

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 47
2001

nr. 4

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 3 8 6 3 1 *

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)-265-215551

Fax (+40)-265-210407

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 Tókes
Prof. dr. Galafteon Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

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 Monea Pop
Loránd Szász
Tibor Szilágyi
Alexandru Schiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile

Coperta MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Medicația antihipertensivă în sarcină
P. Crăciun, M.C. Gliga 368

Genetica obezității
Katalin Csép 374

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Importanța examenului radiografic în diagnosticul
afecțiunilor pleurale
*Gabriela Jimborean, Edith Simona Ianoși, Ioana Fontu,
L. Belean* 380

Contribuții la etiopatogenia pneumosinusului dilatant sfenoidal
Alice Juncu, G. Mühlhay, Roxana Marica, Daniela Trifa 388

Pancreatita cronică. Probleme actuale de diagnostic și tratament
Terezia Crăciun Mureșan, I. Țilea, A. Alecu, Diana Pop Petre 393

ARTICOLE ORIGINALE

Valoarea adenoidectomiei în tratamentul sinuzitelor la copil
Ramona Dana Andrei, C. Rusnac, S. Sabău 398

Tratamentul percutanat al litiazei în diverticul caliceal
R. Boja, Orsolya Martha, O. Golea, I. Negruț, D. Nicolescu 401

Considerații anatomice asupra sistemului arterial maxilar intern și
particularitățile de vascularizație ale aparatului dentomaxilar
*Klara Brânzaniuc, Magda Seres-Sturm, Z. Pava, C. Nicolescu, L.
Seres-Sturm* 403

Studiu privind incidența infecțiilor bacteriene naso-faringiene la
bolnavii de psoriazis
*Teodora Cighir, O. Buțiu, Lia Maria Simu, S. H. Morariu,
Maria Dora Kristaly* 408

Interacțiunile fizico-chimice ale unor medicamente
antiinflamatoare nesteroidiene cu povidon (I.)
Gyöngyi Dudutz, Gabriella Molnár 411

Modificări tiroidiene la pacienții hemodializați cronic <i>Ioana Dulau-Florea, A. Șchiopu, I.Z. Kun, J. Balazs, Ligia Coroș, Maria Comșa, Alina Dulău-Florea</i>	415
Extragerea stent-urilor ureterale autostatice ascensionate sau fracturate în ureter <i>O.Golea, R.Boja, V.Oșan</i>	420
Véralvdási zavarok monoklonális gammopátiákban <i>Judit Beáta Köpeczi, I. Benedek, Erzsébet Lázár B., Éva Zsigmond</i>	423
Neoplazia cervicală – o problemă de sănătate publică <i>Simona Marcu, Carmen Carașca, Ghe. Roșca</i>	426
Analiza microscopică asistată de către calculator a drogurilor vegetale. Modelare iconică bazată pe tehnici de "morphing" <i>M. S. Mărușteri, C. Csedő</i>	431
Complicațiile endopielotomiei anterograde (Studiu pe 303 cazuri) <i>S. Nedelcu, R. Boja, D. Nicolescu</i>	434
Eficiența fludarabinei comparată cu cea a chlorambucilului în tratamentul leucemiei limfocitare cronice <i>G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie</i>	438
Valoarea ultrasonografiei abdominale în diagnosticul colecistitei acute <i>Daniela Podeanu, M. Buruian, T. Bara, F. Butilcă, C. Borz, I. Macavei</i>	441
Infecția cu Helicobacter pylori și ciroza hepatică. Ficțiune sau realitate? <i>Diana Pop Petre, A. Nagy, Terezia Crăciun Mureșan, G. Fodor, I. Țilea, A. Alecu</i>	444
Corticoterapia inhalatorie în astmul bronșic persistent la copil <i>Măria Tarczali</i>	446

PREZENTĂRI DE CAZ

Importanța examenului imunomicroscopic în diagnosticul și aprecierea extinderii leziunilor melanice <i>M.L. Turcu, Eموke Horvath, I. Simu</i>	450
---	-----

ISTORIA MEDICINII

Cadrul formativ și dinamica intelectualității medicale din Transilvania între anii 1700-1850

Ioan Chiorean 453

PAGINA COLEGIULUI MEDICILOR

Codul deontologic 463



Medicația antihipertensivă în sarcină

P. Crăciun, M.C. Gliga

Tratamentul antihipertensiv în sarcină este un subiect controversat. Autorii trec în revistă principalele mijloace farmacologice de profilaxie a preeclampsiei, ca și unele medicamente nonantihipertensive cu efect de scădere a tensiunii arteriale. Urmează stabilirea indicațiilor medicației hipotensoare, care nu se justifică la o tensiune arterială mai mică decât 160/100 mm Hg. Medicamentele cele mai utile în hipertensiunea arterială în sarcină sunt hidralazina (mai ales în preeclampsie), metildopa (mai ales în hipertensiunea cronică), beta-blocanțele și blocanțele canalelor de calciu.

Cuvinte cheie: hipertensiune arterială, sarcină, preeclampsie, antihipertensive

The antihypertensive therapy in pregnancy is still a controversial subject. The authors reveal the main pharmacologic means used in the prophylaxis of preeclampsia, as well as some non-antihypertensive agents with the effect of lowering the blood pressure. Follows the indications of using antihypertensive therapy, which is not justified if the blood pressure is lower than 160/100 mm Hg. The most useful pharmacologic agents in Hypertension during pregnancy are hydralazine (especially in preeclampsia), methyldopa (especially in chronic hypertension), beta-blockers and calcium channel blockers.

Keywords: hypertension, pregnancy, preeclampsia, antihypertensive

Hipertensiunea arterială (HTA) complică aproximativ 10% din toate sarcinile.²⁹ HTA în sarcină, definită ca o tensiune arterială (TA) de 140/90 sau mai mare măsurată la două determinări separate de cel puțin 6 ore, sau o creștere a TA sistolice de 30 mm Hg sau mai mult, sau o creștere a TA diastolice de 15 mm Hg sau mai mult, poate fi încadrată într-una din următoarele categorii:

1. Preeclampsie-eclampsie: HTA și proteinurie cu sau fără edeme (eclampsia reprezintă apariția convulsiilor tonico-clonice pe fond de preeclampsie); din această categorie face parte și sindromul HELLP - hemoliză, enzime hepatice crescute și trombocitopenie, acesta din urmă putând uneori evolua fără HTA.²

2. HTA cronică: esențială sau secundară;

3. Preeclampsie-eclampsie care complică o HTA cronică sau o boală renală: apariția proteiuriei sau a unei creșteri tensionale de 30 mm Hg (TA sistolică) sau de 15 mm Hg (TA diastolică), la o gravidă cu o HTA cronică;

4. HTA tranzitorie: HTA care a apărut în cursul sarcinii după 20 de săptămâni și care nu persistă mai mult de 6 săptămâni după naștere.⁹

Preeclampsia, care reprezintă peste 50% dintre tulburările hipertensive din cursul sarcinii, este o cauză majoră de mortalitate și morbiditate maternă și fetală³⁷, tratamentul definitiv și în același timp etiopatogenic fiind nașterea, care ar trebui declanșată prematur în condițiile lipsei de răspuns la tratamentul conservator sau a apariției unor complicații ca eclampsia sau sindromul HELLP.^{23,27}

Totuși, dacă vârsta gestațională nu o permite sau în cazul unor complicații severe cum ar fi eclampsia, este necesar un tratament conservativ. Hipertensiunea reprezintă factorul major de declanșare a eclampsiei, tratamentul formelor severe trebuind să fie dirijat în principal împotriva acestui simptom.¹⁷

Trebuie precizat că medicația antihipertensivă nu reprezintă singurul mijloc de tratament al bolii, poate nici cel mai important. Nu trebuie neglijate repausul fizic și psihic, măsurile igienico-dietetice, profilactice, manevrele de terapie intensivă, tratamentul sedativ și anticonvulsivant.³

CÂND SE VA ADMINISTRA MEDICAȚIA ANTIHIPERTENSIVĂ?

În ultimul timp mulți autori recomandă prudență la administrarea unei medicații antihipertensive în cazul bolii hipertensive ușoare în cursul sarcinii (TA diastolică mai mică decât 110 mm Hg), în primul rând datorită pericolului diminuării perfuziei utero-placentare, fiind pusă la îndoială și prevenirea apariției elampsiei prin administrarea acestei medicații în formele ușoare ale bolii.²⁷ Astfel mijloacele de tratament non-farmacologice ar trebui utilizate în cazul gravidelor cu o TA sistolică de 140-150 mm Hg sau o TA diastolică de 90-99 mm Hg sau ambele.²⁶

Tratamentul HTA în cursul sarcinii este indicat dacă TA se ridică la un nivel la care există un risc crescut de apariție a unor complicații cerebro-vasculare, anume TA diastolică mai mare decât 105-110 mm Hg.¹¹

Homuth și colab. sunt de părere că multe gravide cu HTA sunt tratate nejustificat cu o medicație antihipertensivă. Autorii au început tratamentul a 222 de gravide cu TA mai mare decât 140/90 cu mijloace non-farmacologice, din acest grup doar 44 de gravide necesitând medicație pentru a obține o TA mai mică decât 140/90. Autorii ajung la concluzia că gravidele cu HTA ușoară sau moderată fără proteinurie trebuie tratate de preferință cu mijloace non-farmacologice, doar cele care nu răspund la acest tratament necesitând medicație.¹⁴

După Remuzzi și colab. necesitatea terapiei farmacologice a HTA ușoară sau moderată în sarcină, este controversată, odată ce nu există studii care să stabilească dacă aceasta reduce riscul materno-fetal.²⁹

Rey și colab., după o meta-analiză a articolelor publicate între 1962 și 1996, ajung la concluzia că tratamentul antihipertensiv trebuie instituit de urgență dacă TA sistolică este mai mare decât 169 mm Hg, sau dacă TA diastolică este mai mare decât 109 mm Hg. La gravidele cu HTA gestațională fără proteinurie sau HTA cronică înainte de 28 de săptămâni, la gravidele cu HTA gestațională și proteiurie sau alte simptome apărute în cursul sarcinii și respectiv la gravidele cu HTA cronică cu manifestări la nivelul organelor țintă, tratamentul antihipertensiv ar trebui început dacă TA sistolică este mai mare sau egală cu 140 mm Hg sau dacă TA diastolică este mai mare sau egală cu 90 mm Hg. În toate celelalte forme de HTA în cursul sarcinii tratamentul antihipertensiv se va institui la o TA sistolică mai mare sau egală cu 150 mm Hg sau o TA diastolică mai mare sau egală cu 95 mm Hg.³⁰

Redman consideră că tratamentul HTA ușoare și moderate (TA cuprinsă între 140/90 și 169/109 mm Hg) în sarcină este discutabil. Astfel autorul arată că nu sunt suficiente dovezi care să ateste beneficiul unui tratament antihipertensiv la o gravidă cu HTA cronică (la care valorile TA fără tratament sunt cuprinse în intervalul amintit). Cel mai mare studiu cu privire la folosirea timpurie în sarcină a metildopei la cazurile cu HTA cronică formă ușoară, a arătat că aceasta nu previne supraadăugarea preeclampsiei, riscul major al acestor gravide.²⁸

MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN PROFILAXIA PREECLAMPSIEI

Acidul acetilsalicilic în doze cuprinse între 50 și 100 mg zilnic, administrat începând din săptămâna a 15-a de sarcină pare a avea o influență pozitivă asupra rezultatelor materno-fetale²⁷, cu reducerea frecvenței de apariție a preeclampsiei și scăderea mortalității perinatale la sarcini sub 32 de săptămâni de la 10,6 % la 5,3%.⁹ La aceste doze nu apar efecte negative asupra coagulării, astfel administrarea profilactică a acestui medicament cel puțin nu dăunează.⁹ Efectul acidului acetilsalicilic se bazează pe inhibarea ciclooxygenazei plachetare, determinând astfel creșterea raportului prostaciclina/tromboxan.²

Totuși, Rotchell și colab. într-un studiu din Barbados, au ajuns la concluzia că administrarea profilactică a acidului acetilsalicilic în doze mici (75 mg în studiul lor) nu previne apariția preeclampsiei sau a complicațiilor sale.³¹ La aceeași concluzie ajung și Lewis și colab., după o revizie a literaturii de specialitate.¹⁶

McCombs consideră în schimb că multe cercetări aduc dovezi promițătoare asupra efectului benefic (de prevenire a apariției preeclampsiei) al administrării acidului acetilsalicilic în doze de 60-150 mg zilnic începând de la 28-30 de săptămâni de sarcină, la gravidele cu risc de dezvoltare a preeclampsiei.²²

Studii recente au încercat găsirea altor substanțe pentru prevenirea preeclampsiei. Astfel, Herrera și colab. au cercetat efectul administrării în trimestrul III de sarcină a 450 mg acid linoleic și 600 mg calciu la gravide cu risc pentru preeclampsie. S-a constatat că acest tratament profilactic reduce semnificativ incidența preeclampsiei, fără efecte secundare materno-fetale, efectul fiind datorat probabil corectării nivelurilor de PGE₂.¹² Efectul de reducere a riscului de HTA în sarcină al suplimentării cu calciu a fost demonstrat și printr-o meta-analiză a studiilor din domeniu.¹⁶ De asemenea, Tamas și colab. au demonstrat efectul favorabil al administrării de calciu dobesilat (Doxium), 2 g zilnic, la primipare cu vârsta gestațională mai mică sau egală cu 34 de săptămâni (tratament urmat până la naștere), asupra TA, acest tratament profilactic scăzând cantitatea de medicamente antihipertensive utilizate și numărul de zile de spitalizare, în cazul HTA ușoare și moderate din trimestrul II.³⁵ Sanchez-Ramos și colab. au studiat efectul administrării zilnice a 2 g de calciu elementar la gravide care au fost sensibile la angiotensină între 24 și 28 de săptămâni de sarcină. Autorii au arătat că suplimentarea cu calciu în dozele arătate reduce incidența HTA indusă de sarcină.³³

Un grup de cercetători japonezi au cercetat efectul profilactic și terapeutic al ozagrelului, un inhibitor al tromboxan-A₂-sintetazei, în preeclampsie. Administrarea profilactică a prevenit preeclampsia și întârzierea de creștere intrauterină fetală, în timp ce administrarea terapeutică a ameliorat doar simptomatologia maternă. Dar studiul a fost realizat pe un număr mic de cazuri, 9, de aceea sunt necesare studii

mai complexe pentru a demonstra efectul benefic al acestei substanțe.³⁴

A fost studiată și utilizarea fenitoinului pentru prevenirea convulsiilor eclamptice, acesta dovedindu-se la fel de eficient ca sulfatul de magneziu, fiind în același timp și bine tolerat.¹ Totuși, un studiu efectuat pe un număr mare de cazuri arată că sulfatul de magneziu are o eficacitate semnificativ statistic superioară fenitoinului în prevenirea convulsiilor eclamptice.¹⁸

MEDICAMENTE NON-ANTIHIPERTENSIVE CARE AU CA EFECT ȘI REDUCEREA TA

1. Magneziul, medicamentul anticonvulsiv de elecție utilizat în cazurile de eclampsie-preeclampsie, are și efect hipotensor prin vasodilatație periferică și scăderea debitului cardiac.¹⁷ Magneziul se poate administra sub formă de sulfat (formă mai utilizată la noi) sau ascorbat. Tratamentul cu sulfat de magneziu poate fi administrat intramuscular sau intravenos, dozele fiind de până la 4-6 g intravenos lent (1g/minut) urmate de un tratament de întreținere de până la 1g/oră, în cazuri grave de eclampsie, la astfel de doze fiind necesară o supraveghere atentă a reflexelor și a ritmului respirator, după unii autori chiar o supraveghere a nivelului serice a magneziei - în aceste condiții dozele pot fi dublate sau chiar triplate.²⁷ Ascorbatul de magneziu se administrează intravenos în doza inițială de 2-4 g, urmate de aceeași doză de întreținere.²⁷ În cazurile medii și ușoare de preeclampsie ambele forme pot fi administrate în doze de 0,5-1 g intramuscular zilnic.²⁷ Eficacitatea sulfatului de magneziu în prevenirea și controlul acceselor eclamptice a fost dovedit de multe cercetări.²³ În SUA sulfatul de magneziu este medicamentul cel mai utilizat pentru prevenirea crizelor eclamptice, ca și pentru controlul acestora.²² Sulfatul de magneziu este recomandat și în Canada pentru prevenirea și tratamentul convulsiilor eclamptice.³⁰

Dar hipermagneziemia poate produce paralizie respiratorie și miocardică, dispariția sau diminuarea reflexelor osteotendinoase la mamă și respectiv depresie respiratorie și ileus meconial la făt.¹⁷ Chen și colab., într-un studiu efectuat la gravide cu forme severe de preeclampsie, găsesc că sulfatul de magneziu are o eficiență mică în tratamentul acestei afecțiuni, acest fapt împreună cu efectele sale secundare semnificative nejustificând utilizarea sa. În acest studiu s-a constatat chiar un număr semnificativ statistic mai mare de copii cu scor Apgar mai mic la naștere în grupul de gravide cu tratament cu sulfat de magneziu.⁷

S-a studiat și efectul unei alte forme de administrare a magneziului și anume tauratul de magneziu, cu ajutorul căruia s-ar obține rezultate mai bune în tratamentul și prevenirea preeclampsiei.²¹

2. Diureticele, prin creșterea excreției renale de sodiu și apă, determină scăderea conținutului de apă și electroliți din pereții arteriolar, astfel fiind explicabil și efectul lor de scădere a TA.³ Dar în preeclampsie administrarea medicației diuretice este în general

evitată, deoarece ele ar dimuna perfuzia utero-placentară. Studii epidemiologice au arătat că la gravide fără HTA, la care s-au administrat diuretice în scopul reducerii edemelor, a crescut riscul retardării în creșterea intrauterină a fătului. Diureticele se vor administra doar în cazul unor edeme severe, care produc discomfort accentuat gravidei, utilizându-se în general diuretice mai slabe, ca cele din grupa diureticelor tizidice, evitându-se administrarea furosemidului. Excepție, în cazurile de eclampsie, edem pulmonar sau insuficiență renală acută.²⁷

O mențiune specială trebuie făcută pentru diureticele osmotice, care prin creșterea presiunii coloidosmotice intravasculare, determină redirecționarea lichidului extravascular spre lumenul vaselor, împiedicând și reabsorbția tubulară a apei în rinichi, astfel având ca rezultat reducerea edemelor (important mai ales în cazul edemului cerebral), menținerea sau declanșarea diurezei, fără să determine o reducere a volemiei care trebuie evitată în preeclampsie-eclampsie. Utilizarea acestor diuretice este rezervată formelor severe de preeclampsie și în eclampsie.²⁷

MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE UTILIZATE ÎN SARCINĂ

1. *Hidralazina* are un efect antihipertensiv marcat și de durată, datorită vasodilatației periferice directe cu creșterea perfuziei renale, influențând probabil și centrul nervoși centrali implicați în controlul TA.²⁷ Se poate administra oral și intravenos, în doze de până la 100-200 mg zilnic oral¹⁷, sau 40-200 mg zilnic în perfuzie intravenoasă.³ La administrarea intravenoasă "in bolus", se vor administra 6,25 mg lent în 2 minute.⁹ În timpul administrării hidralazinei intravenos este necesar un control atent, frecvent al TA. TA trebuie coborâtă lent, și nu sub 140/90. Pericolul scăderii prea rapide a TA este hipotensiunea arterială maternă, cu o perfuzie insuficientă cerebrală, renală și utero-placentară, cu pericolul afectării fătului (chiar deces intrauterin). De aceea ca principiu se recomandă ca scăderea TA să nu fie mai mare de 20 % într-o oră.²⁷

Efectele secundare ale hidralazinei cuprind dureri de cap, palpitații, tahicardie, grețuri și vărsături, parastezii ale extremităților.²⁷

Hidralazina este hipotensorul de elecție în preeclampsie-eclampsie, fiind în SUA cel mai utilizat agent antihipertensiv în această boală.²² Remuzzi și colab. sunt de asemenea de părere că hidralazina este antihipertensivul de preferat în preeclampsie, în cazul în care nu se poate declanșa nașterea.²⁹

2. *Metildopa*, un "fals mediator chimic" reduce rezistența vasculară periferică, fără reducerea fluxului sanguin renal.³ Se administrează oral, 500-1000 mg zilnic, la doze de peste 2 g zilnic putând apare efecte secundare fetale (ileus meconial, letargie).²⁷ Metildopa este medicamentul de elecție în HTA cronică în sarcină, el putând fi asociat cu hidralazina sau cu beta-blocantele.^{17, 29} Hidralazina și metildopa s-au dovedit a

fi medicamente care chiar administrate continuu în timpul sarcinii sunt inofensive pentru făt (în condițiile respectării principiului de a nu reduce prea mult TA).²⁸ După Redman, metildopa ar fi medicamentul cel mai sigur pentru făt, el fiind testat și prin urmărirea în timp a copiilor expuși "in utero" la acest medicament.²⁸

Rey și colab., în urma unei meta-analize, recomandă medicilor canadieni utilizarea metildopei ca primă opțiune de tratament antihipertensiv în sarcină, în HTA moderată în sarcină.³⁰

3. *Beta-blocantele* scad TA prin reducerea eliberării reninei (blocarea beta-receptorilor din aparatul juxtaglomerular) și prin scăderea a debitului cardiac, având și efect de reducere a consumului de oxigen al cordului.^{3, 17} Autorii germani consideră că beta-blocantele nu influențează negativ semnificativ fătul. Dar, datorită unei predispoziții la bradicardie a nou născuților mamelor care au urmat tratament cu beta-blocante în cursul sarcinii, este recomandată întreruperea acestei terapii cu 1-2 zile înainte de naștere (ceea ce nu este posibil de cele mai multe ori datorită HTA care necesită tratament).^{9, 27} Totuși, unii autori consideră că beta-blocantele pot să producă întârziere în creșterea intrauterină dacă sunt administrate timpuriu în sarcină⁴, mai ales în cazul atenololului.²⁰ Riscul creșterii premature a activității contractile uterine prin blocarea receptorilor beta din miometru, nu s-a confirmat în practică.²⁷

Astfel, beta-blocantele sunt recomandate mai puțin în HTA indusă de sarcină (aici fiind mai ales utilizate în asociere cu hidralazina sau metildopa), ele fiind utilizate îndeosebi în HTA cronică în sarcină²⁹, cele mai utilizate fiind propranololul, labetalolul, atenololul și metoprololul. Rey și colab. recomandă beta-blocantele ca secundă opțiune în HTA moderată în sarcină, substanțele preferate fiind labetalolul, pindololul și oxprenololul.³⁰ Trebuie însă menționat că beta-blocantele care nu au activitate simpaticomimetică intrinsecă sau care nu proprietăți alfa-blocante, pot să reducă perfuzia utero-placentară, să crească rezistența vasculară fetală, determinând astfel o scădere a greutății fetale la naștere²⁴, Redman considerând chiar că aceste medicamente nu ar trebui utilizate începând cu trimestrul II de sarcină.²⁸ Astfel, pindololul, un beta-blocant neselectiv cu activitate simpaticomimetică intrinsecă, s-a dovedit a fi superior atenololului (beta-blocant cardioselectiv), în ceea ce privește efectul asupra hemodinamicii fetale, efectul hipotensor fiind similar la ambele preparate. Totuși, greutatea fetelor la naștere a fost similară la ambele grupuri de gravide (tratate cu atenolol și cu pindolol), iar hemodinamica fetală, deși afectată la grupul tratat cu atenolol, s-a menținut în limite normale. Grupul tratat cu atenolol a avut în schimb o greutate semnificativ statistic mai mică a placentelor.²⁴

Vermillion și colab., au studiat eficiența labetalolului administrat intravenos în tratamentul urgențelor hipertensive în cursul sarcinii, în comparație cu administrarea de nifedipin oral. S-au luat în studiu

doar gravide la care TA a fost mai mare decât 170/105 la două măsurări succesive la 15 minute interval, indiferent dacă HTA era indusă de sarcină sau cronică. Labetalolul s-a dovedit a fi util în tratamentul urgențelor hipertensive constituind o alternativă viabilă la hidralazină, nifedipinul fiind totuși superior din unele puncte de vedere pe care le vom discuta mai jos.³⁸

Propranololul se poate administra oral în doze de 40-160 mg/zi, atenololul 100 mg oral zilnic, metoprololul 200 mg oral /zi și labetalolul 400 mg oral zilnic. Labetalolul se poate administra intravenos în doze zilnice de 1 mg/kg corp. Vermillion și colab. au administrat în urgențe hipertensive o doză inițială de 20 mg labetalol intravenos urmată de doze intravenoase de 40 mg, și apoi 80 mg la fiecare 20 de minute până la coborârea TA sub 160/100.³⁸

4. *Blocantele canalelor de calciu* reprezintă o medicație promițătoare pentru HTA în cursul sarcinii, diferitele substanțe din această grupă fiind studiate de mulți cercetători. De asemenea aceste substanțe au fost și subiectul unor studii privind tratamentul tocolitic, unde ele s-au dovedit a fi la fel de eficiente ca și beta-mimeticele.^{13, 32}

Din această grupă de substanțe, nifedipinul este recomandat de Rey și colab. ca medicament de preferat în cazul rezistenței la metildopa.³⁰ Tranquilli și colab. au arătat că nifedipinul, în administrare orală a 40 mg zilnic, are un bun efect și asupra agregării eritrocitare crescute în preeclampsie, readucând-o la valori normale.³⁶ Nifedipinul, comparat cu labetalolul, s-a dovedit a avea o eficacitate mai bună asupra TA la gravide, scăzând mai rapid TA, producând în același timp și o creștere a diurezei prin creșterea perfuziei renale - acesta din urmă, fiind un efect benefic în preeclampsie.³⁸

Isradipina, un alt blocant al canalelor de calciu s-a arătat a fi lipsit de efecte secundare asupra circulației utero-placentare și asupra hemodinamicii fetale³⁹, având în același timp și un slab efect tocolitic⁴⁰, fiind utilizat în HTA indusă de sarcină.³⁹ Wide-Swenson și colab., care au comunicat și cele două studii anterior menționate au efectuat un nou studiu asupra efectelor isradipinei (5 mg oral de două ori pe zi) în HTA în sarcină, ajungând la concluzia că acest medicament poate fi folosit în tratamentul HTA fără proteinurie și nu în preeclampsie, având ca efecte secundare cefaleea și edemele, aceste efecte fiind însă similare și la lotul martor tratat cu placebo.⁴¹ Isradipina trece bariera uteroplacentară, dar concentrația sa este considerabil mai mică în compartimentele fetale.³⁹

Nicardipina, un alt blocant al canalelor de calciu a fost studiat de Carbonne și colab., pentru efectul său în HTA în sarcină, fiind administrat oral în doze de 20 mg de trei ori pe zi, sau intravenos 2, 4 sau 6 mg/oră, în funcție de greutatea corporală. Efectul acestui medicament s-a dovedit a fi benefic, fără reacții adverse fetale.⁵ Și Jannet și colab. au cercetat efectele nicardipinei în comparație cu metoprololul, aceasta având un efect mai bun de scădere a TA la gravidele cu

HTA, rezultatele neonetale fiind similare la ambele grupuri de pacienți.¹⁵

Casele și colab. raportează trei cazuri în de HTA cronică severă la gravide la care au utilizat felodipina, un blocant al canalelor de calciu, autorii fiind de părere că acest medicament reprezintă o opțiune acceptabilă de tratament la gravidele cu HTA cronică cu TA diastolică mai mare decât 100 mm Hg.⁶

ALTE ANTIHIPERTENSIVE

Diazoxidul este poate cea mai puternică substanță antihipertensivă, cu efect vasodilatator periferic, rezervată cazurilor grave, rezistente la celelalte preparate.²⁷ Are ca efecte secundare retenția de sodiu și apă, hiperglicemia, hiperuricemia și creșterea acizilor grași plasmatici.³ Dozele sunt de 5 mg/kg corp intravenos.

Hydarginul este un alfa-blocant, care se poate administra intramuscular sau intravenos în doze de 0,15-0,60 mg zilnic, având acțiune vasodilatatoare nespecifică și fiind utilizat în lipsa altor hipotensoare.³

Clonidina va fi în general evitată la gravide,¹ iar inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați în trimestrele II și III de sarcină, deoarece se asociază cu hipocalvarie fetală, insuficiență renală, oligohidramnios, decese intrauterine și neonatale.²

Terapia antioxidantă, utilizată în ideea că peroxidazele crescute ar avea un rol important în patogenia preeclampsiei, nu s-a dovedit a fi eficace.¹⁰

Terapia cu inhibitori ai oxidului nitric ar putea avea un rol în tratamentul preeclampsiei, dar acest fapt trebuie testat întâi pe animale de experiență.⁴²

Epoprostenolul (prostaciclina) poate fi utilizat în sarcină la pacienți cu HTA severă și tahicardie și la cele care necesită un control rapid al unei HTA severe pe masa de operație înainte de anestezia generală.²⁵

CONCLUZII

Profilaxia HTA indusă de sarcină este încă un țel nerealizat. Aspirina în doze mici ar putea avea efecte favorabile în acest sens, fără efecte secundare materno-fetale semnificative. Mai promițătoare pare strategia de selectare a gravidelor cu risc de dezvoltare a preeclampsiei (prin roll-over test, TA medie în trimestru II de sarcină, rezistența la angiotensină) și tratarea gravidelor cu risc în trimestrul III de sarcină cu calciu.

Sulfatul de magneziu și fenitoina sunt medicamente utile pentru cazurile severe de preeclampsie, pentru prevenirea convulsiilor eclamptice.

Tratamentul cu agenți antihipertensivi trebuie utilizat doar în cazuri de HTA severă cu TA mai mare decât 160-165/100-105 mm Hg, la cazurile la care nașterea nu se poate declanșa imediat.

Hidralazina este un medicament eficace în HTA indusă de sarcină, în administrare orală, sau intravenoasă în urgențele hipertensive. Alternativ sau în asociație pot fi folosite beta-blocantele, dintre acestea

labetalolul, pindololul și oxprenololul, în administrare orală, iar labetalolul chiar în administrare intravenoasă în urgențe. Tot în preeclampsie pot fi utilizate și blocantele canalelor de calciu, mai ales în cazurile la care prelungirea sarcinii este de dorit și la care se asociază și o activitate contractilă uterină crescută. Unii autori recomandă utilizarea ca primă opțiune în HTA indusă de sarcină a metildopei. Diureticele trebuie în general evitate în preeclampsie, exceptând manitolul care se utilizează în cazurile severe cu edem cerebral, pulmonar sau insuficiență renală.

În HTA cronică în sarcină se pot folosi metildopa sau hidralazina, dar și blocantele canalelor de calciu sau beta-blocantele. Diureticele trebuie evitate, dar în cazurile în care tratamentul diuretic a fost început înainte de sarcină, acesta poate fi continuat, deoarece depleția volumului plasmatic este improbabil să apară cu tratamentul cronic, acest efect fiind în general prezent în primele două săptămâni de tratament diuretic. Inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați, tratamentul cu aceste medicamente început înainte de sarcină, trebuind să fie modificat în timpul gravidității.

În urgențele hipertensive se pot utiliza hidralazina, labetalolul și mai rar diazoxidul în administrare intravenoasă, sau nifedipinul per os.

BIBLIOGRAFIE

1. APPLETON MP, KUEHL TJ, RAEBEL MA et al - *Magnesium sulfate versus phenytoin for seizure prophylaxis in pregnancy-induced hypertension* - Am J Obstet Gynecol, 1991, 165: 907-913.
2. BECK WW - *Obstetrică și Ginecologie*, ediția în lb română sub red Vladăreanu R, Editura Medicală Amaltea, București, 1998: 85-91.
3. BERCEANU S, GEORGESCU BRĂILA M - *Obstetrica*, vol II, partea a II-a, Editura AIUS, Craiova, 1998.
4. BUTTERS L, KENNEDY S, RUBIN PC - *Atenolol in essential hypertension during pregnancy*, BMJ, 1990, 301: 587.
5. CARBONNE B, JANNET D, TOUBOUL C et al - *Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy*, Obstet Gynecol, 1993, 81: 908-914.
6. CASELE HL, WINDLEY KC, PRIETO JA et al - *Felodipine use in pregnancy Report of three cases*, J Reprod Med, 1997, 42: 378-381.
7. CHEN FP, CHANG SD, CHU KK - *Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia?*, Acta Obstet Gynecol Scand, 1995, 74: 181-185.
8. CUNNINGHAM FG, LINDHEIMER MD - *Hypertension in pregnancy*, N Engl J Med, 1992, 326: 927.
9. FEIGE A, REMPEN A, WURFEL W ET AL - *Frauenheilkunde*, Urban & Schwarzenberg, Munchen - Wien - Baltimore, 1997: 307-312.
10. GULMEZOGLU AM, HOFMEYR GJ, OOSTHUISEN MM - *Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial*, Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104: 689-696.
11. HENRIKSEN T - *Hypertension in pregnancy and preeclampsia—diagnosis and treatment*, Scand J Rheumatol, 1998, 107: 86-91.
12. HERRERA JA, AREVALO-HERRERA M, HERRERA S - *Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial*, Obstet Gynecol, 1998, 91: 585-590.

13. HIGBY K, XENAKIS EM, PAUERSTEIN CJ - *Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety*, Am J Obstet Gynecol, 1993, 168: 1247-1256.
14. HOMUTH V, JUPNER A, BUSJAHN A et al - *Untersuchungen zur Klinik und Differentialtherapie der milden Hypertonie in der Schwangerschaft*, Zentralbl Gynakol, 1994, 116: 267-270.
15. JANNET D, CARBONNE B, SEBBAN E et al - *Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial*, Obstet Gynecol, 1994, 84: 354-359.
16. LEWIS R, SIBAI B - *Recent advances in the management of preeclampsia*, J Matern Fetal Med, 1997, 6: 6-15.
17. LUCA V - *Diagnostic și conduită în sarcina cu risc crescut*, Editura Medicală, București, 1989: 398-431.
18. LUCAS MJ, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG - *A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia*, N Engl J Med, 1995, 333: 201.
19. LUNELL NO, BONDESSON U, GRUNEWALD C et al - *Transplacental passage of isradipine in the treatment of pregnancy-induced hypertension*, Am J Hypertens, 1993, 6: 110-111.
20. LYDAKYS C, LIP GY, BEEVERS M et al - *Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension*, Am J Hypertens, 1999, 12: 541.
21. MCCARTY MF - *Magnesium taurate for the prevention and treatment of pre-eclampsia/eclampsia*, Med Hypotheses, 1996, 47: 269-272.
22. MCCOMBS J - *Treatment of preeclampsia and eclampsia*, ClinPharm, 1992, 11: 236-245.
23. MOLLER LM, HARTMANN-ANDERSEN JF - *Treatment of women with severe pre-eclampsia in an intensive care unit during a 3-year period*, Ugeskr Laeger, 1990, 152: 2735-2737.
24. MONTAN S, INGEMARSSON I, MARSAL K et al - *Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy*, BMJ, 1992, 304: 946.
25. MOODLEY J, GOUWS E - *A comparative study of the use of epoprostenol and dihydralazine in severe hypertension in pregnancy*, Br J Obstet Gynaecol, 1992, 99: 727-730.
26. MOUTQUIN JM, GARNER PR, BURROWS RF et al - *Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2 Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy*, CMAJ, 1997, 157: 907-919.
27. PSCHYREMBEL W, DUDENHAUSEN JW - *Praktische Geburtshilfe mit geburtsbühlichen Operationen*, Walter de Gruyter, Berlin - New York, 1994: 98-114.
28. REDMAN CW - *Controlled trials of antihypertensive drugs in pregnancy*, Am J Kidney Dis, 1991, 17: 149-153.
29. REMUZZI G, RUGGENENTI P - *Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: what have we learned in the last 10 years?*, Am J Kidney Dis, 1991, 18:285-305.
30. REY E, LE LORIER J, BURGESS E et al - *Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3 Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy*, CMAJ, 1997, 157: 1245-1254.
31. ROTCHELL YE, CRUICKSHANK JK, GAY MP et al - *Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications*, Br J Obstet Gynaecol, 1998, 105: 286-292.
32. SAADE GR, TASKIN O, BELFORT MA et al - *In vitro comparison of four tocolytic agents, alone and in combination*, Obstet Gynecol, 1994, 84: 374-378.
33. SANCHEZ-RAMOS L, BRIONES DK, KAUNITZ AM et al - *Prevention of pregnancy-induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II-sensitive patients*, Obstet Gynecol, 1994, 84: 349-353.
34. SEKI H, KUROMAKI K, TAKEDA S et al - *The possibility of clinical application of the thromboxane A2 synthase inhibitor, ozagrel, for the treatment and prevention of preeclampsia: a preliminary report*, J Obstet Gynaecol, 1995, 21: 357-365.
35. TAMAS P, CSERMELY T, ERTL T et al - *Calcium dobesilate lowers the blood pressure in mild to moderate midtrimester hypertension: a pilot study*, Gynecol Obstet Invest, 1999, 47:210-213.
36. TRANQUILLI AL, GARZETTI GG, DE TOMMASO G et al - *Nifedipine treatment in preeclampsia reverts the increased erythrocyte aggregation to normal*, Am J Obstet Gynecol, 1992, 167: 942-945.
37. VAN HOOK JW - *Management of complicated preeclampsia*, Semin Perinatol, 1999, 23: 79-90.
38. VERMILLION ST, SCARDO JA, NEWMAN RB et al - *A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy*, Am J Obstet Gynecol, 1999, 181:858-861.
39. WIDE-SWENSON D, INGEMARSSON I, ANDERSON KE et al - *Isradipine reduces the blood pressure, but not placental blood flow in pregnancy induced hypertension*, Clin Exp Hypertens Pregnancy, 1991, B10: 49-60.
40. WIDE-SWENSON D, INGEMARSSON I, ARULKUMARAN S et al - *Effects of isradipine, a new calcium antagonist, on maternal cardiovascular system and uterine activity in labour*, Br J Obstet Gynecol, 1990, 97: 945-949.
41. WIDE-SWENSSON DH, INGEMARSSON I, LUNELL NO et al - *Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy: a randomized placebo-controlled study*, Am J Obstet Gynecol, 1995, 173: 872-878.
42. YALLAMPALLI C, GARFIELD RE - *Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia*, Am J Obstet Gynecol, 1993, 169: 1316-1320.

Genetica obezității

Katalin Cséþ

Obezitatea, boală comună nutrițional-metabolică cu o răspândire alarmantă și caracterizată de o evoluție însoțită de complicații cardiovasculare și metabolice grave, prezintă o heritabilitate importantă. Deși se cunosc rare forme monogenice și sindroame genetice asociate cu obezitate, forma comună are o etiologie multifactorială. Identificarea și caracterizarea genelor candidate are loc în ritm rapid, deoarece aceste cunoștințe vor permite evidențierea predispoziției ereditare cu posibilitatea introducerii măsurilor profilactice în timp util, și elaborarea unor strategii terapeutice noi.

Cuvinte cheie: obezitate, heritabilitate, gene candidate

Obesity, a common nutritional-metabolic disease characterized by increasing prevalence and severe cardiovascular and metabolic complications, presents high heritability. Although there are a few monogenic forms and genetic syndromes associated with obesity, the common form has multifactorial etiology. The identification and characterization of candidate genes will make possible the diagnostics of genetic susceptibility that can be followed by the introduction of prophylactic measures, and the discovery of new therapeutic strategies.

Key words: obesity, heritability, candidate genes

Obezitatea este o boală comună nutrițional-metabolică caracterizată printr-un exces ponderal care depășește cu peste 20% greutatea ideală, fiind cauzată de dezechilibrul dintre consumul și cheltuiala de energie, respectiv dintre ingestia de alimente și energia utilizată pentru realizarea metabolismului bazal, termogenezei adaptative și activităților fizice. Homeostaza energetică este realizată de o serie de procese strict reglate și înalt coordonate, astfel masa adipozității rămâne constantă pe perioade lungi de timp în ciuda alimentării și activității fizice variabile. Obezitatea se produce printr-un consum alimentar crescut la persoanele cu o anumită predispoziție ereditară la dezvoltarea bolii.¹⁷

Numărul genelor implicate în controlul greutateii corporale este de ordinul sutelor, iar identificarea lor continuă stă la baza elucidării fiziologiei și patofiziologiei metabolismului energetic la nivel molecular. Studiarea intensivă a factorilor genetici implicați în etiopatogeneza obezității este motivată pe de o parte de răspândirea alarmantă a obezității inclusiv

la grupele de vârstă tinere, și pe de altă parte de relația strânsă dintre excesul de țesut adipos, în special visceral, și complicațiile cardiovasculare și metabolice grave, potențial letale.

Heritabilitatea obezității

Dovezile eredității controlului stării ponderale sunt multiple, și provin din studiile familiare, gemelare și de adopție care au evidențiat o corelație mai strânsă a greutateii corporale a copiilor adoptați cu părinții biologici față de părinții adoptivi, în ciuda obiceiurilor domestice comune. Cuantificarea exactă a contribuției genetice la dezvoltarea obezității este dificilă: compararea concordanței și discordanței la gemeni mono- și dizigoți demonstrează o variabilitate importantă (de 30-70%).¹⁹

Formele de obezitate determinate monogenic, respectiv cele apărute în cadrul sindroamelor genetice prezintă o prevalență foarte scăzută. Forma comună, care afectează peste 30% din populație în țările dezvoltate, este foarte probabil determinată multifactorial, iar varianța BMI de 80% atribuită factorilor genetici subliniază ponderea eredității în dezvoltarea bolii de altfel dependent de consumul alimentar. Componenta mezologică a etiologiei

multifactoriale realizată de ingestia de calorii și activitatea fizică implică posibilitatea intervențiilor terapeutice-profilactice. Componenta ereditară se traduce printr-un sistem poligenic alcătuit din gene minore contributive cu efect aditiv-cumulativ, nefiind exclusă dar puțin probabilă interacțiunea cu anumite gene majore. Evoluția lentă a bolii dependentă de procese reglatorii aflate în interrelații strânse permite pe termen lung apariția unor efecte importante consecutiv modificărilor nesemnificative ale expresiei genice.^{3,35}

Modele animale și importanța omologilor umani ai genelor implicate

După jumătate de secol de la laborarea primelor modele murine și începerea elucidării patofiziologiei prin experimente de parabioză - primul pas în identificarea sistemului LEP-LEPR, în prezent există cinci modele animale de bază. Deși genele murine mutante își au omologii lor umani ai căror produși genici au rol central în controlul greutății, în rare cazuri s-au descris modificări asociate cu obezitate morbidă.³¹

Șoarecii ob/ob și leptina

Șoarecii homoziгоți pentru mutația *ob* (obese) manifestă hiperfagie și reducerea cheltuielii de energie, cu apariția obezității, diabetului, tulburărilor de creștere și a funcțiilor reproductive. Gena a fost clonată în 1994, și proteina codificată - un factor circulant secretat de adipocite care acționând printr-un receptor cerebral controlează ingestia de alimente - a primit denumirea de leptină, deschizând un capitol important în studiul obezității.³⁶

Funcția centrală a leptinei constă în lipoliză și scăderea cantității țesutului adipos corporal. Contribuția periferică la metabolismul energetic se realizează prin efectul asupra oxidării de substrat realizată prin două mecanisme: una directă musculară și alta prin hipotalamus și sistemul nervos simpatic (SNS).²⁹

Expresia leptinei a fost evidențiată și în epiteliul gastric la șobolani, fiind stimulată de alimentație, și având rol în reglarea cantității prânzului prin colecistokinină și alți hormoni gastrointestinali.¹

Studii recente au evidențiat o serie de alte efecte periferice, cum ar fi participarea în procese imune intervenind în reglarea proliferării celulelor T și supresia producției de citokine în Th2, și stimularea angiogenezei prin receptori abundent exprimați pe suprafața celulelor endoteliale cu implicații în controlul greutății corporale și termogeneză.^{7, 11, 27, 34}

Deficitul sever de leptină descris la persoane pakistaneze și turci, produs de mutațiile genei *LEP* (7q31.3) FS147Ter respectiv Arg105Trp, determină obezitate extremă cu transmitere autozomal recesivă. Această formă de obezitate umană este extrem de rară, iar rezultatele instituirii unui tratament cu leptină recombinată sugerează că rolul leptinei în metabolismul energetic uman este mai puțin important.^{4, 45, 46}

Șoarecii db/db și receptorul de leptină

Fenotipul șoarecilor homoziгоți pentru mutația genei *db* (diabetes) este similar cu fenotipul *obese*. Gena codifică receptorul de leptină, care face parte din familia de receptori pentru citokine clasa I, având în structura lui secvența de semnalizare JAK/STAT (de activare a kinazelor Janus și a factorilor de transcripție STAT - signal transducers and activators of transcription). Gena se exprimă în special hipotalamic, dar și extracerebral, realizând mai multe izoforme prin splicing alternativ, dintre care forma lungă-completă Ob-Rb predomină în nucleii ventromedial și laterali.^{3, 31, 36}

La majoritatea pacienților (>90%) leptinemia crește proporțional cu masa adiposă, iar răspunsul la leptină este deficitar. S-au raportat polimorfisme ale genei *LEPR* (1p31) cum ar fi Gln223Arg asociate cu alterarea capacității de legare a leptinei, respectiv cu BMI și leptinemie modificate, dar se pare că rezistența la leptină la persoanele obeze nu apare prin defect de receptor.³⁴

Deși teoretic sensibilitatea la leptină este legată de o serie de factori ai căror gene sunt candidate pentru obezitate, se discută despre un mecanism posibil al rezistenței realizată de saturarea transportului prin bariera hemato-encefalică cu izoforme lipsite de domeniul de semnalizare citoplasmatică. S-a demonstrat că dieta hiperlipidică poate reduce expresia formei lungi funcționale a *LEPR*, deci leptino-rezistența din obezitatea indusă de dietă ar putea avea o astfel de explicație. Privind implicarea corticosteroizilor endogeni se presupune că pe de o parte pot scădea transportul leptinei prin bariera hemato-encefalică, pe de altă parte pot inhiba și semnalizarea JAK/STAT activată de leptină.^{2, 35}

Genele reglate direct de către receptorul activat de legarea cu leptină nu sunt în totalitate cunoscute, dar dintre factorii țintă NPY pare să fie elementul cheie, deoarece majoritatea neuropeptidelor își exercită efectul anorexigen prin întreruperea eliberării și/sau acțiunii NPY.

