1 prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel etalonat pe scara de pH 0-14.

Din consumul suplimentar de bază măsurat în cazul titrărilor amestecurilor față de consumurile titrării soluției VP, ținând cont de valoarea constantei de protonare a VP -ei, s-au calculat concentrațiile VP-ei libere, neangajate în interacțiune, în interval larg de pH. Paralel, la aceleași valori de pH, s-a calculat și numărul mediu de moli de VP angajat în complex (n).

Formulele de calcul sunt următoarele:

$$[VP] = \frac{(n_{VP} - n_{NaOH}) \cdot 1000}{([H^+] \cdot k_1 + 1)(V + \Delta V)}$$

$$n = \frac{n_{NaOH}}{C_{salicilat}}$$

unde:

- $n_{VP}$  - concentrația inițială a soluției polividonei  
 - $n_{NaOH}$  - concentrația soluției NaOH consumată pentru neutralizarea protonilor eliberați în urma interacțiunii (concentrația calculată din consumul suplimentar de bază), care corespunde concentrației ligandului angajat în complex

$$n_{NaOH} = C_{VP} - [VP] \alpha_{VP(H)}$$

- $k_1$ , constanta de protonare a polividonei  
 - $V = 25$  ml volumul inițial al soluției VP  
 - $\Delta V$  volumul soluției de NaOH consumat pentru neutralizarea protonilor eliberați în urma interacțiunii  
 - $\alpha_{VP(H)}$  funcția de protonare a polividonei  
 - $C_{salicilat}$  concentrația inițială a acidului salicilic respectiv salicilatului de sodiu în soluția de titrat.

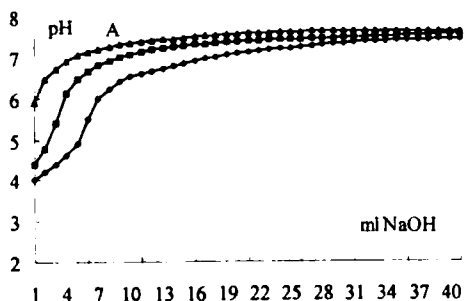


Figura 1. Curbele de titrare ale soluțiilor: A. VP 0,001M+KCl 0,01M; B. VP 0,001M + AS 0,0001M+ KCl 0,01M; C. VP 0,001M + AS 0,0002M+KCl 0,01M

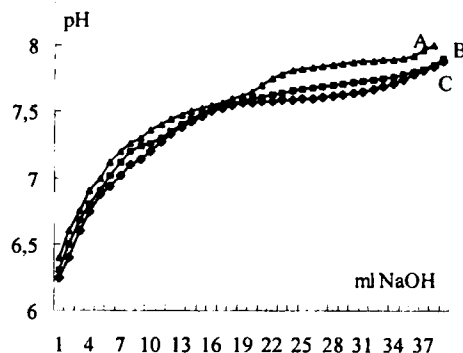


Figura 2. Curbele de titrare ale soluțiilor: A.VP 0,001M + KCl 0,01M, B. VP 0,001M + SNa 0,0001M + KCl 0,01M, C. VP 0,001M + SNa 0,0002M + KCl 0,01M

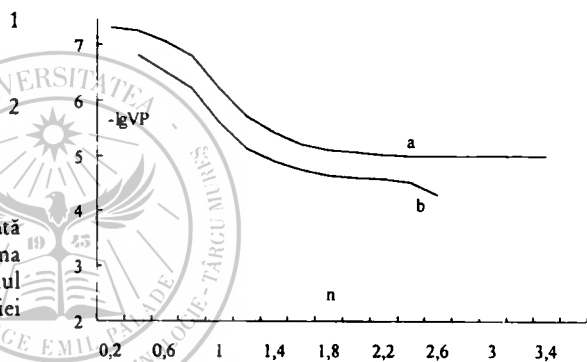


Figura 3. Curbele de formare ale complexelor VP-AS a. 10VP:1AS, b.5VP:1AS

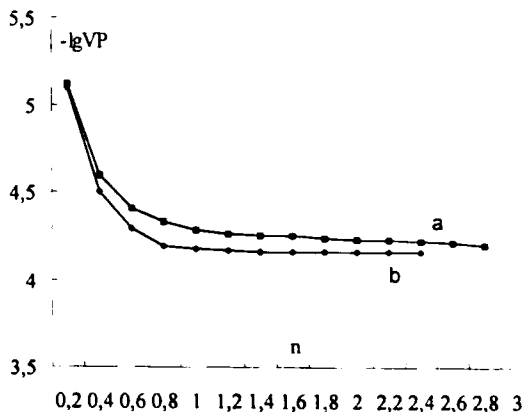


Figura 3. Curbele de formare ale combinațiilor VP-SNa a. 10VP:1SNa, b.5VP:1SNa

Tabelul I. Perechi de valori n și  $-\lg[VP]$  necesare trasării curbelor de formare ale complexșilor  $(VP)_n - AS$ 

pH	$n_{VP}=2,5 \cdot 10^5$ $n_{AS}=2,5 \cdot 10^4$			$n_{VP}=2,5 \cdot 10^5$ $n_{AS}=5 \cdot 10^4$		
	$\Delta$ ml	n	$-\lg[VP]$	$\Delta$ ml	n	$-\lg[VP]$
4,25				1,25	0,25	7,30
4,50				2,75	0,55	7,10
4,75	1,00	0,40	6,79	3,50	0,70	6,87
5,00	1,50	0,60	6,55	4,25	0,85	6,65
5,25	1,80	0,72	6,32	4,75	0,95	6,42
5,50	2,10	0,84	6,08	5,00	1,00	6,18
5,75	2,30	0,92	5,83	5,50	1,10	5,95
6,00	2,50	1,00	5,59	5,75	1,15	5,71
6,25	2,60	1,04	5,35	6,50	1,30	5,49
6,50	3,00	1,20	5,11	7,50	1,50	5,28
6,75	3,50	1,40	4,88	9,75	1,90	5,12
7,00	4,25	1,70	4,67	12,50	2,50	5,09
7,25	6,00	2,40	4,49	17,00	3,40	4,99
7,50	6,50	2,60	4,27			

Tabelul II. Perechi de valori n și  $-\lg[VP]$  necesare trasării curbelor de formare ale complexșilor  $(VP)_n - SNa$ 

pH	$n_{VP}=2,5 \cdot 10^5$ $n_{SNa}=2,5 \cdot 10^4$			$n_{VP}=2,5 \cdot 10^5$ $n_{SNa}=5 \cdot 10^4$		
	$\Delta$ ml	n	$-\lg[VP]$	$\Delta$ ml	n	$-\lg[VP]$
6,40	0,5	0,20	5,12	1,0	0,20	5,14
6,60	0,6	0,24	4,93	1,1	0,22	4,95
6,80	0,7	0,28	4,74	1,2	0,24	4,75
7,00	0,9	0,36	4,55	2,0	0,40	4,59
7,20	1,2	0,45	4,36	2,8	0,56	4,42
7,40	2,0	0,80	4,20	3,0	0,60	4,40
7,60	6,0	2,40	4,17	8,0	1,60	4,24
7,80				14,7	2,94	4,20

Tabelul III. Valorile constantelor de formare ale complexșilor polividon – acid salicilic la diferite valori de pH

Sistem	Interval de pH	Rapoarte molare	$\lg K$	K	$\Delta G^\circ$ kJ/kmol
VP-AS	4,25-5,25	1:1	6,90	$7,95 \cdot 10^4$	-39351,39
VP-AS	5,25-6,75	2:1	5,04	$1,10 \cdot 10^4$	-28743,62
VP-AS	6,75-7,75	3:1	4,72	$5,90 \cdot 10^4$	-26918,63
VP-SNa	6,70-7,50	1:1	4,75	$2,65 \cdot 10^4$	-27089,72
VP-SNa	7,50-7,60	2:1	4,20	$1,60 \cdot 10^4$	-23953,02
VP-SNa	7,60-7,80	3:1	4,21	$1,63 \cdot 10^4$	-24010,05

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Curbele de titrare trasate pe baza măsurătorilor potențimetrice sunt reprezentate în figurile 1 și 2. Datele citite de pe curbele de titrare precum și valorile obținute în urma calculelor sunt cuprinse în tabelele I și II.

S-au reprezentat grafic logaritmi negativi ai concentrațiilor VP-ei libere, neangajate în complex, calculate pentru diferite valori de pH, în funcție de n și s-au obținut curbele de formare din figurile 3 și 4.

Valorile medii ale constantelor de formare ale complexșilor polividon – acid salicilic și polividon – salicilat de sodiu sunt cuprinse în tabelul III.

Datele din literatura de specialitate arată că substanțele ionizate respectiv neionizate (forme a căror existență depinde de pH) se repartizează diferit în fază apoasă și în polividonă.<sup>8</sup> Acest fapt este explicat de unii autori prin interacțiuni bazate pe formarea complexșilor cu ajutorul legăturilor de hidrogen (mai ales în cazul derivaților aromatici cu grupări -OH și -COOH), iar în cazul substanțelor neionizate, donatoare de hidrogen slabe (de ex. amine aromatice) prin interacțiuni hidrofobe. În urma determinărilor noastre am constatat că în soluții diluate în intervalul de pH 4,25-5,25, unde acidul salicilic se găsește deja peste 99% în formă ionizată ( $pK_{AS}=3$ ) iar polividonul peste 99% în formă protonată ( $pK_{PVP}=7$ ) are

loc formarea legăturilor de hidrogen cu participarea grupării hidroxilice ale acidului salicilic și formarea perechilor de ioni în raport molar de combinare 1:1, cu constanta de formare  $K=7,95 \times 10^6$ . Cu creșterea pH-ului gruparea carboxilică a acidului salicilic este practic total ionizată, concentrația formei protonate a polividonei scade și în interacțiune are pondere tot mai mare formarea legăturilor de hidrogen între gruparea fenolică și polividonă. Ordinea de mărime a constantelor de formare ale complexelor între pH 5,25-7,80 este  $10^4$  ceea ce indică interacțiune de acest tip. Peste pH 8 are loc disocierea acidului salicilic în treapta a doua, nu mai are loc formarea legăturilor de hidrogen și nu se evidențiază interacțiune. Rezultatele obținute arată că interacțiunea farmakon - macromoleculă variază în funcție de structura substanței medicamentoase, de pH și de valoarea  $pK_a$  a ligandului.

### CONCLUZII

-Între polividon și acid salicilic respectiv salicilat de sodiu, în intervalul de pH 4 - 8 are loc interacțiune chimică formându-se complexii în rapoarte molare 1:1, 2:1 și 3:1.

-Stabilitatea compușilor rezultați este destul de mare (ordinea de mărime a constantelor de formare este  $10^4$ - $10^6$ ) ca să influențeze biodisponibilitatea.

-În intervalul de pH 4,25 - 5,25 se formează perechi de ioni  $VPH^+AS^-$  în raport molar de combinare 1:1 cu constantă de formare  $K_1=7,95 \cdot 10^6$ . Din valoarea relativ mare a constantei de formare se deduce că în formarea compusului intervin în primul rând forțe electrostatice, dar participă și legături de hidrogen și forțe van der Waals.

-Între pH 5,25-6,75 rezultă un complex în raport molar de combinare 2VP:1AS (constanta de formare  $K_2=1,10 \cdot 10^5$ ) în formarea căruia participă probabil forma protonată a polividonei realizând multiple legături de hidrogen.

-Peste pH neutru, echilibrul protonării polividonei se deplasează spre forma deprotonată, care formează complecși cu ionul de salicilat în rapoarte molare 1:1, 2:1, 3:1 prin intermediul legăturilor de hidrogen și forțe van der Waals. Ordinea de mărime identică și relativ mică ( $10^4$ ) a constantelor de formare ale acestor complecși arată că la formarea lor participă multiple forțe intermoleculare slabe (legături de hidrogen, legături hidrofob-hidrofob).

### BIBLIOGRAFIE

1. BECK M - *Komplex egyensúlyok kémiaja*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1965, 35-37
2. HORN D, DITZER W - *Chromatographic study of interactions between polyvinylpyrrolidone and drugs*, J Pharm Sci, 1982, 71: 1021-1026
3. INCZÉDY J - *Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 27-60
4. MUMPER RJ, DUGUID JG, ANWER K, ET AL. - *Polyvinyl derivatives as novel interactive polymers for controlled gene delivery to muscle*, Pharm Res, 1996, 13: 701-709
5. PLAIZIER-VERCAMMEN JA, NÈVE RE DE - *Interaction of povidone with aromatic compounds I: evaluation of complex formation by factorial Analysis*, J Pharm Sci, 1980, 69: 1403-1408
6. PLAIZIER-VERCAMMEN JA, NÈVE RE DE - *Interaction of povidone with aromatic compounds II: evaluation of ionic strength, buffer concentration, temperature and pH by factorial analysis*, J Pharm Sci, 1981, 70: 1252-1255
7. PLAIZIER-VERCAMMEN JA, NÈVE RE DE - *Interaction of povidone with aromatic compounds III: thermodynamics of the binding equilibria and interaction forces in buffer solutions at varying pH values and varying dielectric constant*, J Pharm Sci, 1982, 71: 552-555
8. PLAIZIER-VERCAMMEN JA, NÈVE RE DE - *Interaction of povidone with aromatic compounds VI: use of partition coefficients (logKd) to correlate with log P values and apparent Kd values to express the binding as a function of pH and pKa*, J Pharm Sci, 1987, 76: 817-820
9. VOLKER B - *Kollidon, Polyvinylpyrrolidone for the Pharmaceutical Industry*, Ludwigshafen, 1993, 125-128

## Rolul stabilizării cu glutaraldehidă în calcificarea pericardului bovin; studiu cinetic pe un model experimental "in vivo"

D. Iorga<sup>1</sup>, G. Bărbat<sup>2</sup>, H. Suciuc<sup>1</sup>, C. Chivu<sup>1</sup>, Agneta Simionescu<sup>1</sup>, D. Simionescu<sup>1</sup>, R. Deac<sup>1</sup>

Ipoteza de lucru - folosind un model experimental de calcificare accelerată „in vivo”, ne-am propus să urmărim dinamica acumulării de calciu în funcție de gradul de stabilizare cu GA a pericardului bovin, încercând astfel să stabilim existența unei relații cauzale între GA și calcificare. Material și metodă: Pericardul bovin recoltat de la abator a fost împărțit în 5 grupe și stabilizat timp de 5, 15, 30, 120 minute și 10 zile prin incubare în GA 0,7% tamponată. Pentru inducerea calcificării, fragmentele tisulare selectate din fiecare grupă au fost implantate subcutan la șobolani albi și apoi explantate la 4 săptămâni pentru studierea modificărilor macroscopice și microscopice precum și pentru dozarea cantitativă a calciului. Rezultate: Analizele de calciu efectuate pe fragmentele tisulare explantate relevă acumularea cinetică de calciu în funcție de durata expunerii la GA. Concluzii: Pe lângă capacitatea de stabilizare rapidă și eficientă a țesuturilor, GA poate induce calcificarea țesuturilor biologice conjunctive după implantarea „in vivo”. Cuvinte cheie: glutaraldehidă; calcificare; pericard bovin; model experimental.

*Objectives: To use an experimental model for accelerated calcification "in vivo", we proposed to follow up the dynamically accumulation of calcium according to the degree of glutaraldehyde (GA) stabilization of the bovine pericardium, trying thus to establish a causative relation between GA and calcification. Materials and methods: The bovine pericardium was harvested from the slaughter-house and it was divided into five groups and stabilized for 5, 15, 30, 120 minutes and 10 days through incubation in 0.7 buffered GA. In order to induce the calcification, we selected the tissue fragments from each group, and they were subcutaneous implanted into white, growing rats and explanted after four weeks, for study of the macroscopic and microscopic alters and quantitative measurement of calcium. Result: The calcium analyses performed on the explanted tissue fragments point out the dynamically accumulated calcium according to the time of GA. Conclusions: GA induced a rapid and efficient tissue stabilization and calcification of the connective biological tissue after "in vivo" implantation.*

*Key words: glutaraldehyde; calcification; bovine pericardium; experimental model*

**S**tabilizarea chimică cu glutaraldehidă (GA) mărește rezistența mecanică și biologică a biomaterialelor derivate din țesuturi biologice, facilitând utilizarea acestora în chirurgia cardiovasculară.

Observațiile clinice au arătat că după funcționarea „in vivo” pe termen lung aceste țesuturi stabilizate, sunt susceptibile la procesul de calcificare patologică, limitând astfel durabilitatea în timp a biomaterialelor.<sup>1,8,10</sup>

Investigații recente ce urmăresc utilizarea pericardului autolog în reconstrucția sau înlocuirea valvulară au arătat că expunerea intraoperatorie timp de 10 – 15 minute în GA poate stabiliza țesutul conferindu-i proprietățile mecanice și biologice necesare, concomitent cu reducerea calcificării intracardice.<sup>5,9,14</sup> De asemenea, s-a demonstrat că stabilizarea cu agenți chimici ce nu conțin GA nu induc calcificarea tisulară.<sup>13,15</sup>

Aceste observații ne-au condus spre investigarea potențialului GA per se de a induce calcificarea tisulară.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul experimental s-a efectuat pe un lot de 36 șobolani albi, masculi și femele, în vârstă de 3 – 5 săptămâni și greutate de 50 – 70 g aparținând liniei Wistar.

Lotul de șobolani a fost împărțit în 4 grupe, fiecare grupă conținând câte 9 șobolani. Pericardul bovin pentru implantare a fost împărțit în 5 grupe și stabilizat chimic în GA timp de 5, 15, 30, 120 minute și respectiv 10 zile.

La fiecare șobolan au fost implantate câte 2 fragmente de pericard probă: pericard stabilizat cinetic în GA timp de 5 minute (grupa I), 15 minute (grupa II), 30 minute (grupa III), 120 minute (grupa IV) și respectiv 2 fragmente pericard martor - pericard bovin stabilizat în GA timp de 10 zile.

După 4 săptămâni, fragmentele de pericard probă și martor, au fost explantate și apoi analizate macroscopic și microscopic. Din substanța uscată s-a dozat cantitativ calciul.

<sup>1</sup>Centrul de Boli Cardiovasculare Târgu Mureș - Clinica de Chirurgie Cardiovasculară

<sup>2</sup>Disciplina Fiziologie, UMF Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: D. Iorga, Centrul de Boli Cardiovasculare - Clinica de Chirurgie Cardiovasculară Târgu Mureș, Str. Gheorghe Marinescu nr. 50

### *Prepararea și stabilizarea chimică a pericardului bovin*

Pericardul bovin recoltat la abator, de la viței de 1 an și 6 luni, a fost introdus în ser fiziologic și transportat la laborator.

După curățire și spălare în ser fiziologic normal, din pericard au fost croite fragmente dreptunghiulare de 4/5 cm (pericard probă) din zone fără vascularizație și uniforme ca grosime.<sup>12</sup>

Pericardul probă a fost stabilizat în GA 0,7% timp de 5, 15, 30, 120 de minute.

Reacția de stabilizare a fost stopată la intervalele de timp: 5, 15, 30, 120 de minute prin spălarea și neutralizarea GA cu o soluție tamponată de aminoacizi, după care țesutul a fost spălat cu o soluție de spălare de 2 ori câte 10 minute. După aceasta țesutul a fost conservat în soluție de ser fiziologic normal și azidă de sodiu (NaN<sub>3</sub>) la +4°C timp de 24 de ore după care soluția a fost schimbată iar țesutul a fost conservat timp de 10 zile în ser fiziologic normal.

Pericardul martor, a fost stabilizat timp de 10 zile în GA 0,7%.

După 10 zile, din fragmentele de pericard probă și martor s-au croit fragmente de 1/1 cm care au fost conservate în soluție de ser fiziologic normal.

Gradul de stabilizare în GA, a fost evaluat prin determinarea temperaturii de contracție hidrotermică (TCH, exprimată în °C, media ± SD, n = 6).

Ea se definește ca fiind temperatura la care un țesut biologic își micșorează dimensiunile prin imersie într-un mediu apos (a cărui temperatură crește constant).

Dispozitivul constă din două cleme de imobilizare a țesutului, un traductor electromagnetic, o plită electrică, un vas de sticlă cu ser fiziologic și un termometru.

*Mod de lucru:* se fixează țesutul între cleme și se imersează în apă, iar traductorul se fixează la punctul 0 și se pornește plita electrică.

În momentul contracției țesutului (sesizată de către traductor), se înregistrează temperatura de contracție hidrotermică (TCH).

#### *Implantarea subcutanată a pericardului la șobolani albi*

Șobolanii de experiență au fost selectați în funcție de rasă, sex, vârstă și greutate. După selectare, au fost împărțiți în 4 grupe alcătuite din 9 șobolani (corespunzător timpilor de stabilizare în GA) după care au fost introduși în cuști separate, numerotate.

*Tehnica implantării pericardului:* s-a efectuat anestezie intraperitoneală urmată de conțenție pe fața dorsală. S-au practicat 4 incizii, separat pe fața ventrală a trunchiului de circa 1 cm, după care s-au preparat patru cavități în care s-au introdus fragmentele de pericard: două la extremitatea cefalică (pentru pericardul probă) și două la extremitatea caudală (pentru pericardul martor).<sup>6</sup> În final s-a practicat sutura celor 4 incizii.

#### *Explantarea țesutului biologic*

La 4 săptămâni, șobolanii din fiecare grupă au fost cântăriți (selectându-se doar subiecții care aveau o greutate dublă față de greutatea la implantare - adică dezvoltată normal) și sacrificați folosind soluție de eter. Astfel, din grupa I (pericard stabilizat timp de 5 minute)

au fost sacrificate 6 animale; din grupa a II-a (pericard stabilizat timp de 15 minute) s-au sacrificat 7 animale; din grupa a III-a (pericard stabilizat timp de 30 de minute) s-au sacrificat 6 animale; din grupa a IV-a (pericard stabilizat timp de 120 de minute) au fost sacrificate 5 animale.

S-a practicat o incizie cutanată longitudinală mediană pe fața ventrală a trunchiului și câte două incizii perpendiculare pe aceasta la extremitățile cranială și caudală.

S-a separat capsula care conținea țesutul pericardic, s-a deschis și s-a explantat țesutul (cu excepția celui infectat - fragmentele fiind excluse din studiu). Din grupa I au fost excluse 4 fragmente de pericard (2 fragmente probă și 2 fragmente martor); din grupa a II-a 3 fragmente de pericard martor; din grupa a III-a 2 fragmente (1 fragment probă și 1 fragment martor) iar din grupa a IV-a 3 fragmente de pericard (1 fragment probă și 2 fragmente martor).

După explantare, țesutul probă și martor a fost introdus separat în cutii marcate corespunzător, conținând ser fiziologic normal, după care a fost transportat la laborator.

#### *Analiza modificărilor macroscopice și microscopice a țesutului explantat*

*Analiza macroscopică:* la explantare s-a urmărit dacă pericardul implantat a generat reacții inflamatorii locale sau infecție, evidențiată prin prezența secreției purulente.<sup>3,4,7</sup>

S-a urmărit prezența capsulei în care era încorporat pericardul, care s-a format ca urmare a unei "reacții de corp străin". S-a urmărit dacă pericardul a fost invadat de țesutul gazdă pornit din capsulă și dacă țesutul explantat prezenta urme de vascularizație.

*Analiza microscopică:* după explantare fragmentele conservate în ser fiziologic normal au fost apoi fixate în formaldehidă 10% și incluzionate în parafină.

S-au efectuat secțiuni care s-au colorat cu hematoxilină eozină (pentru aspectul general) și cu reacția von Kossa (pentru evidențierea depozitelor de calciu);

Secțiunile s-au imersat în AgNO<sub>3</sub>, iar apoi s-au studiat la microscopul electronic.

#### *Dozarea calciului din țesut*

Mostrele de țesut au fost uscate timp de 24 ore la 90°C, apoi au fost cântărite și hidrolizate cu acid clorhidric 6 normal timp de 24h la 90°C, după care hidrolizatul a fost filtrat iar apoi s-a dozat cantitativ calciul prin spectrofotometrie de absorbție atomică.

Valorile obținute au fost exprimate în μg/mg țesut uscat.

## REZULTATE

În urma analizei macroscopice a fragmentelor Jde pericard explantate s-a constatat că, exceptând fragmentele infectate, majoritatea fragmentelor probă și martor au fost inerte față de țesutul gazdă, deci nu au indus modificări locale de natură inflamatorie și infecțioasă.

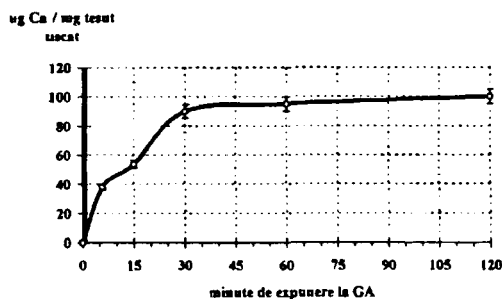


Figura 1. Calcificarea tisulară depinde de timpul de stabilizare cu glutaraldehidă. Mostre de pericard bovin au fost stabilizate în glutaraldehidă timp de 5 – 120 minute, neutralizate și implantate subcutan pentru evaluarea calcificării. După numai 5 minute de expunere la glutaraldehidă, pericardul bovin poate acumula până la 40% din maximum posibil de calciu. Stabilizarea maximă (peste 30 minute) se corelează cu acumularea de nivele de calciu maxime.

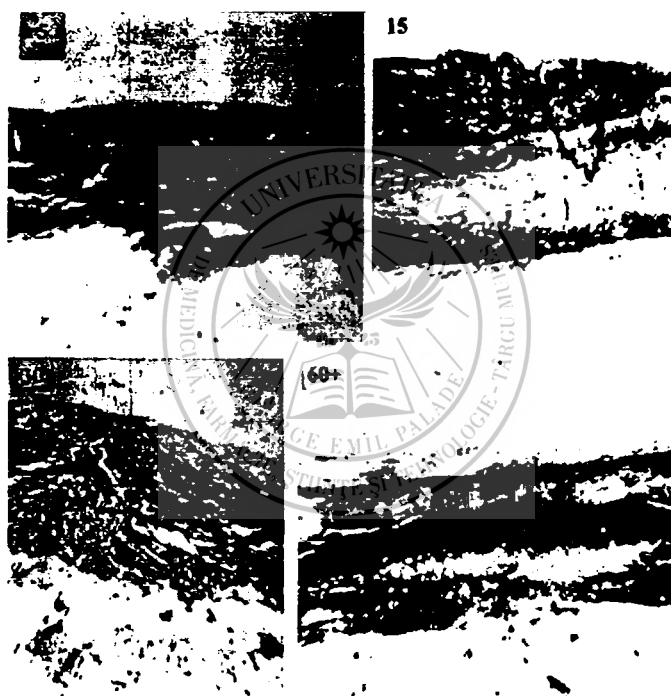


Figura 2. Aspecte histologice ale calcificării pericardului preparat în diferite grade de stabilizare. Mostre de pericard bovin au fost stabilizate timp de 5 – 120 minute și implantate subcutanat la șobolani în creștere. Reacția von Kossa evidențiază depozitele de calciu sub formă de materiale punctiforme dispuse central (după 15 minute de stabilizare) și care pot forma mase centrale ce pot acoperi 1/3 din grosimea țesutului (peste 60 minute de stabilizare).

S-a constatat prezența capsulei în care era încorporat pericardul implantat (probă și martor).

Pericardul nu a fost invadat de țesutul gazdă și nu a prezentat urme de vascularizație.

*Curba cinetică de stabilizare* a pericardului cu GA indică o creștere a TCH de la valoarea țesutului nativ ( $65 \pm 2^\circ\text{C}$ ), trecând prin valori intermediare ( $70 \pm 3^\circ\text{C}$  la 5 minute;  $80 \pm 2^\circ\text{C}$  la 15 minute;  $82,5 \pm 1^\circ\text{C}$  la 30 de minute) atingând un platou la peste 2 ore ( $85 \pm 2^\circ\text{C}$  la 120 minute;  $85,5 \pm 2^\circ\text{C}$  la 10 zile).

*Analizele de calciu* efectuate pe fragmentele tisulare explantate relevă acumularea cinetică de calciu

în funcție de durata expunerii la GA ( $38 \pm 3 \mu\text{g} / \text{mg}$  la 5 minute stabilizare,  $50 \pm 3,5 \mu\text{g} / \text{mg}$  la 15 minute;  $90 \pm 5 \mu\text{g} / \text{mg}$  la 30 minute) atingând un platou la peste 2 ore ( $100 \pm 6 \mu\text{g} / \text{mg}$  la 120 minute și  $110 \pm 6 \mu\text{g} / \text{mg}$  la 10 zile de stabilizare) (Figura 1).

*Analiza histologică* a explantelor obținute din diferite grupe au confirmat aceste rezultate: depuneri de calciu absente sau rare, distribuite difuz în primele grupe (5 și 15 minute de stabilizare) și depuneri masive aglomerate sau nodulare concentrate îndeosebi în foița tisulară mijlocie la celelalte grupe (30, 120 minute și 10 zile de stabilizare) (Figura 2).

## DISCUȚII

La analiza macroscopică a fragmentelor tisulare de pericard s-a observat prezența capsulei ca o expresie a „reacției de corp străin”, fără invadarea pericardului de către țesutul gazdă (lipsa aderențelor de țesut).<sup>3,4,7</sup>

Absența reacțiilor inflamatorii și a infecției locale (cu excepția unui număr redus de fragmente pericardice, care au fost excluse din studiu) ne-a întărit convingerea că GA conferă pericardului o antigenicitate redusă și nu induce reacții de respingere de tip „gazdă contra grefă”.

De asemenea, absența urmelor de vascularizație de pe țesutul explantat denotă că acesta nu a suferit modificări structurale în urma implantării subcutanate.

Temperatura de contracție hidrotermică este un parametru ce crește proporțional cu numărul de legături încrucișate existente în țesut. Odată cu creșterea timpului de stabilizare chimică, crește și numărul acestor legături încrucișate.<sup>2,11</sup>

Așa cum se observă în figura 1, calcificarea tisulară depinde de timpul de stabilizare cu GA. Folosind acest model experimental pe șobolani în creștere, (care reușește în timp scurt accelerarea de circa 15 ori a calcificării țesuturilor implantate<sup>8</sup>), se poate observa că pe măsură ce crește timpul de stabilizare, crește cantitatea de calciu depozitată în țesut (în intervalul cuprins între 15 și 30 de minute de stabilizare).

După 30-60 minute (stabilizare maximă), curba cinetică se aplatizează, ceea ce corespunde cu nivelul maxim de calciu acumulat în țesut.

Analiza histologică a țesuturilor explantate relevă (Figura 2) prezența unor depozite punctiforme de calciu dispuse central și superficial în țesut (în intervalul de stabilizare cuprins între 5-15 minute). Odată cu creșterea timpului de stabilizare cu GA (după 30 de minute de stabilizare), calciul se dispune sub forma unor depozite mai mari, care ulterior formează adevărate mase centrale, ce pătrund în profunzime, acoperind circa 30% din grosimea țesutului (la peste 60 de minute de stabilizare).

Pe baza analizei rezultatelor obținute cu ajutorul acestui model experimental am constatat că durata fixării cu GA poate influența calcificarea pericardului<sup>1</sup>, iar mecanismul general de mineralizare tisulară este probabil dependent de modificarea ultrastructurii țesutului implantat.<sup>1,9</sup>

## CONCLUZII

Pericardul este inert față de țesutul gazdă, deoarece nu induce modificări locale de tipul reacțiilor inflamatorii sau infecțioase.

S-a constatat absența sau minime depuneri de calciu, cu o distribuție difuză în țesut, cu cât timpul de

stabilizare în GA a fost mai scurt (5 și 15 minute). Conținutul de calciu dozat din țesut este cu atât mai mic cu cât timpul de expunere la glutaraldehidă a fost mai mic (la 5 și 15 minute de stabilizare).

Pe lângă capacitatea de stabilizare rapidă și eficiență a țesuturilor, glutaraldehidă poate induce calcificarea țesuturilor biologice conjunctive după implantare „in vivo”.