Șoarecii agouti și semnalizarea prin receptorii MC

Unicul model murin cu transmitere autozomal dominantă produsă de mutația *A^y* (agouti yellow) se manifestă fenotipic prin obezitate cu instalare tardivă asociată cu insulino-rezistență, colorație galbenă a blanei și tumorigeneză frecventă. În mod normal gena *agouti* se exprimă numai în piele, unde produsul genic ASP (agouti signaling protein) antagonizează legarea dintre α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) și receptorul MC-1 (melanocortin 1) pe melanocitele din rădăcinile de păr și stimularea consecutivă a sintezei de eumelanină, determinant al fenotipului brun-negru. Gena mutantă determină supraexprimarea tegumentară și expresia ectopică a genei structurale nemodificate, expresia hipotalamică fiind considerată cauza supraponderalității prin antagonizarea potentă a receptorilor MC-3 și MC-4.^{3, 29, 35}

Gena umană *ASIP* (agouti signaling protein) (20q11.2) capabilă de creșterea concentrației intracelulare de calciu se exprimă în țesutul adipos, cardiac și gonade, fiind implicată în realizarea culorii tegumentare, funcțiile cardiovasculare, metabolismul energetic și fertilitate, iar nivelul crescut de calciu intracelular observat la bolnavii obezi, diabetici și hipertensivi sugerează un posibil rol de legătură între aceste maladii. Față de expresia ectopică a genei în controlul greutății, pare însă mai important rolul unui peptid hipotalamic asemănător - *ARP* (agouti-related protein) (16q22) care constituie un semnal cerebral normal pentru antagonizarea receptorilor MC-3 și 4 pe o populație de neuroni încă neidentificată, având ca rezultat antagonizarea efectului anorexiant al α -MSH (potențial antagonizează și alte POMC).^{41, 45, 46}

Șoarecii fat și procesarea prohormonilor

Mutația *fat* a genei *CPE* (carboxypeptidase E) abolește activitatea enzimatică într-o serie de țesuturi neuroendocrine, și duce la apariția unui fenotip cu transmitere autozomal recesivă alcătuit din obezitate progresivă cu debut la vârsta adultă, hiperinsulinemie și infertilitate. În condiții normale enzima codificată participă la biosinteza hormonilor (insulină, melanocortin) și neuropeptidelor (neuropeptid Y), prin îndepărtarea secvenței C-terminale din molecula precursor lungă și inactivă (proinsulină, POMC, proneuropeptid Y).^{3, 31, 35}

Procesarea deficitară a prohormonilor prin tulburarea expresiei genice în SNC, teoretic poate determina dezvoltarea obezității. Conform cunoștințelor actuale omologul uman *CPE* (4q) nu pare implicat, dar prin mecanism similar mutația genei *PC-1* (prohormone convertase 1) (5q15-q21) cu transmitere autozomal recesivă, rezultă în obezitate asociată cu diferite endocrinopatii.^{22, 45}

Șoarecii *tubby* și sindroame genetice umane de obezitate

Mutația *tub* (*tubby*) cu transmitere autozomal recesivă determină apariția în fenotip a triadei cecitate - surditate - obezitate instalată la vârsta adultă și asociată în evoluție cu diabet zaharat tip 2, combinație similară sindroamelor umane Bardet-Biedl și Alstrom. Rolul produsului genic *intens* exprimat în retină și creier (în special în hipocampus și hipotalamus) este incomplet elucidat; se presupune că gena normală *tub* codifică o fosfodiesterază, iar mutația ei provoacă apoptoză (evidențiată și în celulele fotoreceptoare retiniene). Conform ultimelor descoperiri proteinele *tubby* funcționează ca factori de reglare a transcripției legați de membrană și translocare în nucleu în urma hidrolizei PI, astfel realizând o legătură directă între semnalizarea prin proteina G și controlul expresiei genice.^{3, 31, 35, 37}

Neuropeptide-tintă pentru leptină și rare forme monogenice de obezitate

Neuropeptidele sunt esențiale în reglarea hipotalamică a apetitului și greutății corporale, iar

dereglaarea acestor mecanisme de control al ingestiei de alimente și eliberare de energie joacă rol major în dezvoltarea obezității.^{3, 21, 31}

Neuropeptidul Y, un neurotransmiter sintetizat respectiv eliberat cerebral în special hipotalamic (în nucleul arcuat respectiv paraventricular), crește consumul alimentar (mai ales de carbohidrați), inhibă activitatea SNS și termogeneza, prin toate acestea fiind unicul neuropeptid hipotalamic care favorizează câștigul ponderal. Polimorfismele genei *NPY* (7p15.1) studiate până în prezent nu se asociază cu obezitate.^{45, 46}

Sistemul hipotalamic-melanocortin este alcătuit din peptide provenite din precursorul pro-opiomelanocortin (POMC) produs de neuronii din nucleul arcuat. Astfel α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) și receptorul ei MCR4 (melanocortin receptor 4) mediază răspunsuri centrale ale leptinei care constituie un factor de reglare major al expresiei genei POMC; efectul final constă în inhibiția centrală a ingestiei de alimente și depozitarea energiei. Mutațiile genei *POMC* (2p23.3) sunt multiple, fenotipul cu transmitere autozomal recesivă manifestându-se prin obezitate asociată cu insuficiență adrenală și păr roșu.⁴²

Mutațiile genei *MC4R* (18q22) descrise până în prezent (4-bp Del, NT631; 4-bp Ins, NT732, Tyr35Ter și Asp37Val) determină forme rare de obezitate monogenică cu transmitere autozomal dominantă în descendență.^{19, 45, 46}

CRF (corticotropin-releasing factor) produs predominant de nucleii paraventriculari inhibă consumul de alimente și crește pierderile de energie cu reducerea greutății corporale prin antagonizarea NPY. Sinteza și eliberarea hipotalamică a acestui factor catabolic major este sensibilă la leptină, care stimulează expresia genei (8q13). Urocortina, membru recent descoperit al familiei, reduce mai eficient și selectiv ingestia de alimente chiar la concentrații care nu activează mecanismele de stres induse de CRF.

MCH (melanin-concentrating hormone) exprimat în zona incerta și hipotalamusul lateral stimulează ingestia de alimente, transcripția genei (12q23-q24) fiind redusă de acțiunea leptinei.

GLP-1 (glucagon-like peptide 1,³⁶ amide) produs cerebral și intestinal prin procesarea posttranslațională țesut-specifică a pre-proglucagonului și capabil să reducă ingestia de alimente și pe termen lung greutatea prin întreruperea căii NPY, este considerat o țintă potențială pentru leptină prin modularea expresiei genei (2q36-q37).

Galanima stimulează consumul alimentar în special de grăsimi, expresia genei *GAL* (1p13.3-p13.5) fiind strâns legată de nivelul glicemiei și adipozității; leptina scade biosinteza peptidului în nucleul paraventricular.

Neurotensina reduce specific comportamental ingestia de alimente, transcripția genei *NTS* (12q21) fiind activată de sistemul LEP-LEPR.

CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript) - un factor endogen de sațietate recent

descoperit - este un inhibitor potent al alimentării prin blocarea completă a răspunsului indus de NPY.

Cascadele eferente complicate care reglează apetitul și homeostaza energetică a organismului deși incomplet identificate sugerează o oarecare ierarhie a acestor neurotransmiteri; rămâne să fie identificate eventualele suprapuneri ale acestor căi de traducere a răspunsului care posibil realizează mecanisme de siguranță, și stabilirea rolului lor specific în condiții diferite, respectiv stări de nutriție variabile.

Predispoziție ereditară la obezitate

La cele două capete ale balanței energetice se află creierul respectiv adipocitul, ai căror rol în reglarea greutateii corporale a dus la descoperirea unui număr foarte mare de factori; anomaliile acestor molecule pot fi răspunzătoare de susceptibilitatea crescută la obezitate, și pot reprezenta țintele intervențiilor terapeutice.

În general o modificare de numai 5% în activitatea unei macromolecule se consideră nesemnificativă, dar deoarece cantitatea țesutului adipos este reglată pe termen lung o astfel de diferență poate produce un efect substanțial; astfel dacă o persoană consumă 1 000 000 kcal/an, o diferență de 5% se traduce în 50 000 kcal/an, egală cu multe kilograme de grăsime depozitate. Astfel se așteaptă ca rezultatele studiilor de polimorfisme ADN și de expresie genică să contribuie la elucidarea implicațiilor clinice semnificative din punct de vedere epidemiologic. Numărul genelor candidate cu rol potențial în determinarea formei comune multifactoriale este de ordinul sutelor, iar zilnic se descriu noi și noi polimorfisme asociate cu o predispoziție crescută la boală, care frecvent prezintă diferențe interetnice.^{3,31,35}

Datorită rolului central al catecolaminelor ca hormoni și neurotransmiteri în metabolismul energetic genele implicate sunt intens studiate în legătură cu patologia stării ponderale. Adrenoreceptorul β -2 este un receptor lipolitic major pe adipocitele umane, iar polimorfismul Gln27Glu al genei *ADRB2* (5q34) prezintă o asociere semnificativă cu obezitatea.²⁴

Receptorul adrenergic β -3 localizat predominant în țesutul adipos participă la reglarea lipolizei și termogenezei, astfel polimorfismele genei *ADRB3* (8p12-p11.2) au fost intens cercetate. Relația descrisă dintre alela Trp64Arg și obezitate nu a fost confirmată de studii populaționale ulterior efectuate (QFS, SOS) rezultatele cărora sugerează că deși nu joacă un rol major în patogenезă poate descrie o formă caracterizată de lipoliză scăzută în țesutul adipos visceral cu risc crescut pentru dezvoltarea sindromului metabolic.^{6,12,20,30}

Studiile efectuate pe animale care au demonstrat rolul receptorului nuclear codificat de *PPARA* (peroxisome proliferator-activated receptor-alpha) (22q12-q13.1) în homeostaza lipidică și controlul variabil în funcție de sex a lipidemiei, depozitării de grăsimi și obezitate, susțin importanța stabilirii relației acestei gene candidate cu obezitatea umană.^{14,23}

PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) (3p25) este un factor de transcripție cu rol central în diferențierea adipocitelor, participând și în controlul insulino-sensibilității, a homeostazei de glucoză și a tensiunii arteriale, ale căror tulburări asociate cu obezitatea alcătuiesc sindromul metabolic. Dintre cele două alele comune, Pro115Gln se asociază cu obezitate severă, iar Pro12Ala determină reducerea acumulării de țesut adipos.^{5,15,26}

Termogeneza adaptativă - capacitatea disipării energiei sub formă de căldură după expunere la frig sau alimentare excesivă - depinde de permeabilitatea pentru protoni a membranei mitocondriale interne. Proteinele de decuplare reprezintă un canal mitocondrial pentru protoni necuplat cu fosforilarea oxidativă: activarea proteinei în cazul existenței unui gradient protonic duce la generare de căldură. Acest mecanism de adaptare la temperaturi scăzute participă la homeostaza energetică, și astfel intervine în controlul stării ponderale. Expresia genei *UCP1* în țesutul adipos brun mediată de SNS duce la termogeneza și menținerea temperaturii centrale după expunere la frig respectiv supraalimentație. La om cantitatea de țesut adipos brun este redusă, iar *UCP2* și *3* par mai importanți decât *UCP1* în reglarea termogenezei indusă de dietă.²⁸

Variantele alelice ale genei *UCP1* (4q31) studiate până în prezent nu se asociază cu susceptibilitate crescută la dezvoltarea obezității, și nici nu prezintă efect aditiv sau sinergic cu polimorfismul Trp64Arg al genei *ADRB3* cum s-a presupus inițial.⁴⁰

Din clusterul de gene *UCP2-UCP3* (11q13), *UCP2* este larg exprimată în țesuturi variabile, în timp ce *UCP3* se transcrie numai în țesutul muscular scheletal. Există o asociere dintre obezitate și polimorfismul comun G/A din regiunea promotor a genei *UCP2* în poziția -866: deși exercită un efect modest, datorită frecvenței înalte de aproximativ 63% (cel puțin la populația studiată din Salzburg, Austria), alela de risc conferă un risc considerabil de 15% pentru boală.¹⁶

Variantele alelice *UCP3* descrise (Val102Ile, Arg143Ter și Arg70Trp) se asociază variabil cu obezitate severă și diabet zaharat tip 2 în funcție de originea etnică.⁴¹

Multe date s-a acumulat privind interrelațiile neuroendocrine multiple cu acțiune asupra homeostazei energetice (sistemul CRH-ACTH-cortizol, GH-STH, insulina cu efecte centrale și periferice multiple), ale căror implicații genetice sunt incomplet elucidate. Deși se cunosc multiple variante alelice respectiv tulburări ale expresiei genice prin modificări la nivel de promotor ale genelor ale căror produși intervin la un anumit nivel în controlul greutateii corporale respectiv în fiziologia adipocitară (PLP, LHS, TNFA, FABP, INS, INSR, IRS, RSTN, CCK, CCKR, etc.), cunoștințele actuale nu constituie informații majore utilizabile la patul bolnavului în practica medicală de zi cu zi, și nu pot constitui subiectul unui singur referat.^{45,46}

Studiile întregului genom au identificat regiuni cromozomiale legate de o predispoziție ereditară crescută la obezitate – loci majori de susceptibilitate (QTL – quantitative trait locus). Conform analizelor în cadrul Quebec Family Study, *OB20* (20q13.11-q13.2) este în linkage cu BMI, cantitatea țesutului adipos și insulinemia a jeune; genele candidate din această regiune includ *ASIP* și *CEBPB* (CCAAT/enhancer-binding protein-beta) cu rol în diferențierea adipocitară.²⁵

OB10 (10p) asociat cu obezitate a fost descris la familia franceză, iar alți doi loci situați pe 5q și 2p s-au găsit suspecți de linkage cu leptinemia, locusul 2p fiind ulterior identificat cu gena candidată *POMC*.^{13,14}

Un linkage puternic descris la populația finlandeză dintre markerul *DXS6804* (Xq24) și obezitate sugerează legătura cu gena care codifică receptorul de serotonină 2C, ale cărei variante predispun la obezitate și diabet zaharat tip 2 la șoareci.³²

Sindroame genetice de obezitate

O serie de sindroame genetice se asociază în mod mai mult sau mai puțin constant cu obezitate (Cohen, Alstrom, MOMO, sindromul X fragil, etc.) dintre care în două sindroame mai frecvente obezitatea constituie un semn clinic central.

Sindromul Bardet-Biedl este foarte heterogen clasificat în prezent în 6 tipuri, fiecare tip fiind legat de o regiune cromozomială diferită (*BBS1* - 11q13, *BBS2* - 16q21, *BBS3* - 3p13-p12, *BBS4* - 15q22.3-q23, *BBS5* - 2q31 și *BBS6* - 20p12). Asocierea fenotipică caracteristică constă în obezitate, înapoiere mentală, retinopatie pigmentară, polidactilie și tulburări de dezvoltare ale organelor genitale. Obezitatea se manifestă frecvent și la purtătorii heterozigoți care reprezintă 1% a populației generale. Boala pare să afecteze prevalent populația arabă.^{4,45}

Sindromul Prader-Willi este cauzat de afectarea regiunii imprintate *PWS* de origine paternă (15q11-q13) prin deleție în 70-80% din cazuri și mai rar prin alte mutații cromozomiale, sau prin disomie uniparentală maternă. Considerat cea mai frecventă cauză de obezitate sindromică (1:25 000), se manifestă cu semne distincte în funcție de vârstă, astfel activitate fetală diminuată în viața intrauterină, hipotonie musculară caracteristică perioadei perinatale, și ulterior retard mental, statură mică, hipogonadism, mâini și picioare mici, și obezitate cauzată de hiperfagie necontrolabilă instalată după vârsta de 6 luni.^{9,10}

CONCLUZIE

Elucidarea conexiunilor anatomice și funcționale complexe din cascadele realizate de neuropeptide care controlează ingestia de alimente și greutatea corporală stă la baza înțelegerii patofiziologiei obezității și elaborării metodelor eficiente de tratament.

Evidențierea din timp a mutațiilor și polimorfismelor implicate în etiopatogeneza obezității va permite instituirea unei strategii profilactice în

formele multifactoriale, și descoperirea noilor substanțe terapeutice utile pentru fiecare formă de boală. Datele epidemiologice alarmante, complicațiile severe și interesul comercial crescut pentru agonști și antagonști capabili să moduleze aceste mecanisme explică acumularea rapidă a informațiilor din acest domeniu.³³ Astfel sunt promițătoare cercetările umane din faza a 2-a cu axokina (Regeneron Pharmaceuticals) versiunea recombinată a *CNTF* (ciliary neurotrophic factor) care produce o reducere de greutate de până la 14%, de durată, fără efect rebound neproducând supraexprimarea genelor inductoare de apetit, și fără efecte secundare. *CNTF* acționează prin receptori colocalizați cu *LEPR* în nucleul arcuat supraactivând o cale de semnalizare *Jak/STAT-3*.⁴⁴

BIBLIOGRAFIE

1. BADO A, LEVASSEUR S, ATTOUB S et al - *The stomach is a source of leptin*. Nature 1998;394:790-793
2. BANKS WA - *Leptin transport into the CNS and its changes in obesity. Central leptin resistance: why, where and how*. Symposium. Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001; Philadelphia, Pennsylvania.
3. BARSII GS, FAROOQI IS, O'RAHILLY S - *Genetics of body-weight regulation*. Nature 2000; 404:644-651
4. BEALES PL, ELICIOGLU N, WOOLF AS et al - *New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey*. J Med Genet 1999;36:437-446
5. BEAMER BA, YEN CJ, ANDERSEN RE et al - *Association of the pro12ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene with obesity in two Caucasian populations*. Diabetes 1998;47:1806-1808
6. BUETTNER R, SCHAFFLER A, ARNDT H et al - *The trp64arg polymorphism of the beta-3-adrenergic receptor gene is not associated with obesity or type 2 diabetes mellitus in a large population-based Caucasian cohort*. J Clin Endocr Metab 1998;83:2892-2897
7. CAO R, BRAKENHIELM E, WAHLESTEDT C et al - *Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF*. Proc Nat Acad Sci. 2001;98:6390-6395
8. CARLSSON B, LINDELL K, GABRIELSSON B et al - *Obese (ob) gene defects are rare in human obesity*. Obesity Res 1997;5: 30-35
9. CASSIDY SB - *Prader-Willi syndrome*. J Med Genet 1997;34:917-923
10. CASSIDY SB, SCHWARTZ S - *Prader-Willi and Angelman syndromes: disorders of genomic imprinting*. Medicine 1998;77:140-151
11. CHEHAB FF - *Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction*. Trends in Pharmacological Sciences 2000; 21:309-314
12. CLEMENT K, VAISSE C, MANNING BSJ et al - *Genetic variation in the beta-3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity*. New Eng J Med 1995;333:352-354
13. COMUZZIE AG, HIXSON JE, ALMASY L et al - *A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2*. Nature Genet. 1997;15:273-276
14. COSTET P, LEGENDRE C, MORE J et al - *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha-isoform deficiency leads to progressive dyslipidemia with sexually dimorphic obesity and steatosis*. J Biol Chem 1998;273:29577-29585
15. DEEB SS, FAJAS L, NEMOTO M et al - *A pro12ala substitution in PPAR-gamma-2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity*. Nature Genet 1998;20:284-287

16. ESTERBAUER H, SCHNEITLER C, OBERKOFER H et al - *A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans.* Nature Genet 2001;28:178-183
17. GHERASIM L - *Medicină internă.* Vol. 2. Ed. Medicală. București, 1996
18. HAGER J, DINA C, FRANCKE S et al - *A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10.* Nature Genet 1998;20:304-308
19. HINNEY A, SCHMIDT A, NOTTEBOM K et al - *Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans.* J Clin Endocr Metab 1999;84:1483-1486
20. HOFFSTEDT J, POIRIER O, THORNE A et al - *Polymorphism of the human beta-3-adrenoceptor gene forms a well-conserved haplotype that is associated with moderate obesity and altered receptor function.* Diabetes 1999;48:203-205
21. INUI A - *Feeding and body-weight regulation by hypothalamic neuropeptides—mediation of the actions of leptin.* Trends in Neurosciences 1999;22:62-67
22. JACKSON RS, CREEMERS JWM, OHAGI S et al - *Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene.* Nature Genet 1997;16:303-306
23. KERSTEN S, DESVERGNE B, WAHLI W - *Roles of PPARs in health and disease.* Nature 2000;405:421-424
24. LARGE V, HELLSTROM L, REYNISDOTTIR S et al - *Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function.* J Clin Invest 1997;100:3005-3013
25. LEE JH, REED DR, LI WD et al - *Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13.* Am J Hum Genet 1999;64:196-209
26. LOFTUS TM, LANE MD - *Modulating the transcriptional control of adipogenesis.* Curr Opin Genet Dev 1997; 7:603-608
27. LORD GM, MATARESE G, HOWARD JK et al - *Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression.* Nature 1998; 394:897-901
28. LOWELL BB, SPIEGELMAN BM - *Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis.* Nature 2000;404:652-660
29. MINOKOSHI Y, KIM Y-B, MULLER C et al - *Leptin activates 5'-AMP-activated protein kinase and suppresses acetyl CoA carboxylase.* Program and abstracts of the 61st Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 22-26, 2001; Philadelphia, Pennsylvania. Diabetes. 2001;50(suppl 2):Abstract 58-OR.
30. MITCHELL BD, BLANGERO J, COMUZZIE AG et al - *A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican Americans.* J Clin Invest 1998;101:584-587
31. NAGGERT J, HARRIS T, NORTH M - *The genetics of obesity.* Curr Opin Genet Dev 1997;7:398-404
32. OHMAN M, OKSANEN L, KAPRIO J et al - *Genome-wide scan of obesity in Finnish sibpairs reveals linkage to chromosome Xq24.* J Clin Endocr Metab 2000;85:3183-3190
33. PLOEG LHT - *Obesity: an epidemic in need of therapeutics.* Curr Opin Chem Biol 2000;4:452-460
34. QUINTON ND, LEE AJ, ROSS RJM et al - *A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women.* Hum Genet 2001;108:233-236
35. ROSENBAUM M, LEIBEL RL, HIRSCH J - *Obesity.* New Engl J Med 1997;337:396
36. ROSENBAUM M, LEIBEL RL - *The role of leptin in human physiology.* New Engl J Med 1999;341:913-915
37. SANTAGATA S, BOGGON TJ, BAIRD CL et al - *G-protein signaling through tubby proteins.* Science 2001;292:2041-2050
38. SIERRA-HONIGMANN MR, NATH AK, MURAKAMI C et al - *Biological action of leptin as an angiogenic factor.* Science 1998;281:1683-1686
39. STUNKARD AJ, HARRIS JR, PEDERSEN NL et al - *The body-mass index of twins who have been reared apart.* 1990;322:1483-1487
40. URHAMMER SA, HANSEN T, BORCH-JOHNSEN K et al - *Studies of the synergistic effect of the trp/arg64 polymorphism of the beta-3-adrenergic receptor gene and the -3826 A-G variant of the uncoupling protein-1 gene on features of obesity and insulin resistance in a population-based sample of 379 young Danish subjects.* J Clin Endocr Metab 2000;85:3151-3154
41. WALDER K, NORMAN RA, HANSON RL et al - *Association between uncoupling protein polymorphisms (UCP2-UCP3) and energy metabolism/obesity in Pima Indians.* Hum Molec Genet 1998;7:1431-1435
42. WARDLAW SL - *Obesity as a neuroendocrine disease: lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men.* J Clin Endocr Metab 2001;86:1442-1446
43. WILSON BD, OLLMANN MM, KANG L et al - *Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse agouti gene.* Hum Molec Genet 1995;4:223-230
44. YANCOPOULOS GD - *Ciliary neurotrophic factor/axokine activates leptin-like pathways and reduces body fat even in leptin-resistant obesity.* In: Novel Factors Involved in Energy Homeostasis. Symposium. Program and abstracts of ENDO 2001: 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society; June 20-23, 2001; Denver Colorado. Abstract S14-3.
45. OMIM - On-Line Mendelian Inheritance in Man - <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
46. GDB - Human Genome Database - <http://gdbwww.dkfz-heidelberg.de/>

Importanța examenului radiografic în diagnosticul afecțiunilor pleurale

Gabriela Jimborean¹, Edith Simona Ianoși², Ioana Fontu², L. Belean²

Examinarea radiografică standard a toracelui (radiografia, micro-radiofotografia) reprezintă investigația de primă linie în diagnosticul patologiei pleurale. Radiografia toracică este tehnic simplu de efectuat, ieftină, repetabilă, neinvazivă și accesibilă serviciilor medicale ambulatorii și spitalicești de diferite nivele. Pentru cazuri particulare (colecții închistate, stabilirea patologiei toraco-pulmonare asociate celei pleurale, biopsii ghidate) explorarea radiografică poate fi completată cu investigații derivate (radiografia computerizată, tomografia convențională) sau cu alte explorări imagistice: tomografia computerizată, ecografia toracică. Investigația radiografică permite stabilirea diagnosticului de afecțiune pleurală și informații privind etiologia acesteia. Asigură o imagine de ansamblu a toracelui permițând aprecieri asupra organelor din vecinătatea pleurelor. Radiografia toracică asigură suportul imagistic necesar efectuării toracocentezei, pleurodezei, biopsiilor pleurale și pulmonare.

Cuvinte cheie: radiografie toracică, patologie pleurală, diagnostic

The standard radiological examination of the thorax (radiography, radio-photography) is placed in the first line in the diagnosis of the pleural pathology. The thoracic radiography is easy to make, not expensive, non-invasive and accessible for ambulatory and hospitalised patients in different medical services. In the case of particular aspects (loculated collections, associated thoracic or pulmonary pathology, guided biopsies), this method may be completed with other derived examinations (conventional tomography or computed radiography) or with other imaging methods (computed tomography, ultrasound). The radiography allows the diagnosis of pleural disease and offers information over etiology. It assures a whole image of the thorax and the evaluation of all the organs in the neighbourhood of the pleura. This method is often sufficient for thoracocentesis, pleural and pulmonary biopsy and pleurodesis.

Key words: Thoracic radiography, pleural pathology, diagnosis.

Radiografia toracică asigură examenul paraclinic de primă linie pentru aprecierea existenței patologiei pleurale oferind frecvent și informații etiologice. Este investigația cea mai răspândită din rândul investigațiilor de imagistică medicală.

Avantajele metodei radiografice sunt următoarele:

- Radiografia este un document obiectiv ce poate fi examinat de câte ori este nevoie;

- Poate fi examinată de către un număr mare de specialiști; poate fi transportată la distanță (ca film radiografic sau ca imagine video, prin e-mail, internet);

- Este un document de referință pentru examinări succesive, comparative; permite analiza evoluției naturale în timp și sub tratament a proceselor patologice pleurale;

- Evidențiază modificări (la nivelul suprafeței pleurale, parenchimului pulmonar și a toracelui) care pot furniza informații privind etiologia îmbolnăvirii^{1,2} (Figura 1, 6, 11,13,14,16,17);

- Oferă informații de detaliu ce pot scăpa radioscopiei simple;

¹Disciplina de Ftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu Mureș, Clinica Pneumologie Târgu Mureș

²Clinica Pneumologie Târgu Mureș

Adresă pentru corespondență: Jimborean Gabriela, Clinica Pneumologie Târgu Mureș, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș

- Este larg utilizată ca material didactic;
- Iradierea este mai mică decât în cazul radioscopiei clasice sau tomografiei computerizate iar tehnica radiografiei computerizate (Digital Computed Radiography) reduce foarte mult riscul expunerii la radiații permițând și procesarea, post procesarea, stocarea imaginii;^{4, 11}
- Permite un bun ghidaj pentru efectuarea toracotomeziei, biopsiilor pleurale și pulmonare și a unor manopere terapeutice – pleurodeză, introducere locală de medicamente, plasare de drenuri, etc.¹⁰

Micro-radio-fotografia (MRF) se realizează prin fotografierea imaginii radioscopice. MRF ideală are dimensiunea de 10/10 cm;

- MRF este utilizată pentru depistarea în masă a afecțiunilor respiratorii acute și mai ales cronice (TBC pulmonară, pleurală, neoplasmul bronhopulmonar, pneumoconioze profesionale, afecțiuni cardiace);^{5,7,8,13}

- MRF nu oferă detaliile pe care le prezintă radiografia standard dar este utilă ca metodă de screening a patologiei pleuro-pulmonare în serviciile de ambulator precum și pentru urmărirea evoluției radiologice sub tratament;⁷

- Iradierea subiectului examinat este mai mică decât în cazul radioscopiei clasice dar mai mare decât cea a radiografiei convenționale;

- Aparatele de radio-fotografie fiind transportabile, metoda permite examinarea unor colectivități izolate sau aflate la locul lor de muncă fără o mare perturbare a activității acestora;¹¹

Poziția pacientului în momentul efectuării radiografiei este deosebit de importantă pentru *diagnosticul colecțiilor libere* din cavitatea pleurală. Poziția pacientului poate fi: ortostatică (poziția cea mai indicată), șezândă sau în decubit dorsal (numai pentru bolnavi în stare critică);^{10,11}

- În poziția ortostatică subiectul va efectua o *inspirație profundă, fixată*, pentru a se asigura o bună distensie a zonelor bazale ale plămânilor și a se realiza contrastul între transparența parenchimului pulmonar și opacitățile determinate de elementele patologice de la nivelul pleurilor. În ortostatism lichidul liber din cavitatea pleurală se așează decliv, ocupă recesurile pleurale latero-inferioare determinând opacifierea lor. Unghiurile ascuțite ale recesurilor pleurale devin drepte sau obtuze iar marginea superioară a opacității descrie un menisc concav superior¹² (Figura 3);

În decubit dorsal calitatea radiografiei este mult inferioară iar existența colecției și limitele acesteia sunt dificil de apreciat datorită următoarelor considerente:^{11,14}

- Structurile toracice din regiunile anterioare apar mărite prin utilizarea incidenței antero-posterioare - AP;

- Sinusurile pleurale se șterg, diafragmele sunt împinse spre torace de către organele abdominale (colecțiile mici și cele diafragmatice pot rămâne neobservate);

- Pletora de sânge din torace, din poziția de decubit exagerează imaginile vasculare venoase (scade transparența pulmonară);

- Lichidul din cavitatea pleurală se distribuie în toată partea declivă posterioară determinând o opacifiere difuză a câmpului pulmonar adiacent;^{9,14}

Poziția de decubit lateral se utilizează atunci când există suspiciunea unei colecții pleurale mici în sinusul postero-bazal sau supra-diafragmatic (pe radiografia în plan frontal, poziție verticală) și se dorește confirmarea ei, prin confirmarea mobilității lichidului și diferențierea de o îngroșare pleurală sau de o relaxare diafragmatică. Lichidul mobil, liber în cavitatea pleurală se va deplasa în poziția de decubit homolateral, pe peretele lateral al toracelui și va fi evidențiat ca o lamă laterală opacă bine conturată;⁶

Incidențele radiografiei toracice necesare în diagnosticul colecțiilor pleurale sunt: radiografia în plan frontal antero-posterioară AP, postero-anterioară PA (cel mai frecvent utilizată); radiografii în plan sagital - incidențe laterale: dreaptă LLD sau stângă LLS, mai rar incidențe oblice drepte sau stângi;

Incidența PA este prima care se efectuează. Determină o imagine de "sumăție" a structurilor toraco-pleuro-pulmonare în sens PA. Din acest motiv ea trebuie completată cu incidențele laterale care permit (împreună cu incidența PA) aprecierea în spațiu, tridimensională a cavității toracice, localizarea unei anomalii în adâncimea toracelui și obținerea de informații privind organul interesat (Figura 2, 3, 4).

Radiografiile de profil (LLD sau LLS) permit aprecierea localizării unei colecții închistate (în sinusul anterior sau posterior costodiafragmatic sau interscizural) și aprecierea unor regiuni din torace care pe radiografia PA sunt ascunse de mediastin: spațiul inter-traheo-bronșic, spațiul retrocardiac, retrosternal, coloana vertebrală, partea orizontală a crosei aortice (Figura 2).

Aspectul pleurilor la un subiect fără patologie pleurală.

Suprafețele pleurale parietale și viscerale nu se evidențiază în mod normal, doar dacă pleurile sunt străbătute de raze tangențial sau atunci când sunt îngroșate sau separate de aer (pneumotorace).^{2,6} Scizura orizontală dreaptă poate fi evidențiată în PA ca o opacitate liniară fină, întinsă de la peretele toracic orizontal la hil, paralel cu coasta a IV-a. Pe radiografiile de profil scizurile oblice se pot vedea ca linii opace sinuoase oblice de-a lungul peretelui axilar al toracelui.

Aspecte radiologice în patologia pleurală

Diferențierea radiologică între un proces de perete toracic (inclusiv pleural) și unul parenchimos este posibilă prin aprecierea unghiului realizat între peretele toracic și formațiunea opacă. Acest unghi este obtuz în procesele parietale (pleurezii, mezoteliomate, îngroșări post-inflamatorii, formațiuni osoase sau ale țesuturilor

moi invadante în câmpurile pulmonare) și este acutit în formațiunile parenchimatose care ating peretele (chiste hidatice, abcese, pneumonii, tumori, etc.).^{3,6}

1. Colecțiile lichidiene

Colecțiile lichidiene pot fi libere în marea cavitate pleurală sau închistate la diferite nivele.

Aspectul general al colecțiile lichidiene libere în marea cavitate:

- Prezența lichidului liber în cavitatea pleurală determină în incidența PA, în ortostatism, o opacitate omogenă situată la baza toracelui, de intensitate mai mare la bază, cu limita superioară spre parenchim, cu direcție oblică, curbă spre peretele lateral toracic, cu conturul flu (descrie o curbă concavă ce privește cranio-medial). Această opacitate se prelungește în sus și spre lateral sub forma unei umbre liniare parietale care poate coafa plămânul (Figura 1, 3, 14);

- În LLD sau LLS conturul colecției este un menisc concav superior;

- În decubitul lateral de partea bolnavă, opacitatea se deplasează în partea declivă a hemitoracelui și se evidențiază ca o opacitate în bandă pe peretele toracic lateral;

Pleurita "pleurezia uscată" fie nu se vizualizează radiologic fie la nivelul pleurei inflamate se evidențiază o opacitate subțire în bandă, bine delimitată, iar diafragma este ușor ascensionat (Figura 8);

Colecțiile lichidiene libere determină imagini radiologice diferite în funcție de cantitatea lichidului pleural.

Colecțiile mici sub 60ml nu se văd radiologic dar există un contur estompat și o ușoară ascensiune a diafragmului homolateral. Echografia toracică permite evidențierea unor colecții foarte mici, de aprox. 20 ml;⁴

Colecțiile mici 100-300 ml (Figura 5,7,8,16):

Opacitate fină, "voal" în sinusul costodiafragmatic lateral (pe PA) sau anterior/ posterior (pe radiografia de profil), mobilă cu poziția bolnavului și cu respirația;

Colecțiile mijlocii până la 1500 ml (Figura 1 ,2, 3, 4, 13, 14, 17):

- Opacitate de intensitate mijlocie-mare, omogenă în 1/3-1/2 inferioară a hemitoracelui cu caracterele generale ale colecțiilor lichidiene descrise, mobilă cu respirația (scade în inspir) și cu poziția bolnavului (se etalează în decubit lateral pe peretele lateral sau chiar poate intra în scizuri);

Colecțiile mari (Figura 15):

- Opacifiză întreg hemitoracele; au intensitate supracoastală, structură omogenă;

- Mediastinul este deplasat spre partea opusă, iar transparența hemitoracelui contralateral este diminuată prin comprimare;

- Conturul diafragmului nu se mai evidențiază;
- Peretele toracic bombează la copii și la persoanele cașectice;

Colecțiile închistate în marea cavitate:

- Colecția închistată determină o opacitate omogenă, situată laterotoracic (axilar), submamar (îndreptul scizurii mici, reșăsită pe radiografia de profil), apical (diagnostic diferențial cu pahipleurita vârfului) sau mediastinal (opacitate în bandă cu contur net, neregulat ce coafează mediastinul). Opacitățile nu se modifică cu schimbarea poziției bolnavului (Figura 9, 10);

Colecțiile închistate interlobar:

- În mica scizură - opacitate fusiformă, intensă, omogenă, net delimitată situată pe PA și pe profil, în poziție orizontală la zona de proiecție a scizurii mici;

- În marea scizură - în PA, opacitate difuză slabă, etalată în câmpul pulmonar, longitudinal, iar pe profil opacitate fusiformă, net delimitată (sau formă de "S" oblic) la nivelul de proiecție al scizurii mari;¹²

Colecțiile închistate mediastinal:

- Opacitate în bandă situată supra sau infrahilar, omogenă, bine delimitată ce lărgeste mediastinul. Diagnosticul diferențial se efectuează prin tomografie computerizată sau ecografie toracică, cu mase mediastinale solide, chiste, sau cu colecții pericardice;

Colecțiile închistate diafragmatic:

- Diafragma este estompat, mai sus situat, hipomobil; lichidul nu refluează lateral la decubitul lateral;

- În stânga, opacitatea este bine vizibilă între transparența pulmonară și cea dată de aerul din bula de gaz a stomacului;

- În dreapta, colecția face corp comun cu opacitatea ficatului; diagnosticul diferențial față de o relaxare diafragmatică sau o colecție subdiafragmatică se stabilește prin ecografie toraco-abdominală, prin pneumo-peritoneu (colecția pleurală se evidențiază ca o bandă opacă între transparența pulmonară și cea a pneumo-peritoneului) sau prin tomografie computerizată;

2. Pneumotoracele. Pneumotoracele (PTX) determină o hipertransparență, fără desen pulmonar situată între peretele toracic și pleura viscerală care devine vizibilă ca un lizereu opac ce acoperă plămânul. În funcție de volumul de aer din cavitate și de contactul plămânului cu peretele toracic PTX poate fi:

- PTX parțial - plămânul adiacent este vizibil (cu transparența diminuată) păstrând în unele regiuni contact cu perete toracic (se pot vizualiza bride pleurale) (Figura 6);

- PTX total - plămânul adiacent este comprimat, retractat în hil și este complet înconjurat de hipertransparența aerică (fără desen pulmonar). Mediastinul este de regulă împins contralateral, iar plămânul contralateral are transparența diminuată;⁸

Fluido-pneumotoracele asociază o imagine lichidiană cu una aerică separate de nivelul orizontal al

lichidului (Figura 11, 12, 18). “Imagina hidro-aerică” este flancată pe peretele toracelui cu care determină un unghi obtuz.

3. Mezotelioamele. Tumorile pleurale produc opacități de intensitate supracostală, cu contur neregulat, lobulat, flancate pe peretele toracic.¹² Mezotelioamele maligne asociază frecvent colecții pleurale.

4. Îngroșările și calcifierile pleurale. Îngroșările pleurale (pahipleurite post-pleuretice, plăci fibroase din azbeztoză, silicoză) determină opacități intense în bandă la nivelul pleurelor, cu caracter retractil, bine delimitate, de întinderi variabile, situate la nivele diferite: apical, pe peretele toracic lateral, diafragmatic, mediastinal sau la nivelul scizurilor (Figura 5). Fibrotoracele pleurogen cuprinde o pahipleurită globală, cu depuneri calcare, cu caracter retractil

(retracții ale peretelui toracic, mediastinului, diafragmului homolateral) care “încarcerează” plămânu (Figura 20).

Calcifierile pleurale determină opacități de intensitate mare (supracostală). Ele apar după pleureziile serofibrinoase TBC neglijate sau după empiemul TBC, după pleureziile purulente nespecifice, hemotorace sau după expunere la azbest (plăci pleurale calcare) sau ca sechele după intervențiile de colapsoterapie.

5. Simfizele sinusurilor costo-diafragmatice. Sunt sechele minime ce rezultă frecvent după pleureziile de cauze infecțioase nespecifice sau din TBC. Determină aspectul de unghi drept sau obtuz “fixat” al recesurilor pleurale care nu devin transparente, ascuțite în inspirul profund (nu permit expansiunea parenchimului pulmonar aerat) (Figura 19).

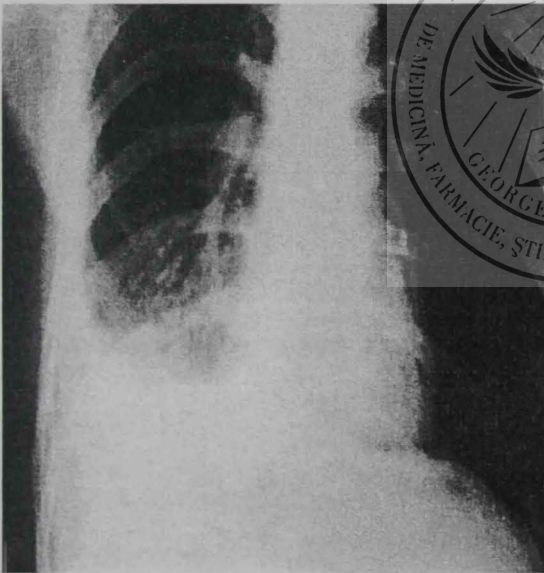


Figura 1. Pleurezie latero-bazală dreaptă TBC. TBC fibro-nodulară exulcerată lob inferior drept. (Radiografie PA - incidență postero-anterioară)

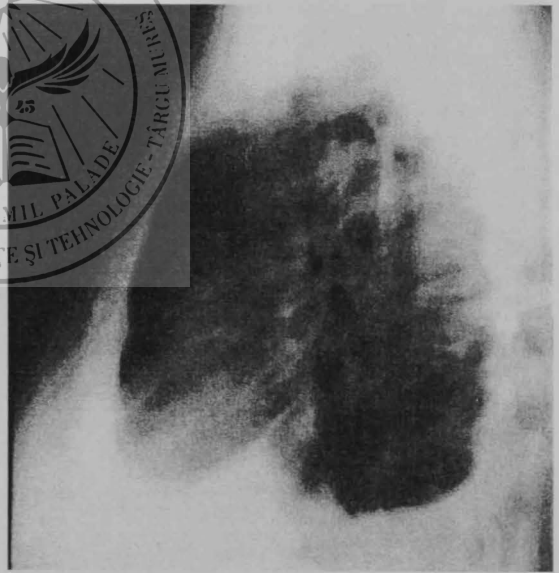


Figura 2. Pleurezie medie stângă TBC cu tendință la cloazonare în scizura oblică. Infiltrat suprahilar. (Radiografie - profil stâng).



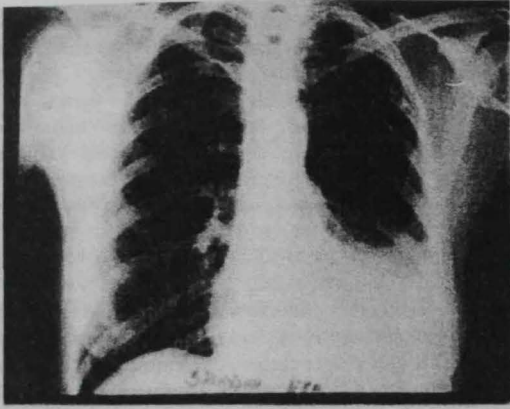


Figura 3. Pleurezie medie stângă.
Adenopatie hilară stângă.

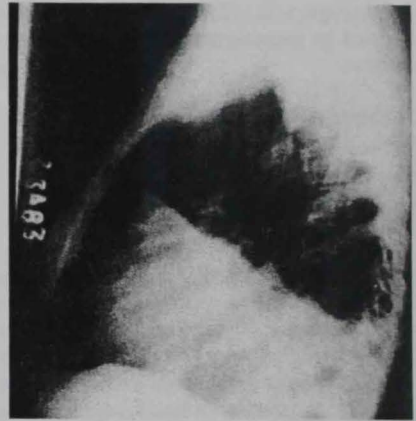


Figura 4. Pleurezie medie stângă.
(Radiografie - profil stâng)

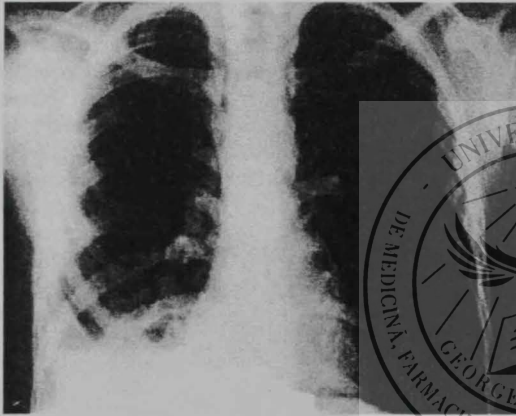


Figura 5. Pleurezie TBC bazală dreaptă în curs de rezorbție. Pahipleurită latero-bazală dreaptă. Calcificări hilare.

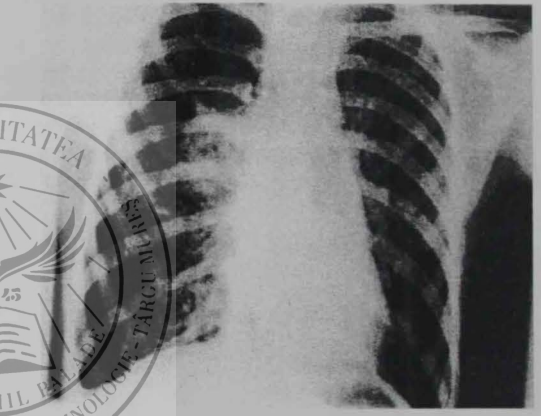


Figura 6. Pneumotorace parțial drept. Pleurezie mică în sinusul costo-diafragmatic drept. TBC pulmonară cavitară extinsă dreapta cu diseminări bronhogene parahilar stâng

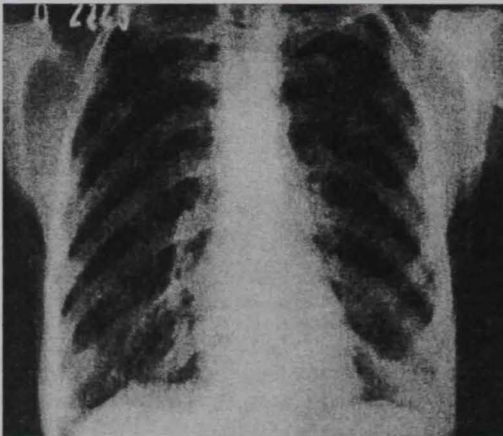


Figura 7. TBC pulmonară miliară. Pleurezie mică latero-bazală stângă.

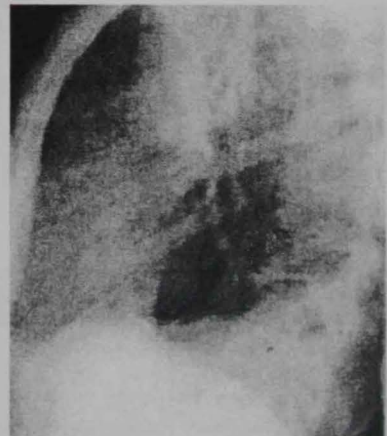


Figura 8. TBC pulmonară miliară. Pleurezie mică în sinusul costo-diafragmatic posterior. Scizură oblică stângă.

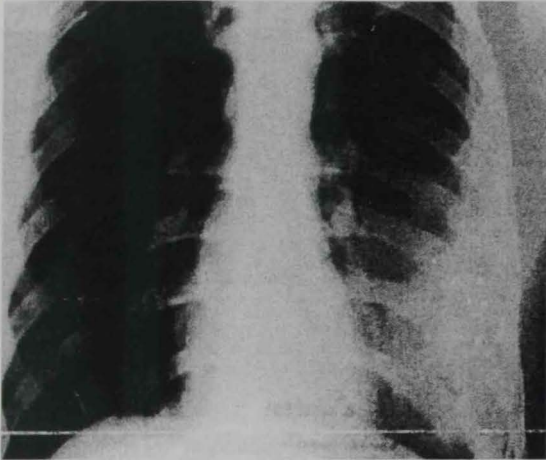


Figura 9. Pleurezie TBC cronică cu închistare latero-toracică stângă.

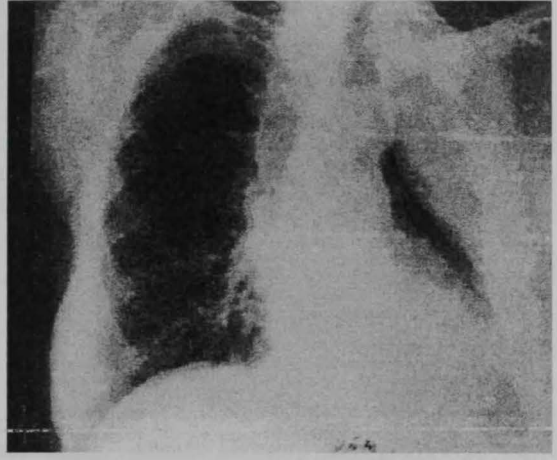


Figura 10. Pleurezie TBC cronică cu pahipleurită globală retractilă și închistare apico-axilară stângă.

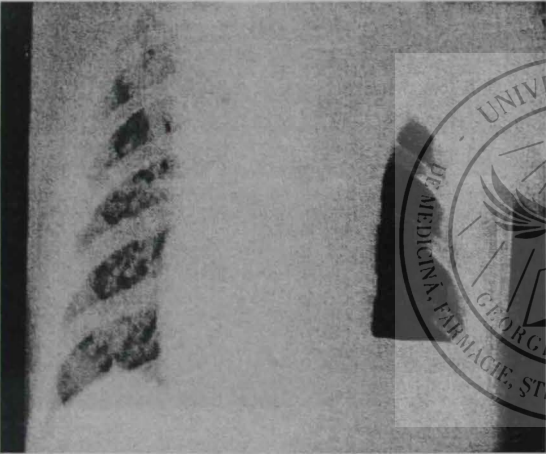


Figura 11. Pio-pneumotorace stâng. TBC cavitară extinsă bilateral.

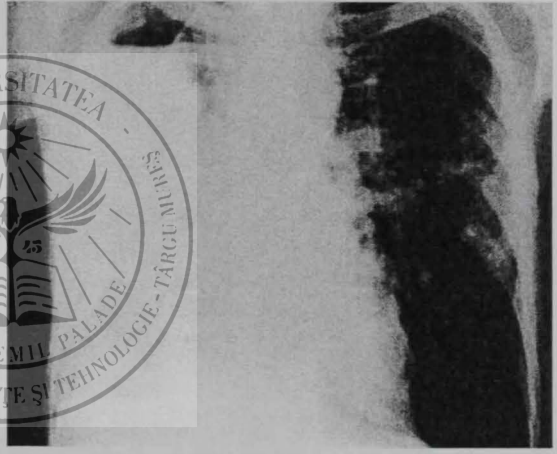


Figura 12. Pio-pneumotorace drept. TBC extinsă cavitară dreaptă și nodulară lob superior stâng.

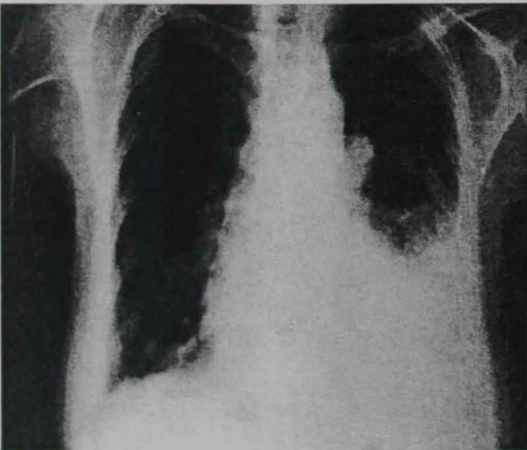


Figura 13. Neoplasm bronhopulmonar centrohilar stâng cu pleurezie secundară.

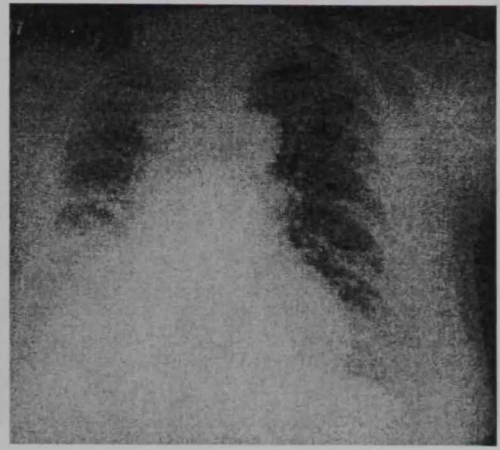


Figura 14. Neoplasm centrohilar drept cu pleurezie medie secundară. Adenopatii mediastinale multiple.



Figura 15. Pleurezie masivă dreaptă neoplazică. Mediastinul este împins contralateral.

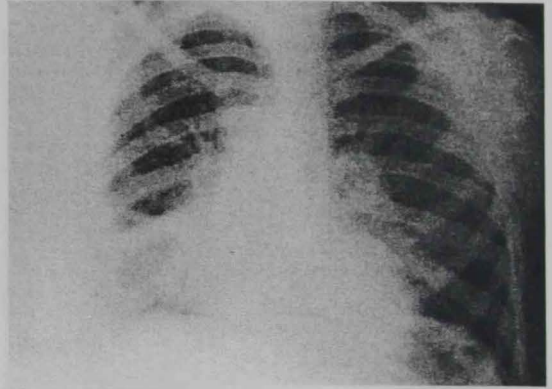


Figura 16. Neoplasm bronhopulmonar centrohilar drept. Atelectazie parțială de lob mediu. Pleurezie secundară laterobazală dreaptă mică. Adenopatii hilare multiple.

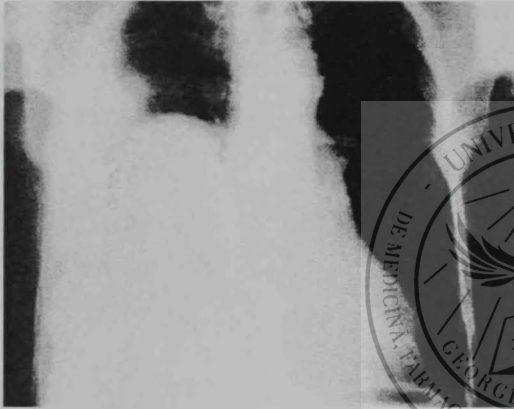


Figura 17. Neoplasm bronhopulmonar gigant drept. Pleurezie laterobazală dreaptă secundară.



Figura 18. Neoplasm bronhopulmonar drept perforat în cavitatea pleurală. Pio-pneumotorace drept. Adenopatii gigante mediastinale.

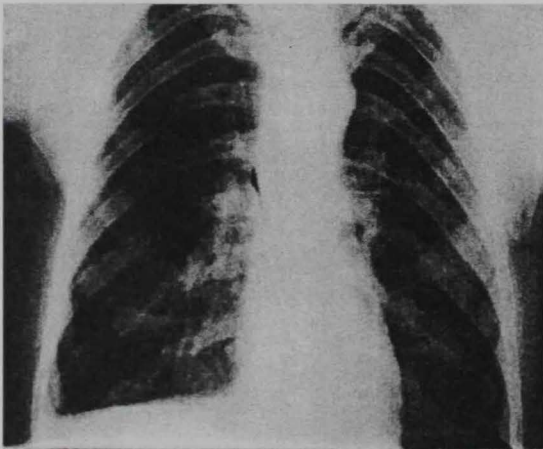


Figura 19. Simfiză pleurală costo-diafraqmatică dreaptă după pleurezie TBC.

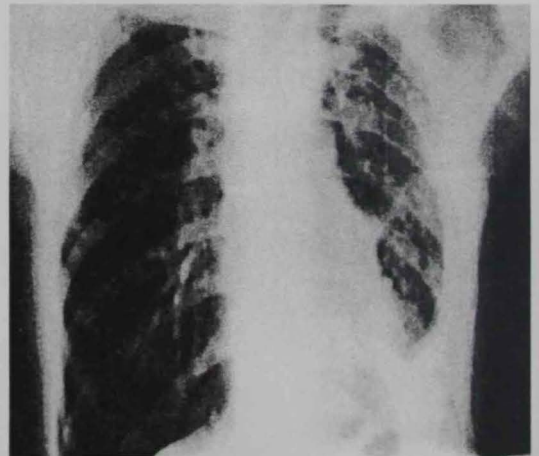


Figura 20. Fibrotorace retractil stâng după pleurezie TBC și TBC cavitară stângă. Pahipleurită calcară stângă globală.

BIBLIOGRAFIE

1. BYNUM LJ, WILSON JE III – *Radiographic features of pleural effusions and pulmonary embolism*. Am Rev Respir Dis 1978;117: 929-834;
2. BARCAN F, POPESCU P, VOICU T – *Diagnosticul radiologic în patologia organelor toracice*, Ed. Medicală, București, 1980;
3. CHRETIEN J, MARSAC J – *Elements du diagnostic pneumologique*. Abreges Pneumologie. Ed. Mason Paris ed. III 1990, 65-87;
4. ELAM EA, REHM K, HILLMAN BJ, et al - *Efficacy of digital radiography for the detection of pneumotorax: comparison with conventional chest radiography*. AJR 1992; 52:509-514;
5. GHERASIM L, CORLAN E, STOICESCU IP – *Pleureziile netuberculoase. Pleurezia tuberculoasă*. Medicina Internă. Bolile aparatului respirator și locomotor. Ed. Medicală, București, 1995, vol I, 375-408;
6. HOUSSET B – *Imagerie thoracique. Abreges Pneumologie*. Ed. Masson Paris.1999, 68-80;
7. JIMBOREAN GABRIELA, KINGA SIMON, ALINA PLATON și colab. - *Aspecte ale tuberculozei pleurale în județul Mureș între anii 1994-1999*. Revista de Medicină și Farmacie, UMF Tg.Mureș, 2000, 46:104-108;
8. JIMBOREAN GABRIELA – *Curs de fiziologie*. Litografia Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 2001, 72-84;
9. MARGLIN SI, ROWBERG AH, GODWIN JD – *Preliminary experience with portable digital imaging for intensive care radiology*. J Thoracic Imag 1990; 5:49:54;
10. MATTISON L E, COPPAGE L, ALDERMAN D, et al. – *Pleural effusions in the MICU*. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:A 356;
11. PERUZZI W, GARNER W, BOOLS J, et al – *Portable chest roentgenography and computed tomography in critically ill patients*. Chest 1988;93:722-726;
12. REES J - *Radiology*. Diagnostic Tests in Respiratory Medicine. Ed. Chapman and Hall Medicine, London,1988, 64-118;
13. STOICESCU IP, DIDILESCU C, PLOPEANU D – *Tuberculoza în România în anul 2000*. Pneumologia, vol. L, 2000, 9-14;
14. WOODRING JFi – *Recognition of pleural effusions on supine radiographs:how much fluid is required?* AJR 1984; 145:59-64;



Contribuții la etiopatogenia pneumosinusului dilatant sfenoidal

Alice Juncu¹, G. Mühlfay², Roxana Marica², Daniela Trifa²

Autorii emit o teorie nouă referitoare la etiopatogenia pneumosinusului dilatant sfenoidal în legătură cu 31 bolnavi tratați.

Cuvinte cheie: pneumosinus dilatant, pneumatizare fiziologică, pneumatizare patologică

The authors emit a new theory concerning the aetiology of Pneumosinus Dilatans Sphenoidal about 31 patients.

Key words: pneumosinus dilatans, physiological pneumatization, pathological pneumatization

Creșterea supradozată, anarhică a sinusurilor paranasale, a primit din partea lui Benjamins (1918) numele de pneumosinus dilatant, caracterizat prin lipsa vreunui conținut sau modificări patologice mucoperiostale intrasinusale.^{3,4}

Atât creșterea exagerată, precum și hipopneumatizarea accentuată a sinusurilor paranasale reprezintă probleme complexe, de graniță, între rinologie, neurologie și oftalmologie.

Pneumosinusurile dilatante frontale și etmoidale apar rar, numărul celor sfenoidale publicate până în prezent nu întrece cifra de 50, iar numărul celor maxilare rămâne sub 10.²

Cel sfenoidal, în urma localizării sale ascunse, poate evolua perioade lungi latent, dar poate duce la complicații grave și prin vecinătatea sa cu formațiuni importante biologice.

Primul caz de pneumosinus dilatant sfenoidal din literatura mondială a fost publicat în anul 1932 în București, de Bendescu T. Acest prim caz a evoluat deosebit de grav (precum se întâmplă deseori), soldându-se cu cecitate bilaterală. Primul caz internat în clinica noastră, în anul 1971 (al patrulea caz din literatura mondială), un dulgher de 33 ani, număra încă degetele de la 1 metru distanță și după operația efectuată fără întârziere și-a recăștigat vederea aproape normală.

De atunci am avut 4 cazuri, la care tulburările grave vizuale, prezente la internare au rămas incurabile.^{6,9}

Față de mărimea normală, sinusurile paranasale pot rămâne în urmă în dezvoltare (unele pot chiar lipsi), în alte cazuri însă pot atinge mărimi excesive. Pneumatizările ieșite din comun, în ambele direcții, trebuie considerate patologice în prezența unei simptomatologii caracteristice: rinologică, oftalmologică, neurologică² și a modificărilor radiologice.³

Pneumosinusul dilatant sfenoidal poate duce la complicații prin comprimarea și dislocarea unor formațiuni biologice importante vecine, dintre care Howarth a citat (după Thane și col.) nervii cranieni II, III, IV, V, VI, ramificația trigeminală, plexul cavernos, ramurile nervului simpatic din plexul cavernos, ramura orbitală a arterei lacrimale, care trece aici spre dura mater, venele și arterele oftalmice. Compresia și dislocarea progresivă a acestora poate duce la exoftalmie, obstrucții nazale, de obicei unilaterale și parțiale,acompaniate de anosmie.¹²

Semnele oftalmologice apar în urma comprimării și dislocării unora dintre aceste formațiuni. Noțiunea de sindrom al vârfului orbitei a fost introdusă de Smith pentru semnele cauzate de compresia formațiunilor anatomice care străbat fisura orbitală cranială și foramenul optic. Pot apare halucinații vizuale (stele, încheșări parțiale), lăcrimare, propulsie și exoftalmie, diplopie, dureri de ochi de partea afectată, eventual legate de mișcările bulbului ocular, hipersensibilitatea corneană, edem palpebral, ulcer cornean, ptoză,

¹Spitalul Clinic ORL Târgu Mureș

²Disciplina ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: Alice Juncu, Spitalul ORL, Str. Gh. Marinescu 36, 4300 Târgu-Mureș

scăderea acuității vizuale, până la amauroză, amputarea câmpului vizual, atrofie optică. Tulburările orbitale, odată apărute, evoluează de obicei rapid spre amauroză. În ceea ce privește deplasarea bulbului ocular, nu pot fi stabilite norme standard. Thane subliniază fluctuența semnelor oftalmologice (față de semnele provocate de neoplasme). Faza de evoluție avansată a bolii este semnalată de simptomatologia complicațiilor, de cele mai multe ori de atrofia nervului optic.⁸

Modificările morfologice ale pneumosinusului sfenoidal nu sunt accesibile examenului direct, pot declanșa însă și modificări la suprafață, ca asimetrie sau alte deformități faciale, destul de caracteristice, caптоza, dislocarea bulbului ocular, exoftalmie.^{13,14}

Semnele radiologice sunt caracteristice și apar devreme. Sinusul afectat apare dilatat, neobișnuit de transparent, cu pereții subțiați, regulați și dislocați. Grosimea și relieful mucoperiostului sinuzal indemn se schițează fidel pe clișeele contrastografice și C. T.

Pneumosinusul dilatant sfenoidal trebuie diferențiat radiologic de muco- și piocele, caracterizate printr-o transparență redusă, margini rotunjite, puțin șterse și discontinui, de tumorile benigne, unde pierderea de substanță osoasă are marginile nete și condensate; de tumorile maligne, dispneumatizările, compartimentările sinuzale, hemiatrofia și asimetriile faciale de origine sinuzală. Organele vecine (hipofiza, nervii optici, conținutul orbital) sunt comprimate și dislocate.⁷

Dintre semnele neuroase apar de obicei nevralgii periorbitale și retrobulbare, cefalee unilaterală, iradiată spre occiput și vertex. Slăbirea nemicropului contralateral, fără semn de iritație meningeală, instabilitate ușoară în poziția Romberg, (mersul, saltul și fuga rămân în limite normale), tonusul muscular este normal. EEG pune în evidență focar lezional iritativ frontocerebral, profund omilateral. Arteriografia este normală, precum și lichidul cefalorahidian. Pneumoencefalografia arată sistem ventricular dilatat, mai cu seamă de partea bolnavă și cornul frontal este frecvent tracționat în sus.^{1,23}

Etiologia și patomecanismul bolii au rămas până în prezent incomplet clarificate.

Având în vedere că este vorba de o pneumatizare patologică, prima noastră sarcină, este să clarificăm acest proces. Sinusurile etmoidale și maxilare apar deja în viața intrauterină, fiind prezente rudimentar, deja la naștere. Sinusurile frontale și sfenoidale filogenetic sunt formațiuni noi, apar doar după naștere, la vârsta de 3-5 ani.^{5,25}

Azi este încă în general acceptat că această creștere a sinusurilor paranazale, astfel și a celor sfenoidale, se realizează prin procesul de pneumatizare, efectuat ereditar de mucoperiostul rinosinuzal, prin resorbția substanței osoase indifferente din punct de vedere static.^{17,24}

Sinusurile paranazale nu cresc ca balonul de cauciuc, umflat prin suflarea în el de aer sub presiune. Ele nu se realizează nici prin scobirea de către

mucoperiost a unor porțiuni mai mici sau mai mari, dintr-o masă compactă de țesut osos. Aici este vorba de modelarea și mutarea pereților sinuzali, cu menținerea grosimii lor, de către mucoperiostul din sinus care resoarbe os și osteogeneza concomitentă a periostului extern, care depune os, tocmai atât cât este necesar pentru asigurarea în continuare a gradului de rigiditate, de care trebuie să dispună porțiunea corespunzătoare a sinusului, respectiv pereții acestuia.²²

Conform concepției noastre, pneumatizarea sinusurilor paranazale (și a apofizei mastoide) se realizează prin resorbția substanței osoase indifferente din punct de vedere static.



Figura 1. M. I., masc., 5 ani. Apare sinusul sfenoidal drept. Radiografie simplă, incidență latero-laterală dreaptă

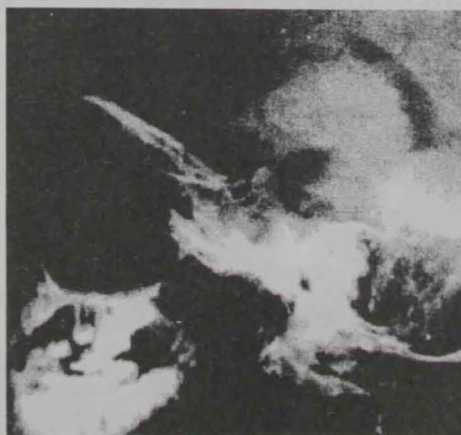


Figura 2. B.C., masc., 10 ani. Cu toate că dosul selei sfenoidale este voluminos, pacientul nu are acuze. Sinusul sfenoidal nu este încă pneumatizat. Radiografie simplă, incidență latero-laterală

Analizând mai atent această problemă, reiese că în urma creșterii în volum a masei țesuturilor vecine, apar schimbări în gradul și direcția forțelor care apasă și tracionează pereții osoși ai sinusurilor. În urma acestora apar zone osoase care devin indiferente static și funcțional și vor fi resorbite de mucoperiostul intern sinuzal. Concomitent apar însă și zone, unde acționează noi presiuni și tracționări, unde mucoperiostul extern este nevoit să depună os nou, cu scopul asigurării rezistenței necesare, cerute de anturaj. Macroscopic pereții osoși pot menține grosimea și forma lor, dând impresia că numai se dislocă. La nevoie însă își pot schimba forma și mărimea, prin mecanism similar. În unele zone pereții se pot resorbi chiar complet, dar compensatoric pentru asigurarea rezistenței corespunzătoare regiunii, în alte locuri, conform necesităților, pereții, stâlpii de susținere vor fi îngroșați, putând apare zone osoase noi.

Toate aceste modificări sunt recunoscute ca dezvoltare, "creștere", normală.

Pe baza acestor considerente trebuie să acceptăm că procesul de pneumatizare (creșterea sinusurilor paranasale) se realizează prin trei factori:

1. resorbția osoasă, efectuată de căptușeala mucoperiostală a sinusului
2. existența substanței osoase indiferentă din punct de vedere static și funcțional, care se pretează resorbției
3. osteogeneza efectuată de periostul extern

Cele arătate pot răspunde și la întrebarea: cum este posibil ca cele două periosturi să-și poată coordona atât de precis activitatea lor de osteoliză și osteogeneză încât grosimea pereților osoși rămâne deseori neschimbată. Răspunsul este că activitatea celor două periosturi nu este interdependentă, ci depinde de gradul de împovărare și tracționare a regiunii. Funcția fiziologică a țesutului osos este asigurarea rezistenței necesare susținerii presiunilor și tracționărilor.

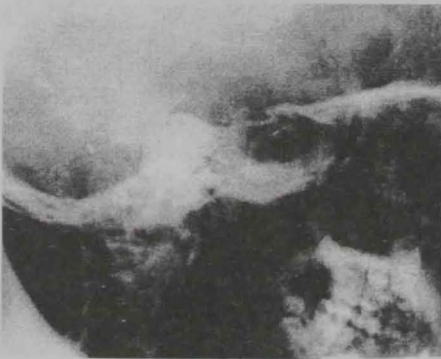


Figura 3. M. A., masc., 9 ani. Sinus sfenoidal drept mult mărit (pneumosinus dilatant sfenoidal drept). Șaua turcească este turtită (scundă). Bolnavul acuză de 4 luni dureri accentuate occipitale, greu suportabile. Radiografie simplă, incidentă latero-laterală dreaptă



Figura 4. Contrastografia pneumosinusului dilatat sfenoidal drept, incidentă latero-laterală, a bolnavului din figura precedentă



Figura 5. G. I., masc., 29 ani. Pneumosinus dilatat sfenoidal drept, pneumatizarea largă (și a dosului șelei). Capăle accentuată în regiunea occipitală și vertex; atrofia nervului optic drept

Unde nu există împovărare osul se resoarbe. Reiese din cele de mai sus, conform concepției noastre, că la nevoie se poate resorbi întreg peretele sinuzal, împreună cu stâlpii de susținere principali, nominalizați (canin, molar etc.) dar și cei nenominalizați, sunt însă reconstruiți treptat (puțin mai încolo), conform necesităților funcționale locale.

Trebuie să subliniem importanța funcțională a structurilor osoase, prin faptul că structurile scheletului facial, pe lângă asigurarea rezistenței față de presiuni și tracționări mai au și sarcina să formeze și să asigure susținut cavități solide ca fosele nazale, cavitatea bucală (cerul gurii), orbitele etc. Aceasta pentru asigurarea respirației fiziologice prin nas, împreună cu olfacția, olfacția gustativă, fonația (cântatul și limbajul articulat etc.) dar și alimentația (prin rolul jucat de palatul dur rezistent, în masticatie și deglutiție) și să asigure adăpost bulbilor oculare, căilor lacrimale, hipofizei etc.

Toate aceste structuri și funcții sunt cel puțin atât de importante ca stâlpii de susținere. Este firesc că de exemplu, orbita unui copil de 2 ani diferă mult în

primul rând ca mărime, dar într-o oarecare măsură și ca formă, de cea a unui adult. Transformarea, "creșterea" ei s-a produs prin resorbția osoasă și osteogeneza consecutivă, care au avut loc pe parcursul anilor, nu numai în urma greutății și tracționării țesuturilor vecine, a exersării funcțiilor amintite, dar și în urma presiunii și tracționării mușchilor vecini (de exemplu cum limba modelează arcada dentară superioară și palatul dur, la cei care respiră prin nas, în copilărie).

Această modelare nu este similară îndoirii și modelării sârmei de metal cu cleștele, ci se realizează prin resorbția și reconstrucția complicată, concomitentă sau succesivă, a țesutului osos de către periosturi.

Pe baza celor de mai sus, creșterea sinusurilor paranazale "pneumatizarea" se produce prin resorbția și prin reconstrucția structurilor osoase, atât a celor indiferente, precum și a celor angajate static și funcțional.

Conform părerii noastre procesul de pneumatizare se realizează prin funcția fiziologică a țesutului osos, care trebuie să asigure suport și rezistență, pentru susținerea presiunilor și tracționărilor țesuturilor învecinate, dar să formeze și fosele nazale, cavitatea bucală, adăpost pentru unele organe importante ca ochii, urechile, hipofiza etc.

Scheletul facial, împreună cu sinusurile paranazale asigură această structură ca funcție primordiale. Sinusurile paranazale apar mai mult ca formațiuni secundare, în cadrul acestei structuri osoase ușurând și echilibrând greutatea și crescând rezistența craniului, oferind suprafețe de inserție mușchilor și intervenind în realizarea reliefului facial.

Creșterea sinusurilor paranazale începe în viață intrauterină, când încă nu este prezent aer în căile respiratorii. Pneumatizarea nu poate fi deci considerată cauza creșterii sinusurilor; acestea apar mai mult drept consecința formării lor.



Figura 6. F. I., masc., 30 ani. Pneumosinus dilatant sfenoidal stâng, cu cefalee accentuată occipitală și tulburări grave de vedere. Radiografie simplă, incidență latero-laterală

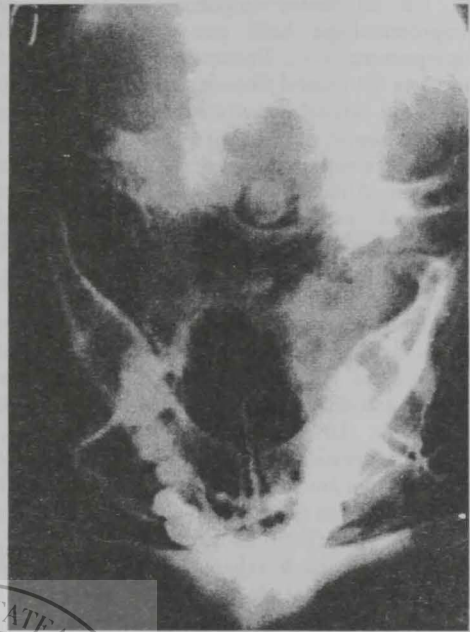


Figura 7. B. A., masc., 33 ani. Pneumosinus dilatant sfenoidal drept, cu cefalee atroce și tulburări grave de vedere. După operație vederea s-a ameliorat mult și cefaleea a cedat. Radiografie simplă, incidență submento-vercicală (axială)

În unele condiții patologice însă, și anume în cazul obstrucțiilor parțiale, de obicei unilaterale ale foselor nazale, în prezența unor stenoze orificiale sinuzale, cu mecanism de supapă, în urma respirației nazale forțate, apare în sinusurile paranazale creșterea și scăderea mai accentuată a presiunilor aeriene din cursul ex- și inspirațiilor. În aceste cazuri în sinusurile respective pot apare presiuni mai scăzute prelungite. Vasodilatația apărută astfel duce la hiperemia mucoperiostului, care poate crește resorbția substanței osoase. Acest factor (eventual împreună cu creșterea titrului hormonilor somatotrop, tiroidian și sexuali) poate amplifica peste măsură pneumatizarea, creșterea sinusului respectiv. Complexul funcțional, care evoluează în cavitățile rinosinuzale și epifaringe, decurge cu participarea activă a căptușelii lor mucoperiostale și a coloanei de aer respirat prin nas.^{10,20}

Cercetătorii care au încercat până acum să clarifice etiopatogenia pneumosinusurilor dilatante, au pornit de la convingerea că trebuie să existe în interiorul acestor sinusuri hiperpneumatizate aer sau lichide cu presiuni ridicate similar muco- și piocelulelor.^{11,16} Denumirea de "dilatant" sugerează și ea existența unei presiuni interioare mărite. Această presupunere nu a putut fi confirmată.

În pneumosinusurile dilatante, noi am pus în evidență, de obicei, hipotensiuni, datorită unor stenoze orificiale cu caracter de supapă (edeme circumscrise sau polipi), care au accentuat presiunile aeriene scăzute.^{15,18,19}

Un alt factor important care poate decide simptomatologia bolii este localizarea și direcția hiperpneumatizării. Pneumatizarea sinusului sfenoidal pornește din recesul sfenoetmoidal, apărând în dreptul orificiului sinuzal o cavitate mică sferică, care apoi se mărește treptat. Mai rar apar de la început două celule pneumatice suprapuse, în dreptul peretelui ventral al sinusului. Altădată apar două celule mici așezate pe orizontală, crescând în direcție dorsală. Cel mai frecvent apare un singur spațiu, care cuprinde treptat întreg corpul sfenoidului. În condiții fiziologice dosul șelei nu se pneumatizează, doar în cazul pneumosinusului dilatant. Am avut cazuri cu dos șelar gros și înalt, nepneumatizat, fără să determine acuze.

Procesul de pneumatizare se poate extinde de-a lungul peretelui superior, când apar devreme tulburări de vedere, dar poate comprima și hipofiza, șaua turcească, devenind din ce în ce mai scundă, deseori în prezența unui dos șelar tumefiat și pneumatizat, altădată poate să coboare spre adâncul clivusului, sau se extinde ventral pe seama etmoidului.

Se poate pune întrebarea: cum reușește tumefierea sinusului sfenoidal, în lipsa unei presiuni crescute intrasinuzale, ba chiar în prezența unei presiuni reduse, să comprime până la necrozare nervul optic. Acest lucru se poate explica numai prin neformarea de os, de către periostul extern, care devine forțat să construiască perete osos extern suficient de rezistent, pentru susținerea greutateii țesuturilor de aici.²¹

Este o problemă importantă cunoașterea tehnicii, indicațiile și valoarea datelor furnizate de metodele care pot vizualiza sinusurile sfenoidale ascunse vederii.

Contrastografiile executate în incidente corespunzătoare furnizează date precise referitoare la forma și mărimea sinusurilor sfenoidale, la grosimea și bazorelieful mucoperiostului sinuzal, fiind capabile să diferențieze net și limita dintre cele două sinusuri. Trebuie să arătăm că am avut pacienți la care sinusurile sfenoidale nu erau pneumatizate, la alții au rămas foarte mici, iar la alții dosul șelei era foarte înalt și gros (nepneumatizat), fără să producă acuze clinice.

Semnele hiperpneumatizării sunt sinusurile mai largi decât cele complet pneumatizate, obișnuite conform vârstei, cu turtirea șelei, pneumatizarea și dilatarea dosului șelei, prelungirea pneumatizării pe teritoriul clivusului sau anterior asupra etmoidului. Rareori unele dintre aceste semne radiologice pot fi prezente fără semiologie patologică clinică, prin urmare la punerea diagnosticului joacă rol decisiv semiologia clinică rinologică, radiologică, oftalmologică și neurologică.

La nevoie se poate recurge la CT, RMN, dar mai cu seamă la endoscopie rinosinuzală, care de obicei permite și instituirea tratamentului electiv și eficient. (Restabilirea permeabilității normale a foselor nazale și permeabilizarea largă a orificiului sinuzal). Mai rar trebuie mobilizați pereții sinuzali dislocați, cu scopul decompresiei țesuturilor vecine (nervul optic).

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS WM, JONES RI, CHAVDA SI et al - *Pneumosinus dilatans: A discussion of four cases and the possible aetiology*, Rhinology, 1998, 36: 40-42.
- ANTHONY WP, WILLIAMS HI. - *Unilateral Pansinus-mucocele simulating a malignant neoplasm. Report of a case*, Arch Otolaryng 1951 - 53, 189-194.
- BENDESCU T - *Atrophie optique bilaterale en rapport avec un Pneumosinus sphenoidal unilateral*. Rev Sci Méd (București) 21, 570 - 582.
- BENJAMINS CE - *Pneumosinus frontalis dilatans*. Acta Otolaryng (Stockholm) 1918, 1, Fasc 2.
- BIAGNAMI M, DELU G, CERNIGLIA M et al - *Il pneumosinus Dilatans*, La 85. Cong della Societa Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale, Roma, 27-30 mai 1998
- BILCHICK EB - *Diseases of the sphenoid sinus with report of a case of cyst of the sphenoid sinus*. Arch Otolaryng 1940, 32, 1031 - 1038.
- DEITNER T - *Moderne Funktionsdiagnostik der Nase und der Nasennebenhöhlen*, Eur Arches Oto Rhino Laryngology Suppl I, 1996.
- DETNER B - *Pathophysiologie der Nasennebenhöhlen*. In: Kastenbauer (Hrsg) Otorhinolaryngologie in Klinik und Praxis, Thieme, Stuttgart, 1992.
- DRĂSOVEANU C, MUHLFAY G, SĂBAU S - *Otorinolaringologie*, UMF Târgu - Mureș, 1993.
- FALK P - *Entwicklungsgeschichte, Anatomie, Physiologie usw*. In Hals Nasen Ohrenhilkunde Berendes, Link, Zollner Vol II, 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1963.
- GAUMON PJ - *Pressure measurement in the normal and occluded Rabbit maxillary sinus*. Laryngoscope 1995, 105: 570-574.
- JEZENGABEL C - *Manifestations oculaires du pneumo-sinus dilatans*. Arch Ophthal (Paris), 1960, 2L, 28-37.
- KAHLER O - *Zur Frage der Entstehung der Pneumatozelen der Stirnhöhle*. Z. Laryng Rhinol 1950, 29: 363.
- LINTHICUM HF, RABD CW, REEVES DI - *Mucocele of the sphenoid sinus Report of a case with autopsy findings*, J Neurosurg 1946, 3: 444-453.
- MASSERKLINGER W - *Über die Drainage der menschlichen Nasennebenhöhlen unter normalen und pathologischen Bedingungen*, Monatschr Ohren Heilk 1966, 100: 56.
- MENNING H - *Zur patogene der Kieferhöhlen Mukozele*. Arch Ohr Nau Kehlk Heilk 1956, 169: 466.
- MILLER NR, GOLNIC KC, ZEIDMAN SM et al - *Pneumosinus dilatans: a sign of intracranial meningioma*, Surg Neurol, 1996, 46:471-474
- MUHLFAY V, DOINA POP D POPA - *Anomali de pneumatizare ale sinusurilor paranazale*. Otorinolaringologie (București) 1975, 4:241 - 252.
- MUHLFAY V - *Pneumosinus dilatant sfenoidal*. Otorinolaringologie (București) 1972, 5: 327-334.
- MUHLFAY V - *Sinuzitele paranazale și respirația bucală*. Congresul European de ORI. Paris, 1988, 4: 249-260.
- PERRIN C, WAYOFF MM - *Patologie du pneumosinus dilatans*, Rev Laryng, 1966, 87, 5-6, 369-374.
- SMITH AT - *Orbital Apex syndrome*, Ann Otol Rhin Laryng 67: 742-753.
- TEIȘANU E - *Pneumosinus dilatant*, Otorinolaringologie (București) 1966, 2:129-135
- UNGERECHT K - *Der Pneumosinus frontalis dilatans*. HNO (Berlin) 1964, 12, 9:233- 245
- WAGEMANN W - *Anatomy Physiology und Untersuchungen der Nasen und der Nasennebenhöhlen*, HNO Heilk Edit Berendes, Link, Zollner Bd I, Georg Thieme VI, Stuttgart, 1964

Pancreatita cronică. Probleme actuale de diagnostic și tratament

Terezia Crăciun Mureșan, I. Țilea, A. Alecu, Diana Pop Petre

Pancreatita cronică este definită pe baza criteriilor clinice, anafomo-patologice și funcționale. Ea se caracterizează prin persistența leziunilor anatomice -chiar și după eliminarea factorilor cauzali primari și evoluție progresivă. Spectrul factorilor etiologici implicați în producerea bolii este foarte larg, iar ponderea lor variază cu aria geografică. Alcoolul este factorul etiologic major (30-85% din totalul cazurilor), având importanță mai ales durata și constanța consumului (10-20 de ani). Cauzele biliare, în principal litiaza biliară este incriminată în etiologia pancreatitei cronice la 0-24% din cazuri. Simptomele cardinale sunt reprezentate de durerea abdominală, manifestările sindromului de malabsorbție și diabetul zaharat. Diagnosticul paraclinic este dificil, multitudinea de teste având valoare inegală și accesibilitate variată. Tratamentul pancreatitei cronice este medical și chirurgical.

Cuvinte cheie: pancreatita cronică, diagnostic, tratament

The chronic pancreatitis is defined on clinical, anatomopathological and functional criteria. It is characterized by the persistence of the anatomic lesions, even after the exclusion of the causal factors and progressive evolution. The spectrum of the etiologic factors implicated in the disease is very large and their preponderance varies with the geographic area. The alcohol is the major etiologic factor (30-85% of the cases), especially the duration and the constancy being important (10-20 years). The gall bladder causes, especially gallstones, are incriminated in the etiology of the chronic pancreatitis in 0-24% of cases. The cardinal symptoms are abdominal pain, the malabsorption syndrome and diabetes. The paraclinical diagnosis is difficult, the multitude of test having unequal value and variable accessibility. The treatment of the chronic pancreatitis is medical and surgical.

Keywords: chronic pancreatitis, diagnosis, treatment

Pancreatita cronică este un cadru nosologic heterogen caracterizat prin leziuni ale structurilor pancreatice, apariția unor grade de afectare ale funcției exo și endocrine în relație cu pierderea parenchimului și evoluție progresivă, în final cu instalarea insuficienței pancreatice. Din punct de vedere clinic pancreatita cronică se caracterizează prin dureri abdominale recurente, dar este posibilă și evoluția nedureroasă, cu apariția tardivă a semnelor clinice de insuficiență pancreatică (steatozee și diabet zaharat).

Anatomopatologic se constată leziuni de fibroză sau scleroză (difuză sau localizată) secundare inflamației cronice, care conduc la o veritabilă ciroză pancreatică. Funcțional. Modificările anatomice ireversibile determină în evoluție deteriorarea funcției pancreatice exo și endocrine până la insuficiență pancreatică.

Leziunile anatomice și funcționale persistă chiar dacă cauzele sau factorii primari sunt eliminați și evoluția este inexorabil progresivă.