## BIBLIOGRAFIE

- ANDERSON HC - *Calcific diseases, a concept*, Arch Pathol Lab Med, 1983, 107:341-348
- CHEUNG DT, TONG D, PRELMAN N, et al - *Mechanism of crosslinking of proteins by glutaraldehyde IV: „in vitro” and „in vivo” stability of a crosslinked collagen matrix*, Conn Tiss Res, 1990, 25:27-34
- DAHM M, LYMAN WD, SCHWEL AB, et al - *Immunogenicity of glutaraldehyde-treated bovine pericardium*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1990, 99:1082-1090
- GREISLER HP - *Vascular graft healing - interfacial phenomena*, Medical Intelligence Unit, WG, 1991, 73:1-20
- KHOR E - *Methods for the treatment of collagenous tissues for bioprostheses*, Biomaterials, 1997, 18:95-105
- LEVY RJ, SCHOEN FJ, LEVY TJ, et al - *Biologic determinants of dystrophic calcification and osteocalcin deposition and glutaraldehyde preserved porcine aortic valve leaflets implanted subcutaneously in rats*, Am J Pathol, 1983, 113:143-155
- O BRIEN TK, GABBAY S, PARKES AC, et al - *Immunological reactivity to a new glutaraldehyde tanned bovine pericardial heart valve*, Trans Am Soc Artif Int Organs, 1984, 30:440-444
- SCHOEN FJ, HARASAKI H, KIM KM, et al - *Biomaterial - associated calcification: pathology, mechanisms and strategies for prevention*, J Biomed Mater Res Applied Biomaterials, 1988, 22:11-36
- SCHOEN FJ, JACK D, TSAO JW, et al - *Calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses*, Amer J Pathol, 1986, 123:134-145
- SIMIONESCU AGNETA, SIMIONESCU D - *Efectul glutaraldehidei asupra activității metaloproteazelor matriceale, implicații în patologia bioprotezelor valvulare*, Buletinul Societății Naționale de Biologie Celulară, 1998:26-73
- SIMIONESCU D, SIMIONESCU AGNETA, DEAC R - *Lysine-enhanced glutaraldehyde crosslinked of collagenous biomaterials*, J Biomed Mater Res, 1991, 25:1495-1505.
- SIMIONESCU D, SIMIONESCU AGNETA, DEAC R - *Mapping of glutaraldehyde-treated bovine pericardium and tissue selection for bioprosthetic heart valves*, J Biomed Mater Res, 1993, 27:697-704
- TAMUKA K, FERRANS VJ, JONES M, et al - *A comparison of failure modes of glutaraldehyde treated versus antibiotic preserved mitral valve allografts implanted in sheep*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1995, 110:224-238
- TROWBRIDGE EA, ROBERTS KM, CROFTS CE, et al - *Pericardial heterografts; towards quality control of the mechanical properties of glutaraldehyde fixed leaflets*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1986, 92:21-28
- VALENTE MARIALUISA, PETTENAZZO ELENA, THIENE GAETANO, et al - *Detoxified glutaraldehyde cross-linked pericardium: subcutaneous rat model*, J Heart Valve Dis, 1998, 7:283-291

## Cercetări privind refluxul vezico-ureteral la copil

Iolanda Kusztos

În studiul de față s-a cercetat relația dintre refluxul vezico-ureteral și infecția tractului urinar la copil. **Material și metodă:** Un lot de 41 copii cu 68 uretere cu reflux vezico-ureteral a fost urmărit pe o perioadă de 2 ani. Diagnosticul de reflux vezico-ureteral s-a stabilit prin efectuarea retrocistografiei. După efectuarea acesteia, toți pacienții au primit tratament medicamentos profilactic. Urmărirea cazurilor s-a făcut prin repetarea retrocistografiei. **Rezultate:** Indicațiile efectuării primei retrocistografii au fost: infecția urinară febrilă în 25/41 cazuri, infecțiile urinare afebrile recurente în 15/41 cazuri și hidronefroza depistată prin ecografie postnatală 1/41 cazuri. Gradul refluxului vezico-ureteral s-a corelat invers proporțional cu vârsta la primul puseu de infecție urinară. Rata de vindecare a refluxului sub tratament medicamentos, după 2 ani de urmărire, a fost de 47%, gradul mediu al refluxului scăzând semnificativ ( $p < 0.0001$ ). Rata de vindecare în refluxul de grad mic ( $\leq II$ ) a fost semnificativ mai mare față de refluxul de grad mare ( $\geq III$ ) ( $p < 0.01$ ). Infecția urinară a apărut în cursul tratamentului medicamentos la 22,8% pacienți. **Concluzie:** Infecția urinară este principalul mod de prezentare al refluxului vezico-ureteral, de aceea trebuie investigate imagistic toate cazurile. Hidronefroza detectată ecografic permite diagnosticul refluxului înaintea apariției infecției urinare. Tratamentul medicamentos este metoda de primă alegere în tratamentul refluxului vezico-ureteral, scopul acestui tratament fiind prevenirea apariției infecției urinare și deci de prevenirea dezvoltării cicatricilor renale. **Cuvinte cheie:** reflux vezico-ureteral, infecția urinară, copil

*In this study we evaluate the relationship between vesicoureteral reflux and urinary tract infection. Materials and methods: A total of 41 children with 68 refluxing ureters were studied in a 2 year period. The vesicoureteral reflux was diagnosed by micturating cystourethrogram. After performing the first one, all patients were put on antibiotic prophylaxis. The cases were assessed by repeat the cystourethrogram. Results: The indications of performing the first cystourethrogram were: the febrile urinary infection in 25/41 cases, recurrent afebrile urinary infections in 15/41 cases, and hydronephrosis detected by ultrasonography in 1/41 case. The success rate of the medical treatment in vesicoureteral reflux, after 2 years, was 47%, the mean reflux grade decreasing significantly ( $p < 0.0001$ ). The success rate in low grade ( $\leq II$ ) refluxing ureters was significantly higher than in high grade ( $\geq III$ ) refluxing ureters ( $p < 0.01$ ). Breakthrough urinary infections were reported in 22,8% of patients. Conclusions: Urinary tract infection being the main presenting symptom of the vesicoureteral reflux, we have to investigate imagistically all the case with urinary infection. Hydronephrosis detected by ultrasonography permitted us to diagnose vesicoureteral reflux before urinary infections appear. The medical treatment is the first choice in treating reflux. The goal of this treatment is to prevent urinary infections, so preventing the development of renal scars. **Key words:** vesicoureteral reflux, urinary tract infection, child*

**R**efluxul vezico-ureteral (RVU) se definește prin refluarea urinei din vezica urinară în uretere. RVU este unul din principalii factori favorizanți ai infecției de tract urinar (ITU), iar pe de altă parte, ITU este principalul mod de manifestare al RVU.

Printr-un studiu prospectiv pe o durată de 2 ani, am cercetat principalele corelații dintre ITU și RVU.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul cuprinde un lot de 41 copii depistați cu RVU în compartimentul de Nefrologie Pediatrică Târgu-Mureș în perioada 1 ianuarie 1996 – 31 decembrie 1997. Pacienții au fost urmăriți pe o perioadă de 2 ani, cercetarea finalizându-se la 31 decembrie 1999.

Diagnosticul de RVU s-a stabilit prin efectuarea unei retrocistografii de umplere și micșionale.

Indicațiile efectuării primei retrocistografii în lotul studiat au fost:

- ITU febrilă
- ITU afebrile recurente
- Hidronefroza depistată prin ecografie postnatală precoce.

Stabilirea gradului RVU în 5 grade s-a făcut conform Sistemului Internațional de Gradare a Refluxului.<sup>14</sup>

După stabilirea diagnosticului de RVU, la toți pacienții s-a inițiat tratamentul medicamentos profilactic al ITU. Urmărirea cazurilor s-a făcut prin efectuarea de retrocistografii de control la 12, 24 luni și prin înregistrarea puseelor de ITU sub tratamentul profilactic.

Tabelul I. Reprezentarea cazurilor în funcție de gradul RVU (\*\* p&lt;0.01)

RVU	Grd I	Grd II	Grd III	Grd IV	Grd V	Total
No. uretere	3	24	19	20	2	68
Varsta la primul episod de ITU (medie ±SD)	5	3.5	1.42	0.3	0.2	1.8
		±3.01	±0.92	±0.15	±0.06	±2.1
No. uretere studiate	3	24	15	15	1	58
No. uretere vindecate	3	16	5	3	0	27
% uretere vindecate	100 %	67 %	33 %	20 %	0 %	47 %
% uretere vindecate		57%		19%		47 %
% uretere vindecate		70%		26%**		47 %

Am urmărit :

-Vârsta pacienților la primul puseu de ITU și tipul ITU;

-Vârsta pacienților la depistarea RVU și gradul acestuia;

-Asocierea unor malformații renourinare;

-Evoluția RVU sub tratamentul medicamentos profilactic;

-Incidența cazurilor care au dezvoltat ITU după introducerea tratamentului.

Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut folosind testul T Student pentru valori dependente, testul  $\chi^2$  cu corecția Yates, Fisher exact test și curbele de regresie tip logaritmică și lineară.

## REZULTATE

Toate cazurile luate în studiu au prezentat RVU, depistat în urma efectuării retrocistografiei de umplere și micțională.

Vârsta medie de depistare a RVU a fost de 4.99 ani ( $\pm 4.16$ ). Repartiția pe sexe a lotului arată o predominanță a sexului feminin, cu sex ratio: fete/băieți = 9.25/1, băieții fiind întâlniți doar în 10% a cazurilor.

Indicațiile efectuării primei retrocistografii au fost după cum urmează:

-ITU febrilă: 25 cazuri (din care 9 recurență)

-ITU afebrile recurente: 15 cazuri

-Hidronefroza depistată prin ecografie postnatală precoce: 1 caz.

Vârsta medie a pacienților în momentul primului puseu de ITU a fost de 1.8 ani. Majoritatea pacienților au dezvoltat primul puseu de ITU la vârste mici (sugar și copil mic).

În urma efectuării retrocistografiei am întâlnit RVU în 68 uretere, cu distribuția pe grade prezentată în tabelul I.

Corelând gradul RVU cu vârsta de apariție al primului puseu de ITU, am constatat că pacienții cu RVU de grad mare devin simptomatici, adică dezvoltă ITU la o vârstă mult mai mică față de cei cu RVU de grad mic. Reprezentând grafic, obținem o curbă de regresie - tip logaritmică (Figura 1).

După efectuarea retrocistografiei, în toate cazurile s-a administrat tratament medicamentos profilactic. Datorită evoluției nefavorabile sub acest tratament, în 6 cazuri RVU s-a rezolvat chirurgical (în 4 cazuri prin reimplantare ureterală, iar în 2 cazuri prin injectare endoscopică de colagen)

Deoarece scopul lucrării este de a evalua cazurile cu RVU tratate medicamentos, mă voi referi în continuare

doar la 35 cazuri cu 58 uretere cu reflux (cele rezolvate chirurgical fiind scoase din lot). Distribuția pe grade de reflux în aceste uretere este redată în tabelul I.

Gradul mediu al RVU în aceste uretere în momentul efectuării primei retrocistografii a fost de 2.78 ( $\pm 0.95$ ).

Evaluând cazurile după 2 ani, în 27 din cele 58 uretere, RVU s-a remis total, rata de vindecare fiind de 47% (Tabelul I). În alte 17 uretere, s-a obținut doar o ameliorare a gradului refluxului: ușoară (-1 grad.) în 11 cazuri și medie (-2 grad.) în 6 cazuri.

Gradul mediu al RVU după 2 ani a devenit de 1.31 ( $\pm 1.41$ ), scăzând semnificativ față de valoarea medie anterioară: 2.78 (T student pentru valori dependente,  $p < 0.0001$ ).

Corelând gradul RVU cu rata de vindecare, se constată că ele sunt invers proporționale, adică cu cât gradul refluxului este mai mic, cu atât rata de vindecare este mai mare sub tratament medicamentos profilactic. Reprezentând grafic această corelație, obținem o curbă de regresie - tip lineară (Figura 2).

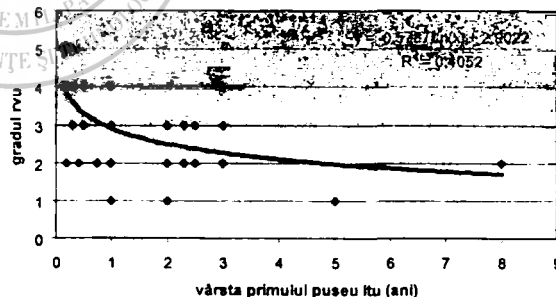


Figura 1. Corelația între gradul RVU și vârsta la primul puseu de ITU

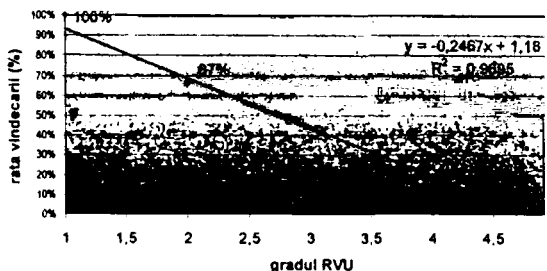


Figura 2. Reprezentarea procentuală a vindecării cazurilor sub tratament medicamentos (2 ani) în funcție de gradul RVU

În unitățile ureterale cu reflux ce dilată sistemul pielo-caliceal (grd. III, IV, V), rata de vindecare a fost de 26% (8 din 31 uretere cu reflux) față de cazurile cu reflux mic (grd. I, II), la care rata de vindecare a fost de 70% (19 din 27 uretere cu reflux) (Fisher exact test;  $p < 0.01$ ).

Studiind cazurile din punct de vedere al malformațiilor asociate, am observat că RVU s-a asociat cu:

- duplicitate pielo-ureterală: 10/41 cazuri
- uropatie obstructivă joasă: 2/41 cazuri
- 1 caz-hipospadias cu meat extern stenozat (reflux grd. V dr- IV stg)
- 1 caz-coeziunea labiilor mari și mici (reflux grd. IV bilateral).

Rezultă că duplicitatea pielo-ureterală este malformația cel mai frecvent asociată cu RVU (în 25% din cazuri). Din cele 10 cazuri cu duplicitate pielo-ureterală, în 5 cazuri refluxul a apărut doar în sistemul pielo-ureteral inferior, iar în alte 5 cazuri refluxul a apărut în ambele uretere ale duplicității.

Monitorizând recurența ITU după instituirea chimioprofilaxiei, s-a observat că 13/35 pacienți (37%), au prezentat pusee recurente de infecție urinară. În 5 cazuri această profilaxie a fost incorect administrată.

## DISCUȚII

RVU se datorează disfuncției mecanismului antireflux de la nivelul joncțiunii uretero-vezicale<sup>14</sup>, fie datorită unor cauze primare (congenital), fie secundare (uropatie obstructivă joasă). Urina refluează prin uretere în sistemul pielo-caliceal, favorizând propagarea infecției la acest nivel. De aceea, RVU este considerat un factor favorizant important al ITU. Se consideră astăzi necesară evaluarea imagistică a tractului urinar, respectiv prin efectuarea retrocistografiei, la copiii cu ITU.

În studiul de față majoritatea cazurilor cu reflux (40/41) au fost depistate prin efectuarea retrocistografiei la pacienții cu ITU în antecedente: în 25 cazuri ITU febrilă, iar în 15 cazuri ITU afebrile recurente.

În literatura de specialitate există opinii diferite în legătură cu momentul evaluării imagistice renale. Unii autori recomandă efectuarea investigației imagistice după primul puseu de ITU, indiferent de sex sau vârstă.<sup>10,11,13</sup>

Kher și colab.<sup>9</sup> recomandă investigații la:

- toți nou-născuții după primul episod de ITU
- toți pacienții de sex masculin după primul episod de ITU la orice vârstă
- toți pacienții cu ITU recurente
- toți pacienții cu pielonefrită acută.

Rushton H.G recomandă evaluarea imagistică, diferențiat în funcție de vârstă: a) sugarii și copiii mici după primul puseu de infecție, b) copiii mai mari însă după un puseu de ITU febrilă sau după ITU afebrile recurente.<sup>15</sup>

O altă indicație majoră a efectuării retrocistografiei în vederea depistării RVU este hidronefroza depistată ultrasonografic. În lotul studiat avem un singur caz cu hidronefroza depistată prin ecografie postnatală precoce. Ecografia renală, efectuată în unele țări în

perioada postnatală precoce, intră într-un screening ecografic al nou-născutului, când se decelează multiple cazuri de RVU, în special cel de grad mare, care determină pielectazie. Cazurile cu reflux mic/mediu nu sunt detectabile ecografic, doar când devin simptomatice (în special după un puseu de ITU).<sup>6,19</sup>

Deși la lotul studiat nu avem cazuri de hidronefroza depistată intrauterin, ecografia fetală este descrisă în literatura de specialitate ca metoda cea mai precoce de depistare a RVU (1/3 din cazuri)<sup>14</sup>, urmând ca nou-născuții să fie evaluați postnatal prin efectuarea retrocistografiei. Astfel, diagnosticul de RVU este posibil înaintea apariției vreunui puseu de ITU.

Identificarea RVU la vârste mici și tratarea acestuia, permite prevenirea noilor episoade de ITU, respectiv formarea cicatricilor renale și a complicațiilor acestora: hipertensiunea arterială și insuficiența renală cronică.

În studiul de față, în 2 cazuri neglijarea puseelor de ITU febrile recidivante la pacienții cu RVU a dus la instalarea insuficienței renale cronice.

Repartiția pe sexe arată o predominanță a sexului feminin, cu un sex ratio fete/băieți = 9,25 /1. Grupul American al Studiului Internațional al Refluxului a obținut un raport fete/băieți de 10:1, similar cu cel din studiul de față.

Skoog a arătat că doar 14% din 545 pacienți cu RVU au fost de sex masculin<sup>17</sup>, iar Dwoskin a găsit un procent de 15% pe 281 pacienți<sup>3</sup>, rezultatele ambelor studii fiind similare cu cele obținute în studiul de față (test  $\chi^2$  cu corecția Yates :  $p > 0.05$  – nesemnificativ)

S-a demonstrat că RVU este un proces autolimitat, incidența acestuia scăzând cu vârsta.<sup>2</sup> Nu există un consens privitor la rata de vindecare. Totuși, numeroase studii demonstrează că rata de vindecare a refluxului de grad mic este mai mare: 73-80%<sup>16,17,18</sup> față de cea a refluxului de grad mare: 16-43%.<sup>7,19,20</sup> În studiul nostru există o diferență semnificativă statistic între rata de vindecare a refluxului de grad mic (I, II) și cel de grad mare (III, IV, V) (Fisher exact test  $p < 0.01$ )

*Duplicitatea pielo-ureterală* este malformația cel mai frecvent asociată cu RVU (10/41 cazuri studiate). Refluxul apărut în cazul duplicității pielo-ureterale se consideră a fi primar, prin anomalia congenitală a joncțiunii uretero-vezicale.<sup>1</sup> Prognosticul cazurilor cu duplicitate pielo-ureterală și reflux este dependent de poziția orificiului și de gradul refluxului.<sup>3,12</sup>

RVU apărut în prezența *uropatiei obstructive joase*, se consideră a fi secundar, fiind consecința dinamicii vezicale patologice. Presiunea intravezicală crescută distorsionează joncțiunea uretero-vezicală, distrugând mecanismele antireflux. În aceste cazuri, refluxul este de obicei bilateral și de grad mare. Rezolvarea chirurgicală obstrucției subvezicale duce la vindecarea progresivă a refluxului.<sup>8,14</sup>

Scopul tratamentului medicamentos profilactic administrat în cazurile cu RVU este de a preveni apariția ITU și astfel de a împiedica dezvoltarea cicatricilor renale. ITU apărute în cursul chimioprofilaxiei se datorează atât necomplianței pacienților cât și dezvoltării rezistenței microbiene.<sup>4</sup> În literatură se citează un

procentaj variabil al pacienților cu reflux care dezvoltă ITU în cursul chimioprofilaxiei (4%-28%).<sup>16</sup>

În studiul de față recurența ITU după instituirea chimioprofilaxiei, a apărut în 13/35 pacienți, din care 5 pacienți au urmat o profilaxie incorectă, întreruptă periodic. Astfel, sub tratament profilactic corect 8/35 pacienți au dezvoltat ITU.

## CONCLUZII

1. ITU este sindromul principal de prezentare al cazurilor cu RVU, de aceea prezența ITU obligă la efectuarea investigațiilor imagistice ale aparatului renourinar.

2. Depistarea ecografică (intrauterin sau postnatal precoce) a hidronefrozei permite diagnosticarea RVU înaintea apariției infecției de tract urinar.

3. Distribuția pe sexe a cazurilor cu RVU arată o predominanță a sexului feminin, acest fapt datorându-se și frecvenței crescute a ITU la fete.

4. Gradul refluxului se află în corelație inversă cu vârsta de prezentare a primului puseu de infecție urinară; cu cât gradul refluxului este mai mare, pacientul devine simptomatic la o vârstă mai mică.

5. Tratamentul medicamentos este metoda de primă alegere în tratarea RVU. Rata de vindecare a RVU sub tratament medicamentos după o perioadă de 2 ani a fost de 47%.

6. Gradul refluxului se află în corelație inversă cu rata de vindecare, astfel cu cât gradul este mai mic, cu atât rata de vindecare a refluxului este mai mare.

7. Duplicitatea pieloureterală este cauză frecventă a RVU, determinând apariția unui reflux primar.

8. Uropatiile obstructive joase sunt rare în practică, dar când sunt prezente, produc un RVU secundar, de obicei bilateral și de grad mare (hipospadias cu meat extern stenozat: reflux dr. V - stg. IV; coeziunea labiilor mari și mici: reflux bilateral grad IV).

9. Scopul tratamentului medicamentos în RVU este profilactic, acela de a preveni apariția ITU recurente febrile și deci de a împiedica distrucția renală. Complanța redusă a pacienților în unele cazuri face ca acest scop să nu poată fi atins (5/35 cazuri).

## BIBLIOGRAFIE

1. BABCOCK JR, BELMAN AB, SCHKOLNICK A, ET AL. - *Familial ureteral duplication and ureterocele*. Urology 1977, 9:345
2. BAKER R, MAXFED W, MAGLATH J, ET AL. - *Relation of age, sex and infection to reflux: data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients*. J Urol 1966, 95:27
3. BEN-AMI T, GAYER G, HERTZ M, ET AL. - *The natural history of reflux in the lower pole of duplicated collecting system: a controlled study*. Pediatr Radiol, 1989, 19: 308-310
4. BOLLGREN J - *Antibacterial prophylaxis in children with uti*. Acta Paediatrica (Suppl) 1999, 88 : 48-52
5. DWOSKIN JY, PERLMUTTER AD - *Vesicoureteral reflux in children: a computerized review*. J Urol, 1973, 109:888
6. HIRAOKA M, HARI C - *Vur in male and female neonates as detected by voiding US*. Kidney International 1999, 55: 1486-1490
7. INTERNATIONAL REFLUX STUDY COMITEE - *Surgical treatment of primary vesicoureteral reflux*. Pediatrics 1981, 67: 392-400
8. KAPLAN WE, FIRLIT CF - *Management of reflux in myelodisplasic children*. J Urol 1983, 129:1195
9. KHER KK, LEICHTER HE - *Urinary tract infection*, in Kher KK, Makker PS (eds) - *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw-Hill Inc. New York 1992, 277-323
10. LAUTALA P, UHARI M, HUTTUNEN NP, ET AL. - *Diagnostics and treatment of urinary tract infection in children*. Doudecim 1992, 108: 1344-1350
11. MATTI N, MATTI U, MUREPHY MFG - *Clinical guidelines and hospital discharges of children with acute urinary tract infections*. Pediatr Nephrol 1999, 13:45-49
12. PEPPAS DS, SKOOG SJ, CONNING DA, ET AL. - *Nonsurgical management of primary vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication: is it justified?* J Urol, 1991, 146: 1594
13. ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS - *Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood; Report of a working group of the Research Unit.; Royal College of Physicians*. J.R. Coll. Physicians Lond. 1991, 25: 36-42
14. RUSHTON GH JR. - *Vesicoureteral reflux and scarring*, in Malcolm AH, Barrat TM, Avner ED (eds.) : *Pediatric Nephrology*. ed. William & Wilkins 1998, 851-866
15. RUSHTON HG - *Urinary tract infections in children; Epidemiology, evaluation and management*. Pediatr Clin North Am 1997, 44: 1133-1169
16. SILLEN U - *Vesicoureteral reflux in infants*. Pediatr Nephrol 1999, 13:355-361
17. SKOOG SJ, BELMAN AB, MAJD M - *A nonsurgical approach to the management of primary vur*. J Urol, 1987, 138: 941-946
18. SMELLIE JM, NORMAND ICS, KATZ G - *Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteral reflux*. Kidney Int, 1981, 20: 717
19. TSAI HD, HUANG FY, TSAI TC - *Asymptomatic vur detected by ultrasonographic screening*. Pediatr Nephrol, 1999, 13: 365
20. WEISS R, DUCKETT J, SPITZER A - *Results of randomized clinical trial of medical vs surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States)*. J Urol, 1992, 148: 1667-1673
21. WENNERSTROM M, HANSSON S, JODAL U, ET AL. - *Disappearance of vur in children*. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine 1998, 152: 879-883

## Aportul hidrokinetoterapiei la tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale stadiul I și II

L. Lazăr, Olimpia Moca

În cadrul tratamentului complex balneofizioterapic și de recuperare, hidrokinetoterapiei îi revine un rol preponderent.

Studiul își propune să demonstreze aportul hidrokinetoterapiei, alături de celelalte mijloace terapeutice, la tratamentul HTA stadiul I și II asociată unor afecțiuni ale aparatului locomotor. Prin studiul comparativ a 2 loturi de bolnavi cu HTA stadiul I și II s-a demonstrat importanța asocierii hidrokinetoterapiei la celelalte mijloace terapeutice (educaționale, medicamentoase) în normalizarea sau scăderea semnificativă a TA la pacienții HTA stadiul I și II. Aplicarea programelor de recuperare complexă (incluzând hidrokinetoterapia) a realizat creșteri semnificative ale funcțiilor aparatului locomotor.

Compliance pacientului la programul de recuperare prezintă o importanță deosebită.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, hidrokinetoterapie

*Hydrokinetotherapy play a leading role in the balneophysiotherapeutic and rehabilitation complex treatment. The aim of the study is to prove the contribution of hydrokinetotherapy together with the other medical means to the treatment of arterial hypertension (the first and the second stages) associated with the diseases of locomotor system. The importance of associating hydrokinetotherapy to other medical means (educational, drugs) in order to balance or to decrease significantly the blood pressure with the patients suffering of arterial hypertension (the first and the second stages) was proved by studying comparatively two groups of patients with arterial hypertension (both stages). The application of the complex rehabilitation programs (including hydrokinetotherapy) achieved an important increase of the functions of locomotor system. The collaboration of the patient to the rehabilitation program is very important.*

*Key words: arterial hypertension, hydrokinetotherapy*

**H**ipertensiunea arterială (HTA) reprezintă afecțiunea cardiovasculară cea mai răspândită în masa populației și una dintre problemele cele mai importante de sănătate publică. HTA este recunoscută ca fiind factorul de risc major pentru ateroscleroză cu localizare în special coronariană, cerebrală și renală și reprezintă principala cauză de morbiditate și de mortalitate cardiovasculară și generală.<sup>1</sup>

HTA se asociază frecvent unei patologii a aparatului locomotor de diferite cauze: inflamatorii, degenerative, stări posttraumatice sau afectări neurologice centrale și periferice și care necesită tratament balneofizioterapic și de recuperare, în cadrul căruia hidrokinetoterapia deține un rol preponderent.

Studiul își propune să demonstreze aportul hidrokinetoterapiei, alături de celelalte mijloace terapeutice, la ameliorarea HTA esențiale stadiul I și II asociată unor afecțiuni ale aparatului locomotor.

Apa termală Felix este o apă oligominerală (mineralizare totală sub 1g/l), având efect de vasodilatație periferică, ameliorare a circulației de întoarcere a membrului inferior și efect de facilitare a mobilității diferitelor segmente ale corpului în apă. De asemenea, prezintă un efect antiangic, miorelaxant, decontracturant și un efect psihologic favorabil.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul desfășurat în Clinica de Medicină Fizică și Recuperare Medicală a Spitalului de Recuperare Băile Felix, în perioada 1 ianuarie 1998 – 1 ianuarie 2000, a cuprins două loturi de pacienți:

-Lotul A: 52 pacienți cu HTA esențială stadiul I și II cărora, pe lângă regim igienico-dietetic, terapie medicamentoasă, fiziokinetoterapie, li s-a efectuat hidrokinetoterapie.

-Lotul B: 46 pacienți cu HTA esențială stadiul I și II, care au urmat doar terapie medicamentoasă, regim igienico-dietetic hiposodat și fiziokinetoterapie.

Structura și caracteristicile celor două loturi sunt cuprinse în tabelele I și II.

Diagnosticul HTA s-a bazat pe măsurarea valorilor TA, pe variațiile nictemurale ale TA,

Tabelul I. Structura loturilor în funcție de vârstă și sex

Lot A			Sex		Lot B			Sex	
Grupa de vârstă			F	M	Grupa de vârstă			F	M
< 40 ani	40-60 ani	> 60 ani	29	23	< 40 ani	40-60 ani	> 60 ani	24	22
3	28	21	55,8%	44,2%	4	24	18	52,2%	47,8%
5,8%	53,8%	40,4%			8,7%	52,2%	39,1%		

Tabelul II. Stadializarea HTA

	Lot A		Lot B	
	Nr.	%	Nr.	%
Stadiul I	24	46,2	25	54,3
Stadiul II	28	53,8	21	45,7

Tabelul III. Patologie asociată

	Lot A		Lot B	
	Nr.	%	Nr.	%
Reumatism cronic degenerativ	28	53,8	21	45,7
Reumatism cronic inflamator	5	9,6	7	15,2
Sechele posttraumatice	12	23,1	10	21,7
Dislipidemie	13	25,0	15	32,6
Obezitate	6	11,5	4	8,7
Cardiopatie ischemică	7	13,5	5	10,9

identificarea afectării organelor țintă (examenul fundului de ochi, EKG) și stabilirea existenței unor factori de risc cardiovasculari (hiperlipemie, obezitate).

Măsurarea masei ventriculului stâng s-a efectuat ecocardiografic înainte de prima internare și după cea de-a doua externare la categoria bolnavilor prezentând HTA esențială stadiul II.

Evaluarea funcțională a suferinței aparatului locomotor s-a realizat prin testing articular și muscular, precum și prin stabilirea gradului de independență funcțională (G.I.F).

Selectarea pacienților a avut în vedere excluderea din studiu a acelor bolnavi cu afecțiuni organice decompensate funcțional (cardiace, respiratorii, renale).

Structura loturilor în funcție de patologia asociată este ilustrată în tabelul III.

Programul de recuperare a bolnavilor din cele două loturi studiate s-a desfășurat în cursul a 2 spitalizări a câte 18 zile fiecare, cu un interval mediu între spitalizări de 8 luni.

Obiectivele programului recuperator complex, aplicat celor 2 loturi au fost:

- reducerea valorilor TA către limite normale<sup>4</sup>
- prevenirea și tratamentul afectării organelor țintă
- controlul unor factori de risc cardiovasculari modificabili
- ameliorarea suferinței aparatului locomotor (posttraumatice, reumatismale etc.)

Metodele terapeuțice utilizate au constat din:

-Mijloace educaționale: regim igienico-dietetic hiposodat, hipolipidic, eliminarea toxiceilor, combaterea factorilor de risc (fumat, stress, sedentarism, obezitate), ameliorarea complianței pacientului pentru programul recuperator.

-Tratament farmacologic: Eprosartan 50 mg/zi în cazul bolnavilor cu HTA esențială stadiul I și 200 mg/zi în cazul celor cu HTA esențială stadiul II, tratament continuat și pe perioada dintre internări.<sup>3,5</sup>

-Mijloace fizicale: băi galvanice patrulelulare (produc vasodilatație prin hiperemia reactivă la nivelul circulației superficiale și profunde), electroterapie antialgică pentru ameliorarea simptomatologiei din cadrul bolilor asociate ale aparatului locomotor.

-Kinetoterapie<sup>6</sup>: exerciții de relaxare generală, exerciții respiratorii, antrenament fizic de rezistență (prin contracții izotonice a unor grupe mari musculare efectuate la intensități mai joase de efort, prelungite în timp), adaptate și deficiențelor aparatului locomotor.

-Hidrokinetoterapie (aplicată doar bolnavilor lotului A în cursul celor 2 internări): băi generale la bazin 36°C 20 minute zilnic pentru efectul apei termale de scădere a rezistenței totale periferice, de ameliorare a circulației venolimfatice de întoarcere, precum și pentru efectul antialgic, decontracturat și de combatere a redorilor articulare.

Studiul s-a axat pe urmărirea următorilor parametri:

- evoluția tensiunii arteriale sistolice și diastolice după prima și cea de-a doua internare
- evoluția masei medii ventriculare stângi după cea de-a doua externare la bolnavii cu HTA esențială stadiul II

-evoluția funcției locomotorii în urma tratamentului complex de recuperare (după prima internare).

Pentru prelucrarea statistică s-a utilizat calcul procentual și testul Student.

Evaluările tensiunii arteriale s-au făcut la internare, pe parcursul internării și la externare, masa VS s-a

Tabelul IV. Evoluția valorilor tensiunii arteriale

	Lot A			Lot B		
	La internare (mmHg)	După I internare (mmHg)	După a II-a internare (mmHg)	La internare (mmHg)	După I internare (mmHg)	După a II-a internare (mmHg)
Stadiul I	155/98	145/88	132/80	158/96	152/92	148/87
Stadiul II	175/108	158/97	140/84	173/105	165/100	157/94

măsurat înainte de prima internare și după cea de-a doua externare. În cazul afecțiunii asociate a aparatului locomotor, evaluările funcționale s-au efectuat înainte și după programul de recuperare.

## REZULTATE

Plecând de la valori ale tensiunii arteriale quasiegale la internare (155/98 mmHg, respectiv 158/96 mmHg), se remarcă scăderea acestora la lotul A, comparativ cu lotul B, după a doua internare (132/80 mmHg, respectiv 148/87 mmHg) ( $p < 0,05$ ) (Tabelul IV, Figura 1).

În privința bolnavilor încadrați în HTA st.II (Figura 2), pornind de la valori ale tensiunii arteriale aproximativ egale (175/108 mmHg, respectiv 173/105 mmHg), se constată scăderea acestora la lotul A, comparativ cu lotul B, după a doua internare (140/84 mmHg, respectiv 157/94 mmHg) ( $p < 0,05$ ).

De subliniat faptul că, chiar dacă din punct de vedere statistic diferențele sunt slab semnificative, scăderea valorilor tensiunii arteriale în urma tratamentului complex cu hidrokinetoterapie, este de o importanță majoră.

Masa ventriculului stâng după cea de-a doua internare s-a redus de la 212,85 g la 188,75 g (lot A). La lotul B masa VS s-a redus de la 207 g la 195 g (Figura 3).

Comparând cele două loturi, se constată că reducerea masei VS este dublă la lotul A față de lotul B (24,1g față de 12,0g) ( $p < 0,001$ ).

## DISCUȚII

Comparând cele două loturi din punct de vedere al evoluției valorilor TAS și TAD, se observă diferențele dintre acestea.

La pacienții lotului A cu HTA stadiul I valorile TA sistolice și diastolice s-au redus semnificativ după prima internare (145/87 mmHg) și s-au normalizat după cea de-a doua internare (132/80), spre deosebire de pacienții lotului B (la care reducerile au fost mai mici).

La pacienții cu HTA stadiul II aparținând lotului A, după prima internare valorile TA s-au redus semnificativ încadrându-se în valorile HTA stadiul I, iar după cea de-a doua internare, practic s-au normalizat ("high normal").

După cum se observă din figura 1, la lotul A (pacienții cu HTA stadiul II), masa ventriculului stâng s-a redus cu 24,10 g, spre deosebire de pacienții lotului B unde reducerea a fost de numai 12 g (din punct de vedere statistic diferența fiind semnificativă,  $p < 0,05$ ).

Stabilirea gradului de independență funcțională (G.I.F.) arată creșteri de 20% ale funcției locomotorii la

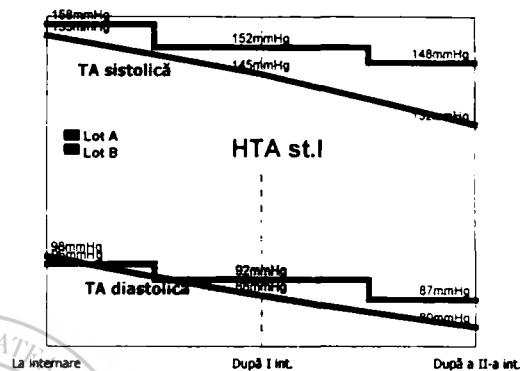


Figura 1. HTA stadiul I

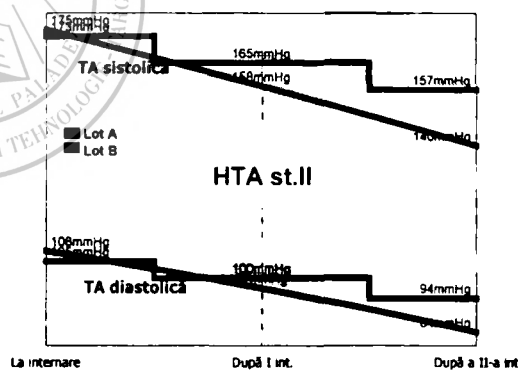


Figura 2. HTA stadiul II

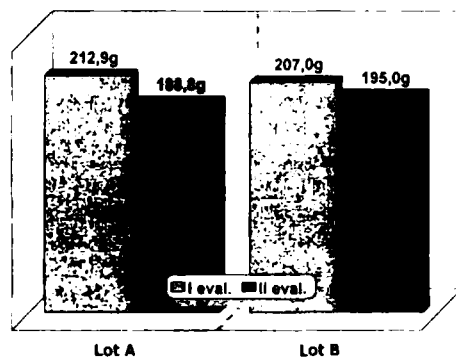


Figura 3. Reducerea masei ventriculului stâng

sfârșitul tratamentului de recuperare la lotul A, în timp ce la lotul B creșterile sunt de numai 12%, diferența dintre cele două loturi fiind semnificativă ( $p < 0,001$ ).