Răspândirea pancreatitei cronice pe glob este neuniformă și se suprapune cu factorii de risc majori, alcoolismul în țările Europei de Vest și malnutriția în țările tropicale, studiile necroptice evidențiind o incidență de 0,04-5%, cu frecvență mai ridicată la bărbați. În țara noastră pancreatita cronică este întâlnită la 0,94% dintre bolnavii spitalizați și la 5,19% în studiile necroptice.

Diagnosticul etiopatogenetic al pancreatitelor cronice se bazează pe depistarea factorilor care facilitează activarea tripsinei (refluxul biliar, refluxul sucului duodenal, obstrucția canalului Wirsung, traumatismele abdominale și factorii vascolari), factori care facilitează infiltratul inflamator (infecțioși, metabolici și nutriționali) și factori micști (nutriționali, endocrini, alergici, toxici și familiali) (Tabelul I).^{24,15}

Tabel 1. Diagnosticul etiopatogenic al pancreatitelor cronice

AFECȚIUNI ÎN CARE ESTE FACILITATĂ ACTIVAREA TRIPSINEI	
a. Refluxul bilei	Litiază biliară Litiază coledociană Sfincter Oddi închis
b. Refluxul sucului duodenal	
c. Obstrucția canalului Wirsung	Ampulom Neoplasme canaliculare Litiază pancreatică Diverticul duodenal Manevre chirurgicale
d. Traumatismele	
e. Factori vasculari	
FACTORI CARE FAVORIZEAZĂ INFILTRATUL INFLAMATOR	
a. Factorii infecțioși	
b. Factorii metabolici și nutriționali	Hemocromatoza Denutriția proteică Obezitatea - infiltrația grasă a pancreasului
FACTORI CARE FAVORIZEAZĂ DIGESTIA TRIPTICĂ ȘI INFILTRATUL INFLAMATOR	
a. Factorii nutriționali	Alcoolismul Hiperlipemia
b. Factorii endocriini	Hiperparatiroidismul Pancreatita steroidă
c. Factorii alergici și toxici	
d. Factorii familiali	

Diagnosticul clinic, enzimatic și funcțional, al pancreatitelor cronice permite diferențierea a două forme de pancreatită cronică

1. Pancreatita cronică remitentă
2. Pancreatita cronică simplă (Figura 1)

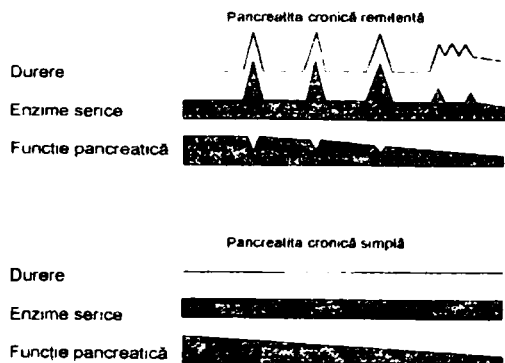


Figura 1. Diagnosticul clinic, enzimatic și funcțional al pancreatitelor cronice 3,6,7,9,12,18

Pancreatita cronică remitentă este pancreatita cu evoluție progresivă, episoade acute de digestie triptică alternând cu perioade de liniște, în care tabloul clinic este dominat de tulburările funcționale exo și endocrine. Simptomatologia variază în funcție de stadiul de evoluție al bolii, în perioada de stare simptomele dominante fiind durerea abdominală, scăderea ponderală și icterul.

Durerea abdominală este simptomul cardinal al pancreatitei cronice remitente, cu debut brusc, la 6-12 ore de la ingestia de alcool, cu durata de minimum 4 ore, până la 4-5 zile, scăderea intensității durerii fiind mai lentă. Ea este localizată în regiunea epigastrică și hipocondrul stâng, iradiază posterior, interscapulo-vertebral sau lombar, fiind sugestivă iradierea posterioară la nivelul vertebrelor D10-D12.

Durerea are caracter continuu și o durată în general peste 24 ore, ceea ce o individualizează și o diferențiază de durerea colicativă biliară. "Durerea pancreatică se măsoară în zile, durerea biliară se măsoară în ore". Intensitatea durerii este mare, dar nu dramatică ca în pancreatita acută și uneori obligă pacientul la poziții antalgice (decubit lateral drept, decubit lateral stâng sau poziție genu-pectorală). Debutul durerii abdominale poate fi tardiv, la 12-48 ore după întreruperea consumului de alcool ("the afternoon" sau "after the day before").

Uneori durerea din pancreatita cronică intermitentă poate îmbrăca și un tablou pseudoulceros (ritmată de alimentație) sau pseudoanginos abdominal (debut brusc în primele 10-15 minute postalimentar). În perioada puseilor acute, pacientul prezintă scăderea importanță a apetitului și scădere ponderală. Icterul este intermitent și se datorește edemului capului de pancreas, cu apariție la 12-14 ore de la debutul durerii și dispariție în 2-3 zile. "

Simptomele tardive sunt determinate de scăderea importanță a masei parenchimizului glandular exo și endocrin. Scăderea acestuia sub 15% determină diaree cu steatoree, scădere ponderală continuă prim malabsorbție și diabet zaharat.

Sindromul de malabsorbție prin scăderea rezervei funcționale pancreatice devine manifest după o evoluție de 10-20 ani a bolii, în prezența unei reduceri de peste 90% a secreției enzimatică pancreatice. Manifestările clinice se traduc prin tulburări de digestie cu pierdere ponderală, steatoree, azotoree, malabsorbția hidraților de carbon și malabsorbția vitaminică.

Steatoreea apare prin deficit de lipază pancreatică, scăderea pH-ului duodenal, scăderea debitului de bicarbonat în secreția pancreatică și precipitarea acizilor biliari la pH-ul acid, cu reducerea fazei de formare micelară. Azotoreea și malabsorbția hidraților de carbon sunt fără expresie clinică particulară, evidențiabile mai ales prin explorări de laborator. Malabsorbția vitaminică interesează vitaminele liposolubile (A, D, E, K) și vitamina B12 din complexul B12- proteina R, prin deficit al activității proteazice pancreatice.

Apariția diabetului zaharat semnifică o distrucție a aparatului tisular în proporție de peste 60%, ceea ce se petrece la 8-10 ani de la debutul pancreatitei cronice remitente. Deci diabetul zaharat apare tardiv și are o evoluție stadială, de la scăderea rezervelor de insulină și creșterea rezistenței periferice la acțiunea insulinei cu scăderea toleranței la glucoză și diabet zaharat manifest. Scăderea ponderală este foarte exprimată, hipoglicemia prin tratament insulinic sau antidiabetic oral este frecventă, dar coma diabetică este rară. În final pot să apară și tulburări psihice manifestate prin depresie sau agitație maniacofobică.

Atacurile de digestie triptică pot duce la formarea de pseudochiste, care se pot rupe în cavitatea peritoneală cu apariția ascitei sau a hemoperitoneului, dar se pot suprainfecța cu apariția abceselor pancreatice. Pseudochistele prin compresiune pot determina stenoza duodenală, stenoza coledocului distal, stenoza venei splenice (hipertensiune portală segmentară) și varice ale fornixului gastric (complicate uneori cu hemoragie digestivă superioară). Atacurile de digestie triptică pot determina și edem peripancreatic, infiltrație peripancreatică, fibroză peripancreatică sau difuziunea enzimelor în peritoneu (ascită bogată în amilaze), hidrotorace și hidropericard (Figura 2).^{1,16}



Figura 2. Diagnosticul complicațiilor pancreatitei cronice remitente

Pancreatita cronică simplă (forma nedureroasă – painless) evoluează progresiv spre ciroză pancreatică, fără interpuneri de episoade de digestie triptică. Această formă clinică este mult mai greu de diagnosticat. Spre deosebire de pancreatita cronică remitentă, unde leziunile inițiale sunt la nivelul acinilor, cu apariția insuficienței pancreatice exocrine, în pancreatita cronică simplă leziunile sunt localizate la nivelul spațiilor interacinoase. Clinic, această formă se caracterizează prin diaree, steatoree și diabet zaharat.

Examenul clinic în pancreatita cronică este lipsit de elemente semnificative, pe primul plan situându-se scăderea ponderală, semnele carenței vitaminice, spasmodia, mai rar edemele hipoproteice și sensibilitatea dureroasă la nivelul abdomenului superior.

Diagnosticul paraclinic al pancreatitelor cronice se stabilește pe baza explorărilor funcționale și pe baza explorărilor imagistice. În prezent există o multitudine de teste de investigație pancreatică cu valoare inegală și accesibilitate variată.

Funcția exocrină se evaluează prin teste directe și indirecte. Dintre testele de explorare directă a funcției exocrine fac parte testele de stimulare hormonală. Acestea constau din determinarea debitului enzimatic (amilaza, lipaza, tripsina și chimotripsina) în suc duodenal, după administrarea de secretogogi exogeni (secretină). Testele constituie "standardul de aur" pentru aprecierea rezervei funcționale pancreatice și în funcție de rezultatele obținute se indică efectuarea sau nu a celorlalte metode de investigație funcțională, permițând în același timp și stadializarea insuficienței pancreatice exocrine. Dintre testele de explorare funcțională indirectă, cele mai utilizate sunt testele orale bazate pe administrarea unui compus scindat în suc duodenal, sub acțiunea enzimelor pancreatice (BT-PABA, o tripeptidă sintetică sau testul pancreolauril), unul dintre produșii de hidroliză fiind absorbiți din intestin, conjugat la nivelul ficatului și excretat în urină. Rata eliminării urinare este indicele funcției pancreatice exocrine. Tot dintre testele de explorare funcțională indirectă fac parte și explorarea utilizării lipidice, care constă din determinarea steatoreei (valoare patologică peste 7g/24 ore la o ingestie de 100 g lipide/24 ore). În practică se utilizează determinarea concomitentă a steatoreei și a excreției urinare a D-xilozei, o creștere izolată a steatoreei pledând pentru maldigestie.

Funcția endocrină se evaluează prin efectuarea testului de toleranță la glucoză, determinarea glicemiei, glicozuriei și a insulinemiei (radioimunologic).

Metodele imagistice de diagnostic paraclinic constau din examenul radiologic, ultrasonografic, tomografia computerizată, colangiografia retrogradă endoscopică, scintigrafia secvențială pancreatică cu ⁷⁵Se și rezonanța magnetică nucleară. Ecografia abdominală permite aprecierea modificărilor pancreatice (contur neregulat, boselat, modificări dimensionale, calcificări, prezența chistelor și dilatări ale canalului Wirsung) și a căilor biliare. În pancreatita cronică simplă pancreasul este de dimensiuni reduse. Tomografia computerizată evidențiază semnele directe (chiste, calcificări și litiază pancreatică) sau semnele indirecte (modificări de volum, formă, contur și structură), care exprimă cu certitudine suferința pancreatică cronică. Rezonanța magnetică nucleară este valoroasă mai ales pentru diagnosticul diferențial dintre pancreatita cronică și cancerul pancreatic.

Tratamentul pancreatitelor cronice este medical și chirurgical.⁸

Tratamentul medical are patru obiective principale:

1. excluderea factorilor cauzali
2. tratamentul episoadelor acute
3. prevenirea atacurilor de digestie triptică
4. controlul insuficienței pancreatice și a efectelor acesteia

Excluderea factorilor cauzali, în special a consumului de alcool, principalul factor etiologic al pancreatitelor cronice în țara noastră, dar și îndepărtarea celorlalți factori care favorizează digestia

triptică și infiltratul inflamator, este primul obiectiv al tratamentului medical.

Tratamentul episoadelor acute constă din:

a. combaterea șocului prin administrare de perfuzii cu soluții cristaloide în cantitate mare (6000-8000 ml/24 ore)

b. combaterea durerii abdominale (mialgin, fortral, xilină)^{9, 10, 14, 15, 17}

c. combaterea activității enzimatice

• inhibarea secreției de enzime

- aspirație gastrică pentru împiedicarea trecerii acidului clorhidric în duoden și activarea pancreaoziminei

- introducere pe sonda gastrică a 100 ml soluție de bicarbonat de sodiu din 20 în 20 minute

- administrarea anticidelor injectabile

- administrarea anticolinergicilor intravenos, care prin vagotomie blochează receptorii M1 și M2 și secreția pancreatică (se administrează în doze mari, chiar până la diplopie)

• blocarea enzimelor circulante (metodă de tratament foarte controversată) prin administrarea antienzimelor (Trasyol, Zimofren sau Apronina) indicată mai ales în Europa, mai puțin în SUA. Se administrează 200000 UI antiienzimă în bolus, apoi în perfuzie 1200000 UI/24 ore. Tratamentul antiienzimatic are o acțiune polivalentă, dar în primul rând inactivează toate enzimele proteolitice, cu rezultate terapeutice bune. Pentru a fi eficiente, enzimele trebuie să fie administrate o perioadă de cel puțin 4 zile, până la scăderea amilazei circulante.

d. prevenirea infecției (antibiotice).

Prevenirea atacurilor de digestie triptică se face prin:

a. regim alimentar (restricțiile privesc alcoolul, lipidele, celulozicele grosolane și alimentele netolerate) și abandonarea fumatului (nicotina scade secreția pancreatică de bicarbonat)¹³

b. antiacide- anticolinergice

c. acetazolamidă, acționează pe anhidraza carbonică, scade secreția de apă și bicarbonat (stimulată de secretină), în final cu scăderea volumului secreției pancreatice.

d. glucagon

Controlul insuficienței pancreatice exocrine se face prin tratament substitutiv enzimatic, în scopul abolirii steatoreei, creatoreei, pozitivării bilanțului azotat și normalizării greutății corporale. Indicațiile tratamentului substitutiv sunt reprezentate de prezența steatoreei care depășește 15 g/24 ore, a creatoreei, a diareei și a manifestărilor dispeptice. Eficiența tratamentului substitutiv înseamnă scăderea cantității de grăsimi din materiile fecale și creșterea în greutate a pacientului. Dacă după 7 zile de tratament substitutiv nu apar aceste efecte, este posibil ca dozele de enzime administrate să fi fost prea mici. Preparatele enzimatice sunt reprezentate de extracte din pancreasul bovin, prezentate sub formă de comprimate sau pulberi, dar având dezavantajul inactivării enzimatice la pH-ul acid

al stomacului (Cotazym). De aceea se preferă tabletele enterosolubile (Festal, Mexase și Nutrizym), microsferile enterosolubile (Pancrease și Kreon) sau enzimele acidorezistente de origine fungică (Nortase). Preparatele enzimatice se administrează în timpul meselor, în doze de minimum 25000-40000 unități lipază/masă, care ar asigura o reducere cu 50% a steatoreei. Pentru protecția preparatelor de inactivare gastrică se utilizează formele enterosolubile, administrarea de antiacide (1 g bicarbonat de sodiu la începutul și sfârșitul meselor), administrarea de blocanți de receptori H₂ sau blocanți ai pompei de protoni.

În caz de denutriție este indicată administrarea trigliceridelor cu lanț mediu și a acizilor grași cu 4-6 atomi de carbon, care pentru a fi digerați nu necesită prezența lipazei pancreatice, se absorb din intestin, nu circulă pe calea hepato-portală și ajung în ficat prin circulația generală, unde intră în ciclul beta și omega-oxidării sau ciclul plastic prin acetil-coenzima A. În caz de denutriție marcată este preferabilă nutriția parenterală cu administrarea de acizi grași perfuzabili (Lipofundin), glucoză hipertona și dietă spațială (Cosylat), tratamentul vizând corecția malabsorbției vitaminice. Controlul insuficienței pancreatice endocrine se suprapune cu tratamentul diabetului zaharat.

Tratamentul chirurgical al pancreatitelor cronice cuprinde procedee indirecte (chirurgia tractului biliar, derivații digestive și neurotomie) și procedee directe (sfincterotomie, dilatarea și intubarea canalelor pancreatice, pancreato-biliotomie, drenajul chistelor, anastomoză pancreatică intestinală și rezecții pancreatice).

BIBLIOGRAFIE

1. APTE MV, KEOGH GW, WILSON JS - *Chronic pancreatitis: complications and management*, J Clin Gastroenterol, 1999, 29:225-240.
2. CHUNG JP, NA SK, PARK YN et al - *Non-alcoholic duct-destructive chronic pancreatitis: recognition before definitive treatment* Yonsei Med J, 1999, 40:518-522.
3. CLAIN JE, PEARSON RK - *Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary?*, Surg Clin North Am, 1999, 79:829-845.
4. DILL JF - *Chronic pancreatitis and endoscopic US: diagnosis, etiology or both?*, Gastrointest Endosc, 1999, 50:303-304.
5. DIMAGNO EP - *Toward understanding (and management) of painful chronic pancreatitis*, Gastroenterology, 1999, 116:1252-1257.
6. ETEMAD B, WHITCOMB DC - *Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments*, Gastroenterology, 2001, 120:682-707.
7. FORSMARK CE - *The diagnosis of chronic pancreatitis*, Gastrointest Endosc, 2000, 52:293-298.
8. GULLO L - *Medical treatment of chronic pancreatitis*, Ann Ital Chir, 2000, 71:33-37.
9. IMRIE CW, MENEZES N, CARTER CR - *Diagnosis of chronic pancreatitis and newer aspects of pain control*, Digestion, 1999, 60 Suppl 1:111-113.
10. JORDAN PH JR, PIKOULIS M - *Operative treatment for chronic pancreatitis pain*, J Am Coll Surg, 2001, 192:498-509.
11. LANKISCH PG - *Diagnosis of chronic pancreatitis*, Lancet, 1998, 351:599-600.
12. MANES G, KAHL S, GLASBRENNER B et al - *Chronic pancreatitis: diagnosis and staging*, Ann Ital Chir, 2000, 71:23-32.
13. MCCLAVE SA, SPAIN DA, SNIDER HL - *Nutritional management in acute and chronic pancreatitis*, Gastroenterol Clin North Am, 1998, 27:421-434.
14. NIEMANN T, MADSEN LG, LARSEN S et al - *Opioid treatment of painful chronic pancreatitis*, Int J Pancreatol, 2000, 27:235-240.
15. PITCHUMONI GS - *Chronic pancreatitis: pathogenesis and management of pain*, J Clin Gastroenterol, 1998, 27:101-107.
16. REBER PU, PATEL AG, BAER HU et al - *Acute hemorrhage in chronic pancreatitis: diagnosis and treatment options including superselective microcoil embolization*, Pancreas, 1999, 18:399-402.
17. TOSKES PP - *Feedback control of pancreatic exocrine secretion: its relationship to the management of the abdominal pain associated with chronic pancreatitis*, Trans Am Clin Climatol Assoc, 2001, 112:61-67.
18. TOSKES PP - *Update on diagnosis and management of chronic pancreatitis*, Curr Gastroenterol Rep, 1999, 1:145-153.

Valoarea adenoidectomiei în tratamentul sinuzitelor la copil

Ramona Dana Andrei¹, C. Rusnac², S. Sabău¹

Am studiat adenoidectomia ca opțiune în tratamentul sinuzitelor cronice la copil, refractare la tratamentul medical, la un lot de 120 copii internați în Clinica Pediatrie II Târgu-Mureș în perioada 1999-2000. După tratamentul chirurgical efectuat în Clinica ORL Târgu-Mureș am urmărit evoluția mai multor parametrii: semne și simptome clinice, examene radiologice și prevalența complicațiilor. Această metodă s-a dovedit a fi utilă, deoarece postoperator s-a observat o ameliorare simțitoare a parametrilor urmăriți. Eficacitate scăzută s-a observat la pacienții la care sinuzita cronică se asociază cu alte afecțiuni: diabet zaharat, anemii, TBC, leucemii, SIDA, pneumopatii, acestea împreună cu terenul alergic constituindu-se în factori de prognostic nefavorabil. Totuși adenoidectomia rămâne o indicație utilă în tratamentul sinuzitelor cronice la copil, refractare la tratamentul medical, pentru că duce la îndepărtarea rezervorului microbian ce poate cauza sau întreține infecții sinusale recurente.

Cuvinte cheie: adenoidectomie, sinuzită cronică

The purpose of this study was to evaluate adenoidectomy as treatment option for refractory chronic sinusitis. The authors analysed 120 children with chronic sinusitis, treated in the Pediatrics Clinic of Tg.-Mures between 1999-2000. Their ages ranged from 2 to 14.

After the surgical treatment, we studied the symptom status radiological examination and complications.

This study revealed that adenoidectomy had a very good success rate, because after surgery we observed the improvement of all factors studied.

Key words: adenoidectomy, chronic sinusitis.

Frecvența mare a rinosinuzitelor, în cadrul morbidității otorinolaringologice pediatrice, cu efectele lor negative asupra organismului și vieții sociale a bolnavilor a suscitât întotdeauna interesul specialiștilor. Ei au perfecționat mijloacele de investigare și cercetare a substratului lezional morfofiziopatologic al acestor afecțiuni în scopul găsirii metodei terapeutice cea mai eficientă.

Au fost îmbunătățite metodele de diagnostic și tehnicile exploratorii ale sinusurilor paranasale, astfel că la ora actuală există o nouă optică asupra substratului anatomohistopatologic al sinuzitelor, substrat de care terapeutul pediatru rinolog trebuie să țină seama atunci când stabilește conduita terapeutică medicală sau chirurgicală.

Sinuzitele sunt afecțiuni caracterizate prin infecția sinusurilor paranasale, ocluzia orificiilor de comunicare sinusale (ostium-uri) și inflamația mucoasei nasale și sinusale.

Prin complicațiile care pot să apară (orbitare, intracraniene, extracraniene) și uneori datorită dificultăților terapeutice, sinuzita, continuă să rămână una dintre problemele de actualitate ale literaturii de specialitate, deși s-au făcut eforturi susținute pentru rezolvarea ei.

În principiu, există două modalități de tratament medical și chirurgical, care încearcă restabilirea aerației normale a sinusurilor precum și restabilirea transportului ciliar normal. În fazele acute ale bolii, tratamentul medical cu antibiotice, decongestionante orale sau topice, expectorante, este cel mai util, chiar și din punct de vedere al costului.⁶ La pacienții cu manifestări alergice se adaugă spray-uri nasale cu steroizi.

¹Clinica ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Pediatrie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Ramona Dana Andrei str. Aleea Săvinești nr. 5/11, Târgu-Mureș

Sinuzitele acute complicate necesită internare și tratament antibiotic pe cale intravenoasă, eventual drenaj sinusal.^{1,2,6} În sinuzitele subacute și cronice se preferă inițial tratamentul medical, după care în caz de eșec al acestuia se indică tratamentul chirurgical.^{1,2,6}

În concluzie, tratamentul chirurgical se indică acelor pacienți la care se mai evidențiază infecția sau îngreunarea drenajului sinusal prin ostiumuri, ori dacă apar complicații orbitare, intracraniene sau mucocel.^{3,6}

Recent, mai multe studii arată că adenoidectomia a fost recomandată ca opțiune terapeutică.

Rata de succes a adenoidectomiei în tratamentul sinuzitelor cronice nu se cunoaște încă cu exactitate.⁵ De aceea, scopul lucrării de față este de a studia adenoidectomia, ca opțiune terapeutică în sinuzitele cronice la copil.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am luat în studiu un lot de 120 copii cu sinuzite, internați în Clinica Pediatrie II din Târgu-Mureș în perioada 1999-2000. După tratamentul chirurgical - adenoidectomie - efectuat în Clinica ORL Târgu-Mureș, pacienții au fost urmăriți în ambulatorul de specialitate al Clinicii ORL la o lună, trei luni și 6 luni după intervenția chirurgicală. Lotul studiat a cuprins copii cu sinuzite cronice, care au urmat aproximativ 6 luni tratamentul

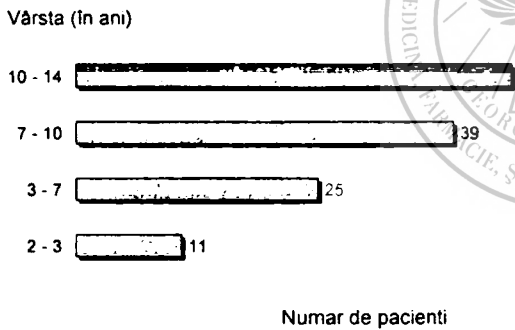


Figura 1. Distribuția pe grupe de vârstă a lotului de pacienți luat în studiu

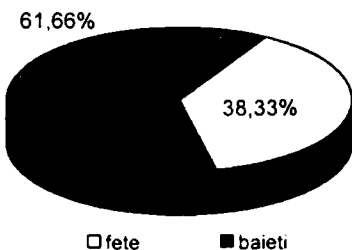


Figura 2 Distribuția pe sexe a lotului de pacienți luat în studiu

medical cu antibiotice, steroizi nasali, decongestionante, steroizi pe cale sistemică și antialergice. Pe lângă parametri obișnuiți (vârstă, sex, mediu de proveniență), ne-au interesat semnele și simptomele clinice, tipul de sinuzită, examinările radiologice și prevalența complicațiilor înainte și după adenoidectomie. De menționat este faptul că în evaluarea acestor pacienți cu sinuzite nu s-au folosit alte investigații imagistice (ecografie, computer tomografie, endoscopie), cu excepția radiografiei de sinusuri paranasale.

După o prealabilă pregătire preoperatorie, pacienții au fost supuși tratamentului chirurgical (adenoidectomie), constând din extirparea amigdalei faringiene a lui Luschka hipertrofiată (vegetații adenoide), în anestezie locală, cu xilocaină spray 10%. Toți pacienții au beneficiat de îngrijirile postoperatorii: repaus la pat în primele 4 ore, apoi repaus în casă 7 zile, regim hidro-lacto-zaharat rece 48 ore, dezinfecție nasală și bucală, tratament antibiotic, antiinflamator și vitamine.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Distribuția pe grupe de vârstă a pacienților luați în studiu este prezentată mai jos (Figura 1); vârsta medie fiind de 7,2 ani, cu limitele cuprinse între 2 și 14 ani.

Se remarcă o creștere paralelă cu vârsta a incidenței sinuzitelor cronice la copil. În consens cu datele din literatură^{3,7}, sinuzitele cronice, recidivante apar destul de rar la copiii cu vârsta sub 3-4 ani.

Distribuția pe sexe arată o predominanță la băieți în proporție de 61,66% (74 cazuri), ceea ce concordă cu alte studii de specialitate (Figura 2). Totuși nu am întâlnit în literatură explicații referitoare la prevalența legată de sex în cadrul sinuzitelor la copil.^{3,5}

Proveniența cazurilor orientează spre o predominanță a mediului urban (85 cazuri) față de mediul rural (35 cazuri).

Din punct de vedere clinic, principalele semne și simptome prezentate preoperator au fost cele expuse în ordinea descrescândă a frecvenței lor, în tabelul de mai jos (Tabelul I).

După intervenția chirurgicală s-a constatat o ameliorare a simptomatologiei la 87 de pacienți (72% a

Tabelul I. Principalele semne și simptome clinice, prezente preoperator

Semn, simptom preoperator	Incidența în lotul studiat %
Congestie nasală	100
Rinoree purulentă	97
Tuse persistentă	89
Cefalee sau dureri faciale	56
Sensibilitate la palparea punctelor sinusale	45
Edem periorbital și al pleoapei superioare	7

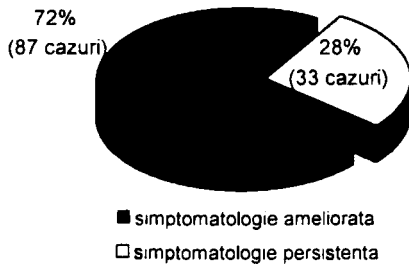


Figura 3. Efectele adenoidectomiei asupra simptomatologiei bolnavilor din lotul studiat

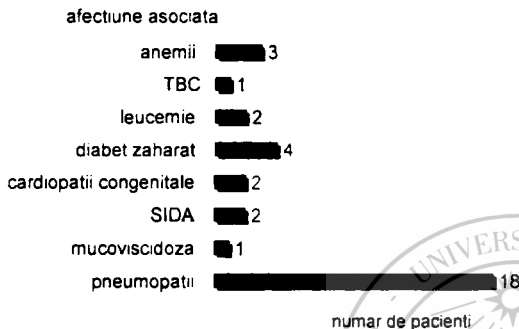


Figura 4 Repartizarea cazurilor în funcție de afecțiunile asociate

cazurilor), iar la restul de 28% s-a observat persistența simptomatologiei și după adenoidectomie (Figura 3).

Lipsa de răspuns terapeutic ne-am explicat-o prin asocierea la acest ultim grup de pacienți a altor afecțiuni pentru care bolnavii au fost internați în Clinica Pediatrie II Tg. Mureș, în perioada studiată 1999-2000, dintre care de menționat sunt următoarele: infecții de căi respiratorii inferioare, respectiv pneumopatii (18 cazuri), mucoviscidoză (1 caz), SIDA (2 cazuri), cardiopatii congenitale (2 cazuri), diabet zaharat (4 cazuri), leucemie (2 cazuri), tuberculoză (1 caz), anemii severe și persistente (3 cazuri) (Figura 4).

La pacienții la care sinuzita cronică s-a asociat cu astm bronșic sau sindrom bronho-obstrucțiv s-a observat o ameliorare mai tardivă a simptomatologiei și o rată de succes mai mică decât la cei la care aceste afecțiuni lipseau. Aceasta demonstrează că la bolnavii noștri astmul bronșic nu a constituit un factor predictor de succes așa cum arată unele date din literatură.^{4,5}

Preoperator s-au testat copiii cu antecedente alergice, iar cei care au fost pozitivi s-au tratat corespunzător. Din punct de vedere radiologic, preoperator toate cazurile au prezentat voalări difuze de intensități diferite. La controalele postoperatorii, la copiii la care s-au repetat examinările radiologice (radiografia de sinusuri paranasale) în majoritatea cazurilor s-a observat imagine radiologică normală, doar într-un procent mic de cazuri s-au păstrat imaginile preoperatorii, de obicei la pacienții cu afecțiuni asociate cu sinuzită cronică.

CONCLUZII

1. Adenoidectomia, ca opțiune terapeutică a sinuzitelor cronice la copil, refractare la tratamentul medical, duce la îndepărtarea rezervorului microbial ce poate cauza sau întreține infecții sinusale recurente.

2. La cazurile noastre adenoidectomia s-a dovedit a fi foarte utilă, deoarece postoperator s-a observat o ameliorare simțitoare a simptomatologiei, a imaginilor radiologice și a complicațiilor la 72% dintre pacienții cu sinuzită.

3. Succesul tratamentului depinde de asocierea sau nu a altor afecțiuni (pneumopatii, mucoviscidoză, SIDA, cardiopatii congenitale, diabet zaharat, leucemie, tuberculoză, anemii) și de antecedentele alergice ale copilului, toate acestea constituind factori de prognostic nefavorabil pentru evoluția unei sinuzite.

4. Pe baza rezultatelor obținute, ce concordă și cu datele din literatură se poate spune că utilizarea adenoidectomiei în tratamentul unor sinuzite cronice la copil ne-a oferit satisfacții terapeutice care și-au dovedit viabilitatea în timp.

BIBLIOGRAFIE:

1. BUCHMAN CA - *Alternative to endoscopic sinus surgery in the management of pediatric chronic rhinosinusitis refractory to oral antimicrobial therapy*, Otolaryngol Head Neck Surg 1999, 120: 219-224
2. CHAN KH - *Clinical practice guidelines for the management of chronic sinusitis in children*; Otolaryngol Head Neck Surg 1999, 120: 328-334
3. JONES NS - *Current concepts in the management of pediatric rhinosinusitis*, J Laryngol Otol. 1999, 113: 1-9
4. RAY NF - *Healthcare expenditures for sinusitis in 1996. contributions of asthma, rhinitis and other airway disorders*. J Allerg Clin Immunol, 1999, 103 (3P+1): 408-414
5. RAMADAN HII - *Adenoidectomy VS endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis*, Archives Otolaryngol Head Neck Surg, 1999, 125: 1208-1211
6. STANKIEWICZ J - *Medical treatment of sinusitis*, Otolaryngol Head Neck Surg 1994, 110: 361-362
7. SUZUKI M - *Clinical, bacteriological and histological study of adenoids in children*, Am J Otolaryngol, 1999, 20: 85-90

Tratamentul percutanat al litiazei în diverticul caliceal

R. Boja, Orsolya Martha, O. Golea, I. Negruț, D. Nicolescu

Diverticuli caliceali sunt anomalii congenitale rare, care derivă din muguri uretrali, cu sediu frecvent la nivelul calicelui superior. Într-un interval de 15 ani (1986-2000) au fost diagnosticați 5 pacienți (0,12%) cu diverticuli caliceali cu litiază, care au fost rezolvați prin nefrolitotomie percutanată. Alte metode de rezolvare sunt: ureteroscopie retrogradă, obliterarea diverticulului sau abordul laparoscopic pentru diverticuli caliceali situați în hemivalva renală anterioară. Toți bolnavii s-au externat stone free; nu am avut incidente și complicații majore, cu excepția unui pacient care a avut hematurie persistentă timp de 14 zile. Autorii preferă puncția directă pe diverticul, când acesta este situat în hemivalva posterioară, pentru a evita hemoragia și pentru rezolvarea mai facilă a litiazei.

Cuvinte cheie: anomalie congenitală; diverticul caliceal; litiază

The diverticulas of the calices, mainly of the upper ones, are rare congenital

disorders, which develop from the ureteral buds. In a period of 15 years (1986-2000) in the Urological Clinic of Târgu-Mureș, there were 5 patients (0,12%) presenting stones formed in caliceal diverticulas solved with percutaneous nephrolithotomy (PNL). Other well known ways of solving these cases are: retrograde ureteroscopy, closure of the diverticula or laparoscopic approach for calices localised on the anterior renal valve. All the patients became "stone-free", these were no major complications, excepting one patient with haematuria which persisted for 14 days. The authors prefer the direct puncture of the calyx, when it is localised in the posterior renal valve in order to prevent the haemorrhage and to remove the stones the easiest way possible.

Keywords: congenital disorder, caliceal diverticula, lithiasis

Diverticuli caliceali sunt cavități căptușite cu epiteliu tranzițional, cu sediul la periferia sistemului pielo-caliceal, de regulă la nivelul calicelui superior, comunicând cu un calice secundar printr-un infundibul cu lumen foarte îngust. Sunt anomalii congenitale care derivă din mugurii uretrali de gradul III sau IV.⁶ Aceste anomalii congenitale sunt în general rare, asimptomatice și pot fi descoperite întâmplător sau odată cu apariția complicațiilor (stază, infecție, hematurie și litiază), când devin simptomatice. Aproape 50% din diverticuli sunt asociați cu litiază unică sau multiplă.^{2,3,8} Această anomalie trebuie presupusă ori de câte ori se întâlnesc opacități localizate la periferia rinichiului sau sunt identificați calculi multipli conglomerati.

MATERIAL ȘI METODĂ

Într-o perioadă de 15 ani (1986-2000), pe o cazuistică de 4126 pacienți cu litiază reno-ureterală internă și operați în Clinica Urologică din Târgu-Mureș, am întâlnit 5 (0,12%) pacienți cu calculi în diverticuli caliceali. Dintre aceștia 4 au fost dependenți de grupul caliceal superior, în timp ce 1 pacient a avut un diverticul caliceal mijlociu cu calcul, situat în hemivalva renală anterioară. În perioada amintită nu am mai întâlnit alți bolnavi cu diverticuli caliceali simptomatici sau asimptomatici.

Pacienții s-au adresat pentru următoarele simptome: durere, hematurie provocată și infecție urinară manifestă la 1 bolnav. Diagnosticul s-a stabilit pe baza ecografiei, examenului radiologic (UIV cu compresiune) și a investigațiilor de laborator: examen sumar de urină, urocultură.

Toți bolnavii au fost rezolvați endoscopic anterograd (percutanat). Abordul diverticuliilor situați în hemivalva posterioară este simplu, cu un traiect parenchimos scurt. Diverticulul situat în calicele mijlociu, hemivalva anterioară este mai dificil de abordat percutanat. Este necesară puncția unui calice secundar posterior din grupul caliceal de care aparține diverticulul și pătrunderea în tija calicelui principal. Inspectia atentă a acestei tije identifică de obicei orificiul mic al infundibulului diverticular, care are un lumen foarte îngust.⁵ Se cateterizează acest orificiu cu un ghid rectiliniu care se introduce până în cavitatea diverticulului. Pe ghid se introduce apoi dilatatorul axial al setului Alken în cavitatea diverticulului. Se extrage nefroscopul menținând pe loc dilatatorul axial, pe care se dilată progresiv traiectul de nefrostomie. Pe ultimul dilatator se introduce nefroscopul. Urmează extragerea calculilor sau fragmentarea calculului mare, care nu poate fi extras direct, ci numai după o prealabilă fragmentare. Abordul laparoscopic al acestor diverticuli s-a dovedit mult mai facil și eficient.^{4,7}

În cazul diverticuliilor situați în hemivalva posterioară, după rezolvarea litiazei se cateterizează la vedere cu un ghid infundibulului diverticulului, care se

introduce până în bazinet sau ureter. Urmează manevrele de dilatare și în cele din urmă introducerea tecii nefroscopului, prin care se introduce tubul de nefrostomie percutanată, în scopul de a dilata infundibulul diverticulului la un calibru de 24 Ch.

La un pacient, o fetiță de 12 ani, am sectionat la rece peretele îngust al infundibulului cu cuțitul în semilună A.D.Smith, după care am pătruns cu nefroscopul în bazinet, unde am trecut și poziționat tubul de nefrostomie percutanată.

Suprimarea tubului de nefrostomie percutanată s-a realizat la toți bolnavii după 48 de ore de la intervenție.

REZULTATE

Calculii s-au extras la toți pacienții, care au fost stone free la externare. Folosind traiecte angulate, cu tot sediul înalt (calice superior, calice mijlociu), nu am avut leziuni pleurale. Nu am avut complicații sau incidente majore intraoperator la nici unul dintre bolnavi. 3 pacienți au avut litiază multiplă (calculi mici), care a fost extrasă prin aspirație cu sonotrodul. 2 pacienți au avut calculi mai mari, care au fost prealabil fragmentați ultrasonic sau electromecanic și apoi extrasi.

4/5 pacienți s-au externat afebrili, cu urini limpezi după 4 zile postoperator, un copil cu diverticul caliceal al cărui infundibil îngust a fost incizat la rece a avut o hematurie persistentă timp de 14 zile după suprimarea tubului de nefrostomie percutanată. La acest pacient am administrat în cele din urmă 500 ml sânge. Externarea a avut loc în condițiile vindecării traiectului de nefrostomie percutanată, afebrilitate și urină limpede.

Postoperator au fost infectați toți cei 5 bolnavi, cu același germen identificat și la urocultura postoperatorie. La controalele efectuate la 6 luni și 1 an au răspuns 3 bolnavi, 2 pacienți au avut diverticuli caliceali fără calculi. La copil am întâlnit urocultura negativă după 6 luni de la intervenție.

Nu am avut complicații tardive sau decese.

DISCUȚII

Diverticuli caliceali sunt anomalii congenitale rezultate în urma întâlnirii parenchimului secretor cu muguri ureterali de gradul III sau IV.⁶ Au aspectul unei pâlnii îndreptată spre parenchim, în comunicare cu sistemul pielo-caliceal printr-un infundibil îngust.

În condiții de stază, în diverticul sunt posibile diverse complicații, tratamentul medical este inefficient în aceste cazuri, motiv pentru care de obicei se intervine chirurgical. Intervenția are scopul de a extrage calculul/ii din diverticul și de a ameliora drenajul diverticulului prin infundibil în tija calicelui principal de care aparține. Acest ultim deziderat se poate realiza prin incizia peretelui infundibulului diverticular.

Incizia se efectuează electric, cu posibilitatea de a efectua hemostaza electrică la nevoie. În caz de hemoragie importantă hemostaza se poate efectua prin compresiune cu o sondă Foley.

Abordul diverticulului se realizează percutanat (anterograd) sau retrograd, prin ureteroscopie. Abordul laparoscopic este considerat a fi cel mai indicat și mai facil pentru diverticulii situați în hemivalva anterioară, tot dinspre diverticul spre infundibil, ca și în cazul abordului percutanat.^{5,7,8}

Abordul retrograd este mult mai dificil deoarece necesită identificarea obligatorie a orificiului infundibulului diverticular. Accesul retrograd printr-un infundibil stenozat și îngust, edemul și inflamația datorită calculului face de multe ori invizibil și inpracticabil orificiul infundibulului diverticular, ceea ce îngreunează sau face imposibilă rezolvarea sa prin abord retrograd.^{7,8}

Diverticuli situați în hemivalva anterioară sunt mai dificil de abordat percutanat decât cei situați în hemivalva posterioară. În aceste cazuri abordul laparoscopic este mai facil (direct pe diverticul), fiind urmat de rezultate superioare abordului anterograd sau retrograd.⁸

Alți autori preferă obliterarea infundibulului diverticular după rezolvarea litiazei. Burns consideră că obliterarea prin cauterizare electrică a mucoasei infundibulului urmată de cauterizarea mucoasei diverticulului cu Holmium Laser are rezultate superioare inciziei și/sau dilatării infundibulului diverticulului.¹

CONCLUZII

1. Diverticulul caliceal este o malformație congenitală rară a sistemului colector renal.
2. Diagnosticul pozitiv poate fi stabilit întâmplător, când anomalia este necomplicată și asimptomatică.
3. Tratamentul se adresează diverticuliilor caliceali cu complicații: hematurie, durere, litiază.
4. Tratamentul diverticulului caliceal complicat este chirurgical.
5. În prezent, alternativele de abord chirurgical sunt nefrolitotomia percutanată pentru diverticuli situați în hemivalva posterioară și laparoscopia pentru diverticuli caliceali în hemivalva anterioară.

BIBLIOGRAFIE

1. BURNS JR - *Calyceal diverticula*, in Schwartz B.F, Stoller M.L.: Percutaneous management of caliceal diverticula, Urol Clin N Am, 2000, 27:635-645.
2. COSTAS S, VAN BLARK PJ - *Pyelocaliceal diverticula and rupture of the kidney*, Br J Urol, 1990, 65:111.
3. FRANK RG - *Rupture of a large caliceal diverticulum*, Urology, 1997, 49:265.
4. GLUCKMAN GR, STOLLER ML, IRBY P - *Laparoscopic pyelocaliceal diverticula ablation*, J Endourol, 1993, 7:315.
5. GRASSO M, LANG G, LOISIDES P - *Endoscopic management of the symptomatic caliceal diverticular calculus*, J Urol, 1995, 153:1878.
6. PROCA E - *Tratat de patologie chirurgicală*, Vol VIII/1, Ed Med București, 1984, 391.
7. RUCKLE HG, SEGURA JW - *Laparoscopic treatment of a stone-filled, caliceal diverticulum, A definitive minimally invasive therapeutic option*, J Urol, 1994, 151:121.
8. SCHWARTZ BF, STOLLER ML - *Percutaneous management of caliceal diverticula*, Urol Clin N Am, 2000, 27,4:635-645.

Considerații anatomice asupra sistemului arterial maxilar intern și particularitățile de vascularizație ale aparatului dentomaxilar

Klara Brânzaniuc¹, Magda Seres-Sturm¹, Z. Pavai¹, C. Nicolescu², L. Seres-Sturm¹

Lucrarea de față face parte dintr-o cercetare complexă referitoare la particularitățile anatomice ale aparatului dentomaxilar uman, în ceea ce privește vascularizația acestuia.

Cercetarea s-a efectuat prin disecția capului la cadavre formolizate de adult (parțial sau total edentați), din materialul didactic al Disciplinei de anatomie, prin disecția fosei zigomatice, urmărind artera maxilară internă de la originea ei la intrarea ei în fosa zigomatică, respectiv pe mandibule macerate de adult cât și pe arteriografiile ale sistemului arterial maxilar intern.

Studiul de față își propune să inventarieze, să stabilească topografia și să interpreteze rolul ramurilor sistemului maxilar intern la om cu rol în vascularizația aparatului dentomaxilar.

Rezultatele au fost comparate cu studii anterioare ale catedrei unde s-au descris orificiile accesorii ale mandibulei în corelație cu vascularizația și inervația suplimentară a mandibulei și a parodontiului.

Cuvinte cheie: Sistemul arterial maxilar intern, vascularizația suplimentară a aparatului dentomaxilar și a parodontiului.

The present paper is part of a complex research concerning specific features of the vascularization of the human dental-maxilla apparatus.