## CONCLUZII

1. HTA este o suferință relativ frecventă, asociată deseori afecțiunilor aparatului locomotor, ambele necesitând tratament balneofizioterapic și recuperator.

2. Studiul efectuat demonstrează importanța asocierii hidrokinetoterapiei la celelalte metode terapeutice (educaționale, medicamentoase) în tratamentul HTA esențiale stadiul I și II.

3. Asocierea hidrokinetoterapiei la celelalte mijloace terapeutice a determinat normalizarea TA la pacienții cu HTA stadiul I și a scăzut semnificativ valorile TA la cei cu HTA stadiul II (inclusiv masa ventriculului stâng).

4. Aplicarea programelor terapeutice și de recuperare complexă (incluzând hidrokinetoterapia) a realizat creșteri semnificative ale funcțiilor aparatului locomotor evaluate prin stabilirea gradului de independență funcțională la pacienții care prezentau afecțiuni articulare asociate.

5. Programul de recuperare se aplică complet și eficient, cu rezultate bune la pacienții cu HTA stadiul I și mulțumitoare la cei cu HTA stadiul II. Deosebit de importantă este complianța pacientului la programul de recuperare.

## BIBLIOGRAFIE

1. GHERASIM L, DOROBANȚU M - *Hipertensiunea arterială*, în *Medicină Internă*, vol. 2, Ed. Med., 1996, 770-895
2. GHERASIM L, DOROBANȚU M - *Cardiopatia hipertensivă și implicațiile sale*. *Revista Română de Cardiologie*, 1997; 7: 3-12
3. GIFFARD RW JR. - *Antihypertensive therapy - Angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists and calcium antagonists*, *Med Clin North Am*, 1997, 81: 1319-1333
4. HANSSAN L - *The optimal blood pressure reduction*, *J Hypertens*, 1996; 14 (Suppl. 2): S55 - S59
5. KANG PM, LANDAN AS, EBERHARDT RT ET AL. - *Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system*, *Am Heart J*, 1994, 127: 1388-1394
6. ZDRENGHEA D, BRANEA I - *Recuperarea bolnavilor cardiovasculari*, Ed. Chișinău, 1995, 257-268



## Declanșarea travaliului cu misoprostol la paciente cu membrane rupte prematur

C. Mărginean

Folosirea misoprostolului – analog sintetic de PGE<sub>1</sub> – în declanșarea travaliului s-a impus și la pacientele cu membrane rupte prematur folosind calea de administrare intravaginală. Studiul cuprinde 37 de paciente, cu membrane rupte prematur (RPM), la care s-a declanșat travaliul cu misoprostol (Cytotec) sub formă de fragmente de comprimat introduse în fundul de sac vaginal posterior în doze de 50 μg – 100 μg. Numărul de ore de la RPM și până la prima administrare a misoprostolului a variat de la 1,5 ore până la 264 ore, cu media 23, 78 ore. Doza administrată a fost unică: 50 mg în 25 cazuri, sau 2 doze de 50 μg administrate la 4 ore interval – 11 cazuri, sau 3 doze de 50 μg administrate din 4 în 4 ore – 1caz. Doza medie/kg corp a fost  $0,90 \pm 0,38 \mu\text{g}$ . Vârsta gestațională medie a sarcinilor a fost în săptămâni de  $38,30 \pm 1,91$ . Din lotul de 37 paciente la 35 s-a reușit inducerea dinamicii uterine cu misoprostol (94,59%) și la acestea indicele de operații cezariene a fost de 5,71%. După numărul de ore de la RPM și până la încercarea de inducere a travaliului, pacientele au fost: 22 (59,45%) cu RPM până la 12 ore, 15 (40,54%) cu RPM de peste 12 ore. Timpul de la administrarea misoprostolului și până la naștere în minute a fost de  $599,54 \pm 362$ , fără diferențe semnificative între cele cu RPM până la 12 ore și RPM peste 12 ore ( $p = 0,0733$ ). Necesarul de ocitocină pentru întreg lotul a fost: 36,36%. Hiperkinezia a fost observată în 6 cazuri (18,18%). Nu am observat nici un caz de hipertonie sau de sindrom de hiperstimulare, și nici efecte secundare materne. Un singur nou-născut (3,03%) a avut Apgar sub 7 la 1 minut, externat sănătos. Folosirea misoprostolului în cazurile cu membrane rupte prematur are bune rezultate, acestea nefiind influențate de numărul de ore de la ruperea membranelor. Cuvinte cheie: misoprostol, administrare vaginală, membrane rupte prematur

*The using of misoprostol – synthetic analog of PGE<sub>1</sub> – in labour induction was also imposed to the patients with premature rupture of membranes (PROM) using the way for intravaginal administration. The study include 37 patients with PROM, to witch it was induced the labour with misoprostol (Cytotec) by fragment of tablet introduced in the bottom of posterior vaginal sack in doses of 50 μg – 100 μg. The number of hour from PROM till the first administration of misoprostol varied from 1,5 hour till 264 hour with media of 23,78 hours. The dose managed was single: 50 μg in 25 cases, or 2 doses of 50 μg managed at interval of 4 hours – 11 cases, or 3 doses of 50 μg managed from 4 to 4 hours – 1 case. The medium dose/kg body was  $0,90 \pm 0,38 \mu\text{g}$ . The medium gestational age of labours was in weeks about  $38,30 \pm 1,91$ . From the lot of 37 patients to 35 was succeeded the induction of uterine dynamic with misoprostol (94,59%) and to these the index of cesarian sections was 5,71%. After the number of hours from PROM and till the attempt of the delivery induction, the patients were 22 (59,45%) with PROM till 12 hours, 15 (40,54%) with PROM over 12 hours. The time from the administration of misoprostol till the delivery in minutes was  $599,54 \pm 362$ , without semnificative differences between those with PROM till 12 hours and PROM over 12 hours ( $p = 0,0733$ ). The necessary of ocytocine for all the lot was 5,71%. The hyperkinesia was observed in 6 cases (18,18%). I didn't observe any case of hypertonia or hyperstimulation syndrome and any maternal side effects. Only one new born (3,03%) had Apgar < 7 to 1 minute, but he went home healthy. The used of misoprostol in cases with PROM has good results, these weren't been influenced by the number of hours from the rupture membranes. Key words: misoprostol, vaginal way, premature rupture of membranes*

**F**olosirea misoprostolului – analog sintetic de PGE<sub>1</sub> – în declanșarea travaliului s-a impus și la pacientele cu membrane rupte prematur. Pentru aceste cazuri s-a studiat mai puțin calea de administrare intravaginală, ceea ce ne-a făcut să demarăm acest studiu.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat în Clinica Obstetrică-Ginecologie I în perioada 25 ian-31 dec. 1999 pe un lot de 37 de paciente cu membrane rupte prematur, la care s-a declanșat travaliul cu misoprostol (Cytotec – Searle, preparat cu comprimate a 200 μg) sub formă de fragmente de comprimat introduse în fundul de sac vaginal posterior în doze de 50 μg.

Indicațiile declanșării travaliului au fost:  
-membrane rupte prematur,

-membrane fisurate prematur, cu pierdere evidentă clinic de lichid amniotic sau/și cu test Zeiwan pozitiv.

Numărul de ore de la ruperea prematură de membrane și până la prima administrare a misoprostolului a variat de la 1,5 ore până la 264 ore, cu media 23, 78 ore.

Toate aceste paciente nu prezentau în momentul inducerii travaliului dinamică uterină evidentă clinic și/ sau tocografică sau semne de infecție amniotică.

Criteriile de includere a pacientelor în studiu:

-sarcină unică,

-făt în așezare longitudinală,

-vârsta gestațională > 32 săptămâni,

-bazin osos eutocic sau considerat compatibil cu

dimensiunile fetale,

-absența contracțiilor uterine,

-membrane rupte sau fisurate prematur,

-scor cervical Bishop cel mult 9.

Criterii de excludere:

-prezența distocică fetală,

-cicatrice uterină după operații în antecedente,

-disproporție evidentă fetopelvină,

-placentă jos inserată,

-prolaba de cordon ombilical,

-herpes genital activ,

-sau cele care nu îndeplinesc toate criteriile de includere.

Administrarea misoprostolului (Cytotec) s-a făcut după divizarea comprimatelor de 200 μg cu ajutorul unei pile în 4 părți, corespunzător a 1 comprimat cu doza de 50 μg.

Calea de administrare a fost cea intravaginală, în fundul de sac posterior vaginal.

Doza administrată a fost unică:

-50 μg în 25 cazuri,

-sau 2 doze de 50 μg administrate la 4 ore interval - 11 cazuri,

-sau 3 doze de 50 μg administrate din 4 în 4 ore - 1 caz.

Doza totală nu a depășit 150 μg, iar doza de misoprostol/kg corp a variat de la 0,55 la 2,23 μg, doza medie/kg corp (media ± derivația standard) a fost 0,90 ± 0,38 μg.

S-a efectuat înaintea administrării un non stress test la 23 de paciente toate cu rezultate reactive la mișcările active fetale.

După administrarea misoprostolului pacientele au fost poziționate în decubit lateralizat stâng timp de 2-3 ore și au fost urmărite pe toată perioada travaliului până la naștere atât clinic cât și cardiocografic când s-a considerat necesar, urmărirea clinică s-a continuat până la externare. Înainte de administrarea misoprostolului s-a efectuat o evaluare a scorului cervical Bishop prin tact vaginal. Introducerea fragmentului de comprimat de misoprostol intravaginal s-a efectuat fie digital, fie cu o pensă Pėan în timpul examenului cu valve. Diferiți parametri ai travaliului ca: durata și intervalul dintre contracțiile uterine, modificarea tonusului bazal uterin, modificarea ritmului cardiac fetal, complicațiile obstetricale și rezolvarea acestora, ca și alții au fost

analizați în funcție de fazele travaliului și perioadele nașterii, conform unei fișe special concepute în acest scop. S-a urmărit prezența în cursul travaliului a sindromului de hiperstimulare, a hipertoneiei și hiperkineziei uterine. Totodată s-a notat și culoarea lichidului amniotic și modificările acestuia în cursul travaliului ca și efectele secundare materne observate. Medicii specialiști neonatologi au evaluat noii-născuți prin scorul Apgar la 1 și 5 minute de la naștere, evoluția pe perioada internării clinic și eventual paraclinic, starea clinică generală și în special neurologică la externare. Dacă s-au obținut contracții uterine la intervale de sub 10 minute s-a considerat că a început inducerea travaliului, care ulterior în cazul unui travaliu hipoton-hipokinetic a fost corectat cu perfuzie ocitocică. Curtis a descris în 1987 hiperkinezia, hipertonia și sindromul de hiperstimulare, la care definiții ne-am raliat în acest studiu.

Diferiți parametri s-au calculat cu medie și deviație standard ca și semnificația com-parativă "p" cu testul Student (T-test).

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

1. Majoritatea pacientelor - 31 au fost primipare (83,78%), 5 au fost secundipare (13,51%) și doar o pacientă terțipară (2,70%), iar numărul sarcinilor în antecedentele acestor gravide au fost cuprinse între 0 și 11.

2. Pacientele au avut vârsta cuprinsă între 18 și 38 ani, cu vârsta medie în ani de: 25,06 ± 4,35.

3. Vârsta gestațională medie a sarcinilor la care s-a tentat declanșarea travaliului cu misoprostol a fost în săptămâni de 38,30 ± 1,91, față de 38,8 ± 1,0 săptămâni<sup>12</sup> și 38,7 ± 1,5 săptămâni<sup>19</sup> la alte studii pe paciente cu membrane rupte prematur.

4. Scorul cervical Bishop mediu a fost de: 5,27 ± 1,47, pentru cele 37 paciente, din care 29 cazuri (78,37%) au avut scor ≤ 6.

5. Doza medie de misoprostol folosită a fost: 66,06 ± 27,61 μg pentru lotul de 33 de paciente care au născut pe cale vaginală, încadrându-se alături de alte studii<sup>11,14,15,18</sup> sub 100 μg. Doza medie/kg corp necesară a fost pentru lotul de 35 de paciente la care s-a reușit inducerea travaliului de: 0,91 ± 0,39 μg.

6. Din lotul de 37 paciente la 35 s-a reușit inducerea dinamicii uterine cu misoprostol (94,59%). La aceste 35 de gravide doza necesară a fost de:

-50 μg în 23 din cazuri,

-2 doze de 50 μg la 4 ore interval la 11 cazuri,

-3 doze de 50 μg administrate la 4 ore interval la 1 caz.

De menționat că ambele gravide la care nu s-a reușit declanșarea travaliului cu Cytotec au fost cele la care s-a folosit doza unică de 50 μg și ambele au avut terminarea nașterii prin operație cezariană segmento-transversală pentru prezența pelviană la primipară cu membrane rupte prematur, respectiv pentru preeclampsie. Alte două operații cezariene s-au efectuat la paciente la care s-a reușit inducerea travaliului, dar pentru disproporție cefalopelvină prin prezența bregmatică s-a decis terminarea nașterii pe cale înaltă.

Tabel I. Comparația între numărul de paciente cu membrane rupte < 12 ore și > 12 ore până la tentativa de inducere a travaliului

Lot întreg	Paciente cu membrane rupte de până la 12 ore (RPM)	Paciente cu membrane rupte de peste 12 ore (RPM)
37	22	15
100%	59,45%	40,54%

Deci la cele 35 de gravide la care s-a reușit inducerea travaliului, indicele de operații cezariene a fost de 5,71% (respectiv 2 paciente din 35).

Succesele inducerii travaliului (94,59% în studiul de față) sunt comparabile pentru aceleași tipuri de administrare de doze pe cale intravaginală: 85,7%<sup>3</sup>, 88%<sup>5</sup> pentru doze unice de 50 μg și tot aceste succese au fost pentru administrarea ritmică de 50 μg la 4 ore 77%<sup>10</sup>, 78,9%<sup>8</sup> sau 98%<sup>13</sup>.

Pentru lotul total de 37 de paciente

-4 paciente au născut prin operație cezariană (la 2 paciente nu s-a declanșat travaliul - descrise mai sus- iar la alte 2 paciente pentru disproporție cefalo-pelvină diagnosticată în travaliu) adică 10,81%;

-33 paciente au născut pe cale vaginală, adică 89,18% proporție asemănătoare cu alte studii efectuate

la paciente cu membrane rupte: 86,7%<sup>19</sup>; 85,7%<sup>14</sup> și apropiată de un studiu cu administrarea misoprostolului pe cale orală la paciente cu membrane rupte prematur<sup>12</sup> la care procentajul nașterii vaginale a fost 92%.

În acest studiu nu am avut operație cezariană pentru suferință fetală, similar unui alt studiu.<sup>3</sup> În alte studii procentul de paciente la care s-a efectuat operație cezariană, pentru această indicație în travaliu, a fost de 4,7%<sup>9</sup>, 5,88%<sup>2</sup> sau 8%<sup>12</sup>.

7. După numărul de ore de la ruperea membranelor prematur (RPM) și până la încercarea de inducere a travaliului, pacientele au fost (Tabelul I):

-22 (59,45%) cu membrane rupte până la 12 ore

-15 (40,54%) cu membrane rupte de peste 12 ore.

8. Timpii au fost evaluați (Tabelul II):

a. timpul de la administrarea misoprostolului la inducerea travaliului (mai mult de o contracție la 10 min)

b. timpul de la instalarea dinamicii uterine de peste 1 contracție la 10 minute până la naștere (timp inducere-naștere)

c. timpul total de la prima/unica administrare a misoprostolului până la naștere.

Pentru cele 33 de paciente care au născut pe cale vaginală se observă acești timpi în tabelul II.

Pentru cele două loturi cu membrane rupte prematur până la 12 ore și peste 12 ore s-a calculat semnificația statistică comparativă a timpilor de administrare- inducere, inducere-naștere și administrare-naștere (Tabelul III).

Tabelul II. Timpii necesari pentru inducerea travaliului și a nașterii

	Lot întreg	RPM până la 12 ore	RPM peste 12 ore
Nr. cazuri	33	19	14
Timp adm.-inducere (minute)	230 ± 336	111 ± 110	391 ± 461
Timp inducere-naștere (minute)	370 ± 152	378 ± 129	359 ± 184
Timp adm.-naștere (minute)	600 ± 362	489 ± 185	750 ± 483
Scor Bishop mediu	5,18 ± 1,46	5,36 ± 1,38	5,35 ± 1,64
Necesar ocitocină	12 din 33 36,36%	7 din 19 cazuri 36,84%	5 din 14 cazuri 35,71%

Tabel III. Comparația timpilor necesari inducerii travaliului și nașterii la paciente cu membrane rupte prematur <12 ore și > 12 ore

Parametrul	"p" între lotul cu membrane rupte sub 12 ore comparativ cu lotul cu membrane rupte peste 12 ore
Timp adm.-inducere	0,04*
Timp inducere-naștere	0,73
Timp adm.-naștere	0,07
Scor Bishop mediu	0,98

\* p este semnificativ la pragul de 0,05 (S-a calculat cu testul T-test).

Tabelul IV. Timpul administrare-inducere în studiul nostru comparativ cu literatura de specialitate

Nr.	Autor	Anul	Indice bibliografic	Timp adm./naștere (minut)
1.	Campos	1994	[3]	552 ± 211
2.	Echeveria	1995	[5]	620
3.	Escudero	1997	[6]	680 ± 410
4.	Kramer	1997	[10]	585
5.	Sanchez Ramos	1997	[14]	416 ± 276
6.	Studiul nostru	2000	-	560 ± 362

Tabelul V. Corespondența între timpii necesari inducerii travaliului și a nașterii, scorul Bishop mediu și necesarul de ocitocină în funcție de paritate

Tipul de lot	Lot întreg	I P	II P	III P
Nr. cazuri	33	27	5	1
Timp adm.-inducere (minute)	230 ± 336	198 ± 299	422 ± 518	120
Timp inducere-naștere (minute)	370 ± 152	400 ± 138	227 ± 164	265
Timp adm.-naștere (minute)	600 ± 362	598 ± 339	649 ± 535	385
Scor Bishop mediu	5,18 ± 1,46	5,37 ± 1,44	4,8 ± 1,64	6
Necesar ocitocină	12 din 33 36,36%	10 din 27 37,03%	2 din 5 40%	-

Tabel VI. Semnificația statistică între lotul de primipare și secundipare în ceea ce privește parametrii de timp

Comparația	"p" între lotul de primipare și secundipare
Timp adm.-inducere	0,38
Timp inducere-naștere	0,07
Timp adm.-naștere	0,84
Scor Bishop mediu	0,49

*p s-a calculat cu T-test.*

Tabelul VII. Procentul de hiperkinezie întâlnit în studiul nostru față de literatura de specialitate

Nr.	Autor	Anul	Indice bibliografic	Hiperkinezia
1.	Bennett	1998	[2]	20%
2.	Rodrigues	1998	[13]	18%
3.	Sanchez-Ramos	1997	[14]	28,6%
4.	Sanchez-Ramos	1993	[15]	34,4%
5.	Sanchez-Ramos	1998	[16]	21,3%
6.	Srisomboon	1997	[17]	32%
7.	Studiul nostru	2000	-	18,18%

Tabelul VIII. Efectele secundare observate la paciente, nelegate direct de misoprostol

Efect secundar	Procent
Frison	18,91%
Grețuri	16,21%
Transpirații	13,51%
Tremurături	10,81%
Vertij	5,40%
Vomă	3,03%
Cefalee	3,03%
Anxietate	3,03%

Comparând diferiți parametri de timp între cele două loturi cu RPM de până la 12 ore și de peste 12 ore, diferențele nu sunt statistic semnificative și datorită marilor variații în cadrul aceluiași lot ca și loturilor numeric restrânse. Excepție face timpul administrare-inducere care este semnificativ mai redus (este semnificativ la pragul de 0,05) pentru lotul cu RPM până la 12 ore față de lotul cu RPM de peste 12 ore, dar acest parametru nu influențează semnificativ comparația timpului administrare-naștere din cele două loturi.

Timpii de la administrare la naștere au fost apropiați de cei din alte studii (Tabelul IV).

9. Tot pentru lotul de 33 paciente ce au născut pe cale vaginală s-au calculat timpii, necesarul de ocitocină și scorul Bishop în funcție de paritate (Tabelul V).

Diferențele numerice între loturile de primipare, respectiv secundipare fac să nu existe diferențe semnificative statistic între lotul de primipare și secundipare cu membrane rupte prematur în ceea ce privește parametrii de timp calculați (Tabelul VI).

10. La cele 33 de paciente care au intrat în travaliu în urma administrării misoprostolului și au născut pe cale vaginală s-au observat următoarele distocii:

a. Travaliu hipoton-hipokinetic s-a observat în 12 cazuri (36,36%), din cele 33 de paciente ce au născut pe cale vaginală. Acest procent este apropiat de datele găsite în literatură pentru dozele unice de 50 μg: 29%<sup>8</sup>, 35%<sup>9</sup> sau 37,8%<sup>19</sup> mult mai mare față de necesarul de ocitocină de 13%<sup>12</sup> în administrarea misoprostolului pe cale orală la paciente cu membrane rupte prematur.

b. Hiperkinezia a fost observată în 6 cazuri (18,18%) comparativ cu alte studii din literatură. (Tabelul VII).

Toate cele 6 cazuri la care au apărut travalii hiperkinetice la dilatații de 2-4 cm, s-au rezolvat prin administrare de O<sub>2</sub>, parturientei, antispastice intramusculare și schimbarea poziției pacientei și a fost reversibilă în mai puțin de 30 minute.

c. Nu am observat nici un caz de hipertonie sau de sindrom de hiperstimulare ca și la alte studii efectuate la paciente cu membrane rupte prematur.<sup>14,19</sup>

d. Blocarea craniului în escavație la un singur caz (3,03%) a necesitat aplicație de forceps asemănător altui studiu.<sup>12</sup>

e. Hipotonia uterină în perioada a IV-a, a fost observată într-un caz (3,03%) și a fost rezolvat cu o perfuzie ocitocică, iar în alte 5 cazuri (15,15%) suspiciunea de resturi placentare sau de membrane a impus controlul uterin instrumental. Alte studii indică hipotonia uterină în perioada a IV-a la nivelul de 2,1%<sup>7</sup> sau 2%<sup>4</sup> pentru regimuri de administrare a misoprostolului în doze ritmice de 50 μg la 3-4 ore interval.

11. Nu s-au găsit modificări ale ritmului cardiac fetal decât într-un singur caz (3,03%) și anume bradicardie accentuată sub 80 bătăi/minut de scurtă durată, la dilatație completă, care nu a necesitat tratament, pacienta născând pe cale vaginală (nou-născut Apgar 9 la 1 minut, externat sănătos).

12. Efectele secundare materne observate în cursul travaliilor declanșate cu Cytotec și în lăuzie, fără a putea fi legate direct de misoprostol sunt prezentate în tabelul VIII.

La dozele folosite pentru declanșarea travaliului nu se descriu decât rar în literatură efecte secundare. Acestea sunt în special gastrointestinale: vomă 18,62%<sup>2</sup> a fost cel mai frecvent incident întâlnit în alte studii.

13. Pe parcursul travaliului nu s-au observat modificări ale lichidului amniotic față de momentul ruperii spontane a membranelor sau momentul internării, cu excepția unui singur caz la care în expulzie lichidul a devenit verzui (nou-născut cu Apgar 9 la 1 minut, externat sănătos). Din lotul de 37 cazuri lichidul amniotic clar a fost în 11 cazuri – 29,72%, și opalescent în 26 cazuri – 70,27%.

14. Greutatea medie a nou-născuților a fost: 3153,03 ± 518,25 gr. pentru lotul de 33 nou-născuți pe cale vaginală. Și în alte studii la paciente cu membrane

Tabelul IX. Procentul nou-născuților cu nota Apgar sub 7/1' în studiul nostru comparativ cu literatura de specialitate

Nr.	Autor	Anul	Indice bibliografic	Scorul Apgar sub 7/1'
1.	Bernett	1998	[2]	6,73%
2.	Farah	1997	[7]	18,8%
3.	Wing	1998	[19]	11,1%
4.	Studiul nostru	2000	-	3,03%

rupte prematur această greutate a fost asemănătoare:  $3146 \pm 364 \text{ gr}^{12}$  și  $3214 \pm 428 \text{ gr}.$ <sup>19</sup>

15. Scorul Apgar – nu au existat nou-născuți în lotul de 37 de paciente la care s-a administrat misoprostol cu scorul sub 7 la 1 minut și sub 8 la 5 minute, cu excepția unui nou-născut pe cale vaginală (3,03%) la care scorul Apgar a fost 6 la 1 minut și 8 la 5 minute. În alte studii scorul Apgar sub 7/1' este prezent în procentaj mai mare (Tabelul IX). În unele studii nu se raportează scor Apgar sub 7/5<sup>24,4</sup>, în timp ce alte lucrări prezintă această situație în 2,56%<sup>12</sup> sau 3,5%<sup>1</sup> din cazuri.

Nu a fost nevoie de internare în terapia intensivă a nici unui nou-născut în studiul nostru, doar 2 nou-născuți au avut sub 2500 gr: 2450 gr., respectiv 1950 gr. și doar 2 nou-născuți sub 36 săptămâni gestaționale (35 respectiv 33 săptămâni).

16. Majoritatea pacientelor (32 – 86,48%) au primit antibiotice profilactice, iar la cele cu membrane rupte de peste 12 ore, s-a efectuat însămânțare pe medii de cultură din canalul cervical în funcție de rezultat schimbându-se antibioticoterapia profilactică cu una țintită. Nu s-au înregistrat complicații infecțioase în cursul travaliilor și în lăuzie.

17. La nou-născuți s-a folosit antibioterapie profilactică. Din cei 37 nou-născuți, 3 (8,01%) au avut icter neonatal și 2 (5,4%) au avut conjunctivită, reversibile sub tratament. Toți nou-născuții s-au externat sănătoși.

## CONCLUZII

1. Folosirea misoprostolului în cazurile cu membrane rupte prematur furnizează bune rezultate în ceea ce privește declanșarea în scurt timp a travaliului, iar folosirea acestuia în doză mică nu este urmată de efecte secundare asupra mamei sau noului-născut.

2. Nu am observat o relație semnificativă demonstrabilă între numărul de ore de membrane rupte și timpul mediu de la administrarea misoprostolului și până la naștere, și nici între paritate și timpul de la administrarea misoprostolului și până la naștere.

3. Există o reactivitate mai bună la misoprostol prin inducerea mai rapidă a travaliului în cazul în care numărul de ore de membrane rupte este mai redus, fără totuși ca acest lucru să influențeze semnificativ timpul de la administrarea misoprostolului și până la naștere.

## BIBLIOGRAFIE

- ADAIR C D, MD, WEEKS W J, BARRILLEAUX S ET AL. : - Oral or vaginal Misoprostol administration for induction of labor: a randomized, double-blind trial, *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 92, 810-813.
- BENNETT KA, BUTT K, CRANE J, ET AL: - A masked randomized comparison of oral and vaginal administration of Misoprostol for labor induction, *Obstetrics and Gynecology*, 1998, 92: 481 - 486.
- CAMPOS GA, GUZMAN S, RODRIGUES JG, ET AL: - Misoprostol - a PGE<sub>1</sub> analog for induction of labor at term: comparative and randomized study with oxytocin, *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1994, 59: 190 - 195
- CHUCK F J, HUFFAKER BJ: - Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E<sub>2</sub> gel (Prepidil gel): randomized comparison, *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173: 1137 - 1142
- ECHEVERRIA E, ROCHA M: - Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies, *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1995, 60: 108 - 111
- ESCUDERO F, CONTRERAS H: - A comparative trial of labor induction with misoprostol versus oxytocin, *Int J Gynaecol Obstet*, 1997, 57: 139 - 143.
- FARAH AL, SANCHEY-RAMOS L, ROSA C, ET AL: - Randomized trial of two doses of the prostaglandin analog misoprostol for labor induction, *Am J Obstet Gynec*, 1997, 177: 364 - 369
- FLETCHER H, MITCHELL S, SIMEON D, ET AL: - Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent, *Br J Obstet Gynaecol*, 1993, 100: 641 - 644.
- HERABUTYA Y, O PRASERTSAWAT P, POKPIROM J: - A comparison of intravaginal and intracervical prostaglandin E<sub>2</sub> gel for ripening of unfavorable cervix and labor induction, *J Obstet Gynaecol Rev*, 1997, 23: 369 - 374
- KRAMER RL, GILSON GJ, MORRISON DS, ET AL: - A randomized trial of misoprostol and oxytocin for induction of labor: safety and efficacy (see comments), *Obstet Gynecol*, 1997, 89: 387 - 391
- MERRELL DA, KOCH MA: - Induction of labour with intravaginal misoprostol in the second and third trimesters of pregnancy, *S Afr Med J*, 1995, 85:10 Suppl, 1088 - 1090
- NGAI SW, MRCOG KTW, MRCOG LT, ET AL: - Cervical priming with oral Misoprostol in prelabor rupture of membranes at term, *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 87: 923- 926
- RODRIGUES R, NUNES F, TIAGO D, ET AL: - Induction of labor with intravaginal administration of misoprostol, *Int J Gynaecol Obstet*, 1998, 60: 233 - 237
- SANCHEZ RL, CHEN AH, KAUNITZ AM, ET AL: - Labor induction with intravaginal misoprostol in term premature rupture of membranes: a randomized study, *Obstet Gynecol*, 1997, 89: 909 - 912
- SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, DEL VALLE GO, ET AL: - Labor induction with the prostaglandin E<sub>2</sub> methyl analogue misoprostol versus oxytocin: a randomized trial, *Obstet Gynecol*, 1993, 81: 332 - 336
- SANCHEZ RAMOS L, PETERSON DE, DELKE I, ET AL: - Labor induction with prostaglandin E<sub>2</sub> misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial, *Obstet Gynecol*, 1998, 91: 401 - 405
- SRISOMBOON J, PIYAMONGKOL W, AIEWSAKUL P: - Comparison of intracervi-cal and intravaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in patients with an unfavourable cervix, *J Med Assoc Thai*, 1997, 80: 189 - 194
- SURBEK DV, BOESIGER H, HOESLI I, ET AL: - A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E<sub>2</sub> to induce labor, *Am J Obstet Gynecol*, 1997, Nov, 177:5, 1018 - 1023.
- WING AD, PAUL H: - Induction of labor with misoprostol for premature rupture of membranes beyond thirty-six weeks' gestation, *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179: 94 - 98.

## Studiu clinic de evaluare a eficacității și tolerabilității preparatului Omnic (Tamsulosin) în hiperplazia benignă de prostată

Orsolya Martha, D. Nicolescu

Timp de mulți ani, rezecția transuretrală de prostată a fost tratamentul major al hiperplaziei benigne de prostată. Acest punct de vedere este din ce în ce mai contestat, datorită criticilor aduse operației și disponibilității unei game largi de tratamente alternative. Dintre acestea, tratamentul cu blocați selectivi ai receptorilor alfa 1 adrenergici reprezintă o opțiune ideală. Lucrarea de față prezintă rezultatele tratamentului cu Omnic la 14 pacienți luați în studiu și monitorizați timp de 9 luni, la Clinica Urologică din Târgu-Mureș.

Cuvinte cheie: hiperplazia benignă de prostată (HBP), alfa 1 blocant, Tamsulosin

*For many years the transurethral resection of the prostate (TUR P) was considered to be the major therapy for the benign hyperplasia of the prostate. Nowadays this point of view is reconsidered, because of the multitude of drug therapeutical possibilities. The therapy with the alfa 1 adrenoreceptor antagonists is one of the most important one.*

*This study presents the results of a 9 month long treatment, using Omnic (Tamsulosin) in 14 cases, patients evaluated in the Urological Clinic of Târgu- Mures.*

*Key words: benign prostatic hyperplasia, alfa 1 adrenoreceptor antagonists, Tamsulosin*

**H**iperplazia benignă de prostată (HBP) este o afecțiune comună a cărei prevalență crește cu vârsta.<sup>1,2,7</sup> Această afecțiune este diagnosticată necroptic la 90% din bărbații de peste 70 de ani. În hiperplazia benignă simptomatică, acuzele urinare sugestive pentru obstrucția de col vezical apar la 25% din bărbații peste 50 de ani, respectiv la 50% din bărbații peste 60 de ani.<sup>1,10,11</sup>

În ceea ce privește fiziopatologia acestei afecțiuni, trebuie să subliniem că în producerea simptomatologiei intervin atât componente statice cât și dinamice.<sup>2,3,9</sup> Mărirea volumului prostatei, componenta statică poate duce la obstrucția căilor urinare inferioare, caracterizată de apariția unor simptome "de evacuare" cum ar fi disuria inițială, jetul urinar intermitent, disuria finală, senzația de evacuare vezicală incompletă, respectiv simptome "de stocare" cum ar fi polakiuria nocturnă, polakiuria diurnă, imperiozitatea micțională, disconfort micțional.<sup>1,2,4</sup> La rândul ei și componenta dinamică poate cauza obstrucție subvezicală prin creșterea tonusului receptorilor alfa 1 adrenergici ai musculaturii netede din prostată; și din uretra prostatică.<sup>6</sup>

În prezent în HBP există următoarele posibilități terapeutice:<sup>1,2,3,7</sup>

- Supraveghere
- Fitoterapia
- Tratament farmacologic
- Tratament minim invaziv (TUMT, TUNA, stent)
- Tratament chirurgical
  - TURP
  - TUIP
  - LASER

Tratamentul farmacologic are următoarele indicații:

- pacienți cu simptome persistente de HBP care nu au dezvoltat complicații importante (OMS 1996)
- pacienți care nu au dezvoltat complicații de HBP dar au acuze urinare joase moderate până la severe (IPSS peste 7)
- pacienți care nu doresc să sufere o intervenție chirurgicală
- pacienți care au contraindicație operatorie.

Terapia farmacologică vizează reducerea ambelor componente ale obstrucției subvezicale. Reducerea componentei statice se va face cu ajutorul administrării inhibitorilor de 5 alfa reductază (Finasterid), iar reducerea componentei dinamice prin administrarea alfa 1 blocaților neselectivi (Prazosin, Alfuzosin, Terazosin, Doxazosin) sau selectivi (Tamsulosin - Omnic).<sup>3,4,5,6</sup>

Pot beneficia de tratament cu Tamsulosin (Omnic) toate categoriile de pacienți cu indicație de tratament farmacologic.

## MATERIAL ȘI METODĂ

În anul 1999 în România s-a desfășurat un studiu clinic multicentric național asupra eficacității și tolerabilității preparatului Omnic (Tamsulosin). Studiul s-a desfășurat în 8 centre clinice, dintre care 4 din București și 4 din provincie (Iași, Timișoara, Constanța și Târgu-Mureș). Lucrarea de față prezintă rezultatele studiului, analizând cei 14 pacienți care au alcătuit lotul de pacienți diagnosticați cu HBP și tratați pe o perioadă de 9 luni cu Tamsulosin (Omnic) în Clinica Urologică Târgu-Mureș. Incluziunea în studiu s-a făcut în conformitate cu recomandările Consiliului Prostatei al SRU din decembrie 1998. Investigațiile care au făcut parte din acest protocol au fost următoarele:

1. examen clinic
2. tușeu rectal
3. IPSS
4. Calitatea vieții (QLS)
5. Ecografie abdominală
6. Examen sumar de urină
7. Uroflowmetrie<sup>8</sup>
8. PSA

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- IPSS > 7
- Qmax < 15ml/sec
- Reziduu vezical, 100 ml.

Totodată au fost stabilite bolile asociate și tratamentul acestora. Pacienții incluși în studiu, după cum am menționat 14 la număr, au beneficiat pe toată perioada studiului (9 luni) de tratament furnizat de firma Yamanouchi. Tratamentul administrat a fost de 0,4 mg/zi doză unică.<sup>2,3,4,5,6,9</sup> Protocolul de urmărire a constat din controale medicale periodice, efectuate la 1,3,6,9 luni, constând din determinarea:

- IPSS,
- QLS(calitatea vieții)
- Qmax
- reziduu vezical
- tensiunea arterială
- ex. sumar de urină.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada aprilie 1999-februarie 2000, în Clinica Urologică Târgu-Mureș am studiat 14 bolnavi, bărbați suferind de HBP. Vârsta pacienților studiați a fost între 55-78 ani, media fiind de 67,14 ani. Majoritatea celor studiați au fost pensionari, făcând excepție 3 pacienți. 8 pacienți au avut domiciliu urban, ceilalți 6 provenind din mediul rural. În ceea ce privește fumatul 3 dintre pacienți erau fumători ocazionali.

Dintre bolile asociate amintim: hipertensiune arterială (HTA) în 5 cazuri, diabet zaharat (DZ) tip II 2 cazuri, cardiopatie ischemică (CIC) 6 cazuri, arteriopatie obstructivă 1 caz. În ceea ce privește asocierea bolilor -HTA + DZ 1 caz, HTA + CIC 3 cazuri, DZ + CIC 1 caz, CIC + arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare 1 caz. De asemenea, s-a precizat și tratamentul urmat pentru bolile asociate (antidiabetice orale - Meguan,

Tolbutamid, coronarodilatatoare, antihipertensive, vaso-dilatatoare, antiagregante plachetare-Betaloc, Ednyt, Norvasc, Metoprolol, Nitropector, Nifedipină, Pentoxifilin, Panangin, Verapamil, Dipiridamol).

La includere IPSS a avut o valoare medie de 20,4 (limitele între 11-35), iar QLS s-a situat între 1 și 5, valoarea medie fiind de 4,8.

Volumul prostatic mediu a fost de 33,5 g (limitele între 18-57 g). Reziduu postmictional a oscilat între 0-120ml. De asemenea, la fiecare pacient s-a determinat și fluxul urinar maxim. Acest indicator a avut o medie de 10,7ml/sec (limite între 6,1-13,5 ml/sec). Pentru acuratețea acestei determinări este foarte importantă, printre altele, stabilirea prealabilă a gradului de plenitudine a vezicii (peste 150 ml).

Primul control s-a făcut la o lună de la începerea tratamentului, iar următoarele la 3, 6, respectiv 9 luni. Din cei 14 pacienți care au început studiul la 10 pacienți s-au efectuat toate cele 4 controale. Nu s-a reușit studiu complet la 4 pacienți, din următoarele motive:

- la 1 pacient s-a practicat rezecție transuretrală de prostată (TUR P)
- 2 pacienți nu s-au mai prezentat la al treilea control
- 1 pacient suferă un accident vascular cerebral după al doilea control

Reacțiile adverse semnalate pe parcursul studiului au fost următoarele:

- ejaculare retrogradă într-un singur caz (pacientul cu DZ și CIC)
- amețeli în ortostatism în 3 cazuri (2 pacienți fără HTA, 1 pacient cu HTA)
- somniață într-un singur caz (cu HTA)

Este important de semnalat că nici un pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse.

La încheierea studiului am avut următoarele rezultate:

- IPSS-ul a scăzut la 14,1(limitele între 8-16)
- QLS a arătat o ameliorare substanțială, media fiind de 1,7 (între 1-3)
- Q max a arătat o creștere semnificativă, atingând o valoare medie de 14,3 ml/sec (limitele între 12-21,6 ml/sec)
- Reziduu vezical a scăzut la 28,3 ml (limitele între 0-45 ml)

## CONCLUZII

Tolerabilitatea globală a Tamsulosinului (0,4 mg o dată pe zi) a fost foarte bună, reacțiile adverse fiind similare cu cele apărute în cursul tratamentului cu placebo în studii dublu-orb randomizate<sup>2,3,4,5,6</sup>, exceptând ejacularea retrogradă<sup>9,11</sup>.

Tratamentul cu Omnic 0,4 mg pe zi a produs reducerea semnificativă a IPSS, a reziduuului vezical și creșterea Qmax, cu îmbunătățirea scorului calității vieții.

Instalarea efectului terapeutic este rapidă, acesta menținându-se pe tot parcursul tratamentului.

Tratamentul a fost eficient pentru majoritatea bolnavilor, indiferent de volumul prostatic.

Tolerabilitatea globală a Tamsulosinului, fiind alfa 1A blocant selectiv, a fost foarte bună. Reacțiile adverse apărute nu au determinat nici un pacient să renunțe la tratament.

Tratamentul administrat are următoarele avantaje:

- administrare în doză unică
- nu necesită titrarea dozei
- ameliorează rapid simptomatologia HBP
- nu influențează diagnosticul ADKP (nu modifică nivelul seric al PSA-lui)
- nu are efecte clinice relevante asupra aparatului cardiovascular
- fără efecte secundare semnificative asupra vieții sexuale

#### BIBLIOGRAFIE

1. CHAPPLE CR - *Medical therapy and quality of life*. Eur Urology, 1998, 34, suppl.2, 10-18.
2. COFFEY DS-*Controversies in the management of lower urinary tract symptoms: an overview*. Br J Urol, 1998, 81, suppl.1, 1-5.
3. DJAVAN B, MARBERGER M- *A meta-analysis on the efficacy and tolerability of alfa 1 -adrenoreceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction*, Eur Urology, 1999, 36: 1-13.
4. DEBRUYNE FMJ, VAN DER POEL HG - *Clinical experience in Europe with uroselective alfa 1 -adrenoreceptor antagonists*. Eur Urology, 1999, 36, suppl. 1, 54-59.
5. HOFNER K, CLAES H, DE REIJKE TM ET AL - *Tamsulosin 0,4 mg once daily: effect on sexual function in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction*. Eur. Urology, 1999, 36: 267-277.
6. MICHEL M, MEHLBURGER L, BRESSEL HU ET AL - *Tamsulosin treatment of 19.365 patients with lower urinary tract symptoms: does co-morbidity alter tolerability?* J Urol, 1998, 160: 784-791.
7. MICHELSEN DP, WYNDAELE JJ - *Urodynamics and lower urinary tract symptoms*, Acta Urol Belgica, 1998, 66: 7-9.
8. ILIESCU L, CALOMFIRESCU N - *Uroflowmetria în evaluarea urodinamică*, Revista Română de Urologie, 1996, 3: 165-172.
9. TAKEDA M, HATANO A, ARAI K, ET AL - *Alfa-1 and alfa-2 adrenoreceptors in BPH*, Eur Urology, 1999, 36, suppl.1: 31-35.
10. TEILLAC P - *Relief of BPO or improvement in quality of life?*, Eur Urology, 1998, 34, suppl.2: 3-10.
11. ZLOTTA AR, SCHULMAN CC - *BPH and sexuality*, Eur Urology, 1999, 36, suppl.1: 107-113.



## Contribuții la diagnosticul și tratamentul etmoiditelor

Lucia Muică<sup>1</sup>, Gh. Mühlfay<sup>2</sup>, M. Szöcs<sup>1</sup>

Etmoiditele sunt afecțiuni inflamatorii ale mucoasei etmoidale. Ele ocupă locul al doilea în patologia inflamatorie naso-sinusală cu 14,35%, după sinuzitele maxilare. Diagnosticul etmoiditelor este destul de dificil datorită poziției speciale a labirintului etmoidal. În diagnosticul și tratamentul sinuzitelor etmoidale, endoscopia nazo-sinusală joacă un rol important. Studiul de față prezintă și o clasificare a multiplelor forme clinice de etmoidită acută și cronică, precum și importanța lor practică. Cuvinte cheie: etmoidite, chirurgia funcțională endoscopică sinusală, etmoidectomie transnazală.

*The ethmoiditis are the inflammatory diseases of the ethmoidal mucosa. They occupy the second place in the sinusal inflammatory pathology, with 14,35%, after the maxillary sinusitis. Their diagnosis is so difficult because of the specialy position of the ethmoidal bone. The naso sinusally endoscopy, is the most important factor in the diagnosis and the treatment of this diseases. This study is also a very brief presentation of the most importantes clinical formes of the acute and chronic etmoiditis*  
Key words: ethmoiditis, functionaly endoscopic sinus surgery, transnasal ethmoidectomy

**A**tingerea inflamatorie a labirintului etmoidal se întâlnește rar izolată și cel mai frecvent asociată cu alte sinuzite.

Etmoidita izolată se întâlnește mai frecvent sub forma etmoiditei acute a copilului, iar etmoidita asociată altor sinuzite se întâlnește mai frecvent la adult.

Etmoidita este cunoscută încă de pe vremea lui Hipocrate, dar istoria sa științifică medicală începe abia în secolul nostru, cu lucrările lui Moreau (1904), Lemaitre (1918) și Enurard (1933), devenind cunoscută mai mult în urma complicațiilor sale orbito-oculare.<sup>6</sup>

Perioada următoare din istoricul etmoiditelor se află sub semnul folosirii antibioticelor în tratamentul acestei maladii. Acum sunt citate primele forme de etmoidită subacută și cronică, atât la copil cât și la adult.

Este meritul celei de a treia perioade, perioada actuală care, cu precizia investigațiilor radiologice și endoscopice (Messerklinger-Terrier) și a microchirurgiei endonazale (Prades, Masing, Rouvier) a reușit să așeze într-o lumină nouă afectarea etmoidului în cadrul celorlalte afecțiuni nazo-sinusale.<sup>6</sup>

Particularitățile afectărilor etmoidale își găsesc explicația în anatomia osului etmoid precum și în particularitățile sale embriologice.

Din punct de vedere embriologic, etmoidul constituie centrul organizator al tuturor cavităților sinusale.

Din luna a 4-a a vieții intrauterine, meatul mijlociu se invaginează într-un infundibul embrionar care se adâncește în masivul facial și formează:

- etmoidul, prezent la naștere,
- sinusul maxilar, care se va individualiza spre vârsta de 4-5 ani,
- sinusul frontal, după 12 ani.

Astfel se explică etmoidita izolată a nou-născutului și copilului până la 5 ani, în contrast cu etmoidita adultului, adesea încadrată într-un tablou de atingere polisinusală.

Din punct de vedere anatomic, labirintul etmoidal reprezintă o piesă de bază în sistemul sinusal, prezentând trei particularități:

- Arhitectura sa variabilă dar întotdeauna divizată în două compartimente, prin rădăcina despărțitoare a cornetului mijlociu, care îi conferă dualitatea sa anatomică: labirintul anterior, care se drenează în meatul mijlociu împreună cu sinusul maxilar și frontal și labirintul posterior care se drenează în meatul superior împreună cu sinusul sfenoidal. Această dualitate se regăsește și din punct de vedere clinic.

Poziția sa de "mediator" al sinusurilor feței, între sfenoid, situat posterior, sinusul maxilar, în jos și în afară și sinusul frontal superior și în față, care îi conferă

<sup>1</sup>Clinica O.R.L., Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Clinica O.R.L., Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: Lucia Muică, Clinica O.R.L., U.M.F.Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr.38, 4300 Târgu-Mureș

participarea sa la cea mai mare parte a afecțiunilor nazo-sinusale și la toate intervențiile chirurgicale care se vor realiza.

-Inclavarea sa între orbită și baza craniului, facilitează, progresarea infecțiilor spre orbită și spre meninge.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Din totalul de 613 bolnavi cu afecțiuni inflamatorii nazo-sinusale, internați în Clinica ORL. Târgu-Mureș în perioada 1990-1999, lotul afecțiunilor etmoidale totalizează un număr de 88 de cazuri, reprezentând 14,35% și situându-se pe locul al doilea după sinuzitele maxilare (Figura 1).

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din punct de vedere al evoluției, am întâlnit 27 cazuri de etmoidită acută, reprezentând 30,68% și 61 cazuri de etmoidită cronică, reprezentând 69,31% (Figura 2).

Etmoiditele acute au fost de cele mai multe ori apanajul vârstei copilăriei, îmbrăcând cele două forme clinice bine cunoscute, de etmoidită acută neexteriorizată, 15 cazuri (55,55%) și etmoidită acută exteriorizată 12 cazuri (44,44%) cu cele două forme ale sale, fluxionară 5 cazuri (41,7%) și supurată 7 cazuri (58,3%) (Figura 3).

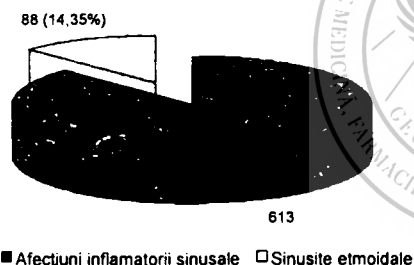


Figura 1. Ponderea sinuzitelor etmoidale în cadrul afecțiunilor inflamatorii nazo-sinusale



Figura 2. Clasificarea etmoiditelor în funcție de evoluția clinică



Figura 3. Principalele forme de etmoidită acută

Etmoidita acută a adultului, este o afecțiune rară care survine adesea după o coriză acută, adesea gripală.

Este puțin caracteristică din punct de vedere funcțional, cu cefalee fronto-orbitară pulsatilă, fotofobie și un examen clinic caracterizat prin edem palpebral, durere la mobilizarea globilor oculari și la presiunea pe unghiul intern al orbitei, precum și prin prezența puroiului în meatul nazal mijlociu.

Examenul radiologic va arăta o opacitate a celulelor etmoidale, frecvent asociată cu voalarea altor sinusuri.

Evoluția este adesea favorabilă sub tratament medical dar există riscul cronicizării.

**Etmoiditele cronice**

Etmoiditele cronice au fost prezente la 61 bolnavi, reprezentând 69,31% din totalul etmoiditelor.

La diferitele forme ale etmoiditelor acute antibioterapia reduce considerabil simptomatologia și complicațiile; apar însă din ce în ce mai frecvent, forme atenuate de etmoidită subacută și cronică, induse de un tratament antibiotic rău condus și rău adaptat cazului respectiv.

Pe de altă parte, unele terenuri particulare etichetate ca debilități ale mucoasei respiratorii, adesea de origine alergică sau congenitală, fac locul unor infecții respiratorii cronice, în care participarea etmoidului joacă un rol deosebit de important.

**Semnele clinice**

Caracterul comun al etmoiditelor cronice, atât la adult cât și la copil, a fost prezența unei simptomatologii de împrumut ca: tusea persistentă, adesea nocturnă, asociată frecvent cu o bronhoree cu recrudescență în sezoanele reci, otite recidivante cu otoree tubară rebelă, pneumopatii acute recidivante, uneori tulburări digestive.

Această simptomatologie camuflează frecvent etmoidita cronică, iar rinoreea banală cu obstrucție nazală, prezente mai ales la copii, face să ne gândim mai degrabă la o adenoidită decât la o sinuzită.

În aceste cazuri diagnosticul corect este pus de obicei de endoscopia nazo-sinusală care reușește să pună în evidență în meatul mijlociu o polipoză incipientă sau secreții purulente care drenează epifaringe.

Radiografiile în incidențele Blondeau și Hirtz au completat valoros examinările punând în evidență de cele mai multe ori voalarea celulelor etmoidale și precizând în același timp extensia spațială a procesului inflamator sinusal.

Tomografiile computerizate în incidențele coronale completează de asemenea examinările etmoidului.

**Formele clinice**

Datorită formelor clinice numeroase ale etmoiditelor cronice, am încercat să analizăm fiecare formă clinică în parte, arătând frecvența și caracteristicile ei, precum și modalitățile terapeutice cel mai adecvate fiecăreia în parte.

Etmoidita cronică a copilului este rar întâlnită (16 cazuri reprezentând 26,22% din totalul etmoiditelor

cronice) și poate îmbrăca la rândul ei patru forme clinice:

-Etmoidita subacută, trenantă, care este o veritabilă etmoidită acută decapitată și care în general răspunde bine la tratamentul cu antibiotice și corticoizi, urmat de adenoidectomie.

Rar se întâlnesc forme recidivante care evoluează până la vârsta adolescenței, mai ales în cazul unui teren predispus la infecții ale căilor respiratorii.

-Etmoidita alergică, a fost întâlnită în 12 cazuri, reprezentând 75% din etmoiditele cronice ale copilului și a putut fi diagnosticată prin prezența antecedentelor alergice, aspectul palid și tumefiat al pituitarei, secreția abundentă seroasă sau sero-mucoasă prezentă în fosele nazale, creșterea eozinofilelor și a IgE în sange și în secrețiile nazale.

-Etmoidita cu debilitate mucoasă esențială a fost o altă formă clinică întâlnită la copil; în aceste cazuri a dominat simptomatologia bronșică, cu evoluție perenă, la un copil palid și astenic. Cauza poate fi o debilitate a celulelor ciliate respiratorii similar sindromului de imobilitate ciliară primară (Weyoff) sau al sindroamelor Mounier -Khun și Kartagener (un caz, reprezentând 0,6% din totalul etmoiditelor cronice ale copilului).

În alte cazuri cauza debilității mucoasei respiratorii poate fi alterarea celulei secretorii ca în cazul mucoviscidozei.

-Maladia Woakes (polipoza nazală deformantă recidivantă) a adolescentului, a fost întâlnită în 3 cazuri reprezentând 10,75%, fiind asociată cu o polipoză nazală exuberantă, cu polipi gălbui mici, duri, însoțită de o rinoree abundentă muco-purulentă, cu lărgirea rădăcinii piramidei nazale prin dislocarea oaselor proprii și leziuni de periostită. Apare deseori însoțind mucoviscidoza.

Tratamentul etmoiditelor cronice la copil a urmărit întotdeauna două obiective:

-Tratament antibiotic și corticoterapie însoțit de lavaj local pentru a preveni suprainfecția și acutizarea.

-Metode terapeutice care se adresează terenului debil, conștând în adenotomie, desensibilizări alergice, vaccinare antimicrobiene, cure termale, vitamine.

Etmoiditele cronice ale adultului au fost întâlnite în 45 de cazuri, reprezentând 73,77% din totalul etmoiditelor cronice.

Din punct de vedere clinic am întâlnit trei forme ale acestor afecțiuni și anume: forma supurată deschisă la 12 cazuri, forma supurată închisă la 4 cazuri și forma nesupurată la 29 de cazuri.

Etmoidita cronică supurată deschisă are la rândul ei alte trei forme clinice:

*Etmoidita anterioară cronică*, izolată, întâlnită la 5 pacienți și care nu prezintă semne clinice particulare.

Ea este asociată de cele mai multe ori sinuzitelor maxilare sau frontale ale căror semne le împrumută. S-a manifestat de cele mai multe ori prin:

- Rinoree purulentă
- Obstrucție nazală
- Cefalee oculo-nazală
- Fatigabilitate oculară

Diagnosticul s-a pus aproape numai endoscopic prin prezența puroiului în meatul mijlociu și prezența bulei etmoidale hipertrofiate.

Mucoasa la nivelul meatului mijlociu a fost hipertrofică, congestivă adesea degenerată polipoid.

Diagnosticul a fost confirmat și prin examen radiologic, completat cu tomografia.

Etmoidita posterioară cronică, a fost întâlnită la 4 pacienți și a fost adesea asociată cu o sinuzită sfenoidală.

Ea s-a manifestat de cele mai multe ori printr-o inflamație catarală a cavumului, însoțită de cefalee frontală profundă, localizată în vertex sau în regiunea occipitală.

Endoscopia a evidențiat scurgeri purulente în fanta olfactivă, care se adună în cavum sau pot îmbrăca uneori aspectul unor cruste cu o atrofiere pseudo-oxenoasă a mucoasei nazale.

Etmoidita atrofică, întâlnită în 3 cazuri, este o formă specială care debutează în jurul vârstei de 12 ani în urma unei corize cronice și începe dinspre etajele superioare spre cele inferioare.

Hipertrofia cornetelor inferioare contrastează cu atrofia cornetelor mijlocii și superioare, care sunt acoperite de cruste, îngreunând respirația.

Rinoreea este purulentă, vâscoasă și inodoră, însoțită de o cefalee mediană interoculară tenace.

Examenul radiologic a arătat o atrofiere a cornetelor mijlocii și celule etmoidale dense puțin pneumatizate, cu agenezia frecventă a sinusului frontal și inegalitatea sinusurilor maxilare care au fost adesea foarte mici.

Evoluția este lungă și adesea fără tratament poate degenera în oxenă.

*Etmoidita cronică supurată închisă* a fost întâlnită la 4 pacienți.

Boala este consecința unui defect de drenaj al unei etmoidite localizate și al cărui ostium este închis.

Empiemul format astfel într-o celulă închisă poate bomba în fosa nazală prezentând mai multe posibilități de evoluție: deschidere spontană, rezorbție, extensia în întregul etmoid.

Simptomatologia funcțională se rezumă la o cefalee profundă, tenace și fixă, exasperantă prin intensitate și intermitentă, adesea confundată cu o algie facială vasculară.

Uneori este însoțită de obstrucție nazală de partea bolnavă, dar fără rinoree.

Unele complicații oftalmologice pot fie revelatoare pentru această formă de etmoidită: de exemplu o keratoconjunctivită, o irido-ciclită, o nevrită optică retrobulbară.

Diagnosticul este dificil prin simpla rinoscopie anterioară, care poate arăta un cornet mijlociu bulos, sau un meat mijlociu închis.

Endoscopia aduce date în plus prin evidențierea unei ectazii celulare la nivelul bulei etmoidale sau la nivelul procesului uncinat.

Diagnosticul se poate completa cu o tomografie sau se confirmă cu ocazia microchirurgiei endoscopice nazale care arată un conținut purulent sau mucos într-o celulă etmoidală.

*Etmoidita cronică nesupurată* este o formă clinică pe care am întâlnit-o mai frecvent decât formele supurate (29 de cazuri, reprezentând 64% din etmoiditele cronice ale adultului).

Această formă ocupă un loc foarte important în cadrul etmoiditelor, deși a fost cunoscută și descrisă doar de puțin timp.

Și în cadrul acestei etmoidite au fost distinse două forme clinice diferite în funcție de simptomatologie și de aspectul clinic.

Prima forma a fost etmoidita cronică hiperplastică, întâlnită la 6 pacienți și manifestată clinic printr-o cefalee fronto-orbitală, cu un nas uscat și înfundat.

Se mai caracteriza printr-o greutate continuă a capului, adesea diurnă cu paroxisme provocate de toate cauzele de congestie: efort, căldură.

Durerea caracteristică acestei forme pornește de la rădăcina nasului iradiază spre cele două regiuni suborbitare pentru a reveni retroocular și se termină la tâmplă.

Ea poate persista de ani de zile având perioade de remisie și exacerbare insuportabile.

Această durere cronică era însoțită în 65% a cazurilor de o senzație de plenitudine nazală fără secreții dar cu jenă în inspirație și cu o expirație ușoară.

Simptomatologia destul de banală este însoțită de multiple manifestări psiho-somatice și are uneori șansa să fie confundată cu o psihalgie. Se impune de aceea examenul endoscopic atent al meatului mijlociu care e găsit obstruat.

Cauzele obstrucției meatului mijlociu au fost următoarele:

-O deviație foarte importantă a septului nazal care comprimă cornetul mijlociu pe peretele extern al fosei nazale, în 26% din cazuri,

-Foarte adesea o hipertrofie a cornetului mijlociu (concha bulosa) sau a procesului uncinat, blocau meatul, 64% din cazuri, în această situație, nici rețracția cu adrenalină nu a fost posibilă deoarece, mucoasa era tumefiată și sângerând la atingere.

O altă formă clinică a etmoiditei cronice nesupurate, prezentă la 21 de cazuri, a fost etmoidita cronică edematoasă, caracterizată printr-o mucoasă palidă tumefiată și cu un edem marcat al corionului. Această formă s-a caracterizat prin evoluția lungă, cu o simptomatologie săracă, fiind descoperită de obicei datorită unor suprainfecții, când au apărut obstrucția nazală și cefaleea, care ne-au determinat să efectuăm un examen endoscopic și radiologic.

Cu ocazia examenului endoscopic s-a pus în evidență o mucoasă nazală palidă translucidă și puțin sensibilă. Cornetul mijlociu apărea hipertrofic și bloca meatul mijlociu. La nivelul meatului, vizibil doar după ușoara luxare a cornetului mijlociu, mucoasa era palidă, uneori degenerată polipos. Menționăm că în formele mai avansate ale acestei etmoidite, am întâlnit o adevărată polipoză etmoidală.

De asemenea s-a observat pe numeroase studii comparative la pacienți alergici și nealergici, că alerggia constituie un factor de agravare al sinusitelor.<sup>1</sup>

Imaginile CT la pacientii alergici arata un scor de afectare a sinusurilor etmoidale, mult mai mare la pacienții alergici în comparație cu cei nealergici.

De aici îndrăznim să tragem concluzia că există un raport intim între etmoidita edematoasă și alergie.

Conduita terapeutică adoptată în cazul etmoiditelor

Tratamentul etmoiditelor cronice a fost un tratament complex care a constat în îmbinarea tratamentului medical cu cel chirurgical

Tratamentul medicamentos a constat în administrarea pe cale generală de antibiotice și antiinflamatoare. Am aplicat local instilații cu decongestionante nazale în cazurile cu meat deschis iar în formele cu meat închis am încercat aplicarea decongestionantelor direct în meat, după un gest minor de luxare a cornetului mijlociu, sub control endoscopic ori de câte ori a fost necesar. Tratamentul a fost completat la nevoie cu tratamentul terenului alergic, folosind medicația antialergică și corticoterapia secvențială la nevoie.

Tratamentul chirurgical a fost aplicat în toate cazurile de etmoidită cronică cuprinse în studiul nostru.

Am folosit exclusiv calea de abord endonazal, celelalte două forme (externă și antrală De Lima) nefiind necesare, respectiv indicate să fie abordate în cazuistica noastră.

Redăm mai jos câteva elemente prin care încercăm să ne justificăm alegerea tehnicii chirurgicale amintite.

Etmoidectomia pe cale endonazală. Intervenția se practică prin microchirurgie endonazală, respectându-se unele principii preoperatorii, operatorii și postoperatorii.<sup>11</sup>

Ca principii preoperatorii, amintim efectuarea operației în anestezie generală care conferă un confort sporit atât bolnavului cât și medicului, având și posibilitatea realizării unei hipotensiuni controlate pentru evitarea hemoragiilor în câmpul operator.

Abordul chirurgical se realizează după rețracția fosei nazale cu un vasoconstrictor, de obicei, efedrina. Dacă există o deviație accentuată a septului nazal care împiedică accesul spre meatul mijlociu, se impune rezolvarea chirurgicală a acesteia. Polipoz nazală blocantă trebuie de asemenea înlăturată.<sup>5</sup>

Pătrunderea în etmoid se face prin bula etmoidală care este ușor de reperat. Apoi se înaintează în etmoidul posterior urmărindu-se rădăcinile de inserție ale cornetului mijlociu și superior, în direcție oblică în jos și în afara osului planum, realizând cavitatea de evident în spatele inserției cornetului mijlociu. Se intră apoi într-o celulă mai mare, posterioară, celula Onodi.<sup>4</sup>

În general nu este indicată turbinectomia medie, deoarece, mai mulți autori raportează apariția sinuzitei frontale după rezecția parțială a cornetului mijlociu.<sup>3</sup>

În același timp se poate leza artera sfeno-palatină posterioară situată superior sau artera sfeno-palatină care se află inferior și în spatele inserției cornetului mijlociu.<sup>2</sup>

Evidarea etmoidului anterior este mai ușor de realizat prin hiperextensia capului bolnavului și prin folosirea pensei retrograde și a unui optic de 70°. <sup>7</sup>

După evidarea etmoidală, se poate controla și sinusul sfenoidal precum și ostiumul sinusului frontal.<sup>4</sup>

Îngrijirile postoperatorii constau în măsuri de evitare a granațiilor, a sinechiilor și a recidivelor.

## CONCLUZII

Etmoiditele sunt afecțiuni inflamatorii ale mucoasei labirintului etmoidal care apar frecvent în cadrul afectării altor sinusuri paranasale.

Din punct de vedere anatomic, etmoidul ocupă poziția de "mediator între sinusurile paranasale anterioare (maxilar și frontal) și cele posterioare (sfenoidal) fapt oglindit și în apectarea patologică a sinusurilor.

În patologia inflamatorie rino-sinusală etmoiditele ocupă locul al doilea cu un procent de 14,5%, după sinuzitele maxilare.

Etmoiditele acute sunt mai frecvente la copii, unde se manifestă de obicei ca boala de sine stătătoare, iar etmoiditele cronice sunt mai frecvente la adulți de obicei asociate cu alte sinuzite sau însoțite de afecerea tractului respirator inferior.

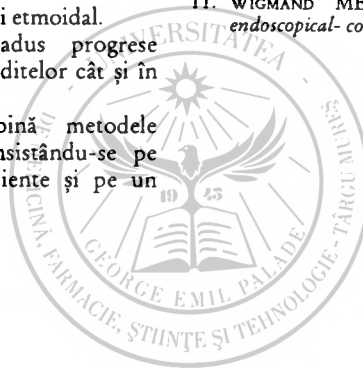
Diagnosticul etmoiditelor este destul de dificil datorită poziției "ascunse" a labirintului etmoidal.

Endoscopia nazo-sinusală a adus progrese deosebite atât în diagnosticarea etmoiditelor cât și în tratamentul lor.

Principiile de tratament îmbină metodele conservative cu cele chirurgicale insistându-se pe asigurarea unei respirații nazale eficiente și pe un drenaj sinusal corespunzător.

## BIBLIOGRAFIE

1. CUMMINGS NP; WOOD RW; LERE JL; ET AL. - *Effect of treatment of rhinitis, sinusitis on asthma: results of double blind study.* *Pediatr Rev*, 1983, 17: 373-8.
2. DAVIS WE; TEMPLER JW; LAMEAR WR - *Middle meatus antrostomy, patency rate and risc factors.* *Otolaryngol Neck Surg*, 1991, 104: 467-72.
3. FORTUNATE DS; DUNCAVAG JA - *Incidence of frontal sinusitis following partial middle turbinectomy.* *Annals of Otologie Rhinologie and Laryngologie*, 1999, 107: 447-53.
4. FREIDMAN WH, SLAVIN RG - *Sphenoidectomy; its role in the asthmatic patient.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982, 90: 171 -7
5. MASING H - *Surgery on the lateral nasal wall with operation microscope.* *Rhinologie*, 1978, 14: 73-77.
6. ROUVIER P; GARCIA CL; BELTRANDO JC. - *Les ethmoidites;* Enciclopedie Medico-Chirurgicale Paris, 1992 : 1-6
7. STAMMBERGER HP, POSAVETZ W: *Functional endoscopic sinus surgery. concept, indications and results in the Messerklinger technique.* *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990, 247: 63-76.
8. SCHAFER SD - *An anatomic aproach to endoscopie intranasal ethmoidectomy.* *Laryngoscope*, 1998, 108: 1628 -34.
9. UCHIDA Y, SUGHITA T - *Findings using a fiberoptic telescope in postoperative causes of chroniac sinusitis.* *Rhinologie* 1981, 19: 161.
10. VAILLE G - *La microchirurgie du meat nasal moyen,* These medicine , Nice 1978.
11. WIGMAND ME - *Transnasal ethmoidectomy, under endoscopic-control,* *Rhinology*, 1981, 19: 7-15



## Studiul prevalenței, etiologiei și complicațiilor cirozei hepatice

Tereza Crăciun Mureșan<sup>1</sup>, Diana Pop Petre<sup>1</sup>, Dana Herța<sup>2</sup>

Datele epidemiologice evidențiază o curbă ascendentă a prevalenței cirozei hepatice în majoritatea țărilor europene, factorii etiologici fiind diferiți de la o țară la alta. Autorii își propun studiul prevalenței etiologiei și complicațiilor cirozei hepatice la bolnavi internați într-o perioadă de 7 ani. Studiul a fost efectuat pe un lot de 510 bolnavi cu ciroză hepatică, reprezentând 2,86% din totalul de 17775 pacienți internați. Stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică s-a efectuat pe baza criteriilor clinice, biologice, imunoserologice și imagistice. Incidența anuală a cazurilor de ciroză hepatică în lotul studiat indică o creștere progresivă de la 47 (9,21%) pacienți în anul 1991, la 127 (24,90%) pacienți în anul 1997. În privința etiologiei 110 pacienți (21,56%) au prezentat etiologie virală B (AgHBs pozitiv), 7 pacienți (1,37%) etiologie virală B și C (AgHBs pozitiv și anticorpi antiHVC), 76 pacienți (14,90%) etiologie dublă virală și alcoolică, iar 317 pacienți (62,15%) numai etiologie alcoolică. Complicațiile cirozei hepatice în lotul studiat au fost: encefalopatia hepatică (87 - 17,05%), hemoragia digestivă superioară (75 - 14,70%), cancerul hepatic (17 - 3,33%), peritonită bacteriană (7 - 1,37%) și sindromul hepatorenal (4 - 0,78%).