The research was performed on human adults heads (with ages ranging between 30-80 years partially or totally edentated), from the didactic material of the Anatomy Department, dissecting the zygomatic fossa, following the internal maxillary artery from its origin to its entrance in the zygomatic fossa; and on 60 mandibles and the arteriography of the internal maxillary artery.

The study intends to catalogue and to establish the topography and to interpret the role of the branches of the internal maxillary artery system in the vascularization of the human teeth and periodontium. The results were also compared to previous Departmental studies where the accessory foramina of human mandible in correlation to the supplementary vascularization and innervation of the mandible, teeth and periodontium were described.

Keywords: the internal maxillary artery, supplementary vascularization of dentition and parodontium.

Dat fiind faptul că datele oferite de literatura de specialitate referitoare la topografia și originea arterei maxilare interne, numărul și localizarea ramurilor colaterale sunt diferite, am încercat să inventariem și să stabilim topografia lor pe materialul cercetat.

Urmărind traiectul unor ramuri ale sistemului arterial maxilar intern, cât și unele colaterale desprinse din artera alveolară inferioară, temporale profunde, bucală, sublinguală și facială, s-a pus în evidență existența unor orificii accesorii pe mandibulă, prin care aceste ramuri ajung la aparatul dentomaxilar.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe 50 cadavre formolizate de adult (parțial sau total edentați), din materialul didactic al Disciplinei de anatomie, prin disecția fosei zigomatice, urmărind artera maxilară internă de la originea ei la intrarea ei în fosa zigomatică, pe 60 mandibule macerate de adult, respectiv pe arteriografiile ale sistemului arterial maxilar intern. S-a folosit metoda de disecție; unele preparate au fost cercetate după injectarea truchiurilor vasculare mari prin artera carotidă externă, pentru urmărirea traiectelor colaterale vasculare până la destinația lor, în aparatul dentomaxilar.

Rezultatele au fost fotografiate digital și prelucrate, reprezentând documentația lucrării de față.

¹Catedra de Anatomie și Morfologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

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

REZULTATE

Variațiile anatomice ale arterei maxilare interne și colateralelor ei:

În cele 50 de cazuri disecate am găsit traiect superficial în 32 cazuri (64%), respectiv profund în 18 cazuri (36 %).



Figura 1. Arteră maxilară sinuoasă, în traiect superficial



Figura 2. Arteră maxilară cu traiect rectiliniu în dispoziție profundă

În literatura de specialitate, cele mai noi date, aparținând lui Ronald Bergman, cel care este autor al unui compendiu despre variațiile anatomice umane, pe 180 de cazuri de disecție se prezintă la artera maxilară 30,5% din cazuri traiect profund, respectiv 69,5% din cazuri traiect superficial.²

La două cazuri am întâlnit la același cadavru traiect asimetric, superficial pe o parte și profund pe cealaltă parte.

În varianta de traiect superficial, artera este mai sinuoasă, prezintă mai multe curburi, fiind situată între fasciculul superior și inferior al mușchiului pterigoidian lateral. În traiectul profund artera călătorește între cei doi mușchi pterigoidieni, având un traiect mai rectiliniu, având raporturi cu nervul mandibular și cu cele două ramuri ale sale: nervul lingual și alveolar inferior.

Din cele 18 cazuri de traiect profund am găsit următoarele situații:

-artera trecând lateral de nervul lingual și alveolar inferior (13 cazuri)



Figura 3. Schița topografică

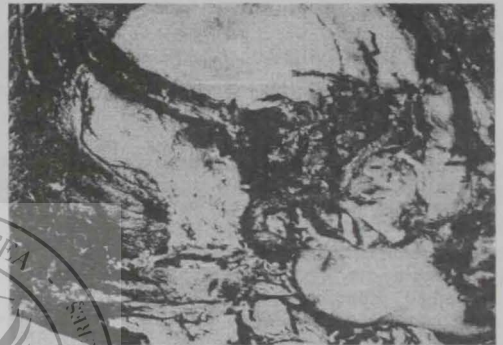


Figura 4. Traiectul lateral al a.maxilare față de nn. lingual și alveolar inferior

-artera trecând medial de nervul mandibular (2 cazuri)

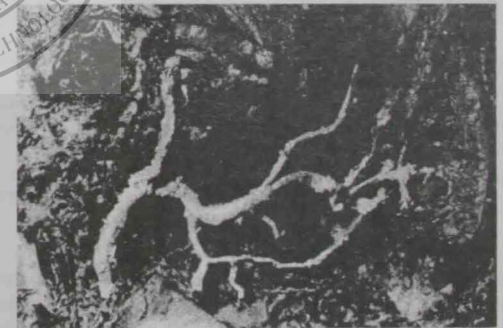


Figura 5. Relațiile a.maxilare cu n.mandibular

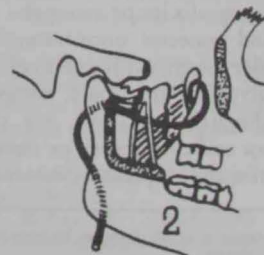


Figura 6. Schița topografică

-artera trecând printre nervul lingual și alveolar inferior (2 cazuri)

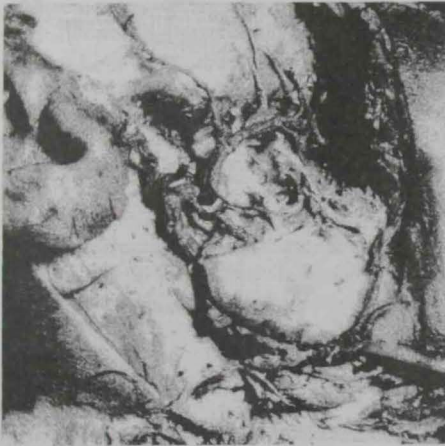


Figura 7. Relațiile a.maxilare cu nn.alveolar inferior și lingual

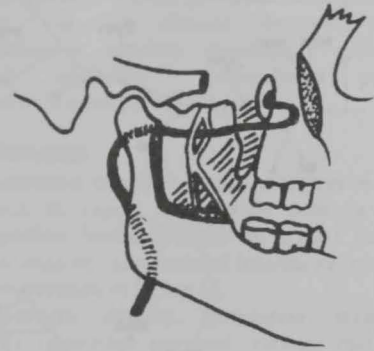


Figura 10. Schița topografică

Ramuri colaterale

Obișnuit artera maxilară internă emite în traiectul ei 14 ramuri colaterale. În afara acestora agăsit următoarele ramuri nemodale, nesistematizate:

-o arteră care însoțește nervul lingual în traiectul său spre planșaul bucal, ramură care a fost descrisă de Juvara, și pe care noi am evidențiat-o în 20 cazuri.

-artera alveolară inferioară am găsit-o emergând individual, dubla (2 cazuri), din trunchiul temporo-dento-maseterin, din trunchiul dento-maseterin, din trunchiul comun cu alveolara superioară și posterioară.

-artera alveolară superioară și posterioară emerge individual, din trunchi alveolo-suborbital, din trunchi comun cu artera bucală, din artera alveolară inferioară.

-artera infraorbitală emerge individual sau din trunchiul alveolo-suborbital.

De asemenea, ordinea de emergență a colateralelor din prima porțiune a maxilarei interne este diferită în traiectul superficial și cel profund.

În traiectul superficial ordinea este: artera timpanică, meningee medie, dentară inferioară, artera temporală profundă posterioară, iar în traiect profund artera meningeea medie emerge după artera dentară inferioară și artera temporală profundă posterioară.

De asemenea, se observă o frecvență mai mare a trunchiurilor comune de emergență în traiectul profund față de cel superficial. Trunchiul temporo-dento-maseterin, temporo-maseterin sunt mai frecvente în traiectul profund, chiar se poate observa că artera maseterină nu are niciodată origine individuală în traiectul profund. Trebuie de asemenea să ținem cont și de faptul că în traiect profund, artera maxilară internă trece foarte aproape de gaura ovală și uneori o obturează parțial, putând fi expusă la leziuni în anestezia tronculară bazală a nervului mandibular la gaura ovală.

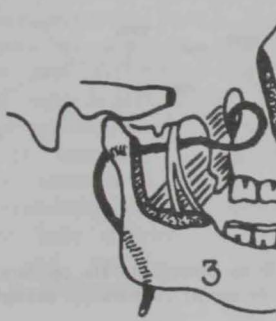


Figura 8. Schița topografică

-artera trecând printre rădăcinile de origine ale nervului auriculo-temporal (1 caz)

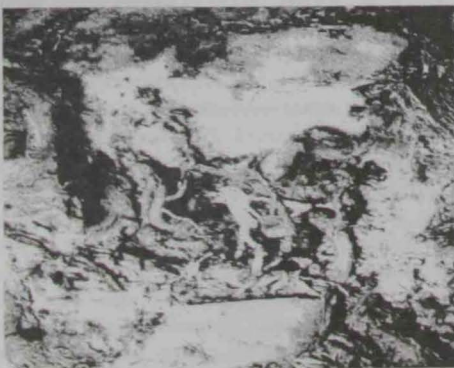


Figura 9. Relațiile cu n. auriculotemporal

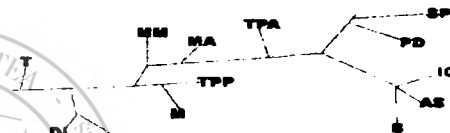
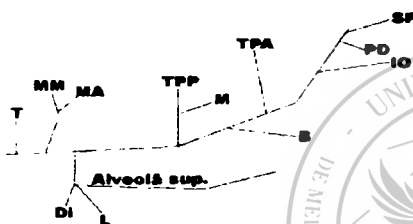
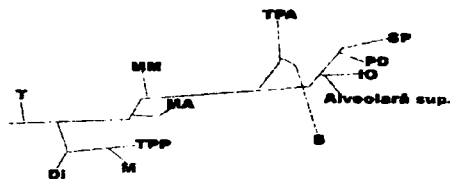
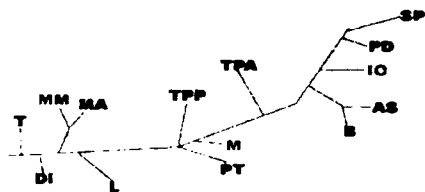
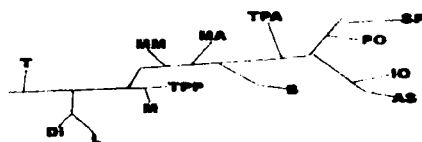
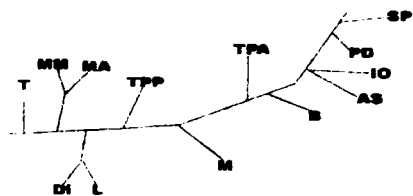


Figura 11. Variații de emergență ale colateralelor arterei maxilare interne în raport cu traiectul acesteia. Traiectul superficial

Figura 12. Variații de emergență ale colateralelor arterei maxilare interne în raport cu traiectul acesteia. Traiectul profund

Legendă: T-a.timpanică, MM-a.meningee medie, MA-a.meningee accesorie, DI-a.alveolară inferioară, L-a.milohioidiană, TPP-a.temporală profundă posterioară, TPA-a.temporală profundă anterioară, M-a.maseterină,B-a.bucală, PD-a.palatină descendentă, AS-a.alveolară superioară posterioară ,PT-aa.pterigopalatine, SP-a.sfenopalatină,IO-a.infraorbitală

În ceea ce privește locul de origine al arterei maxilare interne rezultatele noastre nu indică vreo variație ce merită a fi remarcată. Totuși, subliniem faptul că distanța dintre originea arterei maxilare interne și reperele osoase, gonion și condil variază în funcție de aspectul mandibulei. În cazul unei mandibule edentate, atrofiată, aceste distanțe se micșorează, dar nu este o diminuare proporțională, deoarece distanța de la originea arterei maxilare interne la gonion scade proporțional mai mult decât cea de la originea arterei la condil. În aceste cazuri, după disecție, mandibula s-a îndepărtat și a fost studiată în ceea ce privește existența unor găuri accesorii, pentru vascularizația suplimentată a crestei alveolare la edentați.

DISCUȚII

Date privind dezvoltare embriologică a sistemului arterial maxilar intern:

Într-o perioadă timpurie a dezvoltării embrionului uman, artera maxilară internă derivă din carotida internă primitivă pentru ca până la definitivarea organogenezei să devină ramură a arterei carotide externe.^{3,7,10}

Din carotida internă primitivă, intracranian pornește o ramură denumită artera stapedia. O ramură a stapediei se alătură nervului optic,aceasta este ramura supraorbitală care mai târziu va deveni artera oftalmică. Restul stapediei părăsește craniul și se divide într-o ramură infraorbitală și una mandibulară.

Înainte acestei bifurcări porțiunea extracraniană a arterei stapedia se anastomizează cu o ramură din artera carotidă externă primitivă. Porțiunea stapediei înainte acestei anastomoză se atrofiază așa încât artera supraorbitală rămâne ramură a carotidei interne, iar arterele suborbitală și mandibulară devin ramuri ale arterei carotide externe. Ulterior ramura carotidei externe care se anastomizează cu artera stapediană devine artera maxilară internă și apoi apar celelalte colaterale ale acesteia. Datorită acestor legături în dezvoltarea embriologică dintre carotida internă și externă uneori persistă ramuri anastomotice între acestea chiar și la adulți.⁴

În angiografiile arterelor craniene făcute la adulți în Serviciul de imagistică din Tg.Mureș, s-a observat în câteva cazuri persistența maxilare interne primitive care

apare ca un șunt arterial între artera carotidă internă și artera maxilară internă.

Datorită diferenței de calibru dintre artera maxilară internă și temporală superficială considerate ca ramuri terminale ale carotidei externe și datorită aspectelor diferite ale dezvoltării lor embriologice, credem că este îndreptățit să considerăm din punct de vedere embriologic artera maxilară internă ca ultima colaterală a carotidei interne, iar temporală superficială ramura ei terminală.

Orificiile accesorii ale mandibulei la edentați, pe mandibulele prelucrate după disecție, sunt numeroase și demonstrează că nu sunt lipsite de funcționalitate. Prin ele trec colaterale desprinse din artera, vena și nervul alveolar inferior, din vase temporale profunde, din artera și nervul sublingual și din artera și nervul facial, cu rol în vascularizația și inervația mandibulei, a dinților și parodontiului.

Aceste observații sunt fundamentate și prin observațiile făcute în cadrul cercetărilor anterioare ale Catedrei de Anatomie Târgu-Mureș, referitoare la vascularizația și inervația mandibulei din perioada fetală la stadiul de edentat total (Racz L., Seres-Sturm L.)^{13,14,16}. Se presupune că apariția găurilor accesorii ale mandibulei este determinată de anumiți factori embriofetali, legați de dezvoltarea și erupția dinților, care implică surse suplimentare de vascularizație și inervație.

Prezența constantă a numeroaselor orificii mandibulare accesorii la feți ne conduce la ideea adaptării vascularizației prin crearea de multiple anastomoze între diferite surse arteriale, pentru realizarea unei vascularizații adecvate necesare dezvoltării mugurilor dentari și a parodontiului.

care poate să explice factorul vascular în declanșarea parodontopatiilor^{12,14}. Dacă procesele de degenerescență vasculară au ca urmare obturarea orificiilor interincisale, se suprimă circulația periodontală ireversibil, explicând dificultatea proceselor regenerative în cazul parodontopatiilor.

CONCLUZII

1. Anatomia clasică a a.maxilare interne în fossa zigomatică în raport cu poziția acesteia față de m.pterigoidian lateral descrie un traiect superficial (lateral de mușchi) sau profund (medial de mușchi)-așa cum se evidențiază în figura 13.

2. Conform datelor prezentate traiectul și emergența ramurilor prezintă variații mai ales în traiectul profund în care deși aspectul arterei este rectiliniu avem cea mai mare frecvență de emergență a trunchiurilor comune. Trunchiul dento-maseterin și temporo-bucal apar numai în traiect profund.

3. Există suficiente situații în care traiectul poate fi asimetric la același cadavru superficial pe o parte profund pe alta.

BIBLIOGRAFIE

ABRAMSON D - *Blood vessels and lymphatics*, Academic Press New York and London, 1962, 531-554
 BERGMAN RA, THOMPSON SA, AFIFI ET AL. - *Compendium of Human Anatomic Variation: Catalog, Atlas and World Literature*, Urban & Schwarzenberg, Baltimore and Munich, 1988
 BOBOC G - *Aparatul dento-maxilar. Formare și dezvoltare*. Ed Med, București, 1979, 22-47.
 BRACARD S, ROLAND J, PICARD L - *Variations des arteres de l'encephale*, Pfix Rene Djindjian 1984, 56-81.
 DUBRUL EE - *Sicher and Dubrul's Oral Anatomy*, 8th ed, Ishiyaku EuroAmerica Inc, St Louis, 1988.
 NICULESCU AL, VOICU M, PASAT I - *Sursele și zonele de irigație arterială a mandibulei*. Al II-lea Simpozion de Anatomie, Cluj Napoca, 29-30 iunie, 1979.
 7. JUVARA E - *Anatomie de la region pterygo-maxillaire*. These de Paris, 1895.
 8. LANG J - *Clinical Anatomy of the Head, Neurocranium, Orbit, Cranio-cervical Regions*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983.
 9. Leo J, Cassell MD, Bergman RA - *Variation of human infraorbital nerve, canal, and foramen*. Ann Anat, 1995, 177(1):93-95.
 10. LURJE AS - *On the topographical anatomy of the internal maxillary artery*, Acta Anat, 1947, 2:219-231.
 11. LASKER GW, OPDYKE DL, MILLER H - *The position of the internal maxillary artery and its questionable relation to the cephalic index*, Anat Rec, 1951, 109:119-126.
 12. MAGUREANU GH - *Studiul dinamicii vasculare în parodontopatiile marginale cronice*, Teza; București, 1972.
 13. RACZ L, MAROS T - *Anatomische Variationen de Nervus lingualis beim Menschen*. Anat Anz, Jena, 1981, 149:67-71.
 14. RACZ L - *Orificiile accesorii ale mandibulei la om*, Rev Med Farm, Târgu-Mureș, 1998, vol 44(3-4):372/375,b
 15. SCHUMACHER GH - *Topographische Anatomie des Menschen*, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1985, 96-106.
 16. SERES-STURM L, NICULESCU V, MATZUS P - *Anatomie cervico-oro-facială*, ed III, 1997, p 52-59, 109-147.

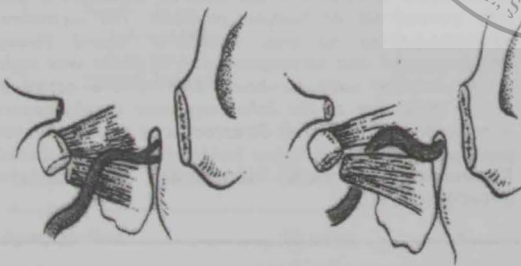


Figura 13. Variațiile de traiect ale a. maxilare

La edentații total, adulți, pe creasta alveolară am constatat orificii accesorii în proporție de 100%.

Cu vârsta, unele din aceste orificii accesorii se obturează, pierzându-și conținutul lor vascular, pentru ca ele să reapară în porțiunile edentate după căderea dinților la adulți și la edentați totali bătrâni în scopul de a asigura integritatea crestei alveolare și a gingiei hipertrofiate porțiunii triturante. Obturarea unor orificii interincisale la dențați suprimă circulația periodontală,

Studiu privind incidența infecțiilor bacteriene naso-faringiene la bolnavii de psoriazis

Teodora Cighir¹, O. Buțiu², Lia Maria Simu², S. H. Morariu², Maria Dora Kristaly³

Psoriazisul este o afecțiune cutanată inflamatorie și proliferativă, printre factorii declanșatori sau agravanți ai bolii situându-se infecțiile bacteriene sau virale. S-au examinat 30 de bolnavi cu psoriazis la care s-a efectuat: anamneza amănunțită, examenul clinic general, iar dintre examinările paraclinice necesare evidențierii unui focar de infecție s-a efectuat examenul bacteriologic al exsudatului faringian și nazal, precum și determinarea titrului ASLO. Infecțiile bacteriene sau virale au fost prezente în antecedentele personale patologice la jumătate din bolnavii studiați. La 63,33% dintre bolnavi am constatat prezența în exsudatul nazal și/sau faringian a unor germeni patogeni: *Staphylococcus aureus* (13 cazuri), *Streptococcus pneumoniae* (4 cazuri), *Streptococcus beta haemolyticus* grup A (2 cazuri). Prezența streptococului beta hemolitic a fost evidențiată în perioada debutului bolii, la copiii. Titrul ASLO a fost crescut la 26,67% dintre bolnavi, în special la cei cu psoriazis eritrodermic sau psoriazis pustulos palmo-plantar. Incidența infecțiilor bacteriene naso-faringiene, evidențiate prin examinări bacteriologice sau serologice, a fost crescută la bolnavii investigați, fiind de 66,67%. De remarcat incidența crescută a infecțiilor cu stafilococ auriu, față de cele cu streptococ beta hemolitic grup A. Cuvinte cheie: psoriazis, infecții, streptococ, antistreptolizină

*Psoriasis is an inflammatory and proliferative skin disease. Among the precipitating and aggravating factors of the disease are the bacterial and viral infections. Thirty patients with psoriasis was examined, at which we have made a detailed questionnaire, the clinical examination and between the paraclinical examination, which are necessary to find a focal infection, we have made the bacteriological examination of pharyngian and nasal exsudate, as well as the determination of the antistreptolysine titre. The bacterial and viral infections was present in pathological antecedents at half of the studied patients. At 63,33% from patients we have found the presense in pharyngian or nasal exsudate of pathogen germs: *Staphylococcus aureus* (13 cases), *Streptococcus pneumoniae* (4 cases), *Streptococcus beta haemolyticus* group A (2 cases). *Streptococcus pyogenes* was found in pharyngian exsudate at kids, in the period of the onset of the disease. The antistreptolysine titre was found higher at 26,67% of the patients, especially at those with erythrodermic or pustular psoriasis. The incidence of naso-pharyngian bacterial infections, found through bacteriological and serological investigations was higher at the studied patients, being 66,67%. We notice the higher incidence of the infections with *Staphylococcus aureus*, given those with *Streptococcus beta haemolyticus* group A.*

Keywords: psoriasis, infections, streptococcus, antistreptolysine.

Psoriazisul este o afecțiune cutanată inflamatorie și proliferativă cu o evoluție cronică și o etiologie încă neelucidată. Pentru a se manifesta clinic boala este necesar ca pe un teren predispus genetic să acționeze o serie de factori declanșatori.¹ Printre factorii de mediu care pot avea rol declanșator sau agravant al bolii se situează infecțiile bacteriene, dar și virale. Astfel, este cunoscut faptul că psoriazisul gutat apare după o infecție

streptococică faringo-amigdaliană și că infecțiile bacteriene, în special cele ale tractului respirator superior cu streptococ beta hemolitic agravează tipul stabil de psoriazis în plăci.⁴ De asemenea, apariția psoriazisului pustulos pare a fi declanșată de prezența unor focare septice în organismul bolnavului.³

O ipoteză recentă privind etiopatogenia bolii este că psoriazisul este o dermatoză genetică mediată imun, un rol de bază revenind limfocitelor T sensibilizate față de superantigene.^{4,5,6} Streptococii conțin substanțe antigenice care acționează ca superantigene pentru limfocitele T la bolnavii cu psoriazis,^{2,4,6} astfel explicându-se apariția bolii după infecții streptococice.

¹Spitalul Clinic Municipal, Laboratorul Central de Analize Medicale, Târgu-Mureș
²Clinica de Dermatovenerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș
³Laboratorul de Microbiologie al Policlinicii II, Târgu Mureș
Adresa pentru corespondență: Teodora Cighir, Spitalul Clinic Municipal, Laboratorul Central de Analize Medicale, Târgu Mureș

Tabelul I. Structura lotului de bolnavi, în funcție de vârstă.

Vârsta	Până la 1 an	1-10 ani	11-20 ani	21-30 ani	31-40 ani	41-50 ani	51-60 ani	61-70 ani	71-80 ani
Nr. cazuri	1	3	3	6	3	5	6	2	1

În lucrarea de față ne-am propus să prezentăm incidența infecțiilor bacteriene naso-faringiene la bolnavii de psoriazis.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au examinat 30 de bolnavi, cu diferite forme clinice de psoriazis, internați în clinica de Dermatovenerologie din Tg. Mureș, precum și din ambulatoriul de specialitate. Structura pe grupe de vârstă a lotului examinat este redată în tabelul I.

Bolnavii au fost intervievați cu privire la prezența, în antecedentele personale patologice, a infecțiilor bacteriene sau virale, iar apoi li s-au efectuat examenul

clinic, determinându-se forma clinică de psoriazis. Dintre examinările paraclinice necesare depistării prezenței infecțiilor naso-faringiene s-au efectuat: examenul bacteriologic al exsudatului faringian și nazal, precum și determinarea titrului antistreptolizinei O (ASLO).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Bolnavii din lot au fost intervievați privitor la prezența în antecedentele personale patologice a infecțiilor bacteriene și/sau virale. Astfel, din cei 30 de bolnavi studiați, la 15, deci la jumătate din ei, infecțiile bacteriene sau virale au fost prezente în antecedentele patologice.

Examenul clinic al bolnavilor a stabilit forma clinică de psoriazis. După cum se știe, există mai multe forme clinice de psoriazis, care diferă între ele după aspectul clinic și histopatologic.^{3,7} Astfel avem psoriazisul vulgar care afectează pielea glabră și/sau scalpul, unghiile, mucoasele, și așa-zisele forme exsudative de psoriazis, adică forma eritrodermică, cea pustuloasă și artropatică.

Cazurile studiate de noi sunt prezentate în funcție de forma clinică de psoriazis în tabelul II.

După cum se observă, incidența cea mai mare o are psoriazisul vulgar, numărul de cazuri (24 de cazuri din 30 studiate), fiind semnificativ mai mare față de psoriazisul eritrodermic (2 cazuri din 30) și psoriazisul pustulos (4 cazuri din 30). Cazurile de psoriazis eritrodermic și pustulos sunt mai rare, acestea fiind în general mai grave, reprezentând o acutizare a psoriazisului vulgar preexistent, rar o modalitate de debut a bolii.

Bolnavii de psoriazis au fost investigați pentru depistarea unui focar de infecție faringo-amigdalian prin efectuarea examenului bacteriologic al exsudatului faringian și nazal. De asemenea, la toți bolnavii s-a determinat titrul ASLO, un indicator foarte sensibil al infecțiilor streptococice. Titrul ASLO crește începând

Tabelul II. Forme clinice de psoriazis înregistrate la lotul studiat (N = 30 cazuri).

Nr. crt	Forma clinică	Nr. cazuri	%
1	Psoriazis vulgar	24	80
	a) psoriazisul pielii glabre	21	70
	-gutat	5	16,6
	-cronic (rupioid)	16	53,3
	b) psoriazisul scalpului	3	10
2	Psoriazis eritrodermic	2	6,67
3	Psoriazis pustulos	4	13,3
	a) palmoplantar	3	10
	b) generalizat	1	3,33
4	Psoriazis artropatic	0	0

Tabelul III. Agenți microbieni izolați din exsudatul faringian al bolnavilor cu psoriazis (30 cazuri).

Agent microbial	Nr. cazuri	%
Streptococ β hemolitic gr A	2	6,67
Stafilococ auru	13	43,33

Tabelul IV. Agenți microbieni izolați din exsudatul nazal al bolnavilor cu psoriazis (N=30 cazuri).

Agent microbial	Nr. cazuri	%
Staphylococcus aureus	6	20
Streptococcus pneumoniae	4	13,33
Staphylococcus epidermidis	20	66,67

Tabelul V. Titrul ASLO la bolnavii cu psoriazis (N = 30 cazuri).

ASLO (U/ml)	Nr. cazuri	%
500	8	26,67
50	22	73,33

din ziua a 7-a, sau a 8-a de boală și atinge un maximum în a treia sau a patra săptămână, iar apoi descrește treptat dacă boala evoluează spre vindecare.¹

La examenul bacteriologic al exsudatului faringian am obținut rezultatele cuprinse în tabelul III.

După cum se observă la 15 bolnavi, deci la jumătate din cazurile studiate, am găsit prezent un focar de infecție faringo-amigdalian. Doar la 2 bolnavi (6,67%) din cei 30 studiați am constatat prezența streptococului β hemolitic grup A. De remarcat faptul că cei doi erau copii, unul de 8 ani, având psoriazis al pielii păroase a capului, iar celălalt de 10 ani cu psoriazis pustulos palmo-plantar. La nici unul din cele cinci cazuri de psoriazis gutat nu am găsit streptococ β hemolitic gr. A în exsudatul faringian, deși în literatura de specialitate este menționat contrariul.^{3,7} Este posibil ca motivul să fie faptul că bolnavii cu psoriazis gutat investigați nu au fost surprinși la debutul bolii. Trebuie remarcată frecvența mare a bolnavilor cu psoriazis care au prezentat stafilococ auriu în exsudatul faringian (43,33%), fapt nemenționat în literatura de specialitate.

Efectuând examenul bacteriologic al exsudatului nazal am obținut rezultatele cuprinse în tabelul IV

După cum se observă 10 din bolnavii investigați (33,33%) aveau prezent în exsudatul nazal un agent bacterian patogen, la ceilalți existând flora rezidentă a cavității nazale, reprezentată de *Staphylococcus epidermidis*. La 19 din cei 30 de bolnavi investigați (63,33%), am găsit prezent un agent microbial patogen în exsudatul faringian și/sau nazal, deci un focar infecțios naso-faringian.

La toți bolnavii investigați s-a determinat titrul ASLO, indicator foarte sensibil al infecțiilor streptococice. Valoarea normală a lui este de 200 U/ml.¹ Rezultatele obținute prin determinarea acestui parametru de către noi sunt prezentate în tabelul V.

După cum se observă din tabel, 8 din cei 30 de bolnavi investigați (26,67%) au prezentat valori mai mari ale titrului ASLO decât cea normală. Dintre aceștia, 2 bolnavi aveau psoriazis gutat, 2 psoriazis eritrodermic, 3 psoriazis pustulos palmo-plantar și unul psoriazis al pielii păroase a capului. Rezultatele obținute de noi sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, confirmând faptul că psoriazisul gutat, eritrodermic și pustulos pot apare secundar unei infecții bacteriene.^{3,7}

Coroborând datele examenului bacteriologic al exsudatului nazo-faringian cu valorile titrului ASLO am observat că 20 din cei 30 de bolnavi investigați (66,67%) prezentau unul, sau ambii parametri deviați de la normal, în timp ce doar 10 din ei (33,33%) prezentau ambii parametri în limite normale.

CONCLUZII

1. La jumătate dintre bolnavii din lot au fost prezente infecții bacteriene sau virale în antecedentele personale patologice;

2. În lotul studiat predomină forma clinică de psoriazis vulgar cronic sau rupioid, formele clinice de psoriazis eritrodermic și pustulos, forme mai grave, fiind semnificativ mai rare;

3. La 50% dintre bolnavii investigați au fost prezente focare infecțioase amigdalene, iar la 33,33% din ei focare infecțioase nazale. Dintre bolnavii investigați, 63,33% aveau prezent un focar infecțios nazal și/sau faringian. Titrul ASLO a fost crescut la 26,67% dintre bolnavi. Incidența infecțiilor bacteriene naso-faringiene, evidențiate prin examinări bacteriologice și/sau serologice, a fost de 66,67%.

4. Spre deosebire de literatura de specialitate am evidențiat o incidență mai mare a infecțiilor cu stafilococul auriu, iar streptococul β hemolitic, grup A, care apare menționat frecvent în literatura de specialitate, l-am evidențiat la copii, la aceștia boala fiind în perioada de debut.

BIBLIOGRAFIE

1. BUIUC D, NEGUȚ M – *Tratat de microbiologie clinică*. Editura Medicală, 1999, 547-549.
2. DEJICA D – *Tratat de imunologie clinică*, vol. II. Editura Dacia, 1998, 214.
3. FORSEA D, POPESCU R, POPESCU C M – *Compendiu de dermatologie și venerologie*. Editura Tehnică, 1998, 236-251.
4. HORIUCHI N, AIBA S, OZAWA H ET AL – *Peripheral blood lymphocytes from psoriatic patients are hyporesponsive to β -streptococcal superantigens*, Br J Dermatol, 1998, 138:229-235.
5. LEUNG DY, HANK P, STRICKLAND I ET AL – *The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases*, Br J Dermatol, 1998, 139 supl.53:17-29.
6. SKOV L, BAADSGAARD O – *Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases*, Clin Experiment Dermatol, 2000, 25:57-61.
7. SOMOS S. – *Psoriasis*, in Essential Dermatology, 1992, 59-62.
8. TAGAMI H., AIBA S. – *Psoriasis*, in Jan D. Bos (eds): Skin Immune System (second edition), 1997, 523-527.

Interacțiunile fizico-chimice ale unor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu povidon (I.)

Gyöngyi Dudutz, Gabriella Molnár

Povidonul, datorită structurii sale asemănătoare proteinelor, poate să formeze combinații complexe cu partenerii de reacție. În forme farmaceutice solide complexarea se folosește pentru mărirea biodisponibilității. Antiinflamatoarele nesteroidice în principiu conțin în moleculă o grupare hidrofilă ionizată sub forma unui anion, o grupare hidrofobă și ambele sunt grefate pe structuri aromatice sau heteroaromatice cu densități mari de electroni. Antiinflamatoarele nesteroidice luate în lucru - Indometacină, Ibuprofen, Fenilbutazonă - sub formă de amestecuri solide, în prezența povidonului în exces, s-au dizolvat fără alcalinizare. Pe baze titrărilor potențiometrice s-a constatat o interacțiune netă începând de la pH 6. Raporturile molare de combinare și natura forțelor de legătură care determină formarea complexelor sunt influențate de pH. În domeniul de pH 6,5-8,75, unde domină forme neionizate respectiv mai puțin polarizate ale componentilor, crește tendința de complexare. Constantele de formare au ordinul de mărime între $10^3 - 10^4$, care corespund valorilor ΔG° între -17 -26; în consecință forțele de legătură ce intervin în interacțiuni sunt legături de hidrogen și forțe van der Waals, iar formarea legăturilor de hidrogen este favorizată de mediul slab acid.

Cuvinte cheie: combinații complexe ale povidonului; antiinflamatoare nesteroidice

Povidone due to its structure resembling proteins may form complex combinations with different substances. In solid pharmaceutical forms the complexation is used to enhance bioavailability. Nonsteroid antiinflammatory drugs contain an ionized hydrophilic group - an anion - and a hydrophobic group both associated with high electron-density aromatic or heteroaromatic structures.

The studied drugs - Indomethacin, Ibuprofen, Phenylbutazone - in solid mixtures have dissolved without alkalization in the presence of povidone in excess. On the basis of potentiometric measurements evident interaction was found at pH values starting with 6. The stability of the complex combinations and the combining molar ratios are influenced by the pH value. In the pH domain 6,5-8,75 characterized by unionized forms and less polarized components the complexation tendency increases. The magnitude of the formation constants varies among $10^3 - 10^4$ corresponding to ΔG° values of -17 -26 kJ/mol; so the binding forces are hydrogen bonds and van der Waals interactions and the creation of hydrogen connections are facilitated by a slightly acidic milieu.

Key words: Povidone complexes; Nonsteroid antiinflammatory drugs

Povidonul (PVP), substanță auxiliară sintetică, macromoleculară, este ușor solubil în apă. Fiecare unitate de monomer (Formula I) a macromoleculii dispune de un dipol remarcabil. Atomul de O are sarcină parțială negativă, iar atomul de N pozitivă, deplasările electronice modificându-se în funcție de pH-ul mediului. Datorită structurii sale asemănătoare cu proteinelor, povidonul poate să formeze cu partenerii

de reacție următoarele legături: ion-dipol, dipol-dipol, legături de hidrogen, legături hidrofobe, legături π . Proprietatea de complexare cu număr mare de substanțe este o proprietate mai specială a povidonei. În forme farmaceutice solide complexarea este utilizată pentru mărirea biodisponibilității. Biodisponibilitatea unui medicament este definită prin cantitatea de substanță activă care ajunge nemodificată în circulație generală, și prin viteza și gradul cu care aceasta determină intensitatea și durata efectului biologic⁴. În general, biodisponibilitatea medicamentului se poate optimiza prin mai multe modalități: ameliorarea formei

farmaceutice adaptată scopului urmărit, modificarea proprietăților fizico-chimice, modificarea soluției substanței active din forma farmaceutică și ameliorarea absorbției prin membrane biologice⁵. În general complexii povidonului sunt mai solubili în apă decât substanța activă singură.

În cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS) cercetările au ca scop găsirea unor soluții pentru diminuarea iritabilității gastrice și ulcerogenității prin îmbunătățirea formei farmaceutice mărind concomitent și biodisponibilitatea lor. În principiu, antiinflamatoarele nesteroidiene conțin în moleculă o grupare hidrofilă ionizată sub forma unui anion și o grupare hidrofobă; ambele sunt grefate pe structuri aromatice sau heteroaromatice cu densități mari de electroni. Datorită acestor structuri interacțiunea poate să aibă loc, teoretic, prin intermediul formării perechilor de ioni, respectiv prin legături de hidrogen și/sau transfer de sarcini (legături p) și prin legături van der Waals. În literatura de specialitate se găsesc date referitoare la interacțiunea între povidon și Sulindac în soluții apoase și în forme solide⁸, Indometacină (evidențiată prin metode de HPLC și spectroscopie UV)⁹, Oxyfenbutazonă (studiată prin metode de solubilitate, de dializă, de spectroscopie IR, de termoanaliză de diferenție)⁶ și Ibuprofen (evidențiată spectrofotometric)⁷.

Scopul lucrării prezente este urmărirea interacțiunii și formării combinațiilor complexe între povidon și unele AINS – Diclofenac-Na (formula II), Indometacină (formula III), Ibuprofen (formula IV), Fenilbutazonă (formula V) – și caracterizarea lor cantitativă cu ajutorul constantelor de formare după obținerea unor soluții apoase diluate din triturările substanțelor solide preparate cu exces mare de povidon.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-au preparat amestecuri solide din povidon (Polivinyl pyrrolidone pure, ucb Bruxelles No.7916) și o serie de substanțe antiinflamatoare nesteroidiene: Indometacină (IND), Ibuprofen (IBU), Fenilbutazonă (FB), în rapoarte molare: 10 moli VP: 1 mol AINS și 5 moli VP: 1 mol AINS. S-au pregătit soluțiile care conțin:

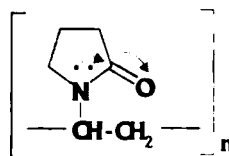
- povidon 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M
- povidon 1.10^{-3} M + AINS 1.10^{-4} M + KCl 10^{-2} M
- povidon 1.10^{-3} M + AINS 2.10^{-4} M + KCl 10^{-2} M

Pentru soluțiile b. și c. am folosit triturările prealabil preparate.

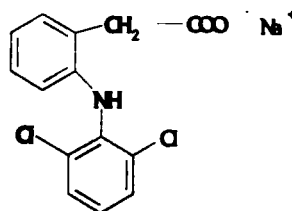
Utilizând metoda formării compușilor în trepte¹, din datele titrărilor potențiometrice ale soluțiilor a), b) și c) cu NaOH 1.10^{-3} M, $f = 1,000$, s-au calculat raporturile molare de combinare și constantele de formare ale produșilor rezultați. Clorura de potasiu 1.10^{-2} M a asigurat forța ionică constantă în fiecare probă.

Volumul soluțiilor luat în lucru a fost întotdeauna 25 ml. Determinările au fost efectuate cu ajutorul pH-metrului "Radelkis OP 204/1", prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel, etalonat la scara de 4 - 12, la temperatura de 22 °C.

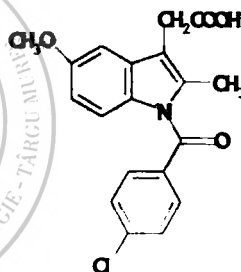
PVP (I)



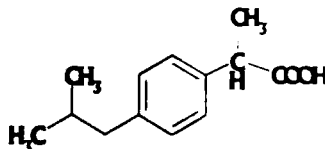
DCF (II)



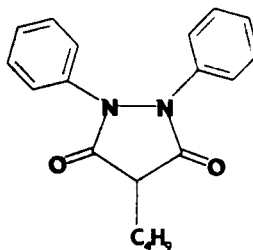
IND (III)



IBU (IV)



FB (V)



Tinând cont de valoarea constantei de protonare a povidonului², de consumul suplimentar de bază, utilizând formula generală (1) necesară calculării concentrației povidonului liber, neangajat în complex la pH dat și formula (2) pentru calcularea numărului mediu de moli de complexant angajat în interacțiune, obținem datele necesare trasării curbelor de formare de pe care la valorile unde $n = 0,5; 1,5; \dots$ putem citi direct logaritmul constantelor de formare.

$$[VP] = \frac{(n_{VP} - n_{NaOH}) \cdot 1000}{([H^+] \cdot k_{VP} + 1)(V + dV)} \quad (1)$$

$$n = \frac{n_{NaOH}}{C_{AINS}} \quad (2)$$

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datele măsurate și calculate necesare trasării curbelor de formare ale compuşilor rezultați în soluțiile apoase diluate care conțin pe lângă povidon medicamente antiinflamatoare nesteroidiene luate în studiu sunt cuprinse în tabelele I - III.

Tabelul I. Perechi de valori \bar{n} și $-\lg[VP]$ necesare la trasarea curbelor de formare a complecșilor (VP)_n - IND

pH	$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$ $n_{IND}=2,5 \cdot 10^{-6}$		$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$		$n_{IND}=5 \cdot 10^{-6}$	
	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$
6.00	-	-	-	4.0	0.80	5.20
6.25	2.4	0.96	4.90	4.4	0.88	4.97
6.50	2.8	1.12	4.67	4.8	0.96	4.74
6.75	3.2	1.28	4.44	5.4	1.08	4.52
7.00	3.4	1.36	4.21	5.6	1.12	4.29
7.25	3.6	1.44	3.99	5.8	1.16	4.07
7.50	3.7	1.48	3.79	6.0	1.20	3.88
7.75	3.8	1.52	3.61	6.2	1.24	3.70
8.00	4.0	1.60	3.47	6.4	1.28	3.56
8.25	4.2	1.68	3.36	6.6	1.32	3.45
8.50	4.25	1.70	3.28	6.8	1.36	3.38
8.75	4.3	1.72	3.23	7.2	1.44	3.34
9.00	4.4	1.76	3.20	7.7	1.54	3.33
9.25	4.6	1.84	3.19	8.2	1.64	3.32
9.50	4.8	1.92	3.19	8.8	1.76	3.34
9.75	5.2	2.18	3.19	9.4	1.88	3.35
10.00	6.0	2.40	3.19	10.6	2.12	3.42
10.25	7.2	2.88	3.19	11.4	2.28	3.43
10.50	-	-	-	13.0	2.60	3.50

Tabelul II. Perechi de valori \bar{n} și $-\lg[VP]$ necesare la trasarea curbelor de formare a complecșilor (VP)_n - IBU

pH	$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$ $n_{IBU}=2,5 \cdot 10^{-6}$			$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$ $n_{IBU}=5 \cdot 10^{-6}$		
	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$
6.25	0.90	0.36	4.84	2.10	0.42	4.89
6.50	1.10	0.44	4.61	2.50	0.50	4.65
6.75	1.25	0.50	3.37	2.80	0.56	4.42
7.00	1.35	0.54	4.14	3.00	0.60	4.20
7.25	1.40	0.56	3.91	3.20	0.64	3.97
7.50	1.50	0.60	3.71	3.40	0.68	3.78
7.75	1.55	0.62	3.53	3.50	0.70	3.60

Tabelul III. Perechi de valori \bar{n} și $-\lg[VP]$ necesare la trasarea curbelor de formare a complecșilor (VP)_n - FB

pH	$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$		$n_{FB}=2,5 \cdot 10^{-6}$		$n_{VP}=2,5 \cdot 10^{-5}$		$n_{FB}=5 \cdot 10^{-6}$	
	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$	Δml	\bar{n}	$-\lg[VP]$	Δml	\bar{n}
7.00	-	-	-	-	5.2	1.04	4.25	-
7.25	2.8	1.12	3.96	-	5.6	1.12	4.06	-
7.50	3.0	1.20	3.76	-	6.2	1.24	3.88	-
7.75	3.2	1.28	3.54	-	6.6	1.32	3.71	-
8.00	3.4	1.36	3.44	-	6.9	1.38	3.57	-
8.25	3.6	1.44	3.34	-	7.1	1.42	3.46	-
8.50	3.7	1.48	3.26	-	7.2	1.44	3.39	-
8.75	3.8	1.52	3.21	-	7.3	1.46	3.34	-
9.00	3.85	1.54	3.18	-	7.4	1.48	3.31	-
9.25	3.9	1.56	3.16	-	7.5	1.50	3.29	-
9.50	3.95	1.58	3.15	-	7.6	1.52	3.28	-
9.75	4.0	1.60	3.15	-	7.8	1.56	3.28	-
10.00	4.1	1.64	3.15	-	8.1	1.62	3.29	-
10.25	4.4	1.76	3.16	-	8.8	1.76	3.32	-

S-au reprezentat grafic valorile lui n în funcție de logaritmul negativ al concentrațiilor ionilor liberi ai povidonului, obținându-se curbele de formare redată în figurile 1, 2, 3. Valorile constantelor de formare ale combinațiilor rezultate în urma interacțiunilor, citite de pe curbele de formare, raporturile molare de combinare, precum și valorile ΔG° calculate cu ajutorul constantelor de formare sunt cuprinse în tabelul IV.