Cuvinte cheie: ciroza hepatică, prevalența, etiologia, complicații.

*The epidemiological data shows an increasing tendency of cirrhosis prevalence in most European countries, the promoters differing from one country to another. The authors studied the prevalence, etiology and complications of cirrhosis in a 7 years period. 510 patients diagnosed with cirrhosis were included from the total of 17775 patients. The annual incidence of cirrhosis shows a progressive increase from 47 cases (9,21%) in 1991 to 127 cases (24,90%) in 1997. On the etiology 110 patients (21,56%) were AgHBs positive, 7 cases (1,37%) double infection B and C, 76 cases (14,90%) double etiology, viral and alcohol, 317 cases alcohol etiology. The complications of cirrhosis found in the studied patients were hepatic encephalopathy (87 - 17,05%), upper digestive haemorrhage (75 - 14,70%), hepatocellular adenocarcinoma (17 - 3,33%), bacterial peritonitis (7 - 1,37%) and hepatorenal syndrome (4 - 0,78%).*

*Keywords: cirrhosis, prevalence, etiology, complications*

**D**atele epidemiologice și prognoza incidenței anuale spre anul 2010 evidențiază o curbă ascendentă a prevalenței cirozei hepatice în majoritatea țărilor europene, factorii etiologici fiind diferiți de la o țară la alta. Astfel, în țările în curs de dezvoltare creșterea frecvenței cirozei hepatice are loc prin creșterea numărului hepatitelor virale (B și C) și a consumului de alcool. La noi în țară infecțiile virale duble la care se adaugă creșterea importantă a consumului de alcool sunt factorii etiopatogenetici principali. Lucrarea de față își propune studiul prevalenței, al etiologiei și al complicațiilor cirozei hepatice la bolnavi internați în Clinica Medicală II Târgu-Mureș într-o perioadă de 7 ani.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 510 pacienți suferind de ciroză hepatică, din totalul de 17775 internați într-o perioadă de 7 ani. Stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică s-a efectuat pe baza criteriilor clinice, biologice, imunoserologice (AgHBs și anticorpi antiHVC), imagistice neinvazive - ecografia abdominală și endoscopia digestivă superioară efectuată doar la pacienții cu hemoragie digestivă superioară, permițând diagnosticul sursei hemoragiei (varicele esofagiene). La toți bolnavii decompensați vascular, cu ascită, s-a practicat paracenteza, atât în scop diagnostic cât și în scop terapeutic.

### REZULTATE

Lotul de 510 pacienți cuprinde 347 bărbați (68,02%) și 163 femei (31,96%), cu vârsta medie de

<sup>1</sup>Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean Mureș  
Adresa pentru corespondență: dr. Tereza Crăciun Mureșan, Clinica Medicală II, 4300 Târgu-Mureș

51,1 ani, reprezentând 2,86% din totalul pacienților internați într-o perioadă de 7 ani. Incidența anuală a cazurilor de ciroză hepatică în lotul studiat indică o creștere progresivă, de la 47 (9,21%) în anul 1991 la 127 (24,90%) în anul 1997. În privința etiologiei, 110 pacienți (21,56%) au prezentat AgHBs pozitiv, 7 pacienți (1,37%) infecție dublă B și C, 76 pacienți (14,90%) etiologie dublă virală și alcoolică, iar 317 pacienți (62,15%) numai etiologie alcoolică. Complicațiile cirozei hepatice în lotul studiat au fost prezente la 190 pacienți (37,25%). În ordinea frecvenței ele sunt: encefalopatia portală (87 - 17,05%), hemoragia digestivă superioară (75 - 14,70%), adenocarcinomul hepatocelular (17 - 3,33%), peritonită bacteriană (7 - 1,37%) și sindromul hepatorenal (4 - 0,78%).

## DISCUȚII

Ciroza hepatică reprezintă ultimul stadiu de evoluție al hepatopatiilor cronice active caracterizată prin bulversarea și restructurarea arhitectonicii normale a ficatului, reflectând finalul unei evoluții progresive de la leziuni necrotice inflamatorii și fibrozante extinse la restructurarea morfologică și formarea nodulilor de regenerare cu evoluție lent progresivă spre deces<sup>1,2,3,4,5</sup>.

Ciroza hepatică este o boală răspândită pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii se constată o tendință de creștere a frecvenței ei în toată lumea, factorii etiologici și favorizanți fiind diferiți de la o țară la alta. În țările în curs de dezvoltare creșterea frecvenței cirozei hepatice se datorește îndeosebi incidenței crescute a hepatitelor virale B și C și în măsură mai mică abuzului de alcool. În țările dezvoltate creșterea prevalenței cirozei hepatice se datorește îndeosebi consumului de alcool dar și infecției cu virusul hepatitic C. În țara noastră infecțiile duble, B și C la care se adaugă consumul exagerat de alcool în continuă creștere, sunt factorii etiologici cei mai importanți<sup>2,3</sup>. Astfel, prevalența cazurilor de ciroză hepatică până în primul deceniu al mileniului III este o curbă ascendentă în toate țările, dar cu factori etiologici și favorizanți care diferă de la o zonă geografică la alta.

Etiologia cirozei hepatice este variată, ca și a hepatitelor, hepatita cronică virală concurându-și epidemiologic prioritatea cu hepatita alcoolică, la care se pot asocia alte agresiuni hepatice multiple, ce reprezintă factori de risc cirogeni: medicamentele hepatotoxice, dezechilibrul nutrițional și eforturile excesive<sup>2,6</sup>.

Sunt cunoscute condițiile etiopatogenetice care permit și clasificarea cirozei hepatice în ciroze postnecrotice (postvirale), alcoolice (portale), autoimune, tezurismeze, ciroze metabolice, ciroze vasculare și ciroze nutriționale<sup>5</sup>. În lotul studiat etiologia alcoolică este net dominantă fiind prezentă în proporție de 62,15%.

Relația dintre consumul de alcool și afectarea hepatică se cunoaște încă din timpul lui Vesalius, legătură demonstrată ulterior pe baza studiilor anatomoclinice. Printre marii consumatori de alcool

frecvența cirozei hepatice este de 7 ori mai mare decât la abstinenți, fiind necesară o anumită cantitate de alcool consumată o anumită perioadă de timp. Pentru bărbați se consideră suficientă cantitatea de 160 g alcool consumat zilnic timp de 15 ani, iar pentru femei de 60 g alcool o durată de timp mai scurtă, de 8-10 ani<sup>5</sup>. Diferențele se datoresc cel puțin în parte capacității reduse de metabolizare a alcoolului la nivelul stomacului la femei. Alcool-dehidrogenaza, care asigură oxidarea alcoolului în mucoasa gastrică este mai scăzută în stomacul femeii decât în cel al bărbatului și astfel alcoolul pătrunde nemodificat în circulația portală în cantitate mai mare. În lotul studiat din cei 317 pacienți care au prezentat alcoolul ca factor etiologic al cirozei hepatice 267 (84,22%) au fost bărbați și 50 (15,77%) femei. Cantitatea de alcool consumată a fost de aproximativ 80 g/zi (sub formă de vin sau coniac) pentru bărbați și 30 g/zi pentru femei, iar perioada de consum a fost de peste 15 ani. Și în cadrul aceluiași sex susceptibilitatea la alcool a fost diferită. Se știe că pragul minim de producere a leziunilor hepatice este de 60 g la bărbați și 20 g la femei.

Principalele complicații ale cirozei hepatice au fost reprezentate de encefalopatia portală, hemoragia digestivă superioară, cancerizarea și infecția ascitei, iar dintre complicațiile renale sindromul hepatorenal.<sup>7,8,9,10,11</sup> Nu rareori pacienții cu ciroză hepatică s-au prezentat în clinică cu una dintre complicațiile bolii, ciroza hepatică nefiind până atunci diagnosticată. Encefalopatia portală și hemoragia digestivă superioară au fost complicațiile net dominante în lotul studiat. Cancerul hepatic s-a dezvoltat în general după o perioadă îndelungată de evoluție a cirozei hepatice, mai ales la pacienții care au prezentat o etiologie dublă (virală și alcoolică). Sindromul hepatorenal s-a diagnosticat în prezența oliguriei progresive și severe, reducerea importantă a eliminării sodiului prin urină (sub 5 mEq/l), creșterea creatininei, a ureei în absența altor cauze de suferință renală și cu mortalitate de 100%.

## CONCLUZII

1. Incidența anuală a cazurilor de ciroză hepatică este în continuă creștere.
2. Ca factor etiologic al cirozei hepatice pe prim plan a stat consumul de alcool, fiind astfel posibilă aplicarea unor măsuri profilactice eficiente, urmat de etiologia virală.
3. Complicațiile cirozei hepatice în ordinea frecvenței au fost: encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă superioară, adenocarcinomul hepatocelular, peritonita bacteriană și sindromul hepatorenal

## BIBLIOGRAFIE

1. GRIGORESCU M, PASCU O - *Tratat de gastroenterologie clinică*. Vol II, Ed. Tehnică București 1996
2. PASCU O - *Medicină internă. Gastroenterologie*. Vol 2. Ed. Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca 1999
3. CON HO, ATTERBURY C - *Cirrhosis* in: "Diseases of the liver" (7<sup>th</sup> Ed. - Ed. Leon Schiff), Vol 2, 875-934 Jp. Lippincolt Comp, Philadelphia, 1993

4. INTERNATIONAL HEPATOLOGYC INFORMATICS GROUP - "Diseases of the liver and biliary tract", Ravenpress 1994
5. SHERLOCK S, DOODLEY J - *Hepatic Cirrhosis* in "Diseases of the liver and biliary system" 357-369, Blackwell scientific publication, London 1993
6. O'KEEFES JD - *Nutrition and gastrointestinal disease*. Grand J Gastroenterol, 1996, Suppl. 31, 220:52
7. VOICULESCU M - *Actualități în hepatologie*. Editura Infomedica 1996
8. JOHANSEN K, HELTON WS - *Portal hypertension and bleeding esophageal varices*, Ann Von Sny (USA), 1992, 6:553
9. COLOMBO E, CASIROGHI MA, MINOLI G ET AL - *First bleeding episode from oesophageal varices in cirrhotic patients: a prospective study of endoscopic predictive factors*. Ital J Gastroenterol 1995, 27: 345-348
10. DNUK AA, THOMAS HC, SHERLOK S - *Hepatocelular carcinoma: clinical and prognostic features in british residents*. Gratt Mel J 1986, 31: 263
11. CHANG RT, JAFFE DL, FRIEDMAN LS - *Complication of chronic liver disease*. Critical Care Clinics. 1995, 11: 431-463



## Studiu epidemiologic, clinic și imagistic al cazurilor de reflux vezico-ureteral diagnosticate într-o clinică de pediatrie generală

Mihaela Patraulea

La 344 copii cu bacteriurie semnificativă la care s-au efectuat cistografiile micționale s-au găsit 109 cazuri de RVU (31,6% din totalul copiilor). La cei cu un singur episod de infecție urinară, procentul a fost de 15,3% față de 40,9% la cei cu infecții recidivante. Sexul feminin a fost predominant (60,6% dintre copii), iar după vârstă 72,5% din cazurile de reflux s-au întâlnit în primii 6 ani de viață. Dintre semnele clinice, pe primul loc s-au situat cele evocatoare pentru o infecție urinară, iar pe locurile imediat următoare, durerile abdominale recurente și febrele prelungite. Malformații reno-urinare s-au asociat într-o proporție de 47,7% din cazurile de RVU, în principal ectazii pieloureterale și uretere duble. În funcție de gradul refluxului, au predominat cele de gradul II (peste 51% din cazuri).

*The study includes 344 children with significant bacteriurias in all cases with mictional cystography done and in 109 cases vesico-ureteral reflux had been found (31,6% of all cases). The procent was 15,3% at children with one episode of urinary tract infection in comparison with 40,9% procent of recurrent infections. Female children predominated (60,6% of cases) and a classification after age shown 72,5% of cases with reflux appeared in the first 6 years of age. Between the clinical signs first we can mention which are evocative of a urinary infection after them immediately the recurrent abdominal pain and slow fever. Reno-urinary malformations have been associated in 47,7% of the cases with vesico-ureteral reflux especially in pieloureteral ectasia and double ureter. By the grade of reflux cases of grade II had been predominated (more than 51% of the cases).*

Între anomaliile congenitale sau dobândite ale aparatului urinar ce predispun la apariția, întreținerea și agravarea infecțiilor urinare (IU) se înscrie la loc de frunte și refluxul vezico-ureteral (RVU).<sup>11</sup> În prezența acestuia se înregistrează o frecvență mai mare a IU, se consemnează o incidență mai crescută a recidivelor și se semnalează mai des leziuni renale cu deteriorarea funcțiilor renale.<sup>3,12</sup>

În consecință, obiectivele clinicianului pediatru constau în recunoașterea rapidă a unui RVU printr-un diagnostic corect și complet și selecționarea cazurilor care necesită corecție chirurgicală, pentru prevenirea complicațiilor care conduc în timp la degradarea morfo-funcțională a rinichilor.

De aici și preocuparea noastră pentru RVU la copil, materializată prin efectuarea lucrării de față.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins analiza foilor de observație a 557 cazuri de bacteriurii semnificative, dintre care 380 și cu semne clinice de infecție urinară, restul fără astfel de semne, bolnavi internați în perioada 1.01.1995 - 31.12.1999 în Clinica Pediatrie III. La toți bolnavii s-au întocmit fișe de studiu cuprinzând parametrii diagnosticului de infecție urinară, sediul acesteia, factorii etiologici determinați și favorizanți, tabloul clinic și explorările paraclinice, inclusiv cele imagistice. Pentru cazurile de reflux vezico-ureteral protocolele de cercetare au cuprins date privind vârsta și sexul bolnavilor, numărul puseelor de infecție urinară, semnele clinice și de laborator, clasificarea refluxului și gradul acestuia.

Pentru analiza statistică s-a folosit metoda comparării proporțiilor (testul z), valorile p mai mici de 0,05 fiind considerate semnificative.<sup>5</sup>

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pe parcursul studiului au fost confirmate 557 bacteriurii semnificative, la 344 efectuându-se uretrocistografii, procentul de reflux vezico-ureteral

Tabelul I. Vârsta și sexul bolnavilor noștri cu RVU

Sexul copiilor	Vârsta copiilor cu RVU (ani)						Total
	0-1	1-3	3-6	6-9	9-12	12-15	
Masculin	12	10	14	7	3	1	47
Feminin	9	16	18	11	4	4	62
Total	21	26	32	18	7	5	109

Tabelul II. Semnele clinice și de laborator la copiii cu RVU

Semne/simptome clinice și de laborator	Număr cazuri	Procente %
Semne evocatoare pentru IU	79	72,47
Dureri abdominale recurente	9	8,25
Sindrom febril prelungit	7	6,43
Hematurie și/sau proteinurie	4	3,66
Alterarea funcțiilor renale	3	2,75
Hipertensiune arterială izolată	3	2,75
Enurezis	2	1,83
Hipotrofie staturo-ponderală	2	1,83

găsit de noi a fost de 32,63% respectiv 109 cazuri pe care le vom analiza în continuare. În literatură se apreciază că aproximativ 1/3 din copiii cu infecții urinare au reflux vezico-ureteral.<sup>10</sup> Acest procent variază însă după cum este vorba de infecții urinare la primul puseu sau de recidive de infecții urinare, în primul caz frecvența refluxului vezico-ureteral fiind de sub 10%, față de 40-50% la copiii cu infecții urinare recurente.<sup>7</sup> În cauzistica noastră procentul cazurilor de reflux vezico-ureteral a fost de 15,3% la bolnavii cu un singur puseu de infecție urinară și de 40,9% la bolnavii cu infecții recidivante ale tractului urinar.

Raportând numărul cazurilor de reflux la vârsta și sexul copiilor a reieșit (Tabelul I) că frecvența refluxului vezico-ureteral este mai mare la fete (raportul B/F a fost de 1,3/1) și că cele mai multe cazuri (72,5%) s-au înregistrat până la vârsta de 6 ani. Este ceea ce subliniază Déchelette și col.<sup>7</sup> precum și alți autori<sup>4,12</sup> legat de fragilitatea mecanismelor antireflux până la vârsta de 8-10 ani.

Semnele, simptomele clinice și datele de laborator care ne-au îndreptat atenția asupra suferinței (afectării) aparatului urinar ducând în ultima instanță la descoperirea refluxului vezico-ureteral sunt redată în ordinea descrescătoare a frecvenței în Tabelul II.

Faptul că refluxul vezico-ureteral este descoperit, cel mai frecvent, cu ocazia investigării unei infecții urinare (ceea ce s-a confirmat și la cazurile noastre) este un lucru unanim recunoscut.<sup>5,7,11</sup> Ceea ce ar trebui să atragă atenția este - așa cum reiese și din materialul nostru - punerea în evidență a unui reflux vezico-ureteral pornind de la clasicul abdomen dureros recurent, obișnuitul sindrom febril prelungit ori simpla hipotrofie staturo-ponderală.

În ceea ce privește etiologia bacteriuriilor evoluând cu reflux vezico-ureteral ar putea surprinde proporția mare de tulpini de *Escherichia coli*, mai mare față de cea întâlnită la cazurile obișnuite de infecție urinară (91,5% față de 68,5%), diferență semnificativă ( $p < 0,05$ ). În

acest sens, este dovedit că anumite tulpini, mai virulente, de *Escherichia coli* (P-fimbriate) pot perturba dinamica ureterală, determinând o atonie cu scăderea peristalticii ce antrenează un reflux vezico-ureteral.<sup>10</sup>

De fapt, aceste tulpini de *Escherichia coli* sunt și o cauză mai frecventă de pielonefrită care, la rândul ei, se asociază mai frecvent cu reflux vezico-ureteral.<sup>2</sup>

După sediul infecției urinare cu care s-a asociat refluxul vezico-ureteral, situația la cazurile noastre a fost următoarea: din cele 109 cazuri de reflux vezico-ureteral, 78 (71,5%) s-au întâlnit la copii cu pielonefrită, 21 (19,3%) la copii cu cistită și 10 cazuri (9,2%) la copii cu infecții urinare al cărei sediu nu a putut fi precizat.

Déchelette și colab.<sup>7</sup> apreciază că 70% din cazurile de reflux vezico-ureteral sunt izolate, restul sunt asociate cu alte anomalii/malformații congenitale, cele mai frecvent întâlnite fiind duplicitatea pieloureterală, hipospadiasul ș.a.<sup>1</sup> Asocierea cazurilor noastre de reflux vezico-ureteral cu diferite malformații reno-urinare e prezentată în tabelul III.

Proporția de malformații reno-urinare la cazurile noastre de infecții urinare care s-au asociat cu un reflux vezico-ureteral a fost de 47,7% (52 cazuri), felul și incidența lor reieșind din tabelul III.

La 41 de copii (37,6% din cazuri) refluxul vezico-ureteral a fost bilateral și la 68 dintre ei (62,4%) unilateral.

În 46 cazuri (42,2% dintre copii) refluxul vezico-ureteral a fost activ (în timpul micțiunii), ceea ce probează un grad de competență a joncțiunii uretero-vezicale, care nu permite pasajul retrograd al urinei când vezica este în perioada de umplere (reflux pasiv).

Clasificarea cazurilor noastre de reflux în funcție de gradul e reprezentată în tabelul IV.

Față de datele din literatura consultată se constată o frecvență dublă a refluxului vezico-ureteral de gradul I și o frecvență mai scăzută a refluxului de gradul III, gradele II, IV și V înscriindu-se între limitele de

Tabelul III. Malformații ale aparatului urinar la copiii cu RVU

Anomalii/malformații de tract urinar	Număr cazuri	%
Pielectazie izolată uni sau bilaterală	13	25,00
Duplicitate pielo-ureterală	10	19,23
Ectazie pielocaliceală	9	17,30
Rinichi supranumerari	7	13,46
Hidronefroză	5	9,61
Megauretere	5	9,61
Ureterocele	2	3,84
Hipospadiază	1	1,92

Tabelul IV. Gradele de RVU la cazurile studiate de noi

Gradul refluxului	Număr cazuri	%
Gradul I	25	22,93
Gradul II	56	51,37
Gradul III	13	11,92
Gradul IV	9	8,28
Gradul V	6	5,50
Total cazuri	109	100,00

frecvență citate de alți autori.<sup>6,7,12</sup> De asemenea, așa cum constată acești autori, gradele mari de reflux (IV, V) au fost mai frecvente la vârste mici.

În sfârșit, un ultim aspect care ne-a interesat a fost incidența refluxului vezico-ureteral la bolnavii cu bacteriurii asimptomatice, unii copii aflându-se de mai mult timp sub o profilaxie corectă a infecției urinare. Astfel, în rândul acestor copii în număr de 117, am găsit un procent de 11,22% (11 cazuri) de reflux vezico-ureteral, ceea ce înseamnă că multe dintre ele s-au rezolvat pe parcurs, fie cu vindecarea infecției, fie ca urmare a profilaxiei acesteia, corect aplicată. Deși este vorba de un procent relativ mic de reflux, susținem totuși, de acord și cu alți autori,<sup>7,8,9,11,12</sup> necesitatea investigării imagistice, inclusiv din punct de vedere cistografic, și a unei bacteriurii semnificative asimptomatice.

### CONCLUZII

1. La un număr de 344 copii cu bacteriurii semnificative la care s-au efectuat uretrocistografii s-au găsit 109 cazuri de reflux vezico-ureteral, ceea ce reprezintă 31,6% din totalul cazurilor investigate.

2. În raport cu numărul puselelor de infecții urinare, la copii cu un singur episod refluxul vezico-ureteral a fost întâlnit în proporție de 15,3% din cazuri, față de 40,9% la cei cu ITU recidivante.

3. Din totalul celor 109 cazuri de reflux, 39,4% au aparținut sexului masculin și 60,6% celui feminin, iar după vârstă 72,5% din cazurile de reflux vezico-ureteral s-au întâlnit în primii 6 ani.

4. Dintre semnele clinice și de laborator prezentate de copii noștri cu reflux vezico-ureteral pe primul loc s-au situat simptomele evocatoare pentru o infecție urinară, urmare de abdomenul dureros recurent și febrele prelungite.

5. Malformațiile reno-urinare întâlnite la copiii cu reflux vezico-ureteral într-o proporție de 47,7% din

cazuri au fost în principal ectaziile pielo-callicale, rinichii cu uretere duble și cei supranumerari.

6. Refluxul vezico-ureteral a fost de gradul I la 22,93% dintre copii; de gradul II la 51,37%; de gradul III la 11,92%; de gradul IV la 8,28% dintre bolnavi și de gradul V la 5,50%, aceste ultime două grade fiind mai frecvente la copiii sub 3 ani.

### BIBLIOGRAFIE

1. AHMED S, BONCANT HA - *Vesicoureteral reflux in complete ureteral duplication*. Surgical options. Urol, 1988, 140: 1092-1102.
2. ANDRONESCU D, OLTEANU D - *Pielonefritele*. Ed. Medicală, București, 1996, 34-56.
3. ARANT BS - *Vesicoureteric reflux and renal injury*. Am J Kidney Dis, 1991, 17: 491-511.
4. BRUMARIU O, DIMITRIU G, SCUMPU G ET AL - *Refluxul vezico-ureteral la sugăr și copilul mic: diagnostic precoce și aspecte evolutive*. Pediatría, 1993, 42: 103-106.
5. CAMPBELL MJ, MACHIN D - *Medical Statistics*. Chichester, New York, Brisbane, Toronto: John Wiley et Sons, 1993, 125-129.
6. CHRISTAENS L, WEMEAU C - *Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant*. Ann Chir Inf, 1984, 5: 7-15.
7. DÉCHELETTE E, FAURE G, BAUDAIN PH, BEAUDOING A - *Le reflux vésico-urétéral chez l'enfant*. La Méd Infant, 1982, 89: 529-541.
8. IORDĂCHESCU F, BALGRADEAN M - *Refluxul vezico-ureteral primar la copil*. Revista Română de Pediatrie, 1997, 46: 221-227.
9. KISS E, MUNTEAN I, KUSZTOS I, DOGARU G - *Staza și obstrucția, factori favorizanți importanți în infecția tractului urinar la copil*. Revista de Medicină și Farmacie (U.M.F. Târgu-Mureș), 1998, 44: 63-66.
10. POPESCU V - *Infecțiile tractului urinar la copil*. Revista Română de Pediatrie, 1997, 46: 256-276.
11. RUSNAC C, DOGARU GR, PATRAULEA M - *Refluxul vezico-ureteral factor de inițiere, întreținere și agravare a infecțiilor urinare la copil*. Revista de Medicină și Farmacie (U.M.F. Târgu-Mureș), 1998, 44, supl. 2: 67-70.
12. SINESCU I, MANU M - *Refluxul vezico-ureteral*. În: Urologie clinică (sub red. I. Sinescu), Ed. Medicală Amaltea, București, 1998, 309-316.

## Observații proprii privind elementele inflamatoare cronice în glomusul carotidian la adult

Z. Pávai<sup>1</sup>, Emőke Horváth<sup>2</sup>, Klara Brânzaniuc<sup>1</sup>, L. Dénes<sup>3</sup>,  
C. Enciulescu<sup>1</sup>, L. Seres-Sturm<sup>1</sup>

Am studiat modificările morfologice ale glomusului carotidian adult, apariția unor elemente inflamatoare și distribuția lor pe sexe și grupe de vârstă. Glomita cronică este o entitate a reacțiilor inflamatoare puțin cunoscută, cauza și consecințele sale nefiind identificate. Rezultatele noastre evidențiază o pondere superioară a glomitei la femei (50%) față de bărbați. (20,58%) și totodată o relație semnificativă cu cazurile de boli cardiovasculare (61,11%).

Cuvinte cheie: corpuscul carotidian, inflamație, vârstă, uman

*We studied the morphological changes of adult carotid body, the presence of chronic inflammatory cells, and their distribution with sex and age. The chronic carotid glomitis is a pathological entity whose causes and consequences are not yet identified. Our results show a greatest rate of glomitis in women (50%) versus in men (20,58%), and a greater ratio in the cardiovascular diseases (61,11%).*

*Key-words: carotid body, inflammation, age, human*

Deoarece glomita carotidiană cronică este o reacție inflamatoare puțin cunoscută și studiată, cauza și consecințele sale nefiind identificate, am urmărit această entitate pe un material necroptic aparținând diferitelor grupe de vârstă, cu și fără modificări ale sistemului cardiovascular.

### MATERIAL ȘI METODE

Observațiile au fost efectuate pe un număr de 48 de cazuri provenite din material necroptic. Recoltarea s-a făcut la serviciul de Morfopatologie a Spitalului Clinic Județean Târgu-Mureș și la Institutul de Medicina Legală Târgu-Mureș. Corpusculii carotidieni au fost prelevați, de la cadavre de ambele sexe, de vârste diferite. Piesele au fost fixate în soluție de formalină de 4%, au fost incluse în parafină, s-au executat secțiuni seriate, și colorații cu Hematoxilină-Eozină și tricrom Szekely-Goldner. Cazurile au fost împărțite în trei grupe: Grupa 1: copii și adulți până la 36 ani media de vârstă  $24 \pm 8,73$  ani, Grupa 2: adulți de la 37 ani media  $57,66 \pm 11,38$  ani fără boli diagnosticate morfopatologic,

Grupa 3: adulți cu vârsta medie de  $62,81 \pm 13,12$  ani prezentând îmbolnăviri ale sistemului cardiovascular.

### REZULTATE

Am urmărit și prelucrat prezența infiltratului limfocitar în funcție de vârstă și sex.

Din totalul de 48 cazuri prelucrate, 14 cazuri (29,16%) au provenit de la cadavre de sex feminin și 34 cazuri (70,84%) de la cadavre de sex masculin, dintre care 14 cazuri (29,16%) au prezentat infiltrat limfocitar difuz.

Din totalul de 34 cazuri de sex masculin au prezentat infiltrat limfocitar 7 cazuri (20,58%), în timp ce la cele 14 cazuri de sex feminin a fost observat infiltrat limfocitar în 7 cazuri (50%) (Tabelul I).

În materialul propriu diferența incidenței infiltratelor limfocitare la persoanele sub 50 și peste 50 de ani este mult mai mică față de datele din literatură. La persoanele de sub 50 de ani am găsit 6 din 24 de cazuri (25%), respectiv la cele de peste 50 de ani 8 din 22 de cazuri (36%)

Singurul agregat limfocitar a fost depistat la un caz de 39 de ani de sex masculin.

În contextul grupelor de vârstă și diagnostic în relație cu prezența infiltratului limfocitar am obținut rezultatele prezentate în tabelul II, din care rezultă că în cazurile cu boli cardiovasculare infiltratul limfocitar este mult mai frecvent atât în număr absolut cât și procentual față de cazurile fără boli cardiovasculare.

<sup>1</sup>Disciplina de Anatomie și Embriologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Spitalul Clinic Județean, Laboratorul de Anatomie Patologică

<sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Z. Pávai, Disciplina de Anatomie și Embriologie Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

Tabelul I. Cazurile cu infiltrat limfocitar defalcate pe sexe și grupe de vârstă

Vârsta ani	Sex		Total
	bărbați	femei	
30-39	4	1	5
40-49	1	0	1
50-59	0	2	2
60-69	2	3	5
70-79	0	1	1
>80	0	1	1
Total	7	7	14

Tabelul II. Frecvența infiltratelor limfocitare în raport cu grupele de vârstă și diagnostice

	Grupa I	Grupa II	Grupa III
Număr cazuri	14	12	18
Cu infiltrat limfocitar	1	2	11
Procentual	7,14%	16,16%	61,11%

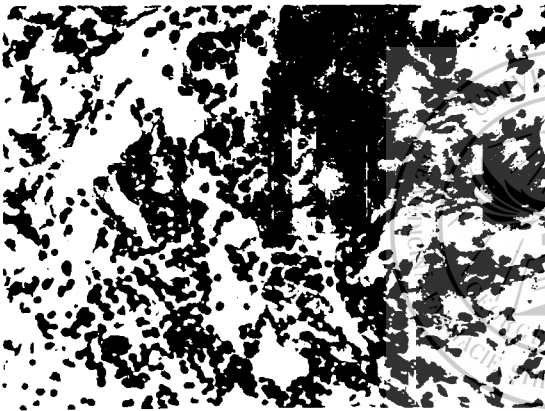


Figura 1. Infiltrat limfocitar difuz în corpusculul carotidian HE - ob10X

## DISCUȚII

Conform definiției lui Hurst<sup>4</sup> infiltratul limfocitar difuz din stroma glomusului carotidian, este o modificare dependentă de vârstă. La persoanele de peste 50 de ani care prezintă o proliferare de celule sustentaculare sau o proliferare compresivă a țesutului conjunctiv perilobular această reacție este mai frecventă. La vârstnici pe lângă infiltratul limfocitar, în jurul fibrelor nervoase nemielinizate s-a descris și prezența plasmocitelor.<sup>1</sup>

La persoanele vârstnice se pot observa focare de agregări limfocitare. Apariția acestor agregări este caracteristică și este considerată o entitate patologică distinctă, denumită glomita carotidiană cronică.<sup>5</sup> Prelucrând 75 de cazuri, Khan și colab<sup>5</sup> au găsit infiltrat limfocitar difuz la 2 din cele 18 cazuri sub vârsta de 50 de ani (11%) și la 32 din cele 57 cazuri cu vârsta peste 50 de ani (56%) celulele fiind aproape în exclusivitate limfocite T. Totodată în 12 cazuri au depistat agregări limfocitare caracteristice.

În cazurile examinate de noi am obținut valori diferite. Totodată am observat procentul crescut al infiltratelor la femei (50,6%) față de bărbați (20,28%), și valoare crescută în cazurile celor care suferă de boli cardio vasculare (61%).

Agregările limfocitare se localizează de obicei în zona periferică a glomusului carotidian (Figura 1), și adesea însoțesc arteriolele sau venulele glomice. Agregările nu prezintă structură foliculară, sau alte forme de structură organizată.<sup>2</sup> Celule sunt în marea lor majoritate celule mici, aflându-se între ele și unele forme blastice- limfoplasmocitare. Infiltratele limfocitare difuze se asociază uneori cu astfel de agregări celulare. Analizele imunocitochimice au demonstrat că majoritatea celulelor limfocitare, (aproximativ 75%) sunt celule T, restul fiind limfocite B. Agregările limfocitare prezintă o populație mixtă, în timp ce infiltratele difuze sunt formate de celulele T.<sup>3</sup>

În jurul unor fibre nervoase degenerate au fost prezente agregări plasmocitare, ceea ce poate presupune o reacție autoimună declanșată de aceste degenerări, dar nu poate fi exclusă nici posibilitatea opusă, adică compromiterea nervilor de plasmocitele activate, ceea ce ar duce la scăderea funcționalității glomusului carotidian.

## CONCLUZII

Glomita cronică este o entitate a reacțiilor inflamatoare puțin cunoscute, cu consecințele neidentificate. Deși se presupune o posibilă natură autoimună, aceasta nu este confirmată. Rezultatele noastre evidențiază o pondere superioară a glomitei la femei și totodată o relație semnificativă cu cazurile de boli cardiovasculare. Din totalul de 48 cazuri prelucrate, 29,16% au prezentat infiltrat limfocitar.

În materialul propriu diferența dintre incidența infiltratelor limfocitare este mai mică la grupele de vârstă de sub 50 de ani (25%), respectiv peste 50 de ani (36%).

Infiltratul limfocitar este mai frecvent la femei (7 din 14) cazuri decât la bărbați (7 din 34 cazuri.)

În cazurile cu boli cardiovasculare infiltratul limfocitar este mult mai frecvent (61,11%) față de persoanele cu sistemul cardiovascular neafectat (7,14% respectiv 16,16%).

## BIBLIOGRAFIE

1. HEATH D, KHAN Q, NASH J, SMITH P - *Carotid body disease and the physician—chronic carotid glomerulitis*. Postgrad Med J, 1989, 65: 353-7
2. HEATH D, KHAN Q - *Focal chronic thyroiditis and chronic carotid glomerulitis*. J Pathol, 1989, 159: P 29-34
3. Heath D, Smith P - *Disease of the Human Carotid Body*, Springer Verlag, 1992 Chapt I pp 1-6
4. HURST G, HEATH D, SMITH P - *Histological changes associated with aging of the human carotid body*. J Pathol 1985,147:181-187
5. KHAN Q3, HEATH D, NASH J, SMITH P - *Chronic carotid glomerulitis*. Histopathology 1989 14: 471-481

## Frecvența reacțiilor inflamatorii acute în endodonție

Monica Monea Pop

Scopul acestui studiu a fost de a compara efectul a trei substanțe medicamentoase asupra incidenței acutizărilor în tratamentul endodontic al gangrenei pulpare simple și complicate. Un număr de 76 dinți (25 cu diagnosticul de gangrenă simplă și 51 cu cel de gangrenă complicată) au fost tratați endodontic și s-au aplicat într-o secvență strictă trei substanțe medicamentoase: pasta Ledermix, hidroxidul de calciu și soluția Walkhoff. Pacienții au fost informați ca în cazul apariției durerilor periapicale moderate sau severe să anunțe imediat medicul stomatolog; în aceste cazuri s-au administrat antiinflamatoare (Diclofenac, Profenid) asociate sau nu cu antibiotice (Ampicilină, Augmentin) timp de 5 zile. Acutizările au apărut la un număr de 26 dinți din grupul celor cu leziuni periapicale cronice și la 14 dinți cu diagnosticul de gangrenă simplă. Pasta Ledermix și pasta de hidroxid de calciu au avut cea mai redusă frecvență a acutizărilor.

Cuvinte cheie: gangrenă dentară, tratament endodontic.

*The purpose of this study was to compare the effect of three intracanal medicaments on the incidence of post-instrumentation flare-ups in teeth with necrotic pulp. A number of 76 teeth (25 with necrotic pulp and 51 with chronic periapical lesions) were instrumented and Ledermix paste, Walkhoff solution and calcium hydroxide paste had been placed in a strict sequence, as intracanal medicaments. The patients were informed that in case of moderate or severe periapical pain they should contact us; in these instances they received antiinflammatory drugs (Diclofenac, Profenid) with or without antibiotics (Ampicilină, Augmentin) for 5 days. The flare-ups occurred in 26 teeth with chronic periapical lesions and in 14 teeth with necrotic pulp without periapical pathosis. Ledermix paste and the calcium hydroxide paste gave the lowest incidence of flare-ups.*

*Key words: necrotic pulp, endodontic treatment.*

**D**atele din literatura de specialitate consideră că frecvența reacțiilor inflamatorii acute care apar în cursul tratamentului endodontic este cuprinsă între 1-62%, diferențele care se înregistrează fiind explicate prin criteriile alese pentru definirea acestor stări, prin metodele de prevenire sau tratament și chiar prin administrarea parenterală a antibioticelor și corticosteroidelor.

Majoritatea fenomenelor acute care apar după prima ședință de tratament biomecanic al canalelor radiculare sunt manifestări clinice ale unei inflamații periapicale cronice preexistente, asociate de cele mai multe ori cu infecția endodontică. Acesta este motivul pentru care pansamentele radiculare cu substanțe antibiotice sau antiinflamatoare ar trebui teoretic să ducă la dispariția simptomelor, reducând astfel frecvența acutizărilor.<sup>1,2,3,6,10</sup>

În practica stomatologică, în tratamentul endodontic al dinților devitali sunt utilizate pe scară largă pasta Ledermix, hidroxidul de calciu și soluția Walkhoff, ceea ce ne-a determinat să folosim preparatele respective în acest studiu.

Scopul acestei lucrări a fost compararea efectului a trei substanțe medicamentoase aplicate în interiorul canalelor radiculare, asupra incidenței reacțiilor inflamatorii acute declanșate după tratamentul biomecanic într-o singură ședință, în cazul dinților cu gangrenă simplă sau complicată.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada septembrie 1999 – iulie 2000 am realizat un studiu prospectiv pe 48 pacienți (76 dinți) care s-au prezentat la Clinica de Odontologie și Parodontologie Târgu-Mureș pentru tratamentul leziunilor carioase complicate. Dintre acestea, 25 au fost gangrene simple iar 51 gangrene complicate cu leziuni periapicale cronice.

Dinții devitali (gangrene simple și complicate) care au putut beneficia de tratament endodontic au fost incluși în studiu dacă au fost îndeplinite două

condiții: absența unui tratament cu antibiotice sau antiinflamatoare cu cel puțin o săptămână înaintea prezentării la cabinet și prezența unor canale radiculare accesibile tratamentului.

Tratamentul a inclus efectuarea radiografiilor preoperatorii, aplicarea izolării absolute (digă), măsurarea radiografică a lungimii canalelor radiculare, prepararea biomecanică a acestora la o distanță de 1 mm de apexul radiologic după tehnica standardizată, respectând pentru dilatare indicațiile din literatură.<sup>5,9</sup>

Pentru irigare am folosit soluția de hipoclorit de sodiu 0,5% și EDTA, iar uscarea canalelor radiculare s-a făcut cu conuri de hârtie sterile. Substanțele medicamentoase pe care am dorit să le testăm au fost aplicate cu ajutorul unor meșe de vată sterile fixate pe ace Miller, într-o secvență strictă (pasta Ledermix – hidroxid de calciu – soluție Walkhoff) indiferent de diagnostic. Ca material de obturație coronară provizorie am folosit eugenatul de zinc, datorită activității sale antimicrobiene și a închiderii marginale eficiente.

Pacienții au fost informați că în primele 24 – 48 ore după tratament pot apare dureri ușoare sau jenă la masticăție, care dispar de obicei în 2-3 zile. În cazul unor dureri moderate sau severe era necesară revenirea la medicul stomatolog, pentru a evalua necesitatea administrării de antiinflamatoare (Diclofenac, Profenid) asociate sau nu cu antibiotice (Ampicilină, Augmentin) timp de 5 zile. După dispariția fenomenelor acute am repetat pansamentul medicamentos al canalelor radiculare, înaintea obturației radiculare definitive.

În cazul durerilor puternice însoțite de edemul local au fost aplicate măsuri de urgență, care au inclus îndepărtarea pansamentului endodontic, drenajul transdentar, transmucos și administrarea de antiinflamatoare și antibiotice, tratamentul endodontic fiind reluat după retrocedarea acestor fenomene.

Obturația radiculară s-a efectuat la un interval de 7-10 zile, dacă pacientul a fost asimptomatic și canalele radiculare au fost perfect uscate. Aceasta a inclus aplicarea digei, radiografie de control a adaptării conului de gutapercă principal și în final pentru controlul calității obturației (închiderea treimii apicale și condensarea laterală corespunzătoare a canalelor radiculare). Pastele de obturație radiculară folosite au fost Endomethasone și Procosol, iar pentru obturația coronară provizorie am folosit eugenatul de zinc, urmând ca într-un interval de până la 14 zile să fie finalizată refacerea coronară de durată.

## REZULTATE

Numărul cazurilor de acutizare care au apărut după tratamentul endodontic sunt următoarele: 11 cazuri de acutizări au apărut la numărul total de 76 dinți incluși în studiu (14,5%). La cei 25 dinți cu gangrenă simplă numărul reacțiilor inflamatorii acute a fost de 2, adică 8%, iar în cazul celor 51 dinți cu gangrene complicate a fost de 9, adică 17,6%.

Incidența acutizărilor la cele două grupe de dinți în funcție de substanța medicamentoasă folosită arată

că cele mai bune rezultate s-au obținut după folosirea pastei Ledermix (4%) și a hidroxidului de calciu (7,6%), diferențele fiind semnificative față de soluția Walkhoff, unde reacțiile inflamatorii acute au fost mult mai frecvente (32%).

## DISCUȚII

O problemă prezentă constant în terapia endodontică o reprezintă apariția durerii și a edemului local, care în cazuri rare se pot instala chiar la simpla deschidere a camerei pulpare, fără instrumentarea biomecanică a canalelor radiculare infectate. Deși cauzele care determină aceste exacerbări nu sunt întotdeauna clare, putem lua în discuție o serie de factori, care deseori se combină: alterarea mecanismelor locale de adaptare, modificarea presiunii la nivelul țesuturilor periapicale, factori microbieni, efecte ale mediatorilor chimici ai inflamației, fenomene imunologice și factori psihologici.<sup>7,8</sup> În aceste condiții, în literatura de specialitate au apărut diferite metode de tratament a acutizărilor care apar de obicei după prima ședință de tratament endodontic a dinților gangrenoși, ce se referă în general la premedicație, scoaterea din ocluzie și folosirea anumitor substanțe ca pansamente radiculare.

Majoritatea substanțelor medicamentoase aplicate în canalul radicular au fost introduse datorită efectului lor antimicrobian, deoarece s-a considerat că microorganismele sunt responsabile de apariția simptomelor dureroase după tratamentul endodontic al dinților cu diagnosticul de gangrenă simplă sau complicată, deși această ipoteză nu a putut fi confirmată întotdeauna în practică.<sup>4</sup>

În acest studiu, acutizările au fost considerate situațiile în care pacienții prezintă durere moderată sau severă și edem, criterii care diferă de ale altor rapoarte<sup>2,6,10</sup>, scopul urmărit de noi fiind acela de a da o definiție simplă de înregistrat pentru practicieni.

Pe parcursul studiului nu au apărut probleme deosebite, iar tratamentul cu antibiotice și drenajul au fost necesare doar rareori. Nu am considerat necesară includerea unui grup martor, deoarece în cazul dinților devitali se impune tratamentul medicamentos al canalului radicular.

Incidența fenomenelor acute înregistrate a fost mai mică decât datele publicate în literatură<sup>2,6</sup>, probabil datorită criteriilor diferite luate în calcul (durere moderată sau severă, edem). La aceasta se adaugă modul diferit de instrumentare al canalelor radiculare, care au fost mult largite, fiind astfel îndepărtată cea mai mare parte a dentinei infectate.<sup>9</sup>

Deoarece acutizările au fost mult mai frecvente în cazul dinților cu gangrene complicate, reiese clar rolul microorganismelor în apariția fenomenelor dureroase periapicale. Astfel, în cursul tratamentului biomecanic pot fi împinse în spațiul periapical fragmente de celule bacteriene sau produși ai acestora care, pe un fond de inflamație cronică preexistentă în spațiul periapical, pot determina apariția unor reacții acute severe.<sup>1,3,9</sup>

## CONCLUZII

Frecvența acutizărilor este mai mare în cazul dinților devitali cu leziuni periapicale cronice. Există diferențe semnificative privind frecvența acutizărilor în funcție de substanța medicamentoasă folosită în tratamentul antimicrobian al canalelor radiculare. Astfel, cele mai puține cazuri de durere moderată sau severă înregistrată după prima ședință de tratament au fost corelate cu pasta Ledermix (4%) și cea de hidroxid de calciu (7,6%). Cele mai multe fenomene inflamatorii acute au apărut după aplicarea pansamentelor cu soluție Walkhoff (32%).

## BIBLIOGRAFIE

1. ABBOTT AA, KOREN LZ, MORSE DR ET AL - *A prospective randomized trial on efficacy of antibiotic prophylaxis in asymptomatic teeth with pulpal necrosis and associated periapical pathosis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998, 64: 802-806.
2. BARNETT F, TRONSTAD L - *The incidence of flare-ups following endodontic treatment*. J Endod 1997, 19: 214-217.
3. BYSTROM A, SUNDQVIST G - *Bacteriologic evaluation of the efficacy of mechanical root canal instrumentation in endodontic therapy*. Scand J Dent Res 1994, 89: 321-328.
4. GATEWOOD RS, HIMEL VT, DORN SO - *Treatment of the endodontic emergency: A decade later*. J Endod 1990, 6: 284-291.
5. HARRISON JW, BELLIZZI R, OSETEK M - *The clinical toxicity of endodontic medicaments*. J Endod 1996, 5: 42-47.
6. MORSE DR, FURST ML, BELOTT RM ET AL - *A prospective randomized trial comparing periapical instrumentation to intracanal instrumentation in cases of asymptomatic pulpal-periapical lesions*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998, 64: 734-741.
7. SELTZER S, NAIDORF IJ - *Flare-ups in Endodontics. I. Etiological factors*. J of Endod 1985, 11: 472-478.
8. SELTZER S, NAIDORF IJ - *Flare-ups in Endodontics. II. Therapeutic measures*. J Endod 1985, 12: 559-567.
9. TRONSTAD L - *Textbook of Clinical Endodontics*. Springer Verlag, New-York 1992, pag. 118-120.
10. TROPE M - *Relationship of intracanal medicaments to endodontic flare-ups*. Endod Dent Traumatol 1998, 6:226-229.



## Este hipertensiunea portală din ciroza hepatică factor de risc al litiazei biliare ?

Diana Pop Petre, Tereza Crăciun Mureșan

Incidența crescută a litiazei biliare veziculare la bolnavii cu ciroză hepatică până la cel puțin de două ori față de populația generală a născut întrebarea unei legături etiologice între hipertensiunea portală și litogeneză. Studiul a fost efectuat pe un lot de 250 de bolnavi cu ciroză hepatică internați într-o perioadă de 5 ani. Bolnavii au fost selecționați pe baza simptomatologiei, a examenului clinic și a examenului ecografic abdominal. Diagnosticul hipertensiunii portale prin obstacol hepatic (ciroză) s-a enunțat utilizând o sumă de criterii clinice și ultrasonografice. Frecvența litiazei biliare în lotul studiat a fost de 18,40% iar în lotul martor a fost de 7,80%. Prevalența litiazei biliare a fost semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu lotul martor ( $p \leq 0,001$ ). Hipertensiunea portală prin obstacol hepatic pare să constituie un factor de risc pentru litiaza biliară veziculară la bolnavii cu ciroză hepatică.

Cuvinte cheie: hipertensiunea portală, ciroza hepatică, factori de risc, litiaza biliară veziculară

*The increased incidence of gallstones in patients with hepatic cirrhosis up to at least twice as the general population has raised the question of any ethiological connection between portal hypertension and lithogenesis. A 5 year study was performed on a group of 250 patients admitted to hospital diagnosed with hepatic cirrhosis. The patients were selected according to symptoms, clinical and abdominal ultrasound assessment. The diagnosis of portal hypertension by hepatic obstacle (cirrhosis) was stated using clinical and ultrasound criteria. The prevalence of biliary lithiasis in the group of patients with hepatic cirrhosis was 18.40% and in the control group was 7.80%. The prevalence of gallstones was significantly higher in patients with hepatic cirrhosis compared to the control group ( $p \leq 0,001$ ). The portal hypertension due to hepatic obstacle seems to be a risk factor for gallstones in the patients diagnosed with hepatic cirrhosis.*

*Keywords: portal hypertension, hepatic cirrhosis, risk factor, gallstones*

Incidența crescută a bolilor hepatice și biliare justifică interesul deosebit care se acordă studiului acestei patologii și mai ales litiazei vezicii biliare, care ocupă un loc deosebit. Dezvoltarea și perfecționarea mijloacelor de investigație imagistică au făcut ca în ultimii ani ecografia abdominală să fie utilizată pe scară largă în diagnosticul acestor afecțiuni. Scopul studiului nostru a fost de a căuta o legătură etiopatogenetică între hipertensiunea portală din ciroza hepatică și litogeneză, având în vedere frecvența de aproximativ 2 ori mai mare a litiazei biliare veziculare la bolnavii cu ciroză hepatică față de populația generală.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 250 de bolnavi cu ciroză hepatică internați la Clinica Medicală II Târgu-Mureș în perioada ianuarie 1994 - decembrie 1998. Bolnavii au fost selecționați pe baza simptomatologiei, a examenului clinic și a examenului ecografic abdominal. Examenul ultrasonografic abdominal s-a efectuat utilizând secțiuni longitudinale, transversale sau oblice, pacientul fiind examinat în poziție de decubit dorsal sau lateral stâng. Inspirația profundă prin coborârea ficatului, ca și abordarea prin spațiile intercostale au fost uneori necesare pentru optimizarea imaginii. Toți pacienții au fost examinați a jeune după un post de 12 ore.

Diagnosticul hipertensiunii portale prin obstacol hepatic (ciroză) s-a enunțat utilizând o sumă de criterii clinice și ultrasonografice. Criteriile clinice au fost: circulația colaterală de tip porto-cav, ascita și splenomegalia. Criteriile ultrasonografice au fost: dilatarea venei porte apreciată imediat după confluentul venos splenomezenteric ( $12 \pm 2$  mm), ascita,

splénomegalia, evidențierea scăderii sau dispariției calibrului venei porte în relație cu fazele respirației, forma venei porte (normal ovală, în hipertensiunea portală rotundă) și urmărirea ramificațiilor venei porte spre periferie.

Ca lot martor am investigat clinic și ultrasonografic 2485 de bolnavi internați în aceeași perioadă cu afecțiuni care nu determină hipertensiune portală.

Calculul statistic al datelor obținute l-am efectuat după formula Pearson (măsurarea diferenței dintre seriile de variație prin metoda  $\chi^2$ ).

## REZULTATE

Lotul de 250 de pacienți cu ciroză hepatică a cuprins 46 de pacienți cu litiază biliară (18,40%) și 204 pacienți fără litiază biliară, adică 81,60%. Comparând incidența litiazei biliare veziculare la pacienții cu ciroză hepatică (46 - 18,40%) cu lotul martor (194 - 7,80%), aceasta a fost de 2 ori mai mare, diferența dintre cele două loturi fiind statistic semnificativă ( $p \leq 0,001$ ).

## DISCUȚII

Prevalența crescută a litiazei biliare veziculare la bolnavii cu ciroză hepatică până la cel puțin de două ori față de populația generală a născut întrebarea unei legături etiopatogenetice între hipertensiunea portală prin obstacol hepatic și litogeneză.<sup>1,2</sup>

Cel puțin trei anomalii trebuie să existe simultan pentru a se produce nucleația și cristalizarea colesterolului în vezica biliară:

-suprasaturarea cu colesterol a bilei (prima treaptă indispensabilă, dar insuficientă)

-nucleația accelerată (printr-un exces de promotori ai cristalizării printr-un deficit al inhibitorilor sau ambele mecanisme)

-hipomobilitatea veziculară.<sup>3,4,5</sup>

Pentru constituirea calculilor de colesterol nu este însă suficient ca bila să fie suprasaturată în colesterol, nici ca timpul de nucleație să fie scurtat, trebuie să existe și un interval suficient de timp pentru formarea cristalelor de colesterol, pentru agregarea lor în calculi.<sup>3,4,6</sup> și un deficit al motilității veziculare.

În lotul studiat privind durata de evoluție a cirozei hepatice am găsit o corelație între prezența litiazei biliare veziculare și perioada mai îndelungată de evoluție a bolii. Bolnavii cu ciroză hepatică și litiază biliară veziculară au prezentat în majoritate o evoluție

de peste 10 ani a bolii hepatice, comparativ cu grupa a doua de pacienți cirofici, fără litiază biliară veziculară, a căror durată de evoluție a fost mai scurtă (sub 10 ani).

Hipomobilitatea veziculei biliare descrisă la pacienții cu calculi de colesterol s-ar datora unei creșteri a conținutului de colesterol la nivelul peretelui vezicular, ca rezultat al perturbărilor metabolice, responsabilă de această hipomotilitate.<sup>4,5</sup> Pe de altă parte studiile imunohistochemice au demonstrat o concentrație VIP (vasoactive intestinal polypeptide) mai mare în sângele venei porte decât în cel al circulației sistemice și cu atât mai mare la pacienții cu hipertensiune portală prin obstacol hepatic, fără însă a se preciza dacă este rezultatul hipersecreției sau al scăderii inactivării hormonului.<sup>7,8,9</sup> VIP exercită efecte inhibitoare asupra colecistului și a sfincterelor căilor biliare (Oddi, sfincterul ampulei Vater) modulând excreția bilei în intestin în timpul digestiei. Astfel, creșterea VIP la pacienții cu ciroză hepatică determină hipomotilitatea veziculei biliare și stază biliară, anomalii care pot favoriza nucleația și cristalizarea colesterolului în vezica biliară, cu formarea de calculi biliari veziculari.

## CONCLUZII

Hipertensiunea portală prin obstacol hepatic pare să fie o condiție litogenetică, prevalența litiazei biliare veziculare fiind semnificativ mai mare la pacienții cu ciroză hepatică comparativ cu lotul martor ( $p < 0,001$ ).

## BIBLIOGRAFIE

1. AJELLO A, CALAPRISTI I, FRENI MA, ET AL - *Assessment of portal hypertension in hepatic cirrhosis in relation to etiologic factors*, Minerva Gastroenterol Dietol (Italy) 1993:19-1
2. VOICULESCU M - *Actualități în hepatologie*, Ed Infomedica, 1996
3. CAREY MC - *Pathogenesis of gallstone*, Am J Surg (USA) 1993:165-410
4. DUMITRAȘCU D, ACALOVSCI M, GRIGORESCU M - *Litiază biliară*, Edit Academiei București, 1989
5. KLIMOWITZ N - *Hepatic biliary disease*, Williams-Wilberg 2<sup>nd</sup> Ed, 1996
6. GRIGORESCU M, PASCU O - *Tratat de gastroenterologie clinică*, Vol 2, Ed Tehnică, București 1996
7. EXARCU TI - *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin*, Ed Medicală București, Vol 1, 1989
8. KORULA J - *Investigative studies in portal hypertension*, Gastroenterol nurs (USA) 1993:15-233
9. MACMATHUNA PM - *Mechanism and consequences of portal hypertension*, Drugs (USA) 1992:44-1

## Analogii și interdependențe între reacțiile chimice și electrochimice.

### II. Reacții chimice și electrochimice la nitrone

Gabriela Suciu, B. Tókéş

În contextul analogiei dintre reacțiile chimice și electrochimice, autorii își propun să studieze unele reacții complexe alcătuite, succesiv și/sau paralel, din astfel de etape. Ținând cont și de importanța lor în prospectarea compușilor medicamentoși, sinteza chimico-electrochimică a nitronelor oferă un obiectiv de cercetare care - în afară de latura principală, teoretică - contribuie și la lărgirea posibilităților de optimizare a tehnologiilor adecvate. Pentru elucidarea mecanismului reacțiilor complexe considerate, un element hotărâtor este cunoașterea parametrilor cinetici și termodinamici ai etapelor chimice și electrochimice componente. În cazul proceselor de electrod ireversibile, studiate prin metoda polarografică, acești parametri sunt calculați din datele curbelor curent-potențial. Pentru reacțiile chimice componente se determină constantele de viteză în mod obișnuit. Se prezintă rezultatele cercetării sistematice a echilibrului de hidroliză a nitronelor, reacție de bază din punct de vedere aplicativ.

**Cuvinte cheie:** nitrone, sinteze chimice, sinteze electrochimice, cinetică.

*In context of analogies between chemical and electrochemical reactions, the authors chose for study some complex reactions composed of such successive and/or parallel steps. Taking into account their importance in the drug design, as well, chemical and electrochemical synthesis of nitrones offers a research objective which - beside the principle and theoretical aspects - contribute to enlargement of the optimization possibilities of the adequate technologies. To elucidate the mechanism of the considered complex reactions, as a decisive element is considered the knowledge of kinetic and thermodynamic parameters of the enclosed chemical and electrochemical steps. In case of irreversible processes, studied by polarographic method, these parameters are calculated from data of current - potential curves. For the constituted chemical reactions, the rate constants are determined by a common way. The results of a systematic research of the hydrolysis equilibrium of nitrones are presented. This reaction is fundamental from applicative point of view.*

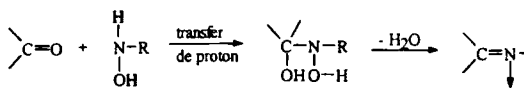
**Key-words:** nitrones, chemical synthesis, electrochemical synthesis, kinetics

**D**in literatura de specialitate și din lucrările noastre anterioare<sup>1,6</sup> rezultă analogia dar și deosebirile esențiale dintre reacțiile chimice și cele electrochimice. În anumite cazuri cele două tipuri de reacții pot interveni ca etape succesive sau paralele din același proces complex.

Un caz particular care prezintă importanță și din punct de vedere farmaceutic aplicativ îl constituie sinteza chimico-electrochimică a nitronelor. Principala lor utilizare este cea de intermediari de reacție din care - de exemplu prin hidroliză - se obțin o serie de substanțe derivați ai benzenului, pirolului, cortizonului ș.a. Cunoașterea mecanismului etapelor acestor reacții

complexe va permite influențarea (optimizarea) desfășurării ei în vederea îmbunătățirii randamentului.

Nitronele se obțin din aldehide sau cetone cu hidroxilamine N-substituite:



Este metoda de obținere cea mai ușoară și cu randamentele cele mai bune, dacă compusul carbonilic nu are grupări prea voluminoase. "In situ", funcția hidroxilamină poate fi generată dintr-un nitroderivat prin reducere cu zinc.

Colectivul nostru a elaborat o cale mai operativă și mai elegantă pentru obținerea hidroxilaminei și anume reducerea electrochimică, pe cale polarografică, a nitroderivatului, astfel încât, în prezența unui compus carbonilic, nitrona se formează după următorul mecanism:



Tabelul I. Parametrii liniei de regresie ai nitronelor de tipul:  $X-C_6H_4-N(=O)=CH-C_6H_4-Y$ ;  $Y = H, NH_2, OH, Cl, N(CH_3)_2, NHCOCH_3$

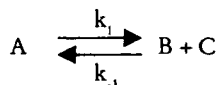
Param. \ X	H	m-OH	p-OH	m-NH <sub>2</sub>	p-NH <sub>2</sub>	p-Cl	p-H <sub>3</sub> C-CO	m-CHO	p-CHO	m-COOH	p-COOH
$\rho$ (V)	0,098	-0,068	0,090	0,094	0,118	-0,135	-0,046	0,059	0,154	-0,534	0,151
$(E_{1/2})_H$ (V, ESN)	-0,925	-0,892	-0,955	-0,946	0,970	-0,888	-0,856	-0,918	-0,930	-0,817	-0,811
r	0,91	0,93	0,94	0,91	0,95	-0,91	-0,94	0,980	0,985	-0,95	0,91
$S_0$ (V)	$\pm 0,012$	$\pm 0,011$	$\pm 0,012$	0,017	$\pm 0,02$	$\pm 0,021$	$\pm 0,005$	$\pm 0,01$	$\pm 0,010$	$\pm 0,028$	$\pm 0,027$

Tabelul II. Parametrii liniei de regresie ai nitronelor de tipul:  $X-C_6H_4-N(=O)=CH-C_6H_4-Y$   $X = H, OH, NH_2, Cl, CH_3, COOH$

Param. \ Y	H	m-OH	p-OH	m-NH <sub>2</sub>	p-NH <sub>2</sub>	p-Cl	m-Cl	m-CH <sub>3</sub>	p-Cl	p-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	m-NHCOCH <sub>3</sub>
$\rho$ (V)	0,127	0,165	0,192	0,145	0,098	0,401	0,0557	0,017	-0,067	0,058	0,192
$(E_{1/2})_H$ (V, ESN)	-0,854	-0,878	-0,928	-0,906	-1,923	-0,957	-0,954	-0,809	-0,920	-0,972	-1,035
r	0,95	0,92	0,92	0,90	0,91	0,991	0,93	0,962	-0,95	0,90	0,90
$S_0$ (V)	$\pm 0,015$	$\pm 0,020$	$\pm 0,035$	$\pm 0,107$	$\pm 0,002$	$\pm 0,020$	$\pm 0,030$	$\pm 0,002$	$\pm 0,072$	$\pm 0,011$	$\pm 0,034$

azometinic, altfel raportul susceptibilităților ar trebui să fie invers.

Apariția pe polarogramă a treptelor grupării aldehidice și a fenilhidroxilamnei indică desfășurarea paralel cu procesele de electrod și a hidrolizei produsului, stabilindu-se un echilibru complex. Compararea înălțimii treptelor permite o primă orientare privind viteza de formare a nitroni față de cea a hidrolizei. În vederea unei analize exigente a aspectului cinetic menționat, am întreprins o cercetare sistematică a reacției de hidroliză. Pentru aceasta am urmărit variația în timp a înălțimii treptelor polarografice ale nitroni preparată chimic și ale produșilor reacției considerate, la diverse temperaturi, între 20°C și 50°C. Am constatat că, odată cu creșterea temperaturii curentul limită scade, adică viteza reacției de hidroliză crește. Datele obținute permit determinarea ordinului cinetic al reacției de hidroliză, precum și a valorii constantei vitezei de reacție. Considerând concentrația apei constantă, hidroliza nitroni se poate reda după ecuația:



pentru care constanta vitezei de reacție se calculează cu ajutorul unei relații dedusă de noi:

$$k_1 = \frac{1}{t} \frac{x_{\infty}}{2a - x_{\infty}} \ln \frac{1 - x(1/a - 1/x_{\infty})}{1 - x/x_{\infty}}$$

Aici  $a$  este concentrația inițială a nitroni,  $x$  - concentrația nitroni hidrolizate,  $x_{\infty}$  - concentrația de echilibru a produșilor hidrolizei.

Din dependența

$$\left[ \lg \frac{1 - x(1/a - 1/x_{\infty})}{1 - x/x_{\infty}}, t \right]$$

am calculat constantele de viteză  $k_1$  pentru diverse temperaturi. Constanta de echilibru a reacției de hidroliză se poate determina cu ajutorul ecuației:

$$K_1 = \frac{[C_6H_5 - NHOH][C_6H_5 - CHO]}{[C_6H_5 - NO=CH - C_6H_5]}$$

Tabelul III. Constanta de hidroliză, constanta vitezei de hidroliză și constanta vitezei de formare a nitroni, la diverse temperaturi

T (K)	$K_h$ (M)	$k_1 \cdot 10^4$ (s <sup>-1</sup> )	$k_{-1} \cdot 10^6$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )
293	40,22	0,0502	0,1250
303	73,25	0,1444	0,1973
313	112,25	0,3193	0,2844
323	125,77	0,8925	0,7096

sau prin înlocuirea concentrațiilor:

$$K_h = \frac{(i_{1/2})^2}{i_2}$$

în care  $i_{1/2}$  este valoarea curentului limită pentru treapta contopită a fenilhidroxilamini și aldehidei,  $i_2$  - curentul limită al nitroni. Rezultatele sunt notate în tabelul III și arată creșterea gradului de hidroliză a nitroni cu ridicarea temperaturii. Cunoscând că

$$K_h = \frac{k_1}{k_{-1}}$$

se poate calcula  $k_1$ , adică constanta de viteză a reacției de formare a nitroni din parteneri.

Se constată că viteza de formare a nitroni este relativ mică, în concordanță cu datele din literatura referitoare la sinteza chimică a oxiazometinei. La electrodul de mercur însă, se constată că nitrona se formează cu o viteză relativ mare, după obținerea fenilhidroxilamini în urma reducerii grupării nitro, treapta nitroni obținută la electrod și cea a nitroni sintetizate având aproximativ aceeași înălțime în condiții identice de concentrație și mediu.

Viteza mărită în condițiile polarografierii se înțelege dacă se admite că asupra reacției de formare a nitroni acționează câțiva factori suplimentari, față de reacția în mediu omogen, care înlesnesc formarea produsului. Din cauza câmpului electric foarte puternic ( $10^6$ - $10^7$  V/m) din imediata vecinătate a suprafeței electrodului, particulele își pot schimba capacitatea de reacție printr-o redistribuire a densității electronice, molecula orientându-se într-un anumit mod la electrod - efect de tip Wien - ceea ce duce de pildă la ridicarea constantei de disociere acidă sau bazică.<sup>4</sup> Moleculele se orientează în apropierea electrodului (catod), astfel încât capătul negativ al dipolului (gruparea aldehidică) este îndreptat spre soluție, iar dipolul indus are aceeași orientare ca cel permanent, ducând astfel la o mărire a polarizației moleculare, reacția având loc cu o viteză care o depășește cu mult pe cea care s-ar produce în masa soluției în absența polarizării. Trebuie subliniat că polarizarea particulelor care determină schimbarea cineticii de reacție poate avea loc numai în cazul moleculelor aflate în stare de adsorbție sau în imediata vecinătate a electrodului. Astfel, fenilhidroxilamina formată electrochimic la electrod din nitrobenzen se află într-o stare activată la suprafața electrodului; datorită adsorbției aldehida este orientată și

polarizată avantajos pentru reacția de adiție, iar reacția începe cu atacul azotului bazic din fenilhidroxilamină asupra atomului de carbon din grupa carbonilică. Mai trebuie luat în considerare faptul că în vecinătatea electrodului, echilibrul acid-bază este deplasat spre forma acidă, astfel încât în regiunea preelectrodică pH-ul este mai mic cu 2-3 unități față de restul soluției. Procesele de electrod însoțite de o protonizare anterioară, cu scăderea pH-ului duc la o creștere a vitezei de protonare a substanței care se transformă, or protonarea este o etapă determinantă în reacția de formare a nitronelor.

Pentru o imagine completă, din dependența de temperatură a constantei de hidroliză, respectiv a constantelor de viteză, am determinat variația entalpiei, entalpiei libere și a entropiei, respectiv parametrii de activare corespunzători ai reacției de hidroliză a nitroni cap de serie. Aceste rezultate sunt următoarele:  $\Delta H$ : 7,31;  $\Delta H_1^\ddagger$ : 17,11;  $\Delta H_{-1}^\ddagger$ : 9,80 Kcal/mol  
 $\Delta G$ : -2,46;  $\Delta G_1^\ddagger$ : 5,87;  $\Delta G_{-1}^\ddagger$ : 10,75 Kcal/mol  
 $\Delta S$ : 32,8;  $\Delta S_1^\ddagger$ : 37,7;  $\Delta S_{-1}^\ddagger$ : -3,2 cal/mol K

Valorile cifrice și semnele lor concordă cu reactivitatea experimental manifestată a nitronelor în reacția de hidroliză, atât sub aspect termodinamic, cât și cinetic.

## CONCLUZII

1. Sinteza nitronelor se poate realiza printr-un șir de etape chimice și electrochimice combinate, succesive și/sau paralele, în același spațiu de reacție.

2. Interpretarea parametrilor chimici (constantă de echilibru, constante de viteză), și electrochimici (potențiale de semiundă, curenți limită) permite caracterizarea cantitativă a reactivității compușilor studiați, atât sub aspect termodinamic, cât și cinetic.

3. Rezultatele experimentale și consecințele lor teoretice deschid posibilități de optimizarea rațională a reacțiilor studiate, în vederea îmbunătățirii randamentului unor sinteze de compuși medicamentoși.

## BIBLIOGRAFIE

- BULGARIEWICH SB, ADAMOVA SI - *Konformatsia nekotorykh galogenamshchennykh benzilanilinov*. Zhur Fiz Khim 1977, 51: 222-223.
- GRABOWSKI Z, KEMULA W - *Polarographie in der Chemotherapie*, Biochemie und Biologie, Akademie-verlag, Berlin, 1964, p. 377.
- SUCIU G, TÖKÉS B - "Orto-batás" a szerves polarografiában, *Múzeum Füzetek*. Az EME Természettudományi és Matematikai Szakosztályának Közleményei, 1999, 8:11-16.
- SUCIU G, TÖKÉS B - *Polarografia nitronelor*. Al III-lea Congres Național de Chimie, București, 1988, vol. II. p. 623.
- TANASESCU I - *Lucrări practice de chimie organică*, Ed. Tehnică, București, 1957.
- TÖKÉS B, SUCIU G - *Analogii și interdependențe între reacțiile chimice și electrochimice. I. Studii comparative între reacțiile chimice și electrochimice*, Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle (Tg. Mureș), sub tipar
- TÖKÉS B - *Polarografia peroxizilor organici. Cercetări de structură și mecanism*. Teză de doctorat. Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj, 1970.
- ZUNAN P, EXNER O - *Oxime Derivates VIII: Polarographic reduction of o- and n- substituted oximes*. Coll Czech Chem Comm 1965, 6: 1832-1852.