Tabelul IV. Raporturile molare de combinare și constantele de formare a complecșilor povidonului cu substanțele AINS

Sistem studiat	Raport molar VP- AINS	pH	Raport molar de combinare	lgK	K	ΔG° kJ/mol
VP -IND	10:1	6,25-10,50	2:1	3,65	$4,47 \cdot 10^3$	-20,60
			3:1	3,19	$1,55 \cdot 10^3$	-18,01
	5:1	6,00-10,75	2:1	3,33	$2,14 \cdot 10^3$	-18,80
			3:1	3,49	$3,10 \cdot 10^3$	-19,70
VP -IBU	10:1	6,25-8,00	1:1	4,37	$2,35 \cdot 10^4$	-24,67
	5:1	6,25-8,00	1:1	4,65	$4,47 \cdot 10^4$	-26,25
VP -FB	10:1	7,00-10,25	1:1	3,25	$1,78 \cdot 10^3$	-18,35
	5:1	7,00-10,25	1:1	3,29	$1,95 \cdot 10^3$	-18,72

CONCLUZII

AINS luate în lucru sub formă de amestecuri solide, în prezența povidonului în exces, s-au dizolvat fără alcalinizare. Pe baza titrărilor potențimetrice s-a constatat o interacțiune netă în domeniul de pH mai scăzut decât în cazul soluțiilor cu exces de AINS (începând de la pH 6).

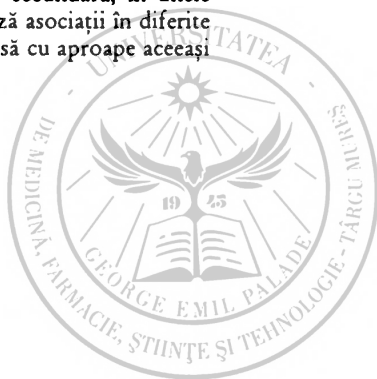
Raporturile molare de combinare și natura forțelor de legătură în combinații rezultate sunt influențate de pH.

În jurul pH-ului neutru, pH slab acid respectiv slab bazic (6,5-8,75) unde domină forme nedisociate respectiv mai puțin polarizate ale componentilor, crește tendința de complexare.

Mărimea constantelor de formare este între 10^3 – 10^4 , care corespund valorilor ΔG° între -18 –26 kJ/mol, deci forțele de legătură sunt de natura complexilor π , hidrofobe, de hidrogen și de forțe van der Waals. Formarea legăturilor de hidrogen este favorizată de mediul slab acid și formarea legăturilor hidrofob de pH-ul la care domină formele neionizate ale moleculelor AINS. În urma acestor interacțiuni prin intermediul forțelor de legătură secundară, în unele cazuri (Indometacină) se formează asociații în diferite rapoarte molare de combinare însă cu aproape aceeași stabilitate.

BIBLIOGRAFIE

1. BECK M, NAGYPÁL I - *Chemistry of Complex Equilibria*. Ellis Horwood Cheichester 1990, 115-132
2. DUDUTZ GYÖNGYI, KINCSES AJTAY MĂRIA - *Determinarea constantei de protonare a Polividonei prin diferite metode de calcul*. Revista de Medicină și Farmacie (Tg Mureș), 2001, 47:72-75
3. ISMAIL FA, KHALAFALLA NM, KHALIL SA - *Monitoring indomethacin/adjuvant interactions using high pressure liquid chromatography and ultraviolet spectroscopy*. STP Pharma-Sciences, 1992, 2:342-346
4. LEUCUȚA S - *Biodisponibilitatea, evaluarea și semnificația clinică*. Practica farmaceutică 1979, 23-31
5. LEUCUȚA S - *Farmacocinetica*. Ed.Dacia, Cluj Napoca, 1991: 127-132
6. MORTADA LM, BOSTANIAN LA, SALIB NN - *Interactions of oxyphenbutazone with polyvinylpyrrolidone*. Pharmazie 1990; 45: 350-353
7. SEKIZAKI H et al - *Solid-state interaction of ibuprofen with polyvinylpyrrolidone*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 1995; 43: 988-993
8. TROS DE ILLARDNYA, MC. MARTIN C, GONI MM, MARTINEZ OHARIZ MC - *Solubilization and interaction of Sulindac with polyvinylpyrrolidone K-30 in the solid state and in aqueous solution*. Drug Development and Industrial Pharmacy 1998, 24, 3: 295-300



Modificări tiroidiene la pacienții hemodializați cronic

Ioana Dulau-Florea¹, A. Șchiopu¹, I.Z. Kun², J. Balazs³, Ligia Coroș⁴, Maria Comșa⁴, Alina Dulău-Florea⁵

La pacienții uremici sau hemodializați cronic apar frecvent disfuncții tiroidiene datorate alterărilor metabolice și de reglare ale hormonilor tiroidieni și iodului și însăși procedurii de dializă. Am evaluat structura tiroidei prin ultrasonografie și am măsurat FT₄, FT₃ și TSH la 50 pacienți hemodializați cronic și în lichidul dializat (cu diferite tipuri de membrane). Pacienții provin dintr-o zonă fără deficit de iod sau boli tiroidiene autoimune. Ultrasonografia a fost normală la 30% pacienți, restul având diferite tipuri de gușă. Funcțional - 20.4% pacienți erau hipotiroidieni, 4.5% hipertiroidieni, 38.6% cu euthyroid sick syndrome, 2.3% cu rezistență la hormoni tiroidieni și 34.1% eutiroidieni. Apariția hipotiroidismului se corelează cu durata hemodializei (9 ± 6.35 ani, $p = 0.0025$) și nu se corelează cu alți factori. Am găsit cantități importante de FT₃, FT₄ și TSH în lichidul dializat. Pierderea TSH reprezintă 15-50% din producția normală săptămânală și determină probabil scăderea TSH seric. Pierderea FT₄ trebuie să fie de lungă durată pentru a determina reducerea FT₄ seric, datorită depozitelor mari de hormoni tiroidieni din organism. Incidența modificărilor ultrasonografice și funcționale tiroidiene este foarte mare la pacienții hemodializați, pierderea cronică (ani) de FT₃, FT₄ și TSH prin membrana de dializă fiind o cauză importantă.

Cuvinte cheie: disfuncție tiroidiană, ultrasonografie tiroidiană, hemodializă, membrană de dializă

in uremic and hemodialysed patients thyroid diseases are frequent, due to metabolic alterations of thyroid hormones, iodine, alterations of thyroid function regulation, and the dialysis procedure itself. We evaluated the thyroid structure by ultrasonography, and measured FT₄, FT₃ and TSH in 50 patients on maintenance hemodialysis and in dialysate (using different types of dialysis membranes). The patients reside in a region without iodide deficiency or higher incidence of thyroid autoimmune disease. Thyroid US was normal in 30% patients, the rest having different types of goiter. We found hypothyroidism in 20.4% patients, hyperthyroidism in 4.5%, euthyroid sick syndrome in 38.6%, syndrome of resistance to thyroid hormones in 2.3%; 34.1% were euthyroid. The presence of hypothyroidism is correlated with the duration of hemodialysis treatment (9 ± 6.35 yr., $p = .0025$), and is not correlated with other factors. We found important quantities of FT₃, FT₄ and TSH in the dialysate. The loss of TSH represents 15-50% of the normal weekly production, and probably determines a decrease of serum TSH level. The loss of FT₄ must be of long duration to determine a reduction of serum FT₄ concentration, because of the large thyroid hormones deposits in the body. Incidence of thyroid US alterations and dysfunction is very high in patients on maintenance hemodialysis, and chronic loss (years) of FT₃, FT₄ and TSH through the dialysis membrane is an important cause.

Key words: thyroid dysfunction, thyroid ultrasonography, hemodialysis, dialysis membrane

La pacienții uremici și hemodializați cronic apar frecvent disfuncții tiroidiene datorate tulburărilor metabolismului hormonilor tiroidieni și metabolismului iodului, ale reglării funcției tiroidiene și procedurii de hemodializă propriu-zis.

MATERIAL ȘI METODE

50 de pacienți ai Centrului de Hemodializă din Târgu-Mureș au fost evaluați pentru afecțiuni tiroidiene, prin examen clinic, ecografie tiroidiană (transductor liniar de 7.5 MHz) și dozări hormonale

serice (FT₃, TT₃, FT₄, TT₄, TSH), dozarea anticorpilor antitiroidieni (antitireoglobulinici și antiperoxidazici) și dozarea markerilor virali pentru hepatitele B și C. De asemenea, au fost dozați hormonii tiroidieni (FT₃, FT₄, TSH) din lichidul dializat cu diferite tipuri de filtre de hemodializă (celulozice și semisintetice: cupramoniu, hemophan, polimetilmecrilat și etilvinilalcool).

La un lot martor de 210 indivizi am măsurat ioduria și nivelul seric al anticorpilor antitiroidieni (antiperoxidazici și antitireoglobulinici).

Analiza statistică a rezultatelor a fost efectuată cu programul Sigma Stat.

REZULTATE

Dintre pacienții luați în studiu 20 au fost femei (40%) și 30 bărbați (60%); vârsta pacienților este cuprinsă între 23-70 ani; durata tratamentului prin hemodializă a fost cuprinsă între 3-240 luni.

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

²Disciplina de Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Clinica Endocrinologie Târgu-Mureș

⁴Laboratorul Clinic Central, Spitalul Județean Mureș

⁵Clinica Medicală I, Spitalul Județean Mureș

Adresa pentru corespondență:

Ioana Dulău-Florea, strada Gheorghe Doja 49, 4300 Târgu-Mureș

Modificări la palparea tiroidei am găsit la 36 (72%) dintre pacienți, exoftalmie la 4, frilozitate (78%), constipație (38%), somnolență diurnă (44%), tulburări de memorie și atenție (52%), tegumente palide, uscate și aspre (80%).

Ecografia tiroidiană. Dimensiunile tiroidei au fost evaluate prin măsurarea ecografică a volumului, după formula Brun; volumul considerat normal a fost de 20 ml la femei și 25 ml la bărbați.

Gușă difuză (volum mărit, ecostructură normală) aveau 16 (32%) dintre pacienți. La 1 pacient am găsit ecostructură hipocogenă, cu volum mărit (aspect de tiroidită limfocitară cronică) (figura 1). La 5 pacienți am găsit tiroidită atrofică (ecostructură hipocogenă, cu volum redus) (figura 2). 11 pacienți aveau leziuni circumscrise (chiste simple, noduli de dimensiuni mici, ecogenitate variabilă). 3 pacienți aveau noduli solizi cu zone de degenerescență chistică (figura 3). La 2 dintre pacienți am găsit noduli izocogeni. 2 pacienți aveau gușă difuză cu zonă de deformare nodulară. Chiste tiroidiene simple am găsit la 4 pacienți. Un total de 35 pacienți (70%) aveau modificări ecografice tiroidiene.

Pacienții dializați de 3-20 ani (32%) aveau în proporție de 87.5% modificări ecografice tiroidiene, iar cei dializați de 0.1-3 ani (68%) aveau în 61.77% cazuri modificări ecografice tiroidiene. Incidența anomaliilor tiroidiene crește cu durata hemodializei, diferența dintre cele două grupuri fiind semnificativă statistic ($p < 0.05$).

Funcția tiroidiană

Dintre cei 50 pacienți ai Centrului de Hemodializă, 2 aveau disfuncții tiroidiene înainte de admiterea în programul de hemodializă și 4 nu au putut fi testați pentru hormoni tiroidieni. În final, 44 de pacienți au fost introduși în calculele statistice. Am găsit:

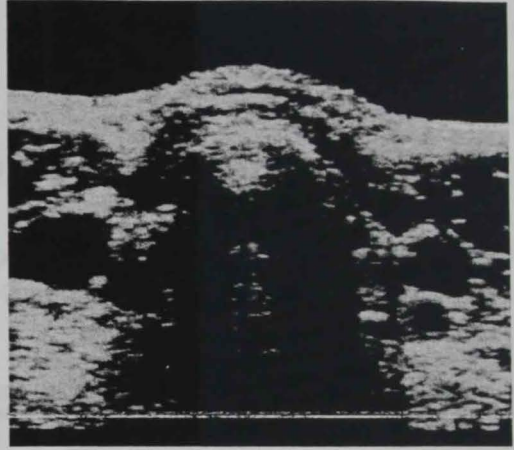


Figura 2. Lobi tiroidieni mici, hipocogeni: tiroidită atrofică (secțiune transversală).

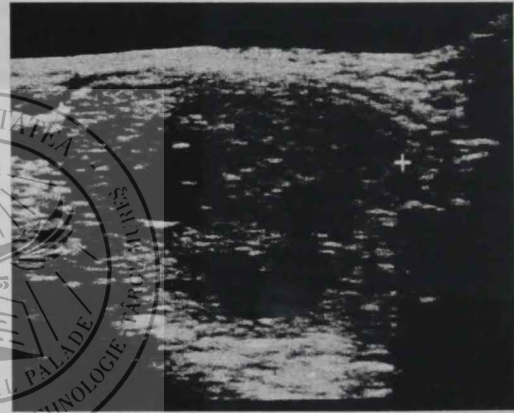


Figura 3. Lob tiroidian îngroșat, cu nodul mare, hipocogen, slab delimitat, cu mai multe zone transonice, cu întărire acustică posterioară: nodul hipocogen cu multiple zone de degenerare chistică

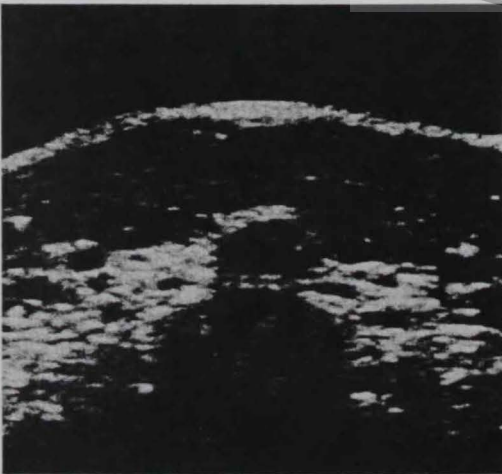


Figura 1. Tiroidă mărită, mai ales diametrul transversal, ecostructura relativ omogenă, hipocogenă: tiroidită limfocitară cronică Hashimoto (secțiune transversală).



Figura 4. Tiroidă mărită, nodul hiperecogen în lobul stâng, cu zone transonice în interiorul nodulului: nodul hiperecogen degenerat chistic (secțiune transversală).

-hipertiroidism subclinic (TSH scăzut și hormoni tiroiđieni crescuți, fără semne clinice de hipertiroidism) la 2 pacienți (4.54%);

-hipotiroidism (TSH crescut și hormoni tiroiđieni scăzuți) la 9 pacienți (20.45%);

-sindrom de rezistență la hormoni tiroiđieni (hormoni tiroiđieni crescuți, TSH normal) la 1 pacient (2.27%);

-euthyroid sick syndrome (hormoni tiroiđieni scăzuți - în special FT_4 , TSH normal) la 17 pacienți (38.63%); în total 29 (59.09%) de pacienți au FT_4 scăzut, din care 9 sunt hipotiroidieni;

-15 pacienți (34.09%) sunt eutiroidieni.

Durata hemodializei la pacienții cu hipotiroidism este, în medie, de 9 ani, iar la pacienții eutiroidieni - de 1 an, diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0.00249$) (Figura 5).

Vârsta medie a pacienților dializați cu hipotiroidism este de 52.3 ± 11.1 ani, iar a pacienților eutiroidieni - de 47 ± 12.8 ani, diferența nefiind semnificativă statistic.

Statusul nutrițional, apreciat prin nivelul albuminemic, nu a influențat apariția disfuncțiilor tiroidiene la acești pacienți.

Dintre bolile cronice care ar putea influența activitatea glandei tiroide, *hepatita virală* a fost prezentă la un număr important de pacienți hemodializați cronic. Din cei 44 pacienți la care s-au făcut testările hormonilor tiroiđieni, 31.81% au anticorpi anti-VHC, 4.54% au antigen HBs, și 11.36% au anticorpi anti-HBc (fără anticorpi anti-HBs).

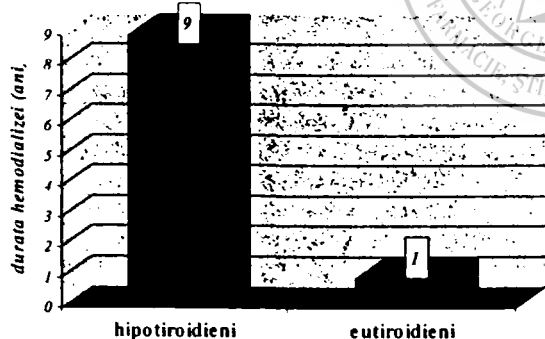


Figura 5. Durata hemodializei a fost semnificativ mai mare la pacienții hipotiroidieni

Dintre pacienții purtători de VHC, 5 (11.36% din totalul pacienților) au hipotiroidism, 11 (25% din totalul pacienților) au FT_4 scăzut (euthyroid sick syndrome) și nici unul nu are hipertiroidism. Prezența anticorpilor anti-VHC nu a crescut incidența apariției hipotiroidismului, dar a crescut incidența FT_4 scăzut.

În ceea ce privește portajul de VHB, 1 dintre pacienții cu antigen HBs are hipotiroidism și 3 dintre pacienții cu anticorpi anti-HBc au FT_4 scăzut (fără semnificație statistică). Hepatita virală B nu a crescut incidența disfuncțiilor tiroidiene la pacienții hemodializați cronic.

Dintre pacienții cu hipotiroidism, 8 (18.18% din totalul pacienților testați) fac tratament cu *eritropoietină* (EPO), iar dintre pacienții eutiroidieni - 7 (15.9%).

În medie, FT_4 este mai mic (cu 0.05 ng/dL) la pacienții hipotiroidieni (mediana 0.70 ng/dL) decât la cei eutiroidieni (mediana 0.75 ng/dL), dar fără semnificație statistică.

Dozarea FT_3 , FT_4 și TSH în lichidul dializat a arătat că pierderea FT_3 a fost, în medie, de 31.5 ± 8.67 pg/mL; pierderea FT_4 a fost sub 0.01 ng/dL; pierderea TSH a fost, în medie, de 0.253 ± 0.153 μ U/mL.

Pacienții provin dintr-o regiune fără deficit de iod, fapt demonstrat prin măsurarea iodurii la lotul martor, care a fost în limite normale (125.61 ± 63.79 μ g/l). La același lot nivelul seric al anticorpilor antitiroiđieni a fost în limite normale, demonstrând că în zonă nu există o incidență crescută a tiroidei autoimune.

DISCUȚII

Hormonul tiroiđian întâmpină în uremie rezistență din partea organelor țintă. *Manifestările clinice* care apar frecvent la pacienții uremici sunt intoleranța la frig, temperaturi corporale scăzute, gușa și exoftalmia. *Gușa* are o prevalență de 43-58% în diferite studii (față de 6% la subiecții martori), și nu poate fi atribuită medicației antitiroiđiene^{6,7}. Apariția acesteia este variabilă în diferite regiuni geografice, în funcție de prevalența gușii endemice⁸. La pacienții cu insuficiență renală cronică apar modificări structurale ale glandei tiroide (mărirea volumului țesutului tiroiđian, evidențiat ultrasonografic și histologic); la modelele animale uremice, prezența gușii apare în legătură cu acumularea de iod, cauzată de afectarea excreției renale.

La pacienții uremici se produc următoarele *alterări ale testelor tiroidiene*:

-niveluri subnormale de T_4 și T_3 totali și liberi, prin:

-creșterea excreției fecale de T_4 , creșterea tranzitorie a nivelurilor de T_4 liber, indusă de administrarea heparinei⁹; scăderea legării T_4 de proteinele serice⁷;

-există o conversie periferică redusă a T_4 în T_3 , cum se observă și în alte cazuri de "euthyroid sick syndrome", cât și o rezistență a organelor țintă la acțiunea T_3 ; preluarea T_3 pe rășină este normală sau crescută⁴;

-rata bazală de preluare a oxigenului de către pacienții uremici este normală, dar există o "aplatizare" a stimulării după administrare de T_3 ;

-iodinarea inefficientă la nivelul glandei tiroidiene,

-suprimarea răspunsului termogenetic la T_3 ;

-niveluri mai înalte ale TSH⁷;

-răspunsul tiroidei la TSH exogen este normal sau scăzut, iar răspunsul hipofizar prin TSH la TRH exogen poate fi crescut sau suprimat ("amputat") la unii pacienți, sugerând o anomalie la nivelul axei hipotalamo-hipofizare. Proprietățile farmacocinetice ale TRH sunt alterate în insuficiența renală cronică. Rinichiul ar putea fi un organ catabolic important

pentru TRH exogen. Clearance-ul metabolic al TRH este scăzut în insuficiența renală cronică, și concentrațiile serice ale hormonilor tiroidieni sunt mai mici la pacienții hemodializați decât la persoanele normale. Testele funcționale tiroidiene se normalizează după transplantul renal, cu excepția răspunsului subnormal prin TSH la TRH exogen. Probabil că această anomalie este secundară supresiei secreției TSH prin tratamentul cu glucocorticoizi⁷;

-tiroglobulina plasmatică este normală;

-prelucarea iodului radioactiv (RIC) de către tiroida pacienților uremici este mică, atunci când se măsoară la 2 și la 6 ore, datorită diluării iodului radioactiv prin nivelurile plasmatiche ridicate de ioduri anorganice. Dimpotrivă, RIC la 24 ore poate fi crescută^{7,8};

-iodul legat de proteine și TBG sunt normale, iodul anorganic plasmatic este crescut.

Mediatorii sau toxinele responsabile de aceste defecte nu sunt cunoscute. Unele dintre aceste modificări pot fi legate de natura și extinderea insuficienței renale sau de stările comorbide (de ex. malnutriția)¹.

Semnificația fiziologică a nivelurilor joase ale hormonilor tiroidieni în insuficiența renală nu este clară. Experimentele cu șobolani uremici au demonstrat că activitățile a 2 enzime hepatice reglate prin intermediul hormonilor tiroidieni (α -glicerofosfat dehidrogenaza mitocondrială și maleat dehidrogenaza citosolică) sunt mici, sugerând că în uremie poate apărea un hipotiroidism tisular⁷.

Influența dializei

Influența dializei asupra testelor funcționale tiroidiene este variabilă. Unele studii sugerează că în cursul dializei nivelurile hormonilor tiroidieni sunt influențate de hemodiluție sau de modificarea distribuției volumului. Mai pot interveni diferențele dintre pacienții studiați (gradul uremiei, măsura utilizării și tipul dializei), diferențele de tehnică și terminologie a testelor tiroidiene, tulburările metabolismului proteinelor, efectele heparinei, diferențele asupra concepției studiului efectuat (utilizarea subiecților martori, maniera raportării anomaliilor - procentul pacienților cu valori anormale sau medii, etc.)⁷.

Utilizarea soluțiilor iodate pentru tratamentul fistulelor arteriovenoase (de 3 ori săptămânal) a fost incriminată în producerea disfuncțiilor tiroidiene la pacienții dializați cronic⁷.

Pierderea de hormoni tiroidieni prin membrana de dializă constituie o modalitate importantă de scădere a concentrației serice a hormonilor tiroidieni și hipotiroidism consecutiv⁹. Porii membranelor de dializă sunt de dimensiuni variate, astfel încât permit trecerea liberă a moleculelor sub 500 Daltoni, trecerea bună a moleculelor între 500-2000 Daltoni, și nu permit trecerea moleculelor peste 50 000 Daltoni.^{102,149} Hormonii tiroidieni (liberi) sunt molecule mici, iar TSH are masa moleculară de 28000 daltoni⁴.

În Centrul de Hemodializă din Târgu-Mureș se utilizează filtre de etilvinilalcol, polimetilmetacrilat,

cupramoniu și hemofan, cu diferite suprafețe. Pierderile de FT₄ au fost mai mari (în medie 31.5 pg/dl) decât cele de FT₃ (în medie 0.1 pg/ml), la toate tipurile de filtre. Se pierde și TSH (în medie 0.253 μ U/ml). La o ședință de hemodializă se utilizează între 150-250 litri de lichid, ceea ce ar însemna că se pierd 63 ng FT₃, 0.2 ng FT₄, 50.6 mU TSH, toate de 3 ori săptămânal. Glanda hipofiză produce, la un om sănătos, 40-150 mU TSH/ zi, adică 280-1050 mU/săptămână⁴. Dacă din această cantitate se pierd 450 mU pe săptămână, aceasta reprezintă între 15-50% din producție.

Pierderea cronică de TSH în lichidul dializat duce la scăderea nivelului seric al TSH. Dacă nu s-ar pierde TSH, mai puțini pacienți ar avea niveluri serice scăzute ale hormonilor tiroidieni și ar scădea numărul pacienților cu hipotiroidism și cu euthyroid sick syndrome.

Glanda tiroidă are un stoc important de T₄ (cca. 5000 μ g în 20 g țesut glandular) și alte țesuturi (ficat, rinichi, etc.) au stocuri de hormoni tiroidieni. În cazul pierderii de hormoni tiroidieni (cum se întâmplă și în sindromul nefrotic sau diaree cronică), apare o creștere compensatorie a sintezei lor⁴. Totuși, dacă pierderile sunt de foarte lungă durată (cum s-a întâmplat la hemodializă - timp de 9 ani), pot duce la scăderea concentrației lor serice și hipotiroidism consecutiv.

Hepatita virală (sau cronică activă) este printre cauzele care determină scăderea conversiei periferice a T₄ în T₃ și scăderea legării hormonilor tiroidieni de proteinele serice (în special TBG), cu creșterea fracțiunii de hormoni tiroidieni liberi (FT₃)⁶. Am găsit o creștere semnificativă statistic a prevalenței FT₄ scăzut (la 25%) la pacienții cu anticorpi anti-VHC.

Hipotiroidismul la dializă

Clinic, este dificil de exclus un hipotiroidism frust la pacienții uremici, care de multe ori au pielea uscată, letargie, intoleranță la frig și teste funcționale tiroidiene alterate. Reducerea termogenezei se corelează cu nivelurile joase ale T₃ seric și reflectă, probabil, malfuncția tiroidiană. Nivelul crescut al TSH este cel mai util indice de hipotiroidism, pacienții respectivi necesitând tratament de suplینire cu hormoni tiroidieni. Altfel, modificările nivelurilor hormonilor tiroidieni la pacienții uremici sunt considerate fiziologice, adaptative la starea de boală, și nu necesită tratament de suplینire cu hormoni tiroidieni⁸.

Din cei 44 pacienți, 20.45% sunt hipotiroidieni. FT₄ a fost scăzut la un număr mare de pacienți (59.09%), dintre care 36% sunt hipotiroidieni, și 64% au euthyroid sick syndrome. FT₃ este mai mic (cu 0.05 ng/dL) la pacienții hipotiroidieni (0.7 ng/dl) decât la cei cu euthyroid sick syndrome (0.75 ng/dl), dar fără semnificație statistică.

Incidența anomaliilor la nivelul testelor funcționale tiroidiene crește cu creșterea duratei hemodializei⁷. La hipotiroidieni durata medie de hemodializă a fost de 9 ani, iar la eutiroidieni - de 1 an, diferența fiind statistic semnificativă ($p = 0.00249$).

În ceea ce privește efectele eritropoietinei asupra hormonilor tiroidieni și glandei tiroide, unii autori⁷

susțin că administrarea eritropoietinei determină creșterea concentrației serice a T_4 și TSH, și nu influențează concentrația serică a T_3 , iar alți autori¹ că eritropoietina determină creșterea doar a concentrației serice a hormonilor tiroidieni totali și liberi. După administrarea eritropoietinei s-ar normaliza răspunsul TSH la TRH exogen⁷. Supraîncăcarea cu fier apărută din cauza transfuziilor de sânge, ar favoriza apariția leziunilor tiroidiene, care se rezolvă după administrarea eritropoietinei⁸.

Pe de altă parte, hipotiroidismul pacienților hemodializați cronic este incriminat ca o cauză de rezistență la eritropoietină.

Dintre cei 9 pacienți hemodializați cu hipotiroidism, 8 fac tratament cu eritropoietină de 1 an (sunt pacienții cu durata cea mai lungă de hemodializă, și cu anemie mai severă); nu s-au făcut dozări hormonale tiroidiene înaintea începerii tratamentului cu eritropoietină. Nici unul dintre pacienții cu hipertiroidism (2) nu face tratament cu eritropoietină. Dintre cei 15 pacienți eutiroidieni, un procent mult mai mic (13.33%) fac tratament cu eritropoietină. Nu putem stabili deocamdată vreo legătură între administrarea eritropoietinei și funcția tiroidiană, având în vedere că dintre cei 14 pacienți care fac tratament cu eritropoietină, 8 au hipotiroidism, 4 au euthyroid sick syndrome și doar 2 sunt eutiroidieni.

Vârsta nu a influențat apariția hipotiroidismului la pacienții dializați cronic, deși acest fapt este menționat în literatură⁷. Media de vârstă este mai mare (52.3 ani) la hipotiroidieni decât la eutiroidieni (47 ani), dar diferența nu are semnificație statistică.

Nu am găsit nici o legătură între hipotiroidism și statusul nutrițional al pacienților sau nivelul colesterolului seric (doar 3 pacienți au colesterolul seric peste 200 mg/dl și nici unul nu este hipotiroidian).

Hipertiroidismul la dializați

Hipertiroidismul poate, de asemenea, apărea la pacienții cu insuficiență renală cronică, iar modalitățile uzuale de tratament sunt corespunzătoare⁸.

Dintre pacienții analizați, 4.54% aveau hipertiroidism subclinic.

CONCLUZII

Modificările tiroidiene, clinice, ecografice și funcționale, apar la un procent foarte mare dintre pacienții hemodializați cronic.

Modificări ecografice tiroidiene am găsit la 70% dintre pacienți. Unele dintre modificările morfologice ale tiroidei au fost legate de natura și extinderea insuficienței renale sau de stările comorbide (malnutriția), funcția tiroidiană la acești pacienți fiind normală. Ecogenitatea nu a fost esențială pentru screening-ul disfuncției tiroidiene, dar este indispensabilă pentru detectarea leziunilor circumscrise sau a hipoecogenității globale. Volumul tiroidian s-a dovedit a fi o măsură simplă și ușor reproductibilă pentru dimensiunile tiroidei, permițând estimarea atrofiei tiroidiene, care e cea mai frecventă cauză a hipotiroidismului.

Un procent mare de pacienți (38.63%) aveau *euthyroid sick syndrome*, scăderea concentrației hormonilor tiroidieni liberi datorându-se atât pierderii lor prin membrana de dializă, cât și scăderii legării hormonilor tiroidieni de proteinele serice (TBG), în cadrul hepatitei virale (frecvență la pacienții hemodializați cronic). Incidența mare a scăderii FT_4 seric (59.09%) face obligatoriu screening-ul prin TSH pentru diagnosticul hipotiroidismului la pacienții hemodializați cronic.

Incidența hipotiroidismului este mare (20.45%) la pacienții hemodializați cronic, și crește cu creșterea duratei hemodializei ($p = 0.0025$). Un mecanism important de apariție a hipotiroidismului este pierderea cronică de hormoni tiroidieni liberi prin membranele de dializă. Pierderea, prin membrana de dializă, a unui procent important (15-50%) din producția de TSH, duce la scăderea nivelului TSH seric, cu reducerea stimulării producției de hormoni tiroidieni, și creșterea incidenței hipotiroidismului.

BIBLIOGRAFIE

1. BRENNER B, RECTOR FC – *Endocrine abnormalities in hemodialysis patients*, in Brenner B, Rector FC (eds): *The Kidney*. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1996, 2456-2457.
2. DULĂU I, BALAZS J, FRANDEȘ D et al. – *Ecografia tiroidiană în evaluarea modificărilor tiroidiene la pacienții hemodializați cronic*. Volumul de rezumate al Congresului Național Anual de Endocrinologie, Constanța, 23-25 September 1999, 145-146.
3. DULĂU IA, KUN I, COROȘ L et al. – *Thyroid diseases in patients on maintenance hemodialysis: a consequence of thyroid hormones clearance through the dialysis membrane*. *J Endocrinol* 2000, 164 (Suppl): P330.
4. LARSEN R, DAVIES TF, HAY ID – *The Thyroid Gland*, in Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1998, 389-501.
5. MASSRY SG, SMOGORZEWSKI MJ, KLAHR S – *Metabolic and endocrinological dysfunctions in uremia*, in Schrier RW, Gottschalk CW (eds): *Diseases of the Kidney*, Vol. 3, Little, Brown and Comp. Boston, 1997, 2661-2698.
6. MATEIKO GB, MAKOS' RP, DIKII BN – *Characteristics of viral hepatitis A and B in adolescents with thyroid pathology*. *Terapevticheski Arkhiv* 1988, 60(11): 47-49.
7. MAY CR, MITCH EW – *Pathophysiology of uremia*, in Brenner B, Rector FC (eds): *The Kidney*. W. B. Saunders Company Philadelphia, 1996, 2159-2175.
8. MOORADIAN DA – *Endocrine dysfunction due to renal disease*, in Becker KL (ed): *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Lippincott Philadelphia, 1995, 1759-1762.

Extragerea stent-urilor ureterale autostatice ascensionate sau fracturate în ureter

O.Golea, R.Boja, V.Oșan

Folosirea stent-urilor ureterale autostatice în afecțiunile obstructive reno-ureterale a devenit o metodă folosită pe scară largă. Printre complicațiile, rare, ale acestui procedeu se numără ascensionarea capătului distal al stentului în ureterul terminal iar uneori fracturarea spontană a protezei în ureter.

În perioada 1988-2000, la peste 1000 bolnavi cu stent-uri montate în clinica noastră sau în alte servicii, am întâlnit 19 cazuri de stent-uri ascensionate și 5 cazuri de stent-uri fracturate spontan în ureter.

La cei 17 bolnavi, în 6 cazuri stent-ul ascensionat s-a extras cu sonda extractoare Dormia fluoroscopic, iar în 11 cazuri prin ureteroscopie retrogradă rigidă. Pentru cele 5 stent-uri fracturate spontan cu/fără concrețiiuni calcare formate pe stent, abordul a fost complex, combinând în funcție de situație procedee ca: litotriția vezicală Punch, ureterosopia retrogradă, abordul percutanat renal, ESWL.

Analiza acestor cazuri a arătat că malpoziționarea (8 cazuri), calitatea slabă a materialului stent-urilor (3 cazuri) și neconcordanța între lungimea acestuia și cea a ureterului (6 cazuri) conduc la ascensionarea capătului distal. Fracturarea spontană, apare la stent-urile "uitate" în ureter. Deși montarea unui stent autostatic este o manevră simplă în general, apariția complicațiilor amintite necesită metode de rezolvare endoscopică complexe, o bună tehnicitate și o dotare adecvată, ținând cont și că operația deschisă este mai agresivă și potențial cu o rată de succes mai mică decât variantele endoscopice.

Cuvinte cheie: stent ureteral autostatic; ureterosopie retrogradă rigidă; nefrolitotomie percutanată; ESWL

The use of the Double-J ureteral stent in obstructive upper urinary tract diseases has become a widespread method. Among rare complications of this method are spontaneously fractured or proximally migration of the ureteral stent.

Between 1988-2000, looking backward on over 1000 patients with ureteral stents, placed in our clinic or in other urological centers, we found 17 cases of proximally migrated ureteral stents and other 5 cases with fractured stents.

Regarding those 17 patients, in 6 cases the retrieval of the migrated stent has been done using baskets fluoroscopically and in 11 cases we used retrograde rigid ureteroscopy. In 5 cases with fractured stents with or without secondary stones induced by the stent, the approach was more complex using the proper combination between Punch lithotripsy, ureteroscopy, renal percutaneous procedures and ESWL.

The analysis of this cases shown that malpositioning (8 cases), poor quality of the stent (3 cases) and a too short stent may lead to the proximally migration. The spontaneously fractured stents may occur when those are "forgotten" in ureter. While placing an ureteral Double-J stent is a simple procedure, the occurrence of those complications requires complex endoscopic procedures, a good technique and instruments and keeping in mind that open surgery has high aggressiveness and potentially a low success rate comparing with endoscopic procedures.

Key words: ureteral stent; retrograde rigid ureteroscopy; percutaneous nephrolithotomy; ESWL.

Folosirea stent-urilor ureterale autostatice (SA) pentru drenajul intern rinichi-vezică al urinei, a devenit în ultimii ani o practică răspândită pe scară largă și la noi în țară.

Procedeu este asociat cel mai adesea litotriției extracorporeale (ESWL) sau ureteroscopiei retrograde (URSR) practicate pentru litiaza reno-ureterală dar este întâlnit frecvent și pentru variate alte afecțiuni obstructive ureterale sau ca ultim timp în operațiile deschise sau endoscopice pe calea urinară superioară.^{4,11}

Dacă pentru montarea unei SA în principiu sunt suficiente un cistoscop, un ghid metalic flexibil, stent-ul în sine și oarecare experiență practică, în cazul ascensionării sau fracturării SA în ureter, instrumentarul necesar extragerii acestuia cât și experiența și pregătirea endoscopistului trebuie să fie cu totul altele, în sensul complexității și calității superioare.

Migrarea SA în ureterul terminal este, din fericire, o complicație foarte rară, la care se fac puține referiri în literatura de specialitate dar care reprezintă un risc ce trebuie cunoscut de către toți cei care practică această metodă.¹²

Fracturarea spontană în ureter a SA sau pietrificarea acestora, deși pun probleme mari în sensul rezolvării acestor cazuri, este legată direct de deficiența de colaborare medic-pacient și mai ales de nivelul de înțelegere și cultură al bolnavului.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1988-2000 au fost tratați în Clinica Urologică Târgu-Mureș peste 1000 pacienți cu SA, montate în clinica noastră sau în alte servicii, pentru diferite afecțiuni, predominând net litiaza reno-ureterală. În acest interval au existat 17 cazuri de SA ascensionate în ureterul terminal și 5 cazuri cu SA fracturate spontan în calea urinară superioară.

La toate aceste cazuri manevrele de extragere a SA au fost endoscopice, minim invazive, prin abord ureteral retrograd sau/și anterograd percutanat. Același gen de proceduri s-au folosit și în cazul SA fracturate în ureter, asociind tehnici de litotritie variate acolo unde a fost cazul, după cum vom arăta în continuare.

Desigur numărul de cazuri studiate este, din ferice, foarte mic (cca. 2% din pacienții cu SA), fapt care concordă cu datele din literatura de specialitate.¹⁴

Din totalul celor 22 de cazuri, la 20 motivul montării inițiale a SA a fost legat de una dintre etapele/timpii de ablație a litiazei reno-ureterale.

REZULTATE

La cei 17 pacienți cu SA ascensionate, acestea au fost extrase endoscopic folosind una din următoarele două metode:

A) cu sonda extractoare Dormia, retrograd, în cadrul cistoscopiei, sub control fluoroscopic - 6 cazuri rezolvate prin primă, fără complicații intra sau postoperatorii;

B) prin URSSR, sub controlul direct al vederii și fluoroscopic, prinderea capătului ureteral al SA făcându-se cu sonda Dormia sau, mai ales, cu pensa ureterală aligator și extragerea acestora - 11 cazuri. Și această variantă a decurs optim, fără complicații, în condiții de deplină siguranță conferită de controlul vederii și atonia ureterală indusă de stent care a favorizat procedura făcând să nu mai fie necesari timpii de dilatare ai ostiumului sau/și porțiunii intramurale a ureterului.

În ambele variante s-a folosit anestezia de conducere.

Pentru cei 5 pacienți cu SA fracturate spontan în calea urinară superioară, succesiunea etapelor necesare rezolvării cazurilor a fost, după cum urmează:

1) - extragerea porțiunii vezicale cistoscopic, a porțiunilor ureterale (pelvin, iliac, lombar inferior) prin URSSR, a porțiunii bazinetale și ureterale superioare prin traiectul de nefrostomie percutanată (NP) - 2 cazuri

2) - cistoscopie cu extragerea porțiunii vezicale, extragere cu sonda Dormia sub control fluoroscopic a porțiunii ureterale a SA și nefrolitotomie percutanată (NLP) pentru litiaza secundară formată pe bucla bazinetală și în final extragerea prin traiectul de NP a buclei superioare a SA - 2 cazuri

3) Bolnavă cu stent "uitat" pe loc de 16 luni:

- etapa I - litotritie vezicală Punch pentru litiaza vezicală secundară formată pe bucla caudală a SA și extragerea porțiunii vezico-ureterale inferioare a stentului.

- etapa II - ESWL pentru un calcul de 8x12 mm format pe porțiunea ureterală lombară superioară a SA și care fixa, prin dimensiunile sale, stent-ul în ureter. După dezințegrarea acestui calcul, ESWL pe toată porțiunea lombară a SA pentru restul calcificărilor, de mici dimensiuni, de la acest nivel.

- etapa III - NLP, cu ablația litiazei bazinetale formate pe bucla cranială a stent-ului și extragerea acestuia, în final, pe traiectul de NP - 1 caz.

Bolnavii menționați la punctele 1 și 2 au fost rezolvați într-o singură ședință operatorie, în anestezie de conducere, timpul vezical și ureteral retrograd fiind primul, cu pacientul în decubit dorsal, timpul doi fiind abordul percutanat renal cu bolnavul în decubit ventral. Intervențiile s-au încheiat cu plasarea unui tub de NP pentru 48 de ore. Nu au existat complicații intra sau postoperatorii.

Bolnava amintită mai sus la punctul 3, a necesitat trei sesiuni terapeutice: prima (litotritie Punch și extragere) pentru abordul vezical în rahianestezie și decubit dorsal; a doua (ESWL) în analgezie i.v., decubit dorsal; a treia (NLP) în anestezie epidurală, decubit ventral. Niți în acest caz cu intervenții seriate pe parcursul a 7 zile nu s-au înregistrat complicații.

DISCUȚII

Privitor la SA ascensionate, prin analiza cazurilor, am depistat următorii factori determinanți/favorizanți:^{1, 8, 12}

a) malpoziționarea SA - poate fi privită și ca o deficiență tehnică la prima vedere. Din totalul cazurilor, la 8 bolnavi am stabilit că motivul ascensionării SA a fost malpoziționarea. La toți acești bolnavi s-au folosit SA de tipul "multi coil stent" care, după extragerea ghidului formează 3-4 bucle la extremitatea cranială și o buclă la cea caudală. Motivul pentru care, cel puțin teoretic, se fabrică pe scară largă aceste stent-uri este acela că prin formarea cranială a câtor bucle sunt necesare, acest tip de SA se adaptează la lungimea ureterului și astfel potrivirea exactă a lungimii SA la cea a ureterului nu mai este strict necesară. Cu toate acestea, pentru hidronefrozele voluminoase, dacă vârful ghidului este în calicele superior și tot aici se va iniția formarea primei bucle, aceasta, odată formată va induce și formarea celorlalte bucle tot în calicele superior, în loc de bazinet. Chiar dacă la finalizarea montării SA, cistoscopic și fluoroscopic există buclă vezicală, formarea completă și autoaranjarea buclelor craniale în calicele superior vor determina tracționarea în sens cranial a SA și implicit migrarea capătului caudal din vezică în ureter.

b) La alte 3 cazuri, tot cu multi-coil stent, calitatea slabă a materialului acestora a determinat formarea tuturor celor 3 sau 4 bucle în bazinet, fără a se adapta, așa cum ar fi trebuit, la lungimea ureterului, așa încât bucla vezicală a fost tracționată în ureter.

c) În fine, cauza cea mai comună a ascensionării SA este reprezentată de neconcordanța dintre lungimea SA și cea a ureterului. Am notat 6 asemenea cazuri (femei), însă aici pare să nu fi fost luat în calcul faptul că prin relaxarea planșeului pelvin și/sau prezența unui cistorectocel, vezica era situată cu mult mai caudal decât poziția radiologică normală (implicit și orificiile ureterale), acesta fiind motivul pentru care SA (măsurată fluoroscopic prin plasarea SA pe abdomenul bolnavelor) folosită a fost prea scurtă și capătul vezical a fost "scăpat" în ureter.