## Analogii și interdependențe între reacțiile chimice și electrochimice.

### I. Studii comparative între reacțiile chimice și electrochimice

B. Tókéş, Gabriela Suciú

Se pune întrebarea dacă reacțiile de electrod se pot descrie prin efectele și mecanismele consacrate în chimia reacțiilor omogene și eterogene. Problema este rezolvată pozitiv, considerând că electronul joacă rolul unui reactiv special. El este un partener de reacție multilateral, capabil să desfășoare legături simple, să se adăuneze la legăturile duble și triple, sau la grupări funcționale nesaturate, iar producții acestor reacții pot suferi și ei o mulțime de transformări succesive. Studiile comparative arată că, dintre cele trei mecanisme fundamentale de substituție: nucleofil (SN), homolitic (SR) și electrolitic (SE), numai primele două se pot aplica asupra scindării prin reducere a legăturii polarografice active, dar chiar și această constatare mai necesită studii suplimentare, amănunțite. Autorii au cercetat serii de reacție diferite atât sub aspectul structurii chimice a termenilor cât și a centrului de reacție. Au fost comparați parametrii cinetici ai unor reacții electrochimice ireversibile (potențiale de semiundă, entalpii libere, entalpii și entropii de activare) cu datele similare ale unor reacții chimice în mediu omogen sau eterogen. Este deosebit de edificatoare, sub acest aspect, compararea valorilor constantelor de reacție corespunzătoare. Autorii demonstrează că, spre deosebire de cele constatate în literatura de specialitate, constantele de reacție chimice și cele electrochimice sunt apropiate din punct de vedere valoric. Această concluzie mai înseamnă că susceptibilitățile centrelor de reacție față de efectul substituenților în cele două tipuri de transformări, nu prezintă deosebiri esențiale.

**Cuvinte cheie:** cinetică chimică, cinetică electrochimică, serii de reacție, mecanism.

*The question if the electrod processes may be described by means of the effects and mechanisms common in the chemistry of homogeneous and heterogeneous reactions, is solved positively, taking in account that electron acts as a special reactant. It is a many-sided reacting particle capable to break single bonds, to add on double and triple bonds or on unsaturated functional groups, furthermore, the products of these reactions can participate to numerous other successive transformations. Comparative studies show that from the three fundamental substitution mechanisms: nucleophil (SN), homolytical (SR) and electrophil (SE), only the first two may be utilised to describe the reducing split of polarographically active groups, however even this statement requires supplementary, detailed studies. The authors have research several reaction series, diverse from point of view both of chemical structure and of reaction centre, too. Kinetic parameters of some irreversible electrochemical reactions (half-wave potentials, free enthalpies, enthalpies and entropies of activation) were compared with similar data of more chemical reactions, in homogeneous and heterogeneous media. The comparison of suitable reaction constants is particularly instructive. The authors demonstrate that - in opposite to from literature known interpretations - the chemical and electrochemical reaction constants are near, numerically. At the same time, this conclusion means that the susceptibilities of reaction centers to substituent effects in the two types of transformations, do not differ essentially.*

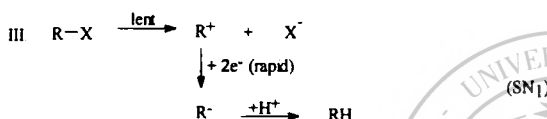
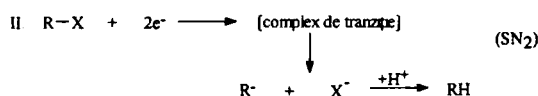
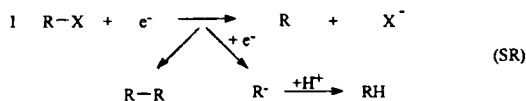
**Key words:** chemical kinetics, electrochemical kinetics, reaction series, mechanism.

**I**n proiectarea și obținerea compușilor medicamentoși, alături de metodele chimice de sinteză, sunt utilizate cu succes numeroase procedee electrochimice care frecvent s-au dovedit a fi mai eficiente decât cele tradiționale. Această constatare se evidențiază și mai convingător la analiza calitativă și cantitativă a tuturor compușilor care intră în procesul tehnologic de mai sus, de la materiile prime până la producții finii. Printre

metodele instrumentale de analiză, cele electrochimice (inclusiv polarografia) ocupă un loc bine meritat.<sup>8,9</sup> Informațiile obținute cu ajutorul acestor metode contribuie totodată la elucidarea mecanismului procedurii aplicat, ceea ce se poate valorifica în final pentru optimizarea acestuia.

Reacțiile de electrod pot fi descrise prin mecanismele chimiei organice dacă electronul este considerat ca un reactiv extrem de multilateral, el fiind capabil să desfășoare legături simple, să se adăuneze la legături duble și triple, sau la grupări funcționale nesaturate, iar producții acestor reacții pot suferi și ei o mulțime de transformări succesive.<sup>8</sup> Studiile

comparative arată că din cele trei mecanisme fundamentale de substituție: nucleofil (SN), homolitic (SR) și electrofil (SE), numai primele două se pot aplica asupra scindării prin reducere a legăturii C-X. Mecanismele SR și SN<sub>2</sub> diferă de cel SN<sub>1</sub> și prin faptul că în primul caz legătura se desface în procesul reacției de electrod iar în al doilea - înainte de acest proces:



Adesea, numai datele furnizate de procesele de electrod singure, nu sunt suficiente pentru a putea alege din aceste mecanisme, de aceea mai sunt necesare informații despre structura chimică și starea moleculei în stratul preelectrodic, precum și efectuarea de calcule mecanic cuantice corespunzătoare.

Polarografia este o metodă adecvată pentru astfel de cercetări, datorită celor două mărimi caracteristice: intensitatea curentului limită ( $i_l$ ) și potențialul de semiundă ( $E_{1/2}$ ) care pot da relații despre structura chimică a depolarizantului, despre mecanismul reacției și cinetica procesului de electrod.

Pe baza celor relatate, este de așteptat ca rezultatele referitoare la procesele electrochimice să prezinte analogie cu datele reacțiilor chimice adecvate.

Pentru a elucida unele particularități ale acestei interdependențe complexe, am cercetat serii de reacție diferite atât sub aspectul structurii chimice a termenilor, cât și a centrului de reacție. Am comparat parametrii cinetici ai unor reacții electrochimice studiate de noi cu datele similare ale unor reacții chimice în mediu omogen sau eterogen, unele din cele din urmă fiind obținute din literatura de specialitate.

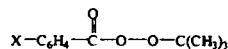
## MATERIAL ȘI METODĂ

Combi-națiile din seria de depolarizanți (peroxizi, peracizi, hidroperoxizi) au fost sintetizate după metodele cunoscute din literatură<sup>3,6</sup>, iar puritatea lor a fost controlată pe baza conținutului în oxigen.<sup>3,6,10,11</sup>

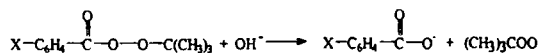
Determinările au fost efectuate polarografic cu aparatul și metodele descrise în lucrările noastre anterioare.<sup>4</sup>

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

În literatură există date referitoare la diferitele transformări fizice și chimice ale unor serii de combinații, care pot fi corelate cu parametrii polarografici. Să considerăm de exemplu seria peresterilor de tipul:

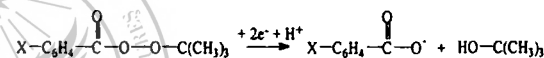


Pentru această serie a fost studiată cinetica reacției de hidroliză:<sup>1</sup>



și s-a urmărit influența substituentului asupra vitezei de reacție. Autorii au demonstrat că pentru acest caz ecuația lui Hammett se aplică perfect pentru caracterizarea cantitativă a efectului de substituție ( $\rho = 0,996$ ), constanta de reacție fiind  $\rho = +2,28$ , semnul pozitiv arătând un atac nucleofil al reactivului OH asupra carbonului carboxilic.

Cercetările noastre polarografice ale peresterilor<sup>12</sup> demonstrează că mecanismul reducerii electrochimice este următorul:



Analogia dintre cele două mecanisme este evidentă. Dacă se face corelația între  $E_{1/2}$  și  $s_0$  se constată că  $\rho$  este întotdeauna pozitiv și valoarea ei crește paralel cu conținutul în alcool al solventului astfel că la o concentrație de etanol 90% se obține ecuația:

$$E_{1/2} = (0,090 \pm 0,005)\sigma_0 - (0,404 \pm 0,002) \text{ V}$$

$$r = 0,988$$

$$S_0 = \pm 0,005 \text{ V}$$

Semnul pozitiv al constantei de reacție ( $\rho = 0,09$ ) denotă că etapa determinantă de potențial la toți membrii seriei este o reacție nucleofilă, reactantul nucleofil fiind catodul (sau electronul).

Comparând valorile constantelor de reacție electrochimică cu cele ale reacțiilor chimice omogene, se observă că primele sunt în general subunitare, ceea ce ar duce la concluzia aparentă că aceste constante sunt foarte mici, reflectând o susceptibilitate redusă a reacției de electrod studiate, față de efectul substituenților. Trebuie însă să se țină seama de faptul că una dintre constante (cea electrochimică) se exprimă în volți, pe când cea chimică obișnuită este o mărime dimensională. Există însă posibilitatea trecerii de la constanta de reacție polarografică ( $\rho_{\pi, R}$ ) la constanta de reacție convențională ( $\rho_R$ ):

$$\rho_R = \frac{-\text{const} \cdot F}{2,303RT} \rho_{\pi, R}$$

În cazul seriei de peresteri studiate se obține  $\rho_R \approx 10 \cdot \rho_{\pi, R}$ , ceea ce înseamnă că valorile constantelor de reacție  $\rho_R$  obținute prin calcule de corelație variază

între 0,8 și 1,1, fiind comparabile la mărime cu valorile  $r_k$  cunoscute din literatură, referitoare la reacțiile chimice în mediu omogen.

O corelație liniară excelentă am obținut și între valorile  $\lg k$  de hidroliză, și  $E_{1/2}$  ale aceleiași serii de peresteri ( $T = 298 \text{ K}$  în apă-etanol 90%).

$$\lg k = (25,1 \pm 2,1)E_{1/2} + (10,75 \pm 0,80)$$

$$r = 0,993 \quad S_0 = \pm 0,073$$

Stabilirea acestei corelații oferă o posibilitate de determinare rapidă și exactă a constantei de viteză a reacției de hidroliză amintită, inclusiv pentru termenii nestudiați prin metoda chimică. Înregistrările polarografice se pot efectua mai simplu, mai rapid, cu consum mai mic de substanțe față de determinările chimice, fără ca precizia măsurătorilor să fie mai mică și în acest sens am comparat rezultatele obținute de noi cu puținele date experimentale găsite în literatură (Tabelul I).

Tabelul I. Compararea constantelor de viteză experimentale ale hidrolizei peresterilor cu valorile calculate pe baza corelației dintre  $\lg k$  și  $E_{1/2}$

X	$-E_{1/2}$ (V, ESN)	$k_{\text{exp}}$ ( $\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$ )	$k_{\text{calc}}$ ( $\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$ )
p - CH <sub>3</sub>	0,420	1,77	1,65
p - OCH <sub>3</sub>	0,410	-	2,93
H	0,400	4,30	5,15
p - Br	0,390	-	9,15
m - Br	0,370	-	29,1
p - Cl	0,380	15,3	16,3
m - Cl	0,375	24,4	22,1
p - NO <sub>2</sub>	0,330	-	299
m - NO <sub>2</sub>	0,340	-	168

Seria peresterilor a mai fost studiată de diferiți autori și prin alte metode. Astfel Blomquist și Berstein<sup>2</sup> au cercetat cinetica descompunerii termice a acestor derivați și au ajuns la concluzia că ecuația lui Hammett este aplicabilă și asupra acestei reacții. Prelucrând datele experimentale disponibile din lucrarea citată am obținut ecuația corelativă dintre  $\lg k$  (determinat la  $T = 393 \text{ K}$  în difenil eter) și  $\sigma_x$ :

$$\lg k = -(0,566 \pm 0,017)\sigma_x - (0,500 \pm 0,005)$$

$$r = -0,9988 \quad S_0 = \pm 0,003$$

Corelația este excelentă. În condițiile de lucru amintite reacția decurge după un mecanism de radicali, prin fisiunea homolitică a legăturii peroxidice.

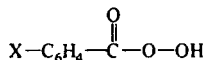
Valorile  $\lg k$  pentru descompunerea termică s-au dovedit a fi într-o corelație liniară semnificativă cu potențialele de semiunde polarografice determinate de noi, în condițiile arătate:

$$\lg k = -(6,45 \pm 0,89)E_{1/2} - (0,307 \pm 0,034)$$

$$r = -0,973 \quad S_0 = \pm 0,034$$

Semnul negativ al coeficientului de corelație subliniază diversitatea mecanismelor celor două procese diferite (descompunere radicalică, respectiv electroreducere prin atacul nucleofil de către electrod). Cu toate acestea, ecuația permite calcularea rapidă a constantelor de viteză ale descompunerii termice folosind potențialele de semiundă - relativ ușor măsurabile - ale derivaților corespunzători (ca și la hidroliza peresterilor).

Deoarece peresterii diferă de peracizii corespunzători,



numai printr-o grupare constantă, cea terț-butilică, al cărei efect se poate neglija la compararea membrilor seriei, am comparat unele date cinetice din literatură referitoare la cei din urmă, cu rezultatele noastre. Prelucrând datele experimentale ale lui Goodman și colab<sup>5</sup>, referitoare la descompunerea spontană (necatalizată) a peracizilor în soluție apoasă ( $\text{pH} = 7,3 - 8,3$ ) la  $298 \text{ K}$ , pe baza distribuției valorilor  $\lg k$  în funcție de  $\sigma_x$ , am ajuns la concluzia că în această serie concurează două mecanisme:

(1) descompunerea homolitică a legăturii - O - O -, care predomină la derivații cu substituenți pozitivi:

$$\lg k = -(0,314 \pm 0,018)\sigma_x - (2,0470 \pm 0,0033)$$

$$r = -0,991 \quad S_0 = \pm 0,0033$$

(2) heteroliza legăturii peroxidice, mecanism ionic, în cazul substituenților electronegativi:

$$\lg k = (0,37 \pm 0,11)\sigma_x - (1,956 \pm 0,048)$$

$$r = 0,930 \quad S_0 = \pm 0,060$$

Semnul celor doi coeficienți de corelație pare să pledeze pentru existența în aceleași condiții de lucru a celor două mecanisme net diferite, în funcție de structura chimică. Cel din urmă prezintă o vădită analogie cu mecanismul reacției electrochimice.

Deoarece peresterii pot fi considerați mai mult derivați ai hidroperoxidilor decât ai peracizilor am studiat comportarea polarografică a unor serii de hidroperoxizi, prelucrând totodată datele disponibile din literatură obținute prin alte metode, pentru serii similare sau identice. Alegând pentru comparație seria:  $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{OOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{C}-\text{OOH}$ ,  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}_2\text{C}-\text{OOH}$  și  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{OOH}$ , am constatat că cele trei reacții studiate: reacția electrochimică,<sup>4</sup> descompunerea termică<sup>13</sup> și inițierea de polimerizare<sup>7</sup> decurg după mecanisme net diferite. În timp ce potențialele de semiundă diferă vizibil odată cu creșterea numărului de grupe fenilice, fără ca aceste deplasări să fie aditive, cinetica descompunerii termice nu variază sensibil la cele 4 combinații. În primul caz - dar parțial și în cel de-al doilea - factorului steric i se poate atribui un rol

hotărâtor. Influența structurii apare însă mult mai pronunțat în cazul descompunerii acestor hidroperoxizi în metilstiren (inițiere de polimerizare). Am constatat că în această serie de reacție din urmă, relația dintre parametrul cinetic și cei structurali se poate reda perfect cu ajutorul ecuației lui Taft utilizând exclusiv constanta de substituent

$$\sigma_x^* = 0,60$$

a ciclului aromatic, pe baza unei scheme aditive, fără a lua în considerare efectele sterice. La  $T = 300\text{K}$ :

$$\lg k = (6,75 \pm 0,42)\sigma_x^* - (13,48 \pm 0,32)$$

$$r = 0,9981 \quad S_0 = \pm 0,35$$

Comportarea acestor hidroperoxizi arată convingător că aceiași derivați pot să constituie - în funcție de condiții - serii de reacție cu totul diferite, care nu pot fi comparate cantitativ între ele.

Dacă însă se aleg derivații substituiți în nucleul aromatic al hidroperoxidului de cumen, efectele de substituent în cadrul seriilor de reacție diferite (electrochimice și chimice) se pot prelucra cu ajutorul RLEL și se pot compara între ele.

După datele noastre polarografice, în această serie:

$$E_{1/2} = (0,110 \pm 0,015)\sigma_0^0 - (0,377 \pm 0,006) \text{ V}$$

$$r = 0,972 \quad S_0 = \pm 0,011 \text{ V}$$

Diki și Yurzhenko<sup>4</sup> au studiat cinetica descompunerii aceleiași clase de hidroperoxizi în metilstiren. Prelucrând datele lor am obținut următoarea ecuație de corelație liniară, cu semnificație excelentă:

$$\lg k = (0,850 \pm 0,055)\sigma_0^0 - (1,580 \pm 0,023)$$

$$r = 0,993 \quad S_0 = \pm 0,033$$

Datele cinetice înregistrate pentru cele două serii de reacție pot fi cuprinse într-o singură ecuație corelativă:

$$\lg k = (6,51 \pm 0,77)E_{1/2} - (0,94 \pm 0,027)$$

$$r = 0,981 \quad S_0 = \pm 0,055$$

Posibilitățile de valorificare a acestei ecuații sunt cele arătate la seriile de reacție tratate mai înainte.

Pentru acest ultim caz rezultă  $\rho_R = 13 \rho_{\text{R}}$ , adică  $\rho_R = 1,4$ .

Comparând aceste valori ale lui  $\rho_R$  cu constantele de reacție determinate în medii omogene pentru aceleași combinații peroxidice (coeficienții unghiulari ai liniilor de regresie  $\lg k - \sigma$ ) reiese că sensibilitatea centrului de reacție -O-O- în procesul electrochimic este similară sau chiar superioară celei a reacțiilor omogene (valoarea relativ mare a constantei de reacție la hidroliza peresterilor în mediu alcalin,  $\rho = 2,28$ , se poate explica fie prin deosebirile de condiții, fie prin faptul că în acest caz punctul de atac al reactivului este la o distanță mai mică de substituent). Aceasta înseamnă că susceptibilitatea uneori redusă a centrului de reacție față de acțiunea substituentului nu este în prioritate o proprietate polarografică, ci mai degrabă o consecință structurală caracteristică clasei de substanțe studiate.

## BIBLIOGRAFIE

1. ANTONOVSKI VL, FROLOVA ZS, ROMANTSOVA ON - *Kinetika ghidroliza tret-butilovykh perefirrov*, Zhur Org Khim, 1969, 5:4-11.
2. BLOMQUIST AT, BERSTEIN IA - *Thermic decomposition of peresters*, J Am Chem Soc 1951, 73:5546-5549.
3. DAVIES AG - *Organic Peroxides*, Butterworth and Co., London 1961.
4. DIKI MA, YURZHENKO TI - *Sintez ghidroperekisei i skorosti ikh termicheskoi razlozhenia*, Zhur Obshchei Khim. 1963, 33:1369-1364.
5. GOODMAN JF, ROBSON P, WILSON ER - *Decomposition of peracides*, Trans Faraday Soc, 1962, 58:1846-1850.
6. HAWKINS EGE - *Organicheskie perekisi, ikh poluchenie i reaktsii*. Kimiya, Moskva, 1964.
7. KAZMIN SD, KUCHER RV - *Energhiya aktivatsii u oksidatsii izopropilbenzena*. Zhur Obshchei Khim, 1961, 31:3171-3175.
8. TÖKÉS B - *Polarografia peroxidilor organici. Cercetări de structură și mecanism*. Teză de doctorat. Universitatea "Babeș-Bolyai" Cluj, 1970.
9. TÖKÉS B - *Polarografia și posibilitățile ei de aplicare în practică și cercetarea farmaceutică*, Revista Medicală (Tg. Mureș) 1972, 18:210-216.
10. TÖKÉS B, BARABÁS B - *Determinarea indicelui de peroxid al fosfolipidelor prin titrare potențiomtrică*, Revista Medicală (Tg. Mureș) 1962, 8:376-379.
11. TÖKÉS B - *Determinarea indicelui de peroxid al fosfolipidelor prin titrare amperometrică cu doi electrozi indicatori*, Revista Medicală (Tg. Mureș) 1964, 10:166-168.
12. TÖKÉS B - *Szerves peroxidok kémiai szerkezetének és reakciómechanizmusának polarográfiás kutatása*, EME Természettudományi és Matematikai Szakosztályának Közleményei 1998, 7:34-40.
13. Yurzhenko TI, Tolopko DK, Puchin VN - *O sinteze ghidroperekisei 1,1-difenilmetana i termicheskoe razlozhenie tret. ghidroperekisei*. Doklady Akad Nauk, SSSR 1950, 74:85-87.

## Studiul prevalenței litiazei biliare și a colecistectomiilor pentru litiază biliară pe o perioadă de trei ani

Imola Török<sup>1</sup>, Ana Bratu<sup>1</sup>, Simona Bățașă<sup>1</sup>, D. Georgescu<sup>1</sup>, Ligia Bancu<sup>2</sup>

Introducerea laparoscopiei în tehnica chirurgicală a cauzat creșterea semnificativă a numărului colecistectomiilor laparoscopice pentru litiază biliară. Scopul lucrării noastre a fost studiul evoluției prevalenței litiazei biliare și al colecistectomiilor pentru litiază biliară pe o perioadă de trei ani, în cazuistica noastră. La pacienții examinați prin ecografie abdominală, am urmărit prevalența litiazei biliare și prevalența colecistectomiilor pentru litiază biliară. În cazul colecistectomiilor pentru litiază biliară am notat și afecțiunile asociate. În cazuistica noastră, prevalența litiazei biliare a fost 8,44%, care pe o perioadă de trei ani are o tendință de scădere. Prevalența colecistectomiilor pentru litiază biliară a fost 4,45% și are o tendință de creștere pe o perioadă de trei ani. Majoritatea pacienților colecistectomizați pentru litiază biliară au prezentat afecțiunii asociate, dintre care unele sunt considerate și ca factori favorizanți ai apariției litiazei biliare. Considerăm că înaintea intervenției chirurgicale pentru litiază biliară simptomatică se indică excluderea altor posibile cauze ale simptomelor.

Cuvinte cheie: litiază biliară, colecistectomie, prevalență

*The introduction of laparoscopic cholecystectomy in gallstone therapy led to an increased number of cholecystectomies in last years. Our aim was to study the prevalence of gallstone disease and of cholecystectomy for gallstone in a three - year period. In the patients examined by abdominal ultrasound, we studied the prevalence of gallstone (diagnosis based on ultrasound) the prevalence of cholecystectomy for gallstone (diagnosis based on anamnesis) and the modification of this prevalence in a three year period. In the case of cholecystectomy for gallstone we noted the associated diseases. Results and conclusions: In our casuistry, the prevalence of gallstone disease was 8,71% and it decreased in a 3 year period. The prevalence of cholecystectomy for gallstone was 4,45 % and it increased in a 3 year period. The majority of patients with cholecystectomy for gallstone had associated diseases, from which some are considered as risk factors for gallstone and they also could produce "gallstone like" symptoms. We consider that before surgical intervention in a symptomatic gallstone disease it should be excluded other possible causes of the symptoms.*

*Key words: gallstone, cholecystectomy, prevalence*

Studiile efectuate în țara noastră arată o creștere a prevalenței litiazei biliare.

Evaluările efectuate prin examinare ecografică oferă informații valoroase despre prevalența calculilor biliari, deoarece evidențiază atât litiaza simptomatică cât și pe cea asimptomatică, prezentă la o populație studiată. Odată cu introducerea colecistectomiilor laparoscopice în tratamentul litiazei biliare, s-a remarcat o creștere semnificativă a colecistectomiilor pentru litiază biliară.

Scopul lucrării noastre a fost studiul evoluției prevalenței litiazei biliare și al colecistectomiilor pentru litiază biliară pe o perioadă de trei ani.

### MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au fost incluși 6016 pacienți examinați prin ecografie abdominală în perioada 1.01.1997-30.06.1999 în cabinetul de ecografie abdominală, Compartimentul de Gastroenterologie al clinicii Medicale I din Târgu-Mureș.

Pacienții au provenit din diferitele clinici (medicale, chirurgicale, neurologice, fizioterapie) ale Spitalului Județean Târgu-Mureș.

La aceste cazuri s-a urmărit prevalența litiazei biliare (diagnosticul bazat pe ultrasonografie) și prevalența colecistectomiilor pentru litiază biliară (diagnosticul bazat pe anamneză); de asemenea, s-a studiat modificarea acestei prevalențe pe o perioadă de trei ani.

La pacienții colecistectomizați pentru litiază biliară s-au notat afecțiunile asociate, care sunt considerate și ca factori de risc ai litiazei biliare.

<sup>1</sup>Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Compartimentul de Gastroenterologie  
<sup>2</sup>Clinica Medicală V, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș  
Adresa pentru corespondență: Török Imola, Clinica Medicală I, Compartimentul de Gastroenterologie, UMF Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu Nr. 38, 4300 Târgu-Mureș.

## REZULTATE

Din 6016 cazuri examinate prin ecografie abdominală în decurs de trei ani, 524 pacienți au prezentat litiază biliară, respectiv 8,44% și 268 pacienți au prezentat colecistectomie pentru litiază biliară, respectiv 4,45%.

Pe parcursul celor trei ani studiați prevalența litiazei biliare a fost: 10,28% în 1997; 8,25% în 1998 și 6,77% în 1999, ceea ce reprezintă o scădere a prevalenței litiazei biliare în decurs de trei ani.

Prevalența colecistectomiilor pentru litiază biliară a fost 3,86% în 1997; 4,27% în 1998 și 5,42% în 1999, ceea ce reprezintă o creștere a prevalenței colecistectomiilor pentru litiază biliară în decurs de trei ani.

Tabelul I. Prevalența litiazei biliare și a colecistectomiilor pentru litiază biliară în decurs de trei ani

Anul	Nr. pacienți examinați	Litiază biliară	Colecistectomie pentru litiază biliară
1997	1682	173 (10,28%)	65 (3,86%)
1998	2785	230 (8,25%)	119 (4,27%)
1999	1549	105 (6,77%)	84 (5,42%)
Total	6016	508 (8,44%)	268 (4,45%)

Tabelul II. Afecțiunile asociate la pacienții colecistectomizați pentru litiază biliară

Afecțiunea asociată	Nr. pacienți	Procente
Ciroză hepatică	63	23,52%
Hepatită cronică	54	20,14%
Diabet zaharat	14	5,22%
Afecțiuni digestive*	14	5,22%
Afecțiuni hematologice	9	3,35%

La cele 268 cazuri de colecistectomie pentru litiază biliară s-au urmărit afecțiunile asociate, unele cunoscute și ca fiind factori de risc în apariția litiazei biliare. Aceste afecțiuni au fost: ciroza hepatică la 65 bolnavi, respectiv 23,52%; hepatită cronică la 54 pacienți, respectiv 20,14%; afecțiuni digestive în 14 cazuri (2 ulcere gastro-duodenale, 5 gastrite *Helicobacter pylori* pozitive, 3 cancere colorectale, 3 pancreatite cronice, 2 esofagite, 2 cazuri de colon iritabil), respectiv 5,22%; diabet zaharat la 14 pacienți, respectiv 5,22%; afecțiuni hematologice maligne (leucemii, limfoame) la 9 cazuri, respectiv 3,35%.

## DISCUȚII

Studiile efectuate prezintă prevalența litiazei biliare pe plan mondial ca fiind de aproximativ 10-20%. Această prevalență crește în ultimul timp, ceea ce face ca litiază biliară să fie considerată una din "bolile civilizației".

Dintre "purtații" de calculi biliari, 75-80% sunt asimptomatici, litiază biliară fiind evidențiată "accidental" în cursul unei examinări prin ecografie abdominală efectuată pentru o altă afecțiune.<sup>14,11</sup>

Din literatura de specialitate cunoaștem o serie de afecțiuni asociate mai frecvent litiazei biliare cum ar fi: afecțiunile metabolice (hiperlipoproteinemile, obezitatea, diabetul zaharat); afecțiunile gastrointestinale (ulcerul gastric și duodenal, cancerul gastric, rezecții gastrice, rezecții ileale, cancerul colorectal); afecțiunile hepatice (hepatita cronică și ciroza hepatică); afecțiunile pancreatice (pancreatita cronică, cancerul de pancreas); afecțiunile hematologice maligne.<sup>6,7,9,10</sup>

Unele afecțiuni, mai ales cele gastrointestinale și hepatice – dintre care unele sunt considerate ca și factori de risc în apariția litiazei biliare (ulcerul gastric și duodenale, rezecțiile gastrice și ileale, cancerul gastric și cancerul colorectal, ciroza hepatică) – dar și afecțiunile pancreatice, diabetul zaharat sau chir afecțiunile hematologice maligne pot avea simptome asemănătoare litiazei biliare, ceea ce are implicații în diagnosticul cauzei simptomelor și indicația tratamentului.<sup>11,12</sup>

Terapia de elecție pentru litiază biliară simptomatică este colecistectomia. Colecistectomia laparoscopică - introdusă de Muhe E. în 1985 și Mouret P. în 1987 - are azi o largă acceptabilitate în rândul chirurgilor. Colecistectomia laparoscopică, fiind de invazivitate minimă, a devenit o metodă de rutină în tratamentul chirurgical al litiazei biliare simptomatice.<sup>3,8</sup>

După colecistectomie, aproximativ 20-30% din pacienți prezintă în continuare dureri abdominale asemănătoare litiazei biliare, care sunt puse pe seama unui "sindrom postcolecistectomie". Prin efectuarea unor investigații mai amănunțite, la acești pacienți sunt diagnosticate adeseori unele afecțiuni digestive sau extradigestive care cauzează simptomele. În asemenea situații se pune problema primordialității între aceste afecțiuni și litiază biliară.<sup>4,5</sup>

Înainte de colecistectomie este indicată efectuarea unor investigații mai detaliate, pentru a diagnostica toate afecțiunile care pot fi asociate litiazei biliare.<sup>14</sup>

## CONCLUZII

Prevalența litiazei biliare, în cazuistica noastră a fost 8,71% și scade în decurs de trei ani.

Prevalența colecistectomiilor pentru litiază biliară a fost 4,45% și crește în decurs de trei ani.

Majoritatea pacienților - 57,46%, având colecistectomie pentru litiază biliară, au avut afecțiuni asociate, considerate și ca factori de risc în patogenia litiazei biliare și care pot cauza simptome asemănătoare litiazei biliare.

Considerăm că înainte de intervenție chirurgicală pentru litiază biliară simptomatică, este indicată excluderea altor posibile cauze ale simptomelor.

## BIBLIOGRAFIE

- 1) ACALOVSCI M - *Strategii moderne în tratamentul litiazei biliare*, Editura Dacia, Cluj-Napoca 1994, 29-111
- 2) ANGELICO F, ET AL - *Ten-year incidence and natural history of gallstone disease in a rural population of women in central Italy*, The Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GRÉPCO), Ital J Gastroenterol Hepatol, 1997, 29:249-254

- 3) BATESON MC - *Commentary: gallstone epidemiology*, Ital J Gastroenterol Hepatol, 1997, 29:335
- 4) BORLY L, BAK-ANDERSEN I, BARDRAM L, ET AL - *Preoperative prediction model of outcome after cholecystectomy for symptomatic gallstones*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1999, 34: 1144-1152.
- 5) BRATU A, TÖRÖK I, BAȚAGA S, ET AL - *Update on diagnosis and therapy of gallstone*, Roumanian Journal of Gastroenterology, 1995, suppl., 14
- 6) CASTELLANO L, ET AL - *Cholelithiasis in patients with chronic active liver disease: evaluation of risk factors*, Ital J Gastroenterol Hepatol, 1995, 425
- 7) ELZOUKI AN, ET AL - *The prevalence of gallstones in chronic liver disease is related to degree of liver dysfunction*, Hepatogastroenterology, 1999, 46:2946-2950
- 8) HOOGERWERF WA, SOLOWAY RD - *Gallstones*, Curr Opin Gastroenterol, 1999, 15:442-447
- 9) KODAMA I, ET AL - *Gallstones and gallbladder disorder after gastrectomy for gastric cancer*, Int Surg, 1996, 81:36
- 10) SANTIS DE A, ET AL - *Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample*, Hepatology, 1997, 25:787-790
- 11) STRASBERG SM - *The pathogenesis of cholesterol gallstones a review*, J Gastrointest Surg, 1998, 2:109
- 12) TÖRÖK I, BRATU A, DUDEA C - *Tabloul clinic, factorii favorizanți, concordanța între diagnosticul ecografic și cel chirurgical în boala litiazică*, Revista de Medicină și Farmacie, UMF Târgu-Mureș, 1995, 41:40-43



## Particularități microscopice și imunomicroscopice ale unui limfom cu celule T periferice

M. Turcu<sup>1</sup>, G. Simu<sup>1</sup>, Marina Bârsu<sup>3</sup>, Aghi Craioveanu<sup>3</sup>, S. Selegean<sup>2</sup>, C. Creangă<sup>1</sup>, Adriana Habor<sup>4</sup>

Se prezintă cazul unui bolnav de 16 ani cu hipertrofia moderată a unor noduli limfatici supraclaviculari în condițiile unei stări generale aparent nealterate.

Examenul microscopic a pus în evidență o hiperplazie difuză de celule limfoide de dimensiuni mici și mijlocii, cu predominanță interfoliculară și în cordoanele medulare, cu tendință de ștergere a structurii foliculare. Marea majoritate a celulelor hiperplaziate erau celule T, CD3+; celulele B, CD20+ și Cd79+ se mențineau doar în foliculii pe cale de atrofie și rar extrafolicular.

Pe baza acestor observații s-a stabilit diagnosticul de limfom cu celule T periferice pe cale de constituire, considerat formă agresivă de limfom, dar cu risc intermediar. Cazul prezentat subliniază importanța examinărilor imunomicroscopice în diagnosticul timpuriu și exact al leziunilor limfatice.

Cuvinte cheie: limfom cu celule T, imunohistochimie.

*The case of a 16-year old boy exhibiting a moderate supraclavicular lymphadenopathy in the conditions of an apparently good general state is discussed.*

*Microscopically, a diffuse small and medium lymphocytes hyperplasia interesting especially the interfollicular spaces and the medullary cords and obliterating the follicular structure of the lymph node was observed. The great majority of the hyperplased cells were CD3+ B-cells being presented only in the atrophic follicles and only scanty extrafollicular.*

*On these observations, the diagnosis of an early peripheral T-cell lymphoma was set up, appreciated as an aggressive form with intermediate risk. The present case emphasizes the importance of immunomicroscopic methods for an early and exact diagnosis of lymphomatous disorders.*

*Key words: T-cell lymphoma, immunohistochemistry.*

**I**ntroducerea metodelor imunomicroscopice în diagnosticul histopatologic a ameliorat mult exactitatea, fermitatea și subtilitatea acestei examinări. În cazul neoplaziilor limfatice a permis individualizarea și caracterizarea unor noi forme de limfoame și a determinat necesitatea formulării unor noi clasificări.

În acest sens, practica Formulare de Lucru pentru uz clinic, utilizată fără mari dificultăți tehnice și cu mult succes în laboratoarele convenționale de anatomie patologică începând din 1982<sup>13</sup> a fost modificată în 1994<sup>4</sup> sub forma Clasificării Revăzute Europene Americane (REAL) și apoi, în 1998<sup>6</sup> și 2000<sup>3</sup>, sub forma unei clasificări REAL-OMS.

Examinările microscopice convenționale, completate cu cele imunomicroscopice, uneori

citogenetice și de biologie moleculară, au permis clasificarea limfoamelor comune, nehodgkiniene în 2 mari categorii, cu celule B sau cu celule T și NK, fiecare grup incluzând forme cu celule precursorae, nediferențiate și cu celule periferice, mature.

În cadrul limfoamelor cu celule T periferice, reprezentând aproximativ 7% din neoplaziile limfoide, pe lângă unele forme mai bine precizate anatomico-clinic, cum sunt în special formele leucemice sau cutanate, este inclus și un grup de limfoame cu celule T periferice cuprinzând leziuni heterogene care necesită încă noi precizări. Ele se caracterizează microscopic prin proliferări difuze, uneori interfoliculare de structuri citologice variind de la celule mici la celule medii sau mari, de obicei predominând formele cu celule medii și mari. În majoritatea cazurilor, celulele sunt predominant CD3, CD2 sau CD5 pozitive, mai rar CD7. Se întâlnesc mai rar în Europa și America și mai des în alte părți ale lumii, fiind mai frecvente la adulți și la bărbați. Evoluția lor este agresivă deși s-au obținut uneori vindecări, în general recidivele sunt mai

<sup>1</sup>Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina Morfopatologie, Facultatea de Medicină din Oradea

<sup>3</sup>Institutul Oncologic "Dr. Ion Chiricuță"

<sup>4</sup>Disciplina Fiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. M. Turcu, Clinica Morfopatologie, Spitalul Județean, 4300 Târgu-Mureș

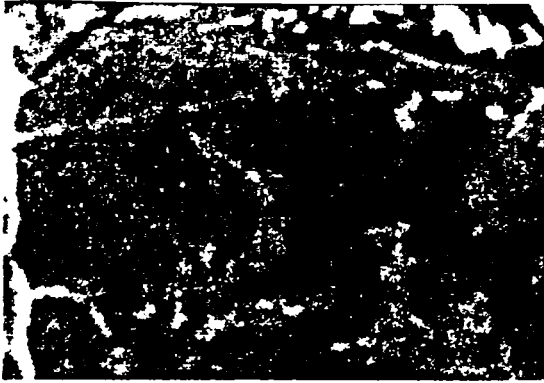


Figura 1. Hiperplazie difuză a celulelor limfoide cu tendință de dispariție a foliculilor și îngroșarea cordoanelor medulare. HE, 100x

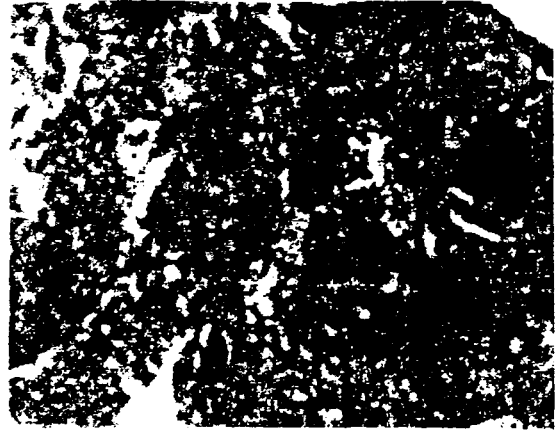


Figura 4. Marea majoritate a celulelor proliferate purtătoare a structurii CD3. 100x

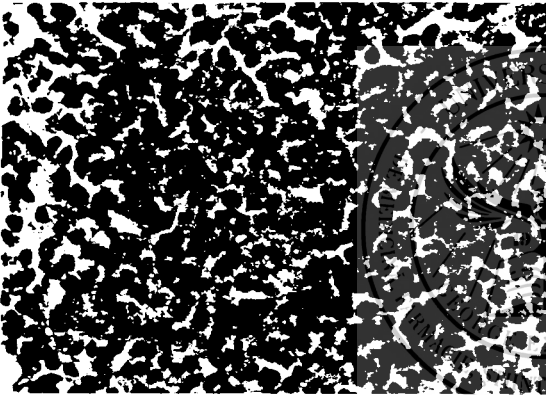


Figura 2. Hiperplazie de celule limfoide mici și mijlocii, rare celule mari. HE, 200x

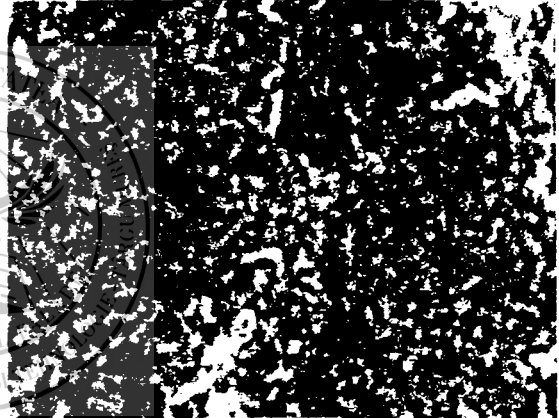


Figura 5. Același aspect: celule predominant CD30 pozitive. 200x



Figura 3. Conservarea relativă a rețelei de reticulină desenând capilare sinusoide. Impregnație argentică Gomori, 100x

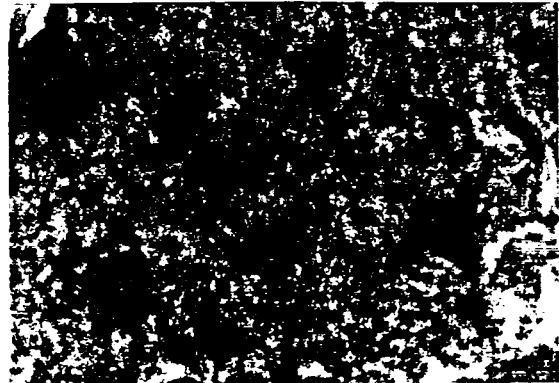


Figura 6. Celulele B, evidențiate prin structuri CD20, persistente la nivelul foliculilor pe cale de atrofi și foarte rar în alte zone. 100x

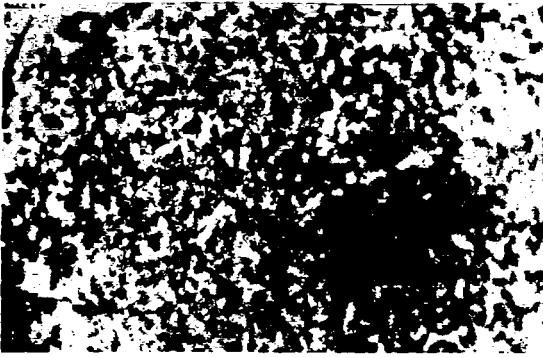


Figura 7. Celulele CD20 persistente la nivelul foliiculelor, rare în zonele interfoliiculare. 200x

frecvente decât în cazul limfoamelor cu celule B de tip asemănător.

Aceste particularități au fost în mare parte întâlnite în cazul unui pacient pe care îl vom prezenta în continuare.

### PREZENTARE DE CAZ

Unui băiat de 16 ani, prezentând o moderată hipertrofie a unor noduli limfatici supraclaviculari, în condițiile unei stări generale satisfăcătoare, i se recoltează unul din acești noduli.

Piesa, fixată în formaldehidă, a fost inclusă în parafină și secțiunile au fost colorate cu hematoxilina-eozină, tricrom van Gieson, verde-metil-pironină Brachet și impregnație argentică Gömöri. S-a determinat și prezența structurilor CD3, CD20 și CD79.

Microscopic, structura foliculară-sinusală a nodulului limfatic este pe cale de ștergere datorită unei proliferări de celule limfoide, predominant interfoliiculare și în cordoanele medulare, ducând la atrofia evidentă a foliiculelor și lărgirea cordoanelor medulare, între care persistă încă sinusuri, uneori dilatate (Figura 1). Celulele proliferate sunt predominant de dimensiuni mici sau medii, există și rare celule mari, nucleolate, cu citoplasmă pironinofilă, excepțional amintind celulele Hodgkin. Mitozele sunt rare (Figura 2). Impregnația argentică desenează încă rețeaua capilară dar se șterge la nivelul foliiculelor (Figura 3).

Majoritatea celulelor hiperplaziate sunt purtătoare ale structurii CD3, reprezentând cel puțin 80% din populația nodulului, respectând numai relativ teritoriul foliiculelor limfatici (Figura 4 și 5). Celulele CD20 sau CD79 pozitive se întâlnesc la nivelul foliiculelor limfoizi micșorați sau pe cale de dispariție și rar în restul țesutului limfoid (Figura 6 și 7).

Pe baza acestor observații se stabilește diagnosticul de limfom cu celule T periferice pe cale de constituire, considerat formă agresivă, cu risc intermediar.

### DISCUȚII

Cazul prezentat subliniază importanța aplicării metodelor imunomicroscopice în stabilirea unui

diagnostic corect și timpuriu al leziunilor limfonodulare. Într-adevăr, în condițiile unui laborator de anatomie patologică convențională s-ar fi formulat diagnosticul de hiperplazie limfoidă difuză cu tendință de ștergere a structurii foliculare și s-ar fi recomandat urmărirea evoluției pacientului, cel puțin o lună înainte de instituirea unui eventual tratament antilimfomatos.

Foarte probabil, aplicarea curentă a metodelor imunomicroscopice ar putea duce la recunoașterea unui număr mai mare de limfoame cu celule T, permițând o caracterizare mai precisă a acestui grup de leziuni limfaticе, despre care chiar autorii recentelor clasificări<sup>3,6</sup> ca și alți specialiști<sup>2,7,8,9,10,11,12</sup> recunosc că există actualmente cunoștințe insuficiente: cu excepția formelor leucemice, a limfoamelor cutanate, ca și a limfoamelor angioimunoblastice, angiocentrice, intestinale sau anaplastice, și a unor forme paniculitice, hepatosplenice sau nazale, restul limfoamelor cu celule T periferice formează încă o categorie cu aspect microscopic inomogen, justificând atributul de provizoriu<sup>4</sup> sau nespecific.<sup>3</sup>

Remarcând lipsa unui aspect histologic franc specific al acestei categorii de limfoame, Aster și Kumar<sup>1</sup> subliniază totuși unele aspecte particulare. Proliferarea tumorală șterge în mod difuz arhitectura normală a nodulului limfatic interesat și este compusă în general dintr-un amestec variat de celule T, de dimensiuni mici, medii și mari. Poate să existe și un important infiltrat cu celule reactive, macrofage sau eozinofile, posibil atrase de citokinele produse de celulele T. Uneori este evidentă și o hiperplazie vasculară. Diagnosticul poate fi stabilit numai prin examen imunomicroscopic, celulele neoplazice fiind CD3 sau CD5 pozitive și purtătoare de receptori T αβ sau γδ.

În lumina acestor discuții, cazul prezentat se încadrează în această grupă mai largă de limfoame cu celule T periferice, ale căror particularități microscopice, imunomicroscopice dar și clinice trebuie precizate prin noi cercetări.

### BIBLIOGRAFIE

1. ASTER J, KUMAR V - *Leucytes, lymph nodes, spleen and thymus*. In R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins: Robbins pathologic bases of disease, ed VI, WB Saunders Co, Philadelphia, 1999.
2. GROGAN TM, FIELDER K, RANGEL C, ET AL. - *Peripheral T-cell lymphoma. Aggressive disease with heterogenous immunotypes*. Am J Clin Pathol, 1985, 83:279-288.
3. HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, ET AL. - *Lymphoma classification-from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms*, Ann Oncol 2000;11:S3-10.
4. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H ET AL. - *A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood 1994;84:1361-92.
5. HIDDEMANN W, LONGO DL, COIFFIER B, ET AL. - *Lymphoma classification- The gap between biology and clinical management is closing*, Blood, 1996;88:11:4085-89.
6. JAFFE ES, HARRIS NL, DIEBOLD J, MULLER-HERMELINK HK - *World Health Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: A work in progress*. Ann Oncol 1998;9:S25-30.

7. MACON WR, WILLIAMS ME, GREER JP, COUSAR JB - *Paracortical nodular T-cell lymphoma. Identification of an unusual variant of peripheral T-cell lymphoma.* Am J Surg Pathol, 1995, 19:297-303.
8. NAKAMURA S, SUCHI T - *A clinicopathologic study of node-based, low-grade, peripheral T-cell lymphoma. Angio-immunoblastic lymphoma, T-zone lymphoma, and lymphoepitheloid cell lymphoma.* Cancer 1991, 67:2566-2578.
9. PINKUS GS, O'HARA CJ, SAID JW - *Peripberial/post - thymic T-cell lymphomas. A spectrum of disease. Clinical, pathologic, and immunologic features of 78 cases.* Cancer 1990, 65:971-978.
10. TAKAGI N, NAKAMURA S, UEDA R, ET AL - *A phenotypic and genotypic study of thre node-based peripheral T-cell lymphomas. Angioimmunoblastic lymphoma, T-zone lymphoma, and lymphoepitheloid lymphoma.* Cancer 1992, 69:2571-2582.
11. VAN DER VALK P, WILLWMEZE R, MEIJER CJLM - *Peripheral T-cell lymphoma. A clinicopathological and immunological study of 10 cases.* Histopathology 1986, 10:235-249.
12. WINBERG CD, KRANCE R, SHEIBANI K, RAPPAPORT H - *Peripheral T-cell lymphoma.* Cancer 1986, 57:2329-2342.
13. \*\*\*NON HODGKIN'S LYMPHOMA PATHOLOGIC CLASSIFICATION PROJECT. *National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage.* Cancer 1982, 49: 2112-35.



## Farmaciiști francezi celebri din istoria modernă și contemporană

Sigrid Eșianu<sup>1</sup>, Maria Dogaru<sup>2</sup>, Aurel Cojocaru<sup>3</sup>

Plecând de la ideea că progresul științei în genere este determinat de contribuția tuturor popoarelor planetei la edificarea civilizației și culturii umanității, autorii evocă câteva din personalitățile farmaciei franceze din perioada modernă și contemporană. Sunt menționați farmaciști celebri din secolul al XVIII-lea (Parmentier et al.), al XIX-lea (Labarraque, Caventou, Berthelot, Moissan et al.) și al XX-lea (Poulenc, Tiffeneau, Albert-Buisson, Fabre et al.) și relevate contribuțiile lor la dezvoltarea științelor farmaceutice. Este menționat de asemenea spiritul de cooperare științifică dintre farmaciștii români și francezi. Cuvinte cheie: farmaciști francezi, istoria farmaciei

Starting from the idea that the progress of science, in general, has been determined by the contribution of all the peoples all over the planet to the building up of the civilization and culture of humanity, the authors have evoked some personalities of the French pharmacy both from the modern and contemporary periods. Famous pharmacists of the 18<sup>th</sup> century (Parmentier et al.), of the 19<sup>th</sup> century (Labarraque, Caventou, Berthelot, Moissan et al.) and of the 20<sup>th</sup> century (Poulenc, Tiffeneau, Albert-Buisson, Fabre et al.), have been mentioned evidencing their contribution to the development of the pharmaceutical sciences. It has also been mentioned the scientific co-operative spirit between the Romanian and French pharmacists.

Key words: French pharmacists, History of Pharmacy

*“Où sont les neiges d'antan?”*  
François Villon

Istoria farmaciei este astăzi o parte integrantă a istoriei culturii umanității, de interes stringent nu numai pentru celebrele universități de pe mapamond ci și pentru centrele de cultură și învățământ mai puțin cunoscute în marile metropole ale lumii.<sup>1,2</sup>

Popor neolatin ca și francezii, este firesc ca românii să fie interesați de diversele aspecte ale evoluției civilizației culturii franceze.<sup>2</sup>

Până în secolul al X-lea d. Hr. pe meleagurile franceze ca și în alte părți ale Europei, atribuțiile farmaciștilor erau exercitate de medici-clerici și de meșteșugari care fabricau și distribuiau remediile, preponderent vegetale, dar și de origine animală și minerală. Alături de spișeri îi găsim pe vânzătorii de mirodenii și medicamente: pebranii - vânzătorii de

piper și aromatarii - vânzătorii de substanțe aromatice. În condițiile acumulării cunoștințelor farmaceutice și datorită influenței arabe, apar primii farmaciști laici propriu-ziși numiți *apothecarius*, *speciatorius* sau *confectionarius*.<sup>3</sup>

Termenul de *apothecarius* - apotec însemnând butic, loc de depozit - este utilizat pentru prima dată în sec. VI de Papa Pélage II (520-590), care interzice călugărilor meșteșugul de spișer. În perioada Renașterii asistăm la progresul pregătirii tehnice a spișerilor, iar ulterior prin decretul regal din 25 aprilie 1777 la separarea farmaciștilor de comerțanții de mirodenii, condimente și medicamente.

Spre sfârșitul secolului al XVIII-lea spișerii din Paris formează o singură corporație numită “College de Pharmacie”, ei înșiși obținând titlul de “Maîtres en Pharmacie”. Ulterior, Revoluția de la 1789 a deschis noi și largi orizonturi exercitării profesiei de farmacist.<sup>3</sup>

În a doua jumătate a secolului al XVIII-lea și prima jumătate a secolului al XIX-lea se remarcă *Antoine-Augustin Parmentier* (1737-1813), farmacist militar decedat la Paris, după o activitate susținută ca membru

<sup>1</sup>Disciplina de Farmacognozie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

<sup>2</sup>Disciplina de Farmacologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

<sup>3</sup>Disciplina de Istoria Medicinii, Stomatologiei și Farmaciei, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

Adresă pentru corespondență: Prof. dr. Aurel Cojocaru, Disciplina de Istoria Medicinii, Stomatologiei și Farmaciei, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș

al Consiliului de sănătate, inspector general al Serviciului de sănătate și membru al Academiei de științe. Interesat în egală măsură de farmacie, igienă, alimentație și agricultură Parmentier a fabricat siropul din struguri pentru a înlocui trestia de zahăr și a luat măsuri pe plan medical pentru introducerea în armată a vaccinării antivariolice.

Parizianul *Charles-Louis Cadet de Gassicourt* (1769-1821) a fost primul farmacist al Imperiului și membru al Academiei regale de medicină. Autor a numeroase lucrări de specialitate a scris între altele un dicționar de chimie ("Dictionnaire de chimie") și un formular terapeutic ("Formulaire magistral"). *Louis-Joseph Proust* (1754-1826), de formație chimist, s-a distins prin activitatea sa de farmacist șef al celebrului spital Salpetrière din Paris, de profesor de chimie în Spania și de membru al Academiei de științe. Proust a descoperit legea proporțiilor care-i poartă numele, a izolat glucoza și este unul din fondatorii analizei chimice fără de care farmacia contemporană ar fi de neconceput.

*Louis-Nicolas Vauquelin* (1763-1829) farmacist și medic, profesor de chimie la Facultatea de medicină din Paris, membru al Academiei de științe apoi al Institutului Franței, a fost directorul Școlii de farmacie din Paris. *Vauquelin*, alături de *Joseph Franz Jacquin* (1766-1839), medic, chimist și botanist austriac, *Georges Louis Claude Rousseau* (1724-1794), farmacist și chimist german de origine franceză și *Johannes Bartholomeus Trommsdorff* (1770-1837), farmacist și biochimist german, au aderat la concepția lui Lavoisier valorificând succesele chimiei cantitative din ultimele decenii ale secolului al XVIII-lea. În chimia anorganică descoperă cromul și iridiumul; în chimia vegetală cercetările sale asupra analizei quinquinei au pregătit descoperirea chininei; în chimia animală împreună cu *Fourcroy* a descoperit ureea, componentul principal al chininei. Parizianul *Joseph Bernard Pelletier* (1788-1842) va descoperi împreună cu *Caventou* stricnina, brucina, veratrina și chinina. A fost profesor de istorie naturală la Școala superioară de farmacie din Paris, apoi director al acestei școli, președinte al Societății de farmacie, membru al Academiei de științe și al Academiei de medicină.<sup>5</sup> *Antoine Labarraque* (1777-1850) a studiat dizolvarea fosforului și electuariile și a descoperit proprietățile dezinfectante ale apei lui Javel. *Jean-Antoine-Brutus Menier* (1795-1853) inițial droghist apoi farmacist, a publicat mai multe memorii de farmacie practică. A creat două industrii prospere: drogheria pe care a cedat-o Farmaciei centrale a Franței și fabrica de șocolată din Noisiel.<sup>2, 3, 4</sup> "Franța a fost printre primele țări din Europa unde chestiunea învățământului farmaceutic a fost pusă pe baze organizatorice trainice, în consecință cu exigențele științifice impuse de etapele evolutive ale dezvoltării profesiei de farmacist".<sup>5</sup>

În prima dar și în a doua jumătate a sec. XIX se remarcă *Balard*, *Caventou*, *Dorvault*, *Bussy*, *Limousin*, *Nativelle*, *Chatin*, *Berthelot*, *Moissan* și *Patouillard*.<sup>6, 7</sup>

*Antoine Jérôme Balard* (1802-1876) a descoperit bromul în 1826. Inițial a fost profesor de chimie la

Montpellier apoi la Facultatea de științe din Paris și la College de France. A fost membru al Academiei de științe. *Joseph Bienaimé Caventou*, reputat farmacist, s-a născut la Saint-Omer în 1795 și a murit la Paris în 1877. Împreună cu *Pelletier* a izolat stricnina din *Vicia faba* (bobul Sfântului Ighațiu) și din nuca vomica, veratrina din *Colchicum autumnale* (brândușa de toamnă sau zârnă) și chinina din arborele de chinină (1818-1820). Meritele sale științifice au fost pe deplin recunoscute: a fost profesor de toxicologie la Școala de farmacie din Paris, președinte al Societății de farmacie și al Academiei de științe. *François-Laurent-Eugène Dorvault* (1815-1879), farmacist al unei oficine din Paris creează un organism profesional "l'Union pharmaceutique" precum și "la Pharmacie centrale des pharmaciens" desemnată mai târziu "Pharmacie centrale de France" și publică în 1844 o lucrare cu rezonanțe practice: "L'Officine ou Répertoire général de la pharmacie pratique". *Antoine-Alexandre-Brutus Bussy* se naște în sudul însoțit al Franței la Marsillia în 1794 și moare la Paris în 1882. A fost elevul lui *Pierre Jean Robiquet* (1780-1840), farmacistul și chimistul francez care izolează în 1832 codeina, al doilea alcaloid al opiumului după morfina descoperită de *Friedrich Wilhelm Adam Sertürner* și izolată de acesta în 1815. De formație politehnică, director al Școlii de farmacie din Paris, *Bussy* a descoperit anhidrida sulfurică, a obținut în laborator lichefierea gazelor și a făcut analiza exactă a morfinei și alcaloizilor.

*Stanislas Limousin* (1831-1887) perfecționează modul de preparare al unor forme medicamentoase - cașetele și fiolele injectabile. O metodă practică de preparare a oxigenului și aparatura necesară oxigenoterapiei îi aparțin de asemenea. *Claude-Adolphe Nativelle* (1812-1889), farmacist de oficiină, separă principiul activ al digitalei, digitalina cristalizată. *Adolphe Chatin* (1813-1901), inițiatorul construcției actualei Facultăți de farmacie din Paris, fondator al geografiei botanice și specialist în plantele acvatice, a fost profesor de botanică, director al Școlii superioare de farmacie din Paris și membru al Academiei de științe. Este autorul unei interesante anatomii a vegetalelor: "Anatomie comparée des végétaux".<sup>2, 4</sup>

Unii din farmaciștii francezi ai sec. XIX și-au continuat activitatea și în prima jumătate a sec. XX. <sup>4</sup> *Pierre-Eugène-Marcelin Berthelot* născut la Paris în 1827 unde va muri în 1907, obține succese în chimia organică și este unul din fondatorii termochimiei, chimiei vegetale și istoriei chimiei. A fost profesor de chimie organică la Școala de farmacie din Paris, apoi la College de France. O scurtă perioadă de timp a îndeplinit funcțiile de ministru al Instrucțiunii publice și al Afacerilor externe. *Henri Moissan* (1852-1907) este laureat Nobel pentru cercetările în domeniul chimiei. A izolat cel dintâi fluorul, a perfecționat cuptorul electric și a reușit fabricarea artificială a cristalelor microscopice de diamant. Profesor de toxicologie la Școala de farmacie din Paris și profesor la Sorbona, *Moissan* a fost membru al Academiei de medicină și al Academiei de științe. *Narcisse Théophile*

*Patouillard* (1854-1926) după obținerea în 1884 a diplomei de farmacist cu o teză consacrată hymenomicetelor, fondează împreună cu alții Societatea micologică din Franța și lucrează un timp la catedra de criptogamie a Școlii superioare de farmacie din Paris. A fost farmacist de oficiu mai mult de patru decenii în diferite localități franceze inclusiv Parisul și după susținerea doctoratului în 1900 cu o teză intitulată: "L'essai taxonomique sur les familles et les genres des hyménomycètes" se consacră studiului basidiomicetelor. În 1885 i se acordă premiul Montaigne al Academiei de științe.

*François Charles Déon Moureu* (1863-1929) a fabricat primele gaze de luptă franceze și a emis ipoteza exploatării energiei atomice. A fost profesor de farmacie la Paris și apoi la Collège de France. Moureu a fost ales membru al Academiei de științe, al Academiei de medicină și a exercitat un timp funcția de președinte al Uniunii Internaționale de chimie pură și aplicată. Având o orientare mai pragmatică, *Pierre-François-Eugène Choay* (1861-1940), specializat în studiul glandelor animale, a creat în Franța industria produselor opoterapice. A fost o vreme președinte al Societății de farmacie. *Auguste Behal* (1859-1941), profesor de chimie organică la Facultatea de farmacie din Paris este autorul unei lucrări fundamentale intitulată: "Traité de chimie organique d'après les théories modernes". Cercetările sale științifice vizează derivații azoici, camforul, creozotul și timolul. A fost președinte al Academiei de științe și al Academiei de medicină. *Camille Pouleuc* (1864-1942) colaborator al lui Pierre și Marie Curie a lucrat în industria farmaceutică și a creat un laborator de cercetări pentru producerea sărurilor minerale de înaltă puritate. Și-a orientat cercetările asupra substanțelor organice de uz terapeutic și a sintezelor chimice. A fost președinte al Societății de chimie a Franței. *Marc Tiffeneau* s-a născut la Mouy (Oise) în 1873 și s-a stabilit în cele din urmă la Paris unde a și murit în 1945. Profesor de farmacologie la Facultățile de farmacie și de medicină din Paris a studiat transpozițiile moleculare, sinteza asimetrică parțială și a făcut cercetări de stereochemie. *Tiffeneau a colaborat cu oamenii de știință români*: din inițiativa profesorului ieșean de farmacie chimică și galenică N. Deleanu și a farmacistului L. Coniver care preda în capitala Moldovei chimia analitică, s-a realizat un Codex medico-farmaceutic (Iași, 1927) care cunoaște o ediție franceză intitulată: "Index médico-pharmaceutique" (Paris, 1937), un model al cooperării româno-franceze la care au colaborat autori români și francezi: Nicolae Deleanu, René Fabre, L. Coniver, Gh. P. Pamfil, Al. Ionescu-Matiu, Marc Tiffeneau et al. Tiffeneau a fost decan al Facultății de medicină, membru al Academiei de medicină, al Academiei de științe și vicepreședinte al comisiei *Codexului*.<sup>2,3,4</sup> *Ernest Fournéau* (1872-1949) este considerat pionierul introducerii chimioterapiei în Franța. A descoperit între altele moranylul, orsanina, stovaina și stovarsolul. Șef de serviciu la Institutul Pasteur, Fournéau a fost membru al Academiei de medicină și secretar general al Societății de chimie a Franței.

În prima, dar mai ales în a doua jumătate a secolului al XX-lea se detașează printre farmaciștii francezi de seamă, personalitățile lui Lebeau, Albert Buisson și Fabre.<sup>4</sup> *Paul Lebeau* (1868-1959) s-a remarcat prin cercetările sale asupra beriliului, compușilor metalici ai siliciului și preparării fluorului. Profesor de chimie organică la Facultatea de farmacie din Paris și la Sorbona, Lebeau a fost ales membru al Academiei de științe. *François Albert-Buisson* (1881-1961) a lucrat în industria farmaceutică distingându-se totodată prin remarcabila sa cultură. A fost doctor în drept, doctor al Universității din Paris și i s-a decernat titlul de laureat al Institutului și al Academiei de medicină. În 1936 a fost ales membru al Academiei de științe morale. Albert Buisson a fost secretar perpetuu iar din 1953 cancelar al Institutului Franței. Academia franceză l-a desemnat în 1955 printre membrii săi. *René Fabre* s-a născut la Annecy în 1889 și a trecut în lumea umbrelor la Paris în 1966. Profesor de toxicologie al Facultății de farmacie din Paris, Fabre a extins frontierele toxicologiei dincolo de domeniul medico-legal, abordând sub acest unghi problemele igienei industriale, ale fitoterapiei și urbanismului. A fost decan al Facultății de farmacie din Paris, membru al mai multor academii și secretar general al Academiei de farmacie.

Pentru tinerii medici și farmaciști din țara noastră cunoașterea realizărilor unor mari personalități ale farmaciei franceze lărgeste orizontul de cunoaștere al acestora în domeniul istoriei farmaciei, într-o lume a globalizării economice și "standardizării" culturii în care tendințele de preeminență ale curentului anglofon i se opune tendința mai moderată și raționalistă spre echilibru a multor intelectuali de pe mapamond care fără a diminua câtuși de puțin rolul important jucat de știința, tehnologia și cultura S. U. A., Marii Britanii și țărilor Commonwealth-ului în lumea contemporană, consideră că progresul umanității va fi determinat de contribuția tuturor popoarelor civilizate (inclusiv a celor francofone) la edificarea științei și tehnologiei în cel de al treilea mileniu.

## BIBLIOGRAFIE

1. COJOCARU A.: Istoria farmaciei. În "Facultatea de Farmacie din Târgu-Mureș 1948-1998 A Marosvásárhelyi Gyógyszerészeti Kar" (redactor coordonator: Á. Gyéresi), Editura Mentor, Târgu-Mureș, 1999: 106-111
2. SPIELMANN J, BAICU G.: *Istoria științelor farmaceutice în România*. Editura Medicală AMALTEA, București, 1994
3. IZSAK S.: *Farmacia de-a lungul secolelor*. Editura științifică și enciclopedică, București, 1979.
4. DILLEMANN G, BONNEMAIN H, BOUCHERLE A: *La Pharmacie française*, TEC & DOC - Lavoisier, Londres - New York - Paris, 1992
5. IZSAK S: *Farmacia*. În V. L. Bologa (sub îngrijirea): "Istoria medicinei universale" (red: C. I. Bercuș, G. Brătescu, N. Vătămanu), Editura Medicală, București, 1970: 636
6. BRĂTESCU G (sub îngrijirea): *Dicționar cronologic de medicină și farmacie*. Editura științifică și enciclopedică, București, 1975
7. COJOCARU A: *Istoria medicinei*, vol. III, partea I, U. M. F. Târgu-Mureș, pp. 159-163 (în curs de apariție)

# RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi es Gyogyszereszeti Szemle este publicația Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, revistă care publică articole din orice domeniu al cercetării și practicii medicale în limbile română, maghiară și limbi de circulație internațională, cu tematica grupată în următoarele secțiuni: referate generale, articole originale, prezentări de cazuri clinice. Revista publică de asemenea scurte informații legate de apariții editoriale, participări la manifestări științifice, articole privitoare la istoria medicinei, stagiile de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1. faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2. dacă lucrarea a fost/ nu a fost publicată în rezumat, 3. dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4. dacă autorii sunt/ nu sunt abonați ai revistei, 5. numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figurii), 6. că este exclus orice potențial conflict de interese.

## CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publică materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

## FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

Redactarea manuscriselor va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

Pagina de titlu va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), numele autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență. Numele autorilor se precizează după cum urmează: inițiala prenumelui și numele la bărbați (ex. N.Ionescu), prenumele și numele în întregime la femei (ex. Maria Ionescu).

Titlul articolului va conține cel mult 150 caractere (inclusiv spațiile dintre cuvinte), fiind interzisă folosirea abrevierilor.

Rezumatul va cuprinde maximum 200 cuvinte și se redactează în mod obligatoriu în limbile română și engleză. Rezumatul nu va conține tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

Textul articolului va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

Tabelele se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane (ex. Tabelul I).

Figurile se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe (ex. Figura 1); graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

Mulțumiri. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

Bibliografia se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet. Editarea bibliografiei se va face respectând întocmai (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină. Exemplu: Hammermeister KE, Dodge HT – *Evidence from a nonrandomized study that coronary surgery prolongs survival in patients with two-vessel coronary disease*. Circulation 1979, 59: 1430-1435.

-pentru cărți se menționează: autorul capitolului, numele capitolului, editorii, numele cărții, editura, anul apariției, prima și ultima pagină. Exemplu: Franz M – *Monophasic action potential mapping*, în Shenasa M, Borggreve M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping. Futura Publishing Co.Inc. Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

## REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (\*.doc). Fotografiiile sunt acceptate în format \*.jpg, \*.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (\*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (\*.doc). Tabelele și figurile se redactează în fișiere separate, purtând numărul tabelului sau figurii respective.

## CONTROLUL MANUSCRISELOR

Numai manuscrisele care vor respecta întocmai indicațiile de mai sus vor fi examinate de Colegiul de redacție și Consiliul științific și trimise la referenți. Numai după includerea articolului într-un număr al revistei autorii vor primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