Fracturarea SA în ureter este cauzată de îmbătrânirea materialului stent-ului, care devine casant în mediul urinar, situație care apare de obicei la peste 6 luni de "uitare" pe loc a aceluiași stent. Mai mult, timpului prea lung petrecut în urina litiacicului va complica lucrurile prin inducerea formării și fixării pe SA a litiazei secundare, a favorizării apariției sau persistenței infecției urinare.

La cele 22 cazuri tratate de noi, dotarea specifică endourologiei joase și înalte plus experiența practică vastă a colectivului, au permis rezolvarea minim invazivă și fără complicații.⁹

Extragerea SA ascensionate/fracturate cu Dormia sub control fluoroscopic este dificilă, cu șanse mici de succes mai ales dacă vârful caudal al SA butează în mucoasa ureterală nepermițând astfel prinderea lui în coșulețul Dormiei! Acolo unde nu există posibilitatea URSR, rămâne totuși o opțiune de luat în considerare.^{6,7}

URSR este net favorizată de atonia ureterală indusă de SA, astfel că nu mai sunt necesare manevre de dilatare ureterală, presiunea lichidului de irigare fiind suficientă avansării facile în ureter. Metoda permite extragerea la vedere, în siguranță, cu pensa aligator a SA ascensionate/fracturate din 1/2 inferioară a ureterului; uneori, când condițiile anatomice o permit, se poate aborda retrograd chiar ureterul lombar superior.^{1,5,10}

Pentru extragerea buclei bazinetale fracturate și a porțiunii ureterale superioare abordul percutanat renal este cel mai indicat. Acesta rezolvă în același timp și calculii pielo-caliceali și, pe același traiect de NP, permite și ureteroscopia anterogradă (URSA) când situația o impune.¹¹

În cazuri extreme, cu calculi multipli formați pe SA, așa cum am arătat, seriarea intervențiilor endoscopice/extracorporeale asigură rezolvarea minim invazivă a situațiilor clinice complexe.^{2,15}

CONCLUZII

Analiza acestor cazuri a arătat că malpoziționarea (8 cazuri), calitatea slabă a materialului stent-urilor (3 cazuri) și neconcordanța între lungimea acestuia și cea a ureterului (6 cazuri) conduc la ascensionarea capătului distal. Fracturarea spontană apare la stent-urile "uite" în ureter. Deși montarea unui stent autostatic este o manevră simplă în general, apariția complicațiilor amintite necesită metode de rezolvare endoscopică complexe, o bună tehnicitate și o dotare adecvată, ținând cont și că operația deschisă este mai agresivă și potențial cu o rată de succes mai mică decât variantele endoscopice.

BIBLIOGRAFIE

- BAGLEY DH - *Ureteroscopy*. AUA Update Series 1994;12:26.
- BAGLEY DH, HUFFMAN JL - *Ureteroscopic retrieval of proximally located ureteral stent*. Urology 1990; 37:446-450.
- BERGMAN D, DONOVAN J, ASSIMOS T et al - *Transurethral removal of migrated indwelling ureteral stents: a new technique*. J Urol 1983; 130:765-767.
- CHEN W-C, LEE Y-H, HUANG J-K - *Does ureteral manipulation improve the effect of extracorporeal electromagnetic shock wave treatment on impacted ureteral calculi? - An experimental study*. Eur Urol 1997; 31:493-496.
- CHIN LJ, DENSTEDT J - *Retrieval of proximally migrated ureteral stents*. J Urol 1992; 148:1205-1206.
- GROSSMANN J, POLLACK HM, BONNER MP et al - *Endoscopic removal of intrarenal foreign body using Dormia stonebasket*. Urology 1982; 20:458-460.
- HEZMALL HP, FLECHNER SM, SANDLER CM - *Controlled endoscopic retrieval of ectopic ureteral catheters using fluoroscopic guidance*. Urology, 1985; 25:613-615
- KATSKE FA, CELIS P - *Technique for removal of migrated Double-J ureteral stents*. Urology, 1991; 37:579-581
- KELLY JD, KERNOHAN RM, JOHNSTON RS et al - *Risk factors and outcome of ureteroscopic perforations*. J Urol 1996;155(672A):1444.
- KILLEEN KP, BIHRLE W - *Ureteroscopic removal of retained ureteral Double-J stents*. Urology, 1990; 35:354-356
- LENNON GM, THORNHILL JA, GRAINGER R - *Double pigtail ureteric stent versus percutaneous nephrostomy: effects on stone transit and ureteric motility*. Eur Urol 1997; 31:24-29.
- MACDERMOTT JP, GRAY BK - *Complications of ureteric pigtail stents*. J Roy Coll Surg Edinb, 1988; 33:338-340
- PEREZ-CASTRO, EP, MARTINEZ-PINEIRO JA - *Ureteral and renal endoscopy*. Eur Urol 1982;8:117-120.
- POCOCK RD, STOWER MJ, FERRO MA et al - *Double J stents: a review of 100 patients*. Brit J Urol, 1986; 58:629-631
- RESNICK MI - *Urolithiasis*. Urol Clin North Am, 1997, 24:1-239.

Véralvadási zavarok monoklonális gammopátiákban

Judit Beáta Köpeczi¹, I. Benedek², Erzsébet Lázár B.², Éva Zsigmond¹

Apariția tulburărilor de hemostază în cursul gamapatiilor monoclonale este bine cunoscută. La cca 2/3 din bolnavi se poate demonstra prezența unor modificări ale parametrilor hemostazei, iar la 10-15% apar complicații tromboembolice și/sau hemoragice. Complicațiile legate de tulburările de hemostază reprezintă o cauză importantă a decesului bolnavilor cu mielom multiplu.

În colaborare cu secția de hematologie a Clinicii Medicale II și Laboratorului Clinic Central din Târgu-Mureș, la 22 bolnavi cu gamapatie monoclonală am studiat parametrii hemostazei și proteinele de fază acută.

În această lucrare prezentăm rezultatele obținute în urma examinării acestor parametrii.

Teste simple pot atrage atenția asupra tulburărilor hemostazei, astfel încât recomandăm efectuarea acestora ori de câte ori se ridică suspiciunea unor astfel de modificări, pentru a putea interveni prompt înaintea apariției unor complicații majore tromboembolice și/sau hemoragice.

Cuvinte cheie: gamapatii monoclonale, tulburări de hemostază, endoteliu capilar, trombocite, fibrinoliză, proteine de fază acută

The appearance of hemostatic disorders in monoclonal gammopathies is well known. By 2/3 of patients could be demonstrated some abnormalities of the hemostatic parameters and by 10-15% appears thromboembolic or hemorrhagic complications. Manifestations of these hemostatic disorders represent an important cause of death by patients with multiple myeloma.

In collaboration with the Hematological Departments of the 2nd Medical Clinic and of the Clinical Central Laboratory from Târgu-Mureș, we studied the hemostatic parameters and the acute phase proteins by 22 patients with monoclonal gammopathies.

In this article present the results obtained by our study. There are simple tests that could direct our attention upon the hemostatic abnormalities, therefore we recommend their investigation, wherever the suspicion of such changes arises, to prevent the manifestation of major complications.

Keywords: monoclonal gammopathies, hemostatic abnormalities, endothelium of capillary, thrombocyte, fibrinolysis, acute phase proteins

A különböző monoklonális gammopátiákhoz csatlakozó véralvadási zavarok jól ismertek. Az esetek 2/3-ban valamilyen véralvadási zavar mutatható ki és 10-15%-ban tromboembóliás vagy vérzéses szövődmény lép fel.¹

A myeloma multiplex aktív fázisában jelen vannak az elsődleges fertőzések szövődmények mellett a különböző véralvadási zavarok. A kezelés következtében elért remisszióban (krónikus fázis) ezek előfordulása csökken. A fellángolás illetve blasztos átalakulás fázisában újra gyakoriak a fertőzések -az exitus fő okai - és a különböző szövődmények, közöttük a véralvadási zavarok, amelyek szintén jelentős szerepet játszanak a myelomás betegek elhalálzásában.²

A monoklonális gammopátiákban fellépő véralvadási zavarok fő okai a kóros immunglobulinok

jelenlétére vezethetők vissza. Ugyanakkor a véralvadás és fibrinolízis enzimei jelentős szerepet játszanak a gyulladás folyamatában, illetve a szervezet védekező mechanizmusaiban.

Bármilyen, a szervezetet ért károsító hatás, közöttük a rosszindulatú daganatos elfajulás, gyulladásos reakciót vált ki. Ez az ún. heveny szak reakció, amikor a heveny szak fehérjék: C-reaktív protein, α -1-, α -2-globulinok, fibrinogén mennyiségi növekedése következik be.⁷

A monoklonális gammopátiákban fellépő véralvadási zavarok négy fő csoportba tartoznak, de közöttük nem húzható éles határ, ugyanis több egymással összefüggő okra vezethetők vissza:

1. kapillárisok endothéliumára ható kóros tényezők
2. a trombociták számbeli eltérései
 - a. trombociták funkciózavarát okozó mechanizmusok
3. véralvadási faktorokkal való kölcsönhatások
4. fibrinolízis zavarai.

¹Klinikai Központi Laboratórium, Marosvásárhely

²II. Belgyógyászati Klinika, Hematológia osztály, Marosvásárhely

Adresa de corespondență: Laborator Central Clinic, Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr 50

1) kapillárisok endothéliumára ható kóros tényezők:¹

A hipergammaglobulinémia következtében kialakult hiperviszkozitás mechanikai eltömeszelődést okozva hipoxia illetve anoxia alakul ki és a mikrocirkuláció károsodása jön létre. Az endothélium táplálása is zavart szenved.

Mielomához gyakran társul krioglobulinémia.

A késői fázisban szekundér amyloidosis következtében is felléphet a kapilláris endothélium károsodása a lerakódó amyloid érfal gyengítő hatása következtében.

2) Trombociták érintettsége:¹

a. trombocitaszám csökkenése

Trombocitopénia a myeloma előrehaladott fázisában lép fel, elsősorban a csontvelő infiltrációja során fellépő hematopoézis diszlokációja következtében, de más mechanizmusok is közbejéphetnek: a trombociták élettartamának csökkenése, a trombociták számának átmeneti csökkenése a citosztatikus kezelés után.

b. trombociták funkciózavarai

A kóros immunoglobulinok, kötődve a trombocitákhoz, közvetlen hatásuk útján csökkentik ezek adhézióját és aggregációját.

A trombocita-3-faktor aktivitásának csökkenését is kimutatták.

3) Véralvadási faktorokkal való kölcsönhatások:^{2,6}

A fibrinogén fibrinné való átalakulása akadályozott. A monoclonális immunglobulinok akadályozzák a fibrin monomerek "end to end" és "side to side" kapcsolódását. Ilyen esetekben a trombin-idő megnyúlik.

A fibrinháló stabilizálását elősegítő XIII faktor szintézise is csökkenhet.

III faktor, a szöveti tromboplasztin aktivitását felfüggesztő hatást is megfigyeltek.

VIII faktor aktivitása is csökkenhet valódi antigén-antitest kötődés következtében.

II, V, VII faktorokkal laza kötéseket képezhetnek a kóros immunglobulinok.

A fiziológias antikoaguláns rendszer résztvevőire - antitrombin III, C protein - szintén kapcsolódhatnak a kóros fehérjék.

4) Fibrinolízis zavarai:¹

Monoclonális gammopátiákban a fibrinolitikus rendszer is aktiválódhat. Amyloidosisban megfigyelték az α -2-antiplazmin aktivitásának csökkenését és a plazmin- α -2-antiplazmin komplexusok jelenlétét. Az érfalra lerakódott amyloid az endothéliumból TPA-t szabadít fel és/vagy a PAI (plazminogén aktivátor inhibitor) szintézisének csökkenése léphet fel.

ANYAG ÉS MÓDSZER

A marosvásárhelyi II számú Belklinika Hematológia osztályának és a Klinikai Központi Laboratórium együttműködése során 22 monoclonális gammopátiában szenvedő betegnél (14 nő és 8 férfi)

vizsgáltuk a véralvadási paramétereket, illetve a heveny fázis fehérjék jelenlétét. A monoclonális gammopátiák eloszlása a következő volt: 1 smoldering myeloma, 1 Waldenström makroglobulinémia, 1 szoliter plazmocitoma, 3 könnyűlánc myeloma, 12 IgG típusú myeloma, és 4 IgA típusú myeloma. Az alapbetegséghez 2 esetben rheumatoid poliarthritis, 1 esetben krónikus cholecystitis és 1 esetben prosztata karcinóma társult. A 22 beteg közül 9 remisszióban volt.

A véralvadási paraméterek közül a protrombin-időt (PI), Howell-időt (HI), aktivált parciális tromboplasztin-időt (aPTI), trombin-időt (TrI), D-dimérek jelenlétét, trombocitaszámot vizsgáltuk. A heveny szak fehérjék közül α -1-es és α -2-globulinok százalékos arányát mértük meg a proteinogram alapján illetve a fibrinogén mennyiségét.

EREDMÉNYEK

A véralvadási paraméterek és heveny szak fehérjék vizsgálatakor észlelt eltéréseket az I és II táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat

Véralvadási paraméterek	Megnyúlt ill. növekedett (aktív fázis/ remisszió)	Csökkent
PI	1 / 0	
HI	5 / 1	
aPTI	2 / 0	
TrI	7 / 0	
D-dimér	11 / 2	
Tr. szám	1 / 0	1

2. táblázat

Heveny szak fehérjék	Növekedett (aktív fázis/ remisszió)	Csökkent
fibrinogén	8 / 0	1
α -1-globulinok	6 / 2	
α -2-globulinok	12 / 5	

Amint az I táblázatból kitűnik, a myeloma aktív fázisában a véralvadás bármely szakasza érintett lehet. Leggyakoribb eltérés a trombin-idő megnyúlása és a D-dimér megjelenése volt. Emellett PI, HI, aPTI és trombocitaszám eltéréseit is észleltük.

A 9 remisszióban levő beteg közül 1 esetben találtunk enyhén megnyúlt Howell-időt, 2 esetben pozitív volt a D-dimer teszt és 5 esetben magasabb volt az α -2-globulinok mennyisége.

Az aktív szakaszban és a blasztos átalakulás fázisában levő betegeknél a véralvadási paraméterek eltérései gyakoribbak voltak, úgyszintén a heveny szak fehérjék mennyiségi növekedései. 8 esetben a heveny szak fehérjék (α -globulinok) növekedését D-dimér pozitívitás kísérte, ami amelletz szól, hogy a heveny szak reakciót szekundér fibrinolízis kíséri. Ezeknél a betegeknél 6 esetben a fibrinogénszint is magasabb volt.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A monoklonális gammopátiákban a véralvadás bármelyik szakasza érintett lehet.
2. Az aktív és blasztos átalakulás fázisában a véralvadási paraméterek eltérései gyakoribbak.
3. A véralvadási zavarok fő okai a kóros immunglobulinok jelenlétére vezethetők vissza.
4. Az aktív és blasztos átalakulás fázisában a heveny szak reakciót gyakran fibrinolízis kíséri.
5. A fennálló véralvadási zavarokra egyszerű vizsgálatok elvégzése felhívhatja a figyelmünket.
6. A specifikus kezelés a kóros immunoglobulinok mennyiségi csökkenésével kedvezően befolyásolja a véralvadási zavarokat.
7. Plazmaferézissel a kóros immunglobulinok gyors csökkenése érhető el. Ez a kezelési mód javallt sürgős műtéti beavatkozás előtt.

BIBLIOGRÁFIA

1. AOKI N - *Hemostasis associated with abnormalities of fibrinolysis*. Blood Reviews, 1989, 3:11-17
2. BENEDEK ISTVÁN - *Plasmocitome*. Juventus Kiadó, Kolozsvár, 1998, 89-91, 101-102
3. BODA Z, RAK K, UDVARY M - *Klinikai haemostaseologia*, Springer Kiadó, Budapest, 1999, 241, 245
4. GORSKI J, LUKA K, CZETECHOWSKA E - *Platelet function and survival in multiple myeloma*. Haematologia 1993, 25:131-135
5. GRUBER A, BLASKÓ GY, SAS G - *Functional deficiency of protein C and skin necrosis in multiple myeloma*. Thrombosis Research, 1986, 42:579
6. MARK RV, SHERYL RS, WILLIAM BE et al - *Hemorrhagic diathesis in multiple myeloma*. Acta Haematol 1984, 72:340-342
7. MÓDY J - *Biokémia, orvosoknak*. Pro-Print Kiadó, Csíkszereda, 1998
8. SPICKA J, CRESLAR P, DYR IE et al - *Hemostasis disorders in monoclonal gammopathies*. Sb Lek 1991, 97:277-286



Neoplazia cervicală – o problemă de sănătate publică

Simona Marcu¹, Carmen Carașca², Ghe. Roșca¹

În cursul evoluției sale, cancerul cervical prezintă o lungă perioadă asimptomatică, fiind precedat de leziuni preinvazive: displazie sau neoplazie intraepitelială cervicală de gravitate variabilă, I, II și III. Din cele 903 cazuri luate în studiu, 534 au fost cervicite cronice, 277 leziuni benigne și displazice și 92 cancere cervicale. Leziunile benigne și displazice au fost mai frecvente decât leziunile maligne. Dintre leziunile maligne, carcinomul epidermoid a fost prezent în proporția cea mai mare. Rol important în cancerogeneza cervicală îl are Papillomavirusul uman, cancerul cervical prezentând multe caracteristici ale unei boli transmise sexual. Ca și manifestare a infecției virale, celulele coilocite, au fost observate în doar 19 cazuri. Populația de risc pentru neoplazia cervicală a fost cuprinsă între 35-45 ani, în studiul de față, deși datele actuale arată o incidență crescută la femei tinere, între 15-35 ani. Media de vârstă pentru cancerul cervical a fost de 52 ani. Cancerul cervical este o problemă de sănătate publică. El poate fi prevenit și tratat prin aplicarea unor tehnici de screening eficiente, care să depisteze precoce leziunile preinvazive. Cuvinte cheie: cancerul cervical, neoplazie intraepitelială

During it's evolution, cervical cancer presents a long period without any symptoms, being preceded by preinvasive lesions: dysplasia or cervical intraepithelial neoplasia, CIN, with different grades of severity I, II and III. In a study on 903 cases, 534 of them were chronic cervicitis, 277 benign lesions and dysplasia and 92 malign lesions. Among cancers, squamous cell carcinoma was present in the highest proportion. It was shown that cervical cancer presents many characteristics of a sexually transmitted disease and that, an important role in cervical carcinogenesis plays the Human Papillomavirus -HPV-As a manifestation of the viral infection, the koilocytes were shown only in 19 cases. Although the latest results showed a high incidence of neoplasia between the ages of 15 and 34 years, the risk population for cervical neoplasia, in this study, was between the ages of 35 and 45 years; cervical cancer was more frequent at women of 52 years old. Cervical cancer still is a major problem of public health. But, applying efficient screening techniques that should detect the early preinvasive lesions, it can be prevented and treated.

Keywords: cervical cancer, intraepithelial neoplasia

Cancerul cervical, ca și frecvență, rămâne a doua cauză de deces la femeile din lumea întreagă, după cancerul de sân, respectiv a noua cauză de deces prin cancer în general.^{6,10,12} Astfel, în țările în curs de dezvoltare din întreaga lume, dar și în țările dezvoltate (Canada, Marea Britanie, Suedia și Norvegia), cancerul cervical continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică la femei și una din cauzele ce conduc la deces¹¹, incidența cancerului cervical invaziv fiind de 9%, iar rata de deces de 1:30.000 femei.^{3,10} România, în cadrul Țărilor Est- și Central Europene, ocupă primul loc privind mortalitatea și al doilea privind incidența.⁵

Tumorile de col uterin reprezintă 82% din tumorile uterine.²

În cursul evoluției, cancerul cervical prezintă o lungă perioadă asimptomatică înainte ca boala să devină

clinic evidentă și invazivă. Leziunile preinvazive sunt cele care atrag atenția medicului în această perioadă, fiind diagnosticate în mod obișnuit prin frotiuri cervico-vaginale.²

Populația "de risc" pentru neoplazia cervicală, respectiv cancer cervical, a fost inițial considerată între vârstele de 35-65 ani, dar studii mai recente au arătat o creștere a incidenței la femei tinere, mai ales dacă sexualizarea a fost precoce.¹³ Cei doi factori care reprezintă cel mai mare risc pentru neoplazia cervicală îi constituie fumatul și comportamentul sexual, cancerul cervical având multe caracteristici ale unei boli transmise sexual.^{3,9} Studiile epidemiologice și moleculare din ultimii ani au arătat astfel că, asociat cu carcinogeneza cervicală este virusul papillomei umane (HPV – Human Papilloma Virus).^{12,16}

Leziunile preinvazive ale colului uterin grupează un ansamblu de anomalii celulare, de diferențiere și de maturare ale epitelului pavimentos care sunt strict

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

²Laborator de Anatomie Patologică, Medicină Legală, Târgu Mureș
Adresa pentru corespondență: Simona Marcu, Disciplina Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu 38, 4300 Târgu-Mureș

intraepiteliale, adică nu depășesc membrana bazală. Aceste anomalii histologice denumite inițial și displazii (OMS-1975), corespund neoplaziei intraepiteliale cervicale (Richart-1976, OMS-1994) sau NIC, modificări care pot fi de gravitate variabilă. Displazia ușoară, displazia moderată, displazia marcată – severă și carcinomul in situ, au fost grupate ulterior astfel: displazia severă și carcinomul in situ au fost desemnate ca NIC3 (displazia ușoară), NIC 1 (neoplazie bine diferențiată) iar displazia moderată, NIC2 (neoplazie moderat diferențiată).

Creșterea conștientizării rolului HPV în geneza neoplaziei cervicale și recunoașterea coilocitozei, ca și manifestare a infecției, aduce o nouă dimensiune privind nomenclatura și respectiv clasificarea histopatologică, care este în acord cu recentul sistem introdus de Bethesda pentru raportarea datelor citologice. Sistemul folosește două grade de clasificare pentru a descrie precursorii carcinomului cervical: leziune intraepitelială scuamoasă de grad scăzut (Low-SIL: condilomul plan și NIC1) și leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (High-SIL: NIC2 și NIC3, incluzând și carcinomul in situ, CIS).⁴

Locul transformării oncogenice îl constituie joncțiunea scuamo-cilindrică, o regiune cu un turnover celular rapid și metaplazie pavimentoasă. La nivelul zonei de transformare metaplazică, HPV este încorporat în genomul gazdei și astfel este inițiată oncogeneza.²

Dintre toate cancerurile genitale feminine, numai cancerul cervical poate fi prevenit sigur, printr-o tehnică de screening ieftină și eficientă care permite detectarea și tratarea stărilor precanceroase. Majoritatea deceselor anuale prin cancer cervical ar putea fi prevenite dacă femeile s-ar supune periodic unui screening cervical de rutină, cu analiză citologică. Din păcate, screeningul pentru cancer cervical este mai puțin frecvent la populația feminină din țările subdezvoltate.⁹

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe 903 cazuri – biopsii și secțiuni histologice (piese operatorii) -, obținute de la femei ginecopsate care s-au adresat Clinicii de Ginecologie II, Târgu Mureș și Spitalului Municipal Reghin, în perioada 1997 – 2000.

Preparatele histologice, colorate cu hematoxilină-eozină, au fost examinate în Laboratorul de Anatomie Patologică, Târgu Mureș. S-a urmărit prezența de leziuni inflamatorii și neoplazice ale colului uterin, repartiția pe leziuni fiind prezentată în tabelul I.

În cadrul leziunilor inflamatorii am luat în considerare cervicitele cronice și sau fără hiperplazia glandelor cervicale, dar și simple hiperplazii ale stratului bazal al epitelului cervical nediagnosticsate ca și displazii, în majoritatea cazurilor fiind prezent un infiltrat inflamator interstițial cronic.

Leziunile benigne pe care le-am urmărit au fost dintre cele scuamoase, papiloamele iar dintre cele glandulare, polipii endocervicali.

Tabelul I. Repartiția după tipul leziunilor de col uterin

Tipuri de leziuni	Număr de leziuni
Leziuni inflamatorii	534
Leziuni tumorale scuamoase	200
Papilom acuminat	7
Leziuni intraepiteliale scuamoase	
-de grad scăzut (condiloame, NIC1)	67
-de grad înalt (NIC2, NIC3 și CIS)	42
Carcinom epidermoid	84
Leziuni tumorale glandulare	163
Polip endocervical	161
Adenocarcinom	2
Alte tumori epiteliale	6
Total	903

În ceea ce privește displaziile, respectiv neoplazia intraepitelială, am grupat leziunile de tipul condilomei (n=25) și displazia ușoară (n=42), respectiv NIC1, în leziuni intraepiteliale de grad scăzut, iar displazia moderată (n=24) și severă (n=12), precum și carcinomul in situ-CIS (n=8), adică NIC2, NIC3 și CIS, în leziuni intraepiteliale de grad ridicat.

În leziunile NIC1, modificările rămân cantonate în treimea inferioară a epitelului, în NIC2 anomaliile interesează cele două treimi ale înălțimii epitelului, în timp ce în NIC3 (displazia severă și CIS), anomaliile se întind în toată grosimea epitelului, fără să străbată vreodată membrana bazală.

Pe 17 secțiuni s-a observat prezența a două tipuri de leziuni.

Leziunile scuamoase maligne urmărite în studiul de față au fost carcinomul epidermoid necheratinizant cu celule mari și cu celule mici, carcinomul epidermoid cheratinizant cu celule mari, dintre cele glandulare adenocarcinoamele și alte tumori cervicale epiteliale: adenoscamos, sarcom mezodermic, nediferențiat. Se știe că rata de supraviețuire depinde de tipul histologic. Rata de supraviețuire este de 68,3% la pacientele cu carcinoame necheratinizate cu celule mari, de 41,7% în carcinoame cheratinizate cu celule mari și de 20% în carcinoamele necheratinizate cu celule mici.⁹

În final, am efectuat și repartiția leziunilor după media de vârstă, luând în considerare faptul că, după ultimele cercetări, neoplazia cervicală, ocupă locul doi ca și frecvență, la femei între 15 și 34 de ani.³

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din studiul efectuat pe 903 cazuri (biopsii, piese operatorii) se observă prezența leziunilor inflamatorii - cervicite cronice și leziuni hiperplazice cu infiltrat inflamator - în 59,14%, deci în mai mult de jumătate din cazuri.

Leziunile benigne au fost prezente în 18, 60% (n=108), leziunile intraepiteliale scuamoase (de grad scăzut și ridicat) în 12,07% (n=109), iar cele maligne în 10,19% (n=92) din cazuri (Figura 1).

Leziunile intraepiteliale de grad ridicat au fost mai puțin frecvente –38,53%- decât cele de grad scăzut –

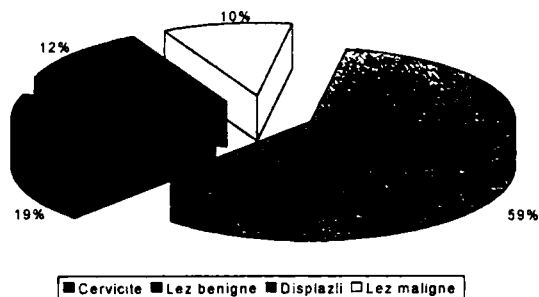


Figura 1. Repartitia leziunilor cervicale

61,47%-, ceea ce constituie un aspect pozitiv, în sensul depistării a unui număr mai mare de leziuni în stadii cu gravitate redusă. Proporția leziunilor neoplazice după gradul de severitate e prezentată în figura 2.

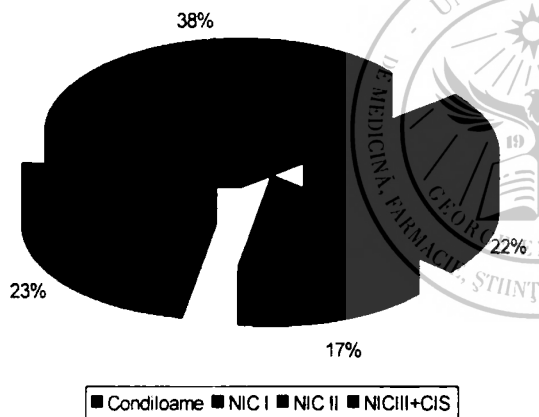


Figura 2. Incidența neoplaziilor intraepiteliale cervicale

Datele din literatura mondială privind istoria naturală a neoplaziei intraepiteliale arată că displazia ușoară regresează în 60%, persistă în 30% și progresează în 1% din cazuri spre leziuni invazive. Displazia moderată evoluează în 5% din cazuri, pe când displazia severă în 12%-15% din cazuri spre cancer invaziv; cu cât displazia este mai severă, rata de regresie este mai scăzută, pe când cea de progresie mai ridicată. În general persistența leziunilor NIC1 este privită ca o indicație pentru eradicare. Este de asemenea recunoscut că leziunile de grad mai înalt, NIC2 și 3 sunt mult mai probabil să progreseze spre carcinom invaziv și sunt de obicei tratate fără orice întârziere.¹³

Leziunea malignă cea mai des întâlnită în acest studiu, carcinomul epidermoid, a fost prezentă în 91,30% din cazuri, ceea ce corespunde datelor din literatura de specialitate, după care tumorile de col uterin ar reprezenta 82% până la 95%.¹⁵ În schimb, adenocarcinomul cervical (2,17%), precum și alte tipuri de leziuni maligne cervicale (6,52%) au fost prezente doar în 8,70% din cazuri, față de 20% - cancere adenomatoase, mixte sau metastatice la nivelul colului - după cum menționează datele de specialitate (Figura 3).²

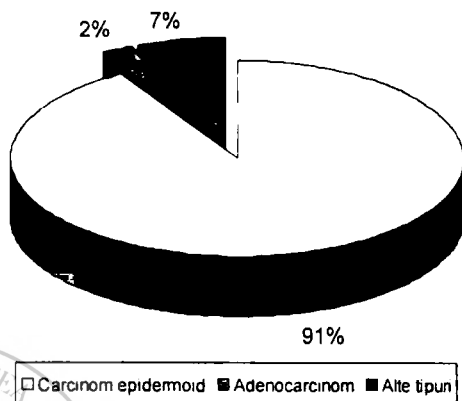


Figura 3. Incidența leziunilor cervicale maligne

Prognosticul adenocarcinoamelor și tumorilor adenomatoase este mai rezervat decât al carcinoamelor epidermoide.

Dintre carcinoamele epidermoide, doar 10,71% au fost cheratinizate cu celule mari, majoritatea fiind necheratinizate 75% (n=63), din care 28 au fost cu celule mari și 8 cu celule mici, în restul cazurilor tipul histologic celular nefiind precizat.

Evoluția displaziei cervicale și a CIS spre carcinom se face sub influența a o serie de factori, rol important avându-l infecția cu HPV. Manifestarea histologică a infecției o constituie coilocitele: celule mari, frecvent cu 2 nuclee, neregulați și cu o vacuolă citoplasmatică perinucleară bine delimitată. Prezența coilocitelor a fost pusă în evidență în 19 cazuri. Metoda morfologică de identificare este o metodă simplă dar nu specifică de evidențiere a infecției, tehnicile moderne de cercetare arătând că virusul poate fi prezent și în celule cu aspect morfologic normal. Este un element important deoarece azi se știe că cancerul de col este provocat în 90% din cazuri de aceste virus, transmis pe cale sexuală.¹⁴

În ultimii ani, vârsta la care apare NIC a scăzut iar prevalența a crescut la adolescente și femei sub 30 de ani. Odată cu introducerea programelor de screening în masă, în SUA, prevalența carcinomului invaziv a scăzut dramatic, în timp ce a leziunilor precursorare a crescut, ca rezultat a unei creșteri a detectării citologice.¹¹

Media de vârstă a pacientelor cu leziuni inflamatorii a fost de 47,52 ani, iar a celor cu leziuni

benigne scuamoase și glandulare, de 47,15 ani, mai mică pentru papiloame - 40,29 ani - dar mai mare în cazul polipilor cervicali glandulari - 48,77 ani -.

În cazul leziunilor intraepiteliale scuamoase, vârsta medie de diagnosticare a NIC1 a fost de 45,43 ani, pentru NIC2 de 47,05 ani și NIC3 de 49,75 ani. Astfel se observă că în paralel cu gravitatea leziunilor crește și vârsta la care au fost depistate, ceea ce sugerează filiația leziunilor. Dacă însă media de vârstă se face ținând cont de cele două grupe mari de leziuni intraepiteliale, se observă valori apropiate pentru leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut - 45,43 ani și leziuni intraepiteliale scuamoase de grad ridicat - 45,21, în timp ce carcinomul epidermoid a constituit apanajul celor de 52,03 ani (Tabelul II).

Tabelul II Media de vârstă a pacientelor pe tipuri de leziuni

Tipuri de leziuni	Media de vârstă
Cervicite cronice	47,52
Leziuni tumorale scuamoase	40,29
Papiloame	45,39
Leziuni intraepiteliale scuamoase	
Condiloame	46,56
NIC1	44,76
de grad scăzut	45,43
NIC2	47,05
NIC3	49,75
CIS	35,17
de grad înalt	45,21
Carcinom epidermoid	52,04
Leziuni tumorale glandulare	
Polipi endocervicali	48,77
Adenocarcinom	49
Alte tumori epiteliale	50,5

O observație interesantă este cea legată de condiloame la care vârsta medie de diagnosticare - 46,56 ani- a fost mai mare decât pentru displaziile ușoare, luate separat iar în cazul CIS, aceasta a fost mai mică -35,17 ani- decât pentru NIC3, considerat separat.

CONCLUZII

Leziunile benigne și displazice sunt mai frecvente (30,67%) decât leziunile maligne (10,19%).

Carcinomul epidermoid, forma caracteristică a cancerului cervical predomină - 91%- față de celelalte tipuri de leziuni maligne ale colului uterin, prezente în doar 8,7%.

Dintre leziunile intraepiteliale, displazice, majoritatea au fost de grad scăzut (condilom+ NIC1=67) comparativ cu cele de grad ridicat (NIC2+NIC3+CIS=42).

Frecvența leziunilor displazice (n=109) și a celor maligne (n=92) este apropiată.

Vârsta medie de diagnosticare a leziunilor este mai mare față de cele raportate în ultimii ani în literatura de specialitate; pentru leziunile inflamatorii este de 47 ani, pentru leziunile displazice de 45-49 ani și pentru cele maligne de 51-52 de ani. Se observă că intervalul dintre

vârsta la care au fost depistate leziunile preinvazive și cele invazive este în medie de 5 ani, ceea ce arată o perioadă relativ scurtă de evoluție, deși majoritatea cercetărilor acceptă o perioadă de progresie de 10 ani.⁹

Vârsta ridicată a pacientelor cu leziuni cervicale, intervalul scurt de progresie a leziunilor precum și frecvența crescută a carcinoamelor cervicale sugerează că organizarea depistării este deficitară; cazurile noi sunt diagnosticate tardiv.

Epidemiologia cancerului de col este superpozabilă epidemiologiei infecției cu HPV fără a putea delimita grupele populaționale de risc. În aceste condiții, datorită frecvenței crescute a bolii, populația întreagă trebuie să fie informată cu privire la principalii factori de risc și asupra simptomelor de debut. Clarificarea rolului etiologic și a răspunsului imunologic contra infecției HPV deschide posibilitatea producerii de vaccinuri cu foarte importante perspective practice în prevenția primară și tratamentul cancerului de col uterin.

Astfel, cancerul de col uterin este o adevărată problemă de sănătate publică în toate țările în curs de dezvoltare, prin frecvența crescută și stadiile avansate în care sunt diagnosticate. Azi se știe că, prin aplicarea unor tehnici eficiente de screening la populația feminină, neoplazia cervicală este o afecțiune care poate fi prevenită și tratată atunci când este depistată precoce.

BIBLIOGRAFIE

- ARENDS MJ, BUCKLEY CH, WELLS M - *Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia*, J Clinical Pathology 1998; 51:96-103 in Romanian J Path vol.3; 1: 63-70
- CANAVAN TP - *Cervical cancer*, Am Fam Physician 2000; 61:1369-76
- DUPLER D - *Cervical dysplasia*, Gale Encyclopedia of Alternative Medicine; Gale Group 2001: 1272-77
- DUTU RODICA - *Cytologie, anatomopatologie, histologie naturelle des lésions intraépithéliales, cancers microinvasif*, Cours: Cancer du col de l'utérus: Prévention, Dépistage, Diagnostic et Traitement, Poiana Brașov, Roumanie, 1997: 1-13
- ENĂCHESCU D - *Épidémiologie du cancer du col en Europe de l'est*, Cours: Cancer du col de l'utérus: Prévention, Dépistage, Diagnostic et Traitement, Poiana Brașov, Roumanie, 1997: 1-2
- FAVRE M, RAMOZ N, ORTH G - *Human Papillomaviruses: General Features*, Clinics in Dermatology; Elsevier Science Inc.; 1997; 15:181-19
- GHILEZAN N - *Facteurs de risque, groupes de risque, prévention*, Cours: Cancer du col de l'utérus: Prévention, Dépistage, Diagnostic et Traitement, Poiana Brașov, Roumanie, 1997:1-11
- HENDRICKSON MR, KEMPSON RL - *Uterus and Fallopian Tubes*, Histology for Pathologists, Stephen S. Sternberg 1992, 42: 801-810
- HOSKINS WJ, PEREZ CA, YOUNG RC - *Gynecologic Tumors: Carcinoma of the cervix*, Cancer: Principles&Practice of Oncology, Fourth Edition 1993; 38, p.1168-1215
- KHANNA N, PHILLIPS MD - *Adherence to Care Plan in Women With Abnormal Papanicolaou Smears: A Review of Barriers and Interventions*, J Am Board Fam Pract 2001; 14:123-130
- KURMAN RJ, NORRIS HJ, WILKINSON FJ - *Tumors of the cervix, vagina and vulva*, Atlas of tumor pathology,

- 3rd series, fascicle 4, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1992: 29-139
12. PARASKEVAIDIS E, KALANTARDOU SN, GEORGIU I et al - *Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix*, Anticancer Res 1999; 19 (4C): 3473-8
 13. RĂDULESCU C - *Ginecologie*, vol II, Editura Medicală, București, 1995: 170-324
 14. TUBIANA M - *Le dépistage du col uterin*, Cours: Cancer du col de l'utérus: Prévention, Dépistage, Diagnostic et Traitement, Poiana Brașov, Roumanie, 1997:1-6
 15. TUDOSESCU ADRIANA - *Le bilan d'extension: imagerie*, Cours: Cancer du col de l'utérus: Prévention, Dépistage, Diagnostic et Traitement, Poiana Brașov, Roumanie 1997: 1-9
 16. ZUR HAUSEN H - *Disrupted dichotomous intracellular control of human papillomavirus infection in cancer of the cervix*, Lancet 1994; 343: 955-57
 17. ZUR HAUSEN H - *Roots and perspectives of contemporary papillomavirus research*, J Cancer Res Clin Oncol 1996; 122: 3-13



Analiza microscopică asistată de către calculator a drogurilor vegetale

Modelare iconică bazată pe tehnici de "morphing"

M. S. Mărușteri¹, C. Csedő²

În lucrare autorii au folosit tehnici de procesare digitală a imaginii pentru a obține secțiuni microscopice ale unor organe vegetale, la intervale regulate de timp, secțiuni folosite apoi pentru a genera un film al dezvoltării organului vegetal respectiv cu ajutorul tehnicii de "morphing". Estimăm că tehnica de lucru propusă de către noi poate fi folosită cu succes într-o largă varietate de studii de histologie vegetală.

Cuvinte cheie: morphing, microscopie, procesare digitală de imagine

In this study we used digital image processing to preserve the microscopic sections from a plant at different interval of time and to generate a movie on a graphic workstation which interpolated missing frames based on "morphing" technology. This method may be used in a large variety of vegetal hystological studies.

Key words: morphing, microscopy, digital image procesing

Date fiind dificultățile întâlnite în investigarea microscopică a anumitor tipuri de țesuturi, precum și dificultatea urmării evoluției structurii histologice a unui țesut de-a lungul unei perioade de timp, în această lucrare am încercat găsirea unor noi modalități de lucru, rezultate din îmbinarea unor tehnici de microscopie performantă, cu asistarea de către calculator a prelucrării și analizei imaginilor obținute.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru a realiza dezideratele de mai sus era necesară obținerea unor imagini microscopice de înaltă rezoluție, cu un grad ridicat al detaliului. Alegerea s-a

oprit asupra utilizării unui microscop Nikon, având încorporată o minicameră video Sony, de înaltă rezoluție.

Pentru urmărirea evoluției în timp a sistemului biologic studiat (tulpina de *Ruta graveolens* L.) era necesară fie obținerea unor secțiuni din organisme vegetale diferite, la intervale regulate de timp (urmărind astfel evoluția organului studiat, la același nivel al secțiunii, dar pe plante diferite, ceea ce ar fi dus la existența unei marje de eroare), fie obținerea de secțiuni la diferite nivele ale rădăcinii (la același organism), rata de creștere fiind relativ constantă, permițându-ne estimarea intervalului de timp pentru care am efectuat studiul (circa 1 an).

Imaginile microscopice obținute au fost înregistrate pe casetă video SVHS, la rezoluție PAL de 768 x 576 pixeli. În figura 1 se pot vedea câteva dintre imaginile obținute:

¹Disciplina de Marketing Farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Disciplina de Farmacognozie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: E-mail: msm@umftgm.ro

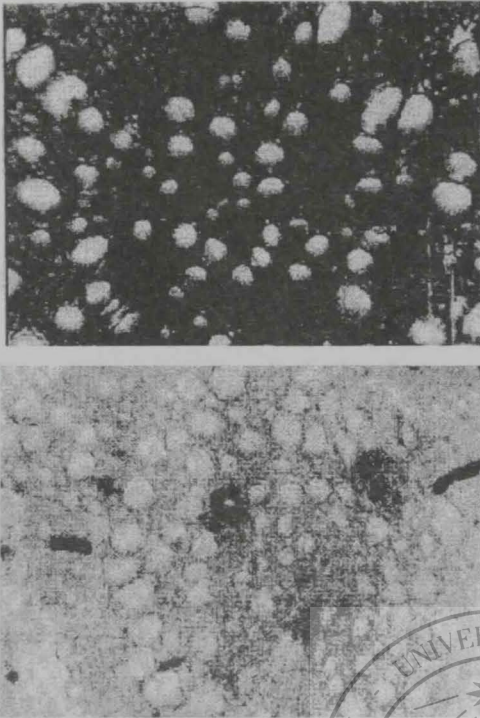


Figura 1. Secțiuni microscopice color obținute din rădăcina de *Ruta graveolens* L.

Pentru prelucrarea imaginilor pe calculator, au fost efectuate capturi de imagini de pe caseta video, folosind aceeași rezoluție, cu o placă de prelucrare digitală a semnalului video Targa 2000, cea mai performantă dintre cele existente pe piața românească în momentul efectuării studiului.

S-au obținut astfel imagini microscopice de rezoluție înaltă, în format digital (JPEG), ce permit aproape orice tip de prelucrare digitală (mărire de contrast, modificarea balanței și adâncimii culorilor etc.), având și o rată optimă de compresie a imaginii, deci un necesar relativ mic de spațiu de stocare (Figura 2).

Secțiuni microscopice:
Modul de lucru:



Figura 2. Modul de obținere a unor secțiuni microscopice color, din rădăcina de *Ruta graveolens* L.

Pentru a realiza un "film" al evoluției țesuturilor studiate, am folosit o tehnologie brevetată de NASA la începutul anilor '90, tehnologie ce și-a găsit diverse aplicații în domeniul științific (de exemplu realizarea, în 1997, a unui film al exploziilor solare pe timp de un an). În esență, metoda constă în obținerea, la intervale regulate, a unor imagini de rezoluție ridicată a zonei studiate. Aceste imagini sunt apoi prelucrate secvențial cu ajutorul computerului, folosind tehnologia numită "morphing", care permite calculatorului să "interpoleze" cadrele lipsă, obținându-se un film care ilustrează evoluția sistemului biologic studiat de-a lungul perioadei de timp dorite.

Este evident faptul că tehnica respectivă nu permite precizarea exactă a modului de evoluție a sistemului în orice moment, meritul ei constă însă în faptul că permite obținerea unei "imagini" extrem de veridice a evoluției sistemului în perioada studiată. Dorim să menționăm astfel că este practic imposibil un asemenea studiu pe timp îndelungat (un an sau mai mult) folosind alte tehnici.

Tehnologia numită "morphing" se bazează pe abilitatea calculatorului de a folosi două sau mai multe cadre cheie luate la momentele t_1, t_2, \dots, t_n , pentru a genera "imagini intermediere", care lipsesc. Din program se pot stabili exact numărul de cadre lipsă pe care calculatorul le va interpola (Figura 3).

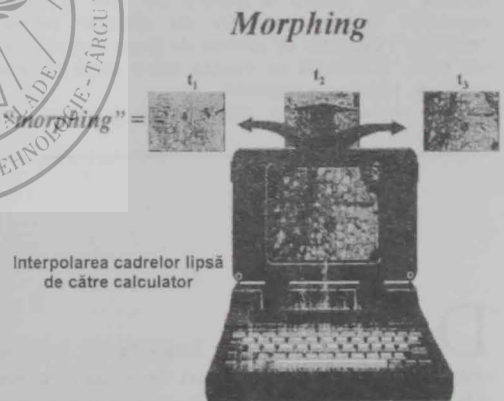


Figura 3. Prezentarea schematică a tehnicii „morphing”

Trebuie menționat faptul că veridicitatea filmului obținut este cu atât mai mare cu cât cadrele cheie sunt luate la intervale de timp mai mici, iar numărul de "pași" în care se realizează interpolarea este mai mare.

În final se obține un film în format *.avi sau *.mpeg, la viteza de 30 fps (frame-uri pe secundă) și la rezoluție PAL, film ce poate fi prezentat pe calculator sau, cu ajutorul plăcii Targa 2000, poate fi transferat pe suport video VHS sau S-VHS (Figura 4).

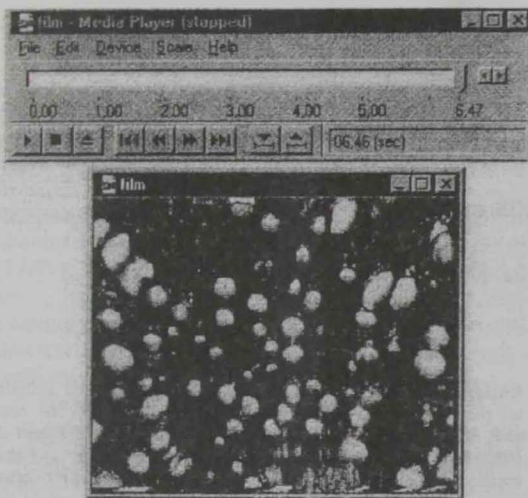


Figura 4. Captură de ecran cu filmul obținut

Filmul obținut, se poate stoca pe suport magnetic (DAT, Hard Disk etc) sau optic (CD-ROM) în format *.avi sau *.mpg, precum și pe casetă video, de preferat în format S-VHS.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

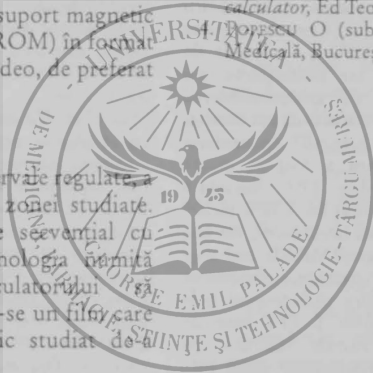
Metoda constă în obținerea, la intervale regulate, a unor imagini de rezoluție ridicată a zonei studiate. Aceste imagini sunt apoi prelucrate succesiv cu ajutorul computerului, folosind tehnologia numită "morphing", care permite calculatorului "interpoleze" cadrele lipsă, obținându-se un film, care ilustrează evoluția sistemului biologic studiat de-a lungul perioadei de timp dorite.

Deși tehnica respectivă nu permite precizarea exactă a modului de evoluție a sistemului în orice moment, meritul ei constă însă în faptul că permite obținerea unei "imagini" extrem de veridice a evoluției sistemului în perioada studiată, practic imposibil de realizat pe timp îndelungat (un an sau mai mult), folosind alte tehnici.

Estimăm că tehnologia folosită de noi în lucrare își poate găsi aplicații importante în efectuarea unor studii de histologie vegetală și animală, în studierea evoluției unor tumori, în studierea apariției unor modificări patologice în structura histologică a unor țesuturi (prelevate, de exemplu, de la culturile agricole afectate de anumite boli) etc.

BIBLIOGRAFIE

1. MĂRUȘTERI M - *Simularea și modelarea asistată de către calculator a biosistemelor* - Referat de doctorat nr. II, UMF Târgu Mureș, 1999, 32-64
2. MĂRUȘTERI M, HAAS A - *Asistarea de către calculator a studiului macroscopic și microscopic al plantelor*, Al-X-lea Congres National de Farmacie, Iași, 1998, vol rez, 190.
3. MOLDOVEANU F, RACoviȚA Z, PETRESCU S et al - *Grafica pe calculator*, Ed Teora, 1996, 101-135
4. DOBESCU O (sub redacția) - *Informatică medicală*, Ed Medicală, București, 1988, 80-94



Complicațiile endopielotomiei anterograde

(Studiu pe 303 cazuri)

S. Nedelcu, R. Boja, D. Nicolescu

Endopielotomia anterogradă (EPT), tehnică chirurgicală minim invazivă descrisă inițial de Whitfield în 1983, reprezintă secționarea endoscopică a joncțiunii pielo-ureterale stenozate, în scopul măririi lumenului joncțional și ameliorării fluxului urinar. După o experiență de 303 EPT analizăm complicațiile și modul de rezolvare al acestora. Material și metodă. Între anii 1987-1998 la Clinica Urologică Tg-Mureș s-au practicat 303 EPT, din care 163 pentru stenoze congenitale ale joncțiunii pielo-ureterale (JPU), 42 pentru inserții vicioase ale ureterului pe bazinet, 69 pentru stenoze secundare după pieloplastii. Abordul JPU s-a realizat de obicei prin calicele postero-mijlociu iar secționarea s-a efectuat în cadrulul postero-lateral, cu endopielotomul Storz sau Nicolescu. După verificarea corectitudinii inciziei s-a inserat un stent ureteral. Un număr de 167 de pacienți au avut și litiază renală asociată care a fost rezolvată percutanat în aceeași ședință înaintea EPT. Rezultate obținute. Rata complicațiilor majore a fost de 1,98% (6/303 bolnavi) (hemoragii, hematom perirenal, urosepsis), iar cea a complicațiilor minore de 37,62% (114/303 bolnavi) (urinoame retroperitoneale, infecții urinare, simptome iritative vezicale cauzate de stent, reflux vezico-renal prin stent, migrarea stentului, etc). Concluzii: 1. EPT este un procedeu eficient și sigur, cu un număr restrâns de complicații majore. 2. Majoritatea complicațiilor după EPT răspund la tratamentul conservator. 3. Principala cauză a hemoragiilor după EPT este secționarea unor vase aberante care vin în raport cu fața postero-laterală a JPU.

Cuvinte cheie: endopielotomie, complicații.

Endopyelotomy (EPT) represents an endoscopic incision of the ureteropelvic junction stenosis in order to relief the obstruction. The technique was first described by Whitfield in 1983. We review the complications and their treatment in our 303 patients who underwent EPT. Material and methods. Between 1987-1998, we performed EPT in 303 patients. Indications were for congenital ureteropelvic junction (UPJ) stenosis in 163 patients, high ureteral insertion into the renal pelvis in 42 patients, post-pyelolithotomy stenosis in 69 patients and post-pyeloplasty stenosis in 27 patients. In most of the patients the UPJ was approached through a middle calix and the incision was performed on the posterolateral aspect down to the periureteral fat, with the cold knife (Storz or Nicolescu endopyelotome). After EPT ureteral stent was inserted antegrade. In the 167 patients with associated calculi the stones were removed by percutaneous technique before the EPT. Results. 6 of the 303 patients (1,98%) suffered major complications (significant hemorrhage, perirenal hematoma, urosepsis) and 114/303 patients (37,62%) suffered minor complications (retroperitoneal urinoma, urinary infection, irritative bladder symptoms related to the stent, migration of the stent and vesico-renal reflux). Conclusions: Endopyelotomy is a safe and effective procedure with few serious complications. The most complications after EPT can be managed conservatively. The main cause of the bleeding after EPT is injury of the posterior aberrant vessels in relationships with the UPJ.

Key words: endopyelotomy; complications

Endopielotomia anterogradă (EPT) a fost descrisă inițial de către Whitfield în anul 1983.¹⁵ Este o tehnică minim agresivă de secționare endoscopică a joncțiunii pielo-ureterale stenozate în scopul măririi lumenului joncțional și ameliorării fluxului urinar. Abordul renal endoscopic permite pe lângă EPT și rezolvarea simultană a litiazei renale.⁷

EPT a fost rapid adoptată ca o alternativă mai puțin agresivă și mai economică decât intervenția deschisă, având eficiența apropiată de cea a pieloplastiei clasice. Poate fi repetată în caz de eșec după intervenția endoscopică sau după pieloplastii nereușite.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1987-1998, la Clinica de Urologie din Tg-Mureș s-au practicat 303 de EPT. Etiologic, obstrucțiile joncțiunii pielo-ureterale (JPU) au fost consecutive unor stenoze congenitale intrinseci prezente la 163/303 pacienți (53,80%), inserții vicioase ale ureterului pe bazinet la 42/303 pacienți (13,86%), stenoze secundare după pielolitotomie la 69/303 bolnavi (22,77%), sau după pieloplastii 27/303 bolnavi (8,91%). 15/303 EPT (4,95%) s-au practicat pe rinichi unici (8 chirurgicali, 5 funcționali și 2 congenitali), iar 18/303 pacienți (5,94%) au fost copii cu vârstă cuprinsă între 4-16 ani.

Un număr de 167/303 (55,12%) bolnavi au avut și litiază renală asociată stenozei JPU, care a fost rezolvată percutanat în aceeași ședință operatorie, înaintea EPT.

Complicații

Din fericire, EPT este foarte bine suportată și cu puține complicații serioase.² Evaluările statistice pe seria noastră de 303 EPT arată că incidența complicațiilor majore este de 1,98% (6/303 bolnavi) iar cea a complicațiilor minore de 37,62% (114/303 bolnavi). În cadrul complicațiilor majore am inclus hemoragiile severe produse prin secționarea unor vase aberante, hematomul perirenal, fistula arteriovenoasă (FAV) și urosepsisul iar în grupa complicațiilor minore am inclus urinomul retroperitoneal, febra, pneumotoraxul și toate complicațiile legate de stentul ureteral (fenomene iritative vezicale, reflux vezico-renal, migrarea, fracturarea, hematuria tranzitorie).

Complicații majore

Hemoragia severă produsă prin secționarea unor vase polare care încrucișează JPU este cea mai gravă complicație a EPT dar din fericire este rară. Pe statistica noastră am avut 5/303 (1,65%) bolnavi cu sângerare importantă care au necesitat transfuzie.

Incidența transfuziei după EPT, pe statisticile lui Korth și Kuenkel (1988), Smith și Badlani (1988), Clayman și Meretyk (1992) a fost de 8%, 1,6%, 9%.^{1,6,9} În statistica lui Van Cangh (1989) incidența hemoragiei severe după EPT este de 5,1%.¹³

Motola și Badlani, pe o cazuistică de 212 EPT, s-au confruntat cu hemoragii care au necesitat transfuzii la 2 pacienți (1%).¹⁰ La ultimele 25 de EPT efectuate de G.C. Belman, transfuzia a fost necesară doar la un pacient (4%).⁴

Conform datelor din literatura de specialitate, incidența hemoragiilor severe după EPT este cuprinsă între 1-9% în comparație cu statistica proprie evaluată la 1,65% (5/303 pacienți) ceea ce înseamnă că ne încadrăm în limite acceptabile.

Hematomul perirenal (HPR). Raportat la cazuistica noastră de 303 EPT, incidența HPR a fost de 0,33% (1 pacient). Clinic s-a manifestat cu semne generale de hemoragie activă, alterarea stării generale, scăderea hematocritului, iar examenul ecografic a precizat localizarea anterioară față de rinichi, gradul de delimitare și aspectul evolutiv al conținutului.

Fistula arterio-venoasă (FAV). La 1/303 pacienți (0,33%) o hemoragie tardivă după EPT, cu tablou clinic de anemie acută, a fost cauzată cu mare probabilitate de apariția unei FAV, iar evoluția rapidă a impus nefrectomia de urgență în scop hemostatic.

Urosepsisul, manifestat prin febră, tahicardie, hipotensiune arterială, tahipnee și semne de încărcare pulmonară, este o complicație rar întâlnită după EPT, pe statistica noastră având o incidență de 0,33% (1/303 pacienți).

În literatura de specialitate, incidența urosepsisului este de 2-4% și poate constitui o complicație redutabilă.⁵

Complicații minore

Urinomul. Extravazarea urinei în spațiul retroperitoneal după incizia profundă a JPU stenozate este descrisă în seriile altor autori într-o proporție de 4%.⁹

În seria noastră frecvența urinomului a fost de numai 0,99% (3/303 pacienți).

Febra. 63/303 (20,7%) pacienți au avut febră peste 38 °C în primele 7 zile postoperator. La 9/303 (2,97%) bolnavi la care febra nu a cedat sub tratament cu cefalosporine, stentul ureteral a fost suprimat prematur, după 2-3 săptămâni.

Kuenkel și Kort au relatat stări febrile la 46% din pacienții la care au practicat EPT.⁸

Pneumotoraxul cu manifestare clinică și semne radiologice, l-am înregistrat la 14/303 (4,62%) pacienți. Evoluția a fost marcată de resorbția spontană în 4-5 zile după scoaterea tubului de NP.

Refluxul vezico-renal prin stentul ureteral, manifestat prin suprimarea bruscă a micțiunii în primele 24 ore după EPT, aparent fără motiv, a fost prezent la 12/303 (3,96%) pacienți. Explicația constă în refluxul vezico-ureteral de partea rinichiului operat.

Prin montarea unei sonde uretro-vezicale care a fost menținută și după suprimarea tubului de NP, traiectul de NP s-a închis spontan.

După suprimarea sondei uretro-vezicale toți bolnavii și-au reluat micțiunile spontane.

Fenomene iritative vezicale, manifestate prin dureri hipogastrice, dureri la micțiune și polakiurie, prezente la 19/303 (6,27%) bolnavi, au fost provocate de capătul distal al stentului ureteral. Tratamentul antispaastic și antialgic a dus la remiterea simptomelor.

Migrarea stentului am întâlnit-o la 3/303 (0,99%) pacienți. La 2 pacienți s-a produs migrarea buclei proximale în spațiul peripeloureteral prin breșa de pieloureterotomie, iar la o pacientă stentul s-a eliminat spontan pe cale uretrală, în ziua a 4-a postoperator.

Stenturile au fost re poziționate sub control fluoroscopic iar evoluția ulterioară a fost bună.

Fracturarea stentului, prezentă la un copil de 4 ani, s-a produs în timpul tentativei de extragere pe cale cistoscopică, la 6 săptămâni după EPT.

Stentul fracturat s-a extras prin operație deschisă.

Hematuria tranzitorie provocată de stent a fost de regulă de mică amploare și a cedat spontan sau la tratament hemostatic.

DISCUȚII

În timpul EPT pot surveni hemoragii severe prin secționarea unor vase polare (artere sau vene) care vin în raport cu fața postero-laterală a JPU.

Diagnosticul vaselor polare este dificil în absența explorării angiografice sau mai recent a ecografiei ureterale endoluminale¹¹ sau a examenului CT helicoidal.³

Sampaio și Favorito, în urma unor studii amănunțite pe endomulaje ale sistemului pielocaliceal preparate prin coroziune dar cu păstrarea raporturilor arteriale și venoase, au concluzionat că incizia JPU în cadranul lateral este cea mai bună cale pentru a evita secționarea unui vas polar.¹²

Incidența vaselor polare la nivelul JPU este mult mai mare decât incidența lezării acestor vase în timpul

EPT. Van Cangh și colab. au relatat o incidență de 39% a vaselor polare la nivelul JPU, în urma explorărilor angiografice.¹⁴ Infecțiile urinare, edemul, congestia și friabilitatea excesivă a mucoasei căilor excretorii și a țesutului renal, situații întâlnite în unele hidronefroze asociate cu litiază, sunt factori de risc pentru declanșarea hemoragiilor după EPT.

Referitor la hematomul perirenal, care are o incidență foarte mică în cazuistica noastră (0,33%), subliniem faptul că datele furnizate de ex.ecografic trebuie corelate dinamic cu datele clinice. Caracterul staționar și lipsa complicațiilor de tip compresiv sau infecțios impun expectativa armată și abținerea de la manopere invazive de tipul puncției care pot infecta hematomul.

Frecvența fistulei arterio-venoase (FAV) după EPT este mai mare la bolnavii care au probe de coagulare alterate, HTA prealabilă sau nefroangioscleroză. Majoritatea FAV nu au simptomatologie clinică și se rezolvă spontan, dar există situații când pot duce la alterarea funcției renale, HTA necontrolată și hemoragie importantă.

În ecografia color, FAV se decelează cu ușurință datorită existenței unui flux vascular cu viteză înaltă la nivelul parenchimului renal interesat. Zona patologică poate fi scoasă în evidență prin explorarea cu aparatul setat pentru viteze înalte. Această tehnică "extrage" din imagine fluxurile normale și le "păstrează" doar pe cele patologice, accelerate.

Angiografia cu embolizare selectivă este tratamentul de elecție. Dacă acest lucru nu este posibil, atunci se recomandă rezecția segmentară a parenchimului renal unde este localizată FAV.

Dacă starea circulatorie este stabilă, explorarea chirurgicală deschisă trebuie evitată. Inspecția intraoperatorie a rinichiului, rareori permite identificarea vaselor care sângerează. Intervenția este deseori ineficientă și duce la nefrectomii inutile.

Urosepsisul după EPT este rar citat în literatura de specialitate. În cazuistica noastră a fost prezent la 1/303 (0,33%) pacienți. Urgența maximă după precizarea diagnosticului o reprezintă menținerea constantelor vitale ale pacientului. Abordul venos larg, drenajul colecțiilor perirenale, refacerea drenajului urinar, reechilibrarea hidroelectrolitică, medicația tonic-cardiacă și antibioterapie cu spectru larg reprezintă elementele de bază ale tratamentului. Incidența urosepsisului poate fi redusă prin antibioterapie perioperatorie și tratarea infecțiilor urinare înainte de EPT.

Trecând la discutarea complicațiilor minore după EPT, menționăm că apariția unui urinom semnificativ clinic este neobișnuită când se realizează un drenaj adecvat al sistemului colector renal. Teoretic, un urinom voluminos și persistent poate obstrua ureterul și să determine în final eșecul EPT, situație cu care nu am fost confrunțați la cei 3 pacienți cu urinom.

Persistența febrei care nu răspunde la tratament antibiotic cu spectru larg trebuie să ridice suspiciunea unui urinom.

Stările febrile peste 38°C, prezente la 63/303 (20,7%) pacienți au impus o interpretare clinică critică, în contextul fiecărui caz. În majoritatea cazurilor, stările febrile au fost atribuite obstrucției stentului cu cheaguri sau cu fragmente de calculi. De obicei, curba termică s-a normalizat prin forțarea diurezei și antibioterapie cu spectru larg, administrată parenteral. Examenul ecografic este obligatoriu pentru a exclude prezența revărsatului urohematoc perirenal. Dacă apare febra tardivă postoperator, este imperios necesar ca pacientul să fie reexaminat imediat ecografic iar dacă examenul ecografic este neconcludent, este indicată urografia. Dacă înainte de EPT uroculturile sunt sterile iar postoperator se realizează un bun drenaj, complicațiile infecțioase sunt rare. În opinia noastră, fixarea sondei uretro-vezicale la pacienții cu reflux vezico-ureteral prin stentul ureteral, manifestat la 12/303 (3,96%) din pacienți în primele 24 de ore după EPT a fost în mod evident un element care a dat rezultate foarte bune.

Majoritatea stenturilor ureterale au inconvenientul major că provoacă reflux vezico-renal dar nu toți pacienții sunt simptomatici. Deoarece stentul ureteral este menținut numai 4-6 săptămâni după EPT, încrustațiile sunt rar întâlnite, dar migrarea stentului, urmată de afectarea drenajului urinar este posibilă și necesită re poziționare sub control fluoroscopic.

Pe cazuistica noastră, migrarea stentului a fost prezentă la 3/303 (0,99%) pacienți, ceea ce este mult sub incidența de 14% din cazuistica lui Motola, Badlani și Smith, publicată în 1993, după 212 EPT.¹⁰

În cazul hidronefrozelor severe, rinichiul poate ascensiona către cavitatea toracică iar accesul percutanat printr-un calice mijlociu sau superior, în special dacă este efectuat deasupra coastei a XI-a, poate fi la originea unui pneumotorax prin lezarea pleurei.

Totuși, în majoritatea cazurilor, putem aborda calicele superior cu destulă siguranță fără a produce pneumotorax.

În statistica lui Meretik incidența pneumotoraxului după EPT anterogradă este de 4% iar în statistica lui Kuenkel și Kort pneumotoraxul are o incidență de 8%.^{4,9}

Deci, datele noastre statistice privind incidența pneumotoraxului (4,62%) sunt în concordanță cu cele relatate în statistici importante.

Lezarea pleurei impune montarea unui tub de nefrostomie mai gros, etanș și o perioadă cât mai scurtă de menținere a nefrostomiei.

CONCLUZII

1. EPT anterogradă este un procedeu eficient și sigur, cu un număr restrâns de complicații majore.
2. Majoritatea complicațiilor după EPT răspund tratamentului conservator.
3. Principala cauză a hemoragiilor după EPT anterogradă o reprezintă secționarea unor vase polare care încrucișează fața postero-laterală a JPU.

BIBLIOGRAFIE

1. BADLANI G, KARLIN G, SMITH AD - *Complications of endopyelotomy: analysis in series of 64 patients.* J Urol 1988,140:473-475.
2. BADLANI G, SMITH AD - *Percutaneous surgery of ureteropelvic junction obstruction (endopyelotomy) technique and early results.* J Urol 1986, 135:26.
3. BAGLEY DH, LIU JB, GOLDBERG B - *Endoluminal Sonographic imaging of the ureteropelvic junction.* J Endourol, 1996, 2, 105-110.
4. BELLMAN GC - *Complications of endopyelotomy.* J Endourol 1996, 2,177-181.
5. KLETSCHER BA, SEGURA JW, LE ROY AJ et al - *Percutaneous antegrade endoscopic pyelotomy: review of 50 consecutive cases.* J Urol 1995, 153:701-703.
6. KORTH K, KUENKEL M, ERSCHIG M - *Percutaneous pyeloplasty.* Urology, 1988, 6, 503-509.
7. Korth K - *Percutaneous surgery of Kidney Stones. Techniques and tactics.* Ed Springer Verlag (1984).
8. KUENKEL M, KORTH K - *Endopyelotomy: Longterm follow-up of 143 patients.* J Endourol 1990,4,109-115.
9. MERETYK I, MERETYK S, CLAYMAN RV - *Endopyelotomy: comparison of ureteroscopic retrograde and antegrade percutaneous techniques.* J Urol 1992, 148:775-783.
10. MOTOLA JA, BADLANI GH, SMITH AD - *Results of 212 consecutive endopyelotomies. An 8-year follow-up.* J Urol 1993, 149:453-456.
11. QUILLIN SP, BRINK JA, HEIKEN JP - *Helical (Spiral) CT Angiography for identification of crossing vessels at the ureteropelvic junction.* AJR, 1996, 166:1125-1130.
12. SAMPAIO FJB, FAVORITO LA - *Ureteropelvic junction stenosis: vascular anatomical background for endopyelotomy.* J Urol 1993, 150, 1787-1791.
13. VAN CANGH PJ, JORION JL, WESE FX et al - *Endouretopyelotomy: percutaneous treatment of ureteropelvic junction obstruction.* J Urol 1989, 141,1317-1320.
14. VAN CANGH PJ, WILMART JF, OPSOMER RJ et al - *Longterm results and late recurrence after endouretopyelotomy: a critical analysis of prognostic factors.* J Urol 1994, 151, 934-937.
15. WHITFIELD HN, MILLS V, MILLER RA et al - *Percutaneous pyelolysis: an alternative to pyeloplasty.* Brit J Urol Suppl 1983, 53:93.



Eficiența fludarabinei comparată cu cea a chlorambucilului în tratamentul leucemiei limfocitare cronice

G. Oltean, Smaranda Demian, I. Macarie

Pe un lot de 37 de bolnavi (B/F = 20/17; vârsta medie 61 ani) cu leucemie limfocitară cronică a fost studiată eficiența tratamentului cu chlorambucil (23 cazuri) în comparație cu tratamentul cu fludarabină (14 cazuri).

Răspunsul terapeutic a fost de 86,95% (52,17% remisiuni complete) la bolnavii tratați cu chlorambucil și de 92,85% (64,28% remisiuni complete) la cei tratați cu fludarabină. Cazurile evoluând cu $L > 100000/\text{mm}^3$ au o rată de răspuns similară la ambele tipuri de tratament, iar cele cu $L < 100000/\text{mm}^3$ prezintă un răspuns mai bun la tratamentul cu fludarabină. În ambele grupe bolnavii aflați în stadiile B și C (Binet) au o rată mai scăzută de remisiuni complete. Timpul mediu până la progresia bolii este semnificativ mai lung la bolnavii tratați cu fludarabină (10 luni vs 6 luni). Toxicitatea hematologică este constatată numai după tratamentul cu fludarabină (57,14% neutropenie; 35,71% trombocitopenie). Fludarabina este un medicament eficient în tratamentul LLC. La bolnavii netratați rezultatele sunt similare celor obținute cu chlorambucil. În cazurile refractare, tratamentul cu fludarabină permite obținerea de rezultate superioare, cu prelungirea supraviețuirii.

Cuvinte cheie: LLC, fludarabină, chlorambucil, supraviețuire.

Thirty-seven patients (M/F=20/17; median age 61 years) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) were treated with chlorambucil (23 cases) and with fludarabine (14 cases) in order to establish the efficacy in terms of response rate and survival.

Overall response rate to treatment was 86.95% (with 52.17% complete remission) in patients treated with chlorambucil, and 92.85% (64.28% complete remission) in those treated with fludarabine. The response rate was similar in both groups for cases with $L > 100000/\text{mm}^3$, but it was better for patients with $L < 100000/\text{mm}^3$ treated with fludarabine. The rate of complete remission was lower in B and C stages (Binet) in both groups. The median time to disease progression was longer in cases treated with fludarabine (10 months vs 6 months). Hematological toxicity occurred during fludarabine treatment only (neutropenia 57.17%; thrombocytopenia 35.71%).

Fludarabine is effective in CLL patients. In untreated cases the results are similar with fludarabine and with chlorambucil treatment. In refractory cases fludarabine allows reaching higher response rate and survival.

Key words: CLL, fludarabine, chlorambucil, survival.

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este una dintre hemopatiile maligne care deși poate să aibă o evoluție blândă și prelungită din punct de vedere clinic, rămâne totuși o boală incurabilă. Dintre modalitățile terapeutice aplicate de-a lungul anilor, chlorambucilul s-a dovedit a fi citostaticul de elecție ("gold standard"), cu cea mai mare eficiență în tratamentul LLC.^{1,2} Există însă o serie de cazuri în care efectele tratamentului cu chlorambucil nu sunt cele așteptate sau cazuri în care boala nu mai răspunde la acest tratament. Pentru aceste situații s-a căutat găsirea de noi scheme terapeutice, inclusiv recurgerea la polichimioterapie (mai ales de tip CVP: ciclofosamidă, vincristin, prednison), dar rezultatele terapeutice nu au fost mult îmbunătățite comparativ cu cele obținute prin folosirea chlorambucilului.⁴

În ultimul deceniu s-a recurs din ce în ce mai frecvent la utilizarea fludarabinei, singură sau asociată cu alte citostatice, în tratamentul formelor rezistente de LLC, constatându-se că prin această modalitate terapeutică pot fi obținute răspunsuri terapeutice superioare.^{6,11} De asemenea, tot mai multe studii iau în discuție rolul fludarabinei ca terapie de primă intenție în LLC.⁷

Studiul nostru și-a propus evaluarea eficienței terapeutice a fludarabinei comparativ cu cea a chlorambucilului la bolnavi cu LLC.

MATERIAL ȘI METODĂ

Prezentul studiu a fost efectuat pe un număr de 37 de bolnavi cu LLC diagnosticați și tratați în Compartimentul de Hematologie al Clinicii Medicale 1 din Tg.-Mureș. Este un studiu prospectiv desfășurat în perioada 1997-2001.

Caracteristicile lotului de bolnavi studiați sunt prezentate în tabelul I.

În tabelul II sunt prezentate modalitățile terapeutice utilizate precum și parametrii care au fost urmăriți pe parcursul acestei cercetări.

Tabelul I. Lotul de bolnavi studiați

Nr. bolnavi: 37	
Sex: B/F = 20/17 (R: 1,17)	
Vârsta medie (limite): 61 ani (48 – 73 ani)	
Stadiul bolii:	
- stadiul A:	10 (27,02%)
- stadiul B:	21 (56,75%)
- stadiul C:	6 (16,21%)

Tabelul II. Tratamente aplicate și parametrii studiați

TRATAMENTE APLICATE:			
Lotul I:	N = 23	Chlorambucil	4-8 mg/zi
Lotul II:	N = 14	Fludarabină	25 mg/m ² i.v., zilele 1-5
PARAMETRII URMĂRIȚI:			
- răspunsul terapeutic (RC și RP)			
- durata RC			
- supraviețuirea			
- efecte secundare și complicații			

REZULTATE

Studiind rata răspunsului terapeutic la lotul tratat cu chlorambucil comparativ cu cel al bolnavilor tratați cu fludarabină (Fludara) am găsit o rată a remisiunilor complete (RC) mai mare la lotul tratat cu fludarabină (Tabelul III). Dacă însă se analizează răspunsul terapeutic total (RC + RP), acesta nu diferă semnificativ între cele două modalități terapeutice utilizate. Cazurile neresponsive la tratament sunt totuși mai frecvente la bolnavii care au fost supuși tratamentului cu chlorambucil comparativ cu cei care au primit fludarabină ca tratament de primă intenție.

Tabelul III. Răspunsul terapeutic în LLC

Răspuns terapeutic	Chlorambucil (n = 23)	St. A = 10	Fludarabina (n = 14)	St. A = 14
		St. B = 11		St. B = 10
		St. C = 2		St. C = 4
RC	12	52,17%	9	64,28%
RP	8	34,78%	4	28,57%
NR	3	13,04%	1	7,14%

În funcție de numărul de leucocite cu care sunt diagnosticați acești bolnavi, răspunsul terapeutic cunoaște un comportament diferit (Tabelul IV și V). Astfel, la bolnavii cu LLC având un număr leucocitar *peste* $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ atât cu tratamentul cu chlorambucil, cât și cu fludarabină se obțin răspunsuri terapeutice mai slabe decât la bolnavii la care în momentul diagnosticului numărul leucocitar este *sub* $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. La acești din urmă bolnavi, tratamentul cu Fludara permite obținerea de răspuns terapeutic în toate cazurile.

Tabelul IV. Răspunsul terapeutic în LLC (N.r. L > $100 \times 10^3/\mu\text{L}$)

RĂSPUNS TERAPEUTIC	CHLORAMBUCIL (n = 12)	FLUDARABINA (n = 8)
RC	5 41,66%	4 50,00%
RP	5 41,66%	3 37,50%
NR	2 16,66%	1 12,50%

Tabelul V. Răspunsul terapeutic în LLC (Nr. L < $100 \times 10^3/\mu\text{L}$)

RĂSPUNS TERAPEUTIC	CHLORAMBUCIL (n = 11)	FLUDARABINA (n = 6)
RC	7 63,63%	5 83,33%
RP	3 27,27%	1 16,16%
NR	1 9,09%	-----

O situație similară este găsită și atunci când se analizează răspunsul terapeutic în funcție de gradul de infiltrare a măduvei osoase cu limfocitele maligne (Tabelul VI și VII).

Tabelul VI. Răspunsul terapeutic în LLC (M.O. cu Ly > 60%)

RĂSPUNS TERAPEUTIC	CHLORAMBUCIL (n = 14)	FLUDARABINA (n = 9)
RC	6 42,85% 12	6 66,66% 8
RP	6 42,85% 87,50%	2 22,22% 88,88%
NR	2 14,28%	1 11,11%

Tabelul VII. Răspunsul terapeutic în LLC (M.O. cu Ly < 60%)

RĂSPUNS TERAPEUTIC	CHLORAMBUCIL (n = 9)	FLUDARABINA (n = 5)
RC	5 55,55% 7	4 80,00% 5
RP	2 22,22% 79,79%	1 20,00% 100%
NR	2 22,22%	-----

Analizând eficiența celor două modalități terapeutice la cazurile de LLC refractare la tratament sau în recădere de boală (Tabelul VIII), am constatat că în aceste situații fludara permite obținerea de rezultate terapeutice superioare tratamentului cu chlorambucil.

Tabelul VIII. Răspunsul terapeutic în LLC refractare/recădere (N = 13)

RĂSPUNS TERAPEUTIC	CHLORAMBUCIL (n = 5)	FLUDARABINA (n = 8)
RC	2 40,00%	5 62,50%
RP	1 20,00%	2 25,00%
NR	2 40,00%	1 12,50%

În tabelul IX este prezentată supraviețuirea bolnavilor cu LLC în funcție de conduita terapeutică aplicată. Atât durata medie a RC, cât și cea a RP sunt mai prelungite în cazul tratamentului cu fludarabină. Toți bolnavii tratați cu fludarabină au supraviețuit peste 3 ani de zile (nu este încă evaluată supraviețuirea la 5 ani de zile de la începutul tratamentului).

Tabelul IX. LLC – Răspuns terapeutic și supraviețuire

PARAMETRUL ANALIZAT	CHLORAMBUCIL (N = 23)	FLUDARABINA (N = 14)
Durata medie a RC	6 luni	10 luni
Durata medie a RP	5 luni	8 luni
Supraviețuire la 3 ani	17 (73,91%)	14 (100%)
Supraviețuire la 5 ani	9 (39,13%)	neevaluată
Toxicitate	Grefuri/vărsături : 7 (30,43%)	Leucopenie: 8 (57,14%) Tr-penie : 5 (35,71%) s.cerebelos: 1 (7,14%)

DISCUȚII

Similar altor lucrări publicate în literatura de specialitate, datele din prezentul nostru studiu evidențiază că în tratamentul inițial al LLC fludarabina este superioară chlorambucilului.^{1,3} Rata remisiunilor complete ca și rata globală a răspunsului terapeutic (remisiuni complete și parțiale), precum și durata acestui răspuns și a supraviețuirii au fost semnificativ mai bune pentru bolnavii tratați cu fludarabină decât la cei care au primit chlorambucil. Încercările terapeutice în care fludarabina a fost asociată cu chlorambucilul au permis obținerea de răspunsuri terapeutice similare celor care au folosit fludarabina ca singură modalitate terapeutică.^{5,7} Toxicitatea a fost însă mai crescută.

Analizând răspunsul terapeutic în relație cu stadiul bolii, fludarabina se dovedește a permite obținerea de rezultate superioare comparativ cu cele obținute prin tratamentul cu chlorambucil, atât la bolnavii cu boală cu risc scăzut (stadiul A), cât și la cei la care LLC îmbracă forma evolutivă cu risc crescut (stadiul C).

Tratamentul cu chlorambucil se bucură de o tolerabilitate foarte bună, cu efecte secundare puține, îndeosebi legate de iritația gastrică. Tratamentul cu fludarabină este mai frecvent însoțit de complicații ținând de aplazia medulară postterapeutică. Rar, pot să apară (așa cum s-a întâmplat și într-unul din cazurile studiate de noi) complicații neurologice care sunt deosebit de severe, progresive și ireversibile, cel mai adesea fatale.

Durata medie a remisiunilor de boală cât și cea a supraviețuirii sunt mai crescute la pacienții tratați cu fludarabină decât la cei tratați cu chlorambucil.^{6,9} În lotul nostru, supraviețuirea la 3 ani de zile a fost înregistrată la toți bolnavii tratați cu fludarabină.

Administrarea intravenoasă a terapiei cu fludarabină nu este, de regulă, la fel de confortabilă precum tratamentul per oral cu chlorambucil. Ea oferă însă posibilitatea obținerii unui interval lipsit de progresia bolii de mai lungă durată, perioadă în care nu este nevoie de aplicarea vreunui tratament specific.¹⁰

CONCLUZII

Fludarabina este un medicament eficient în tratamentul LLC, cu o rată crescută a răspunsului terapeutic și cu efecte secundare reduse.

La bolnavii netratați rezultatele sunt similare celor obținute cu chlorambucil.

În cazurile refractare sau în recădere, tratamentul cu fludarabină permite obținerea de rezultate superioare, cu prelungirea supraviețuirii.

Nu există în prezent un tratament curativ pentru LLC. Studierea altor modalități terapeutice (combinații fludara cu antracicliline, anticorpi; vaccinuri; terapie genică) este necesară îndeosebi în formele nerresponsive la tratamentul cu chlorambucil.

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELOPOULOU MA, POZIOPOULOS C, BOUSSIOTIC VA et al. – *Fludarabine monophosphate in refractory B-chronic lymphocytic leukemia: maintenance may be significant to sustain response*, Leukemia and Lymphoma, 1996; 21:321-324.
2. DIGHIERO G, MALOUM K, DESABLENS B et al. – *Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia*, N Engl J Med, 1998; 338:1506-1514.
3. FAGUET GB – *Chronic lymphocytic leukemia: an updated review*, J Clin Oncol 1994; 12:1974-1990.
4. FLINN IW, BYRD JC, MORRISON C et al. – *Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies*, Blood 2000; 96: 71-75.
5. KEATING MJ, KANTARJIAN H, TALPAZ M et al. – *Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as a single agent*, Blood, 1993; 81:2878-2884.
6. KEATING MJ, KANTARJIAN H, TALPAZ M et al. – *Fludarabine: A new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia*, Blood, 1989; 74:19-25.
7. KEATING MJ, O'BRIEN S, LERNER S et al. – *Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy*, Blood 1998; 92:1165-1171.
8. MORRISON VA, RAI KR, PETERSON B et al. – *The impact of therapy with chlorambucil, fludarabine or fludarabine + chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: an intergroup study (CALGB9011)*, Blood 1998; 92:Suppl 1:490a (abstract).
9. RAI KR, PETERSON BL, APPLEBAUM FR et al. – *Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia*, N Engl J Med 2000; 343: 1750-1757.
10. RAI KR, PETERSON B, ELIAS I et al. – *A randomized comparison of fludarabine and chlorambucil for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: a OALGB, SWOG, CTG/NCI-O, AND EOOG INTER-GROUP study (abstract)*, Blood, 1996; 88:552.
11. SORENSEN JM, VENA DA, FALLAVOLLITA A et al. – *Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate via the group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: Five-year follow-up report*, J Clin Oncol 1997; 15:458-465.
12. WENDTNER CM, SCHMITT B, WILHELM M et al. – *Redefining the therapeutic goals in chronic lymphocytic leukemia: Towards an evidence-based, risk-adapted therapy*, Ann Oncol 1999; 10:505-509.

Valoarea ultrasonografiei abdominale în diagnosticul colecistitei acute

Daniela Podeanu¹, M. Buruian¹, T. Bara², F. Butilcă², C. Borz², I. Macavei³

Explorarea veziculei și a căilor biliare face parte din investigațiile de urgență în cazul suspiciunii colecistitei acute. Ecografia reprezintă examinarea imagistică de primă intenție și rămâne frecvent singura realizată. Autorii au constatat că US este indispensabilă diagnosticului corect al colecistitei acute și complicațiilor acesteia.

Cuvinte cheie: colecistita acută, ultrasonografie, diagnostic.

Gall bladder and bile ducts examination it is one of the emergency investigations in patients with clinical suspicion of acute cholecystitis. US represents the first choice imaging method and remains frequently the single one performed. The authors observed that US is indispensable for a correct diagnosis of acute cholecystitis and also of theirs complications.

Key words: acute cholecystitis, ultrasonography, diagnosis.

Ecografia este investigația imagistică de bază deoarece prezintă avantaje multiple fiind rapidă, neinvazivă și ieftină⁴. Durerea abdominală colicativă din hipocondrul drept pune problema diagnosticului diferențial într-un număr mare de cazuri.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a luat în studiu un număr de 182 pacienți examinați în serviciul de urgență al Clinicilor de Chirurgie I și III în perioada august 1999 – august 2000 pe baza diagnosticului de suspiciune de colecistită acută și de abdomen acut chirurgical. Dintre acești pacienți 115 au fost femei și 67 bărbați cu limitele de vârstă între 28-72 ani. În toate aceste cazuri s-au constatat semne US de colecistită acută. S-a utilizat un ecograf Hitachi cu transductor convex de 3,5 MHz. S-a examinat în modul B și Doppler (duplex și color).

Diagnosticul US de colecistită acută s-a sprijinit pe evidențierea următoarelor semne:

· semnul Murphy US pozitiv · îngroșarea peretelui veziculei biliare la peste 3 mm, eventual cu aspect de „dublu contur” · distensie veziculară ce depășește 40 mm în diametrul transversal · vizualizarea calculilor intraveziculari (cu excepția cazurilor de colecistită alitiazică) · sludge intravezicular · microbule de gaz endoluminale sau în pereții veziculari (semn de colecistită emfizematoasă) · colecții fluide pericolectic (abces).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Din numărul total de pacienți examinați ecografic s-a constatat afectarea preponderentă a sexului feminin care a reprezentat un procent de 63,18% față de bărbați - 36,81% (Figura 1):



Figura 1. Diagrama repartiției pe sexe a cazurilor de colecistită acută.

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

²Clinica Chirurgie III, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

³Disciplina de Fiziopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Daniela Podeanu, Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4.300 Târgu-Mureș

Diagnosticul de colecistită acută se bazează pe asociația semnelor clinice și US. Repartiția pe cazuri a criteriilor US de diagnostic este ilustrată în tabelul I:

Tabelul I. Criterii US de diagnostic a colecistitei acute

Semne clinice	%
Semnul Murphy	75,82%
Îngroșarea peretelui vezicular	99,45%
Distensie veziculară >40 mm în diametrul transversal	99,45%
Litiază veziculară	97,80%
Lipsa calculilor intraveziculari	1,64%
Sludge	99,45%
Semne US de colecistită emfizematoasă	1,09%
Semne US de colecistită gangrenoasă	6,04%

Semnul Murphy US a fost prezent în 75,82% din cazurile examinate. Evaluarea acestui semn este deseori dificilă deoarece pacientul se află sub efectul sedativelor sau nu reacționează.

Distensia colecistului până la aspectul de hidrops și calculi intraveziculari (în majoritatea cazurilor multipli) și calcul inclavat infundibular s-a constatat în cele mai multe cazuri. În 3 (1,64%) din cazuri s-a precizat US diagnosticul de colecistită acută alitiazică (Figura 2), două cazuri fiind secundare unor intervenții chirurgicale majore (cord).

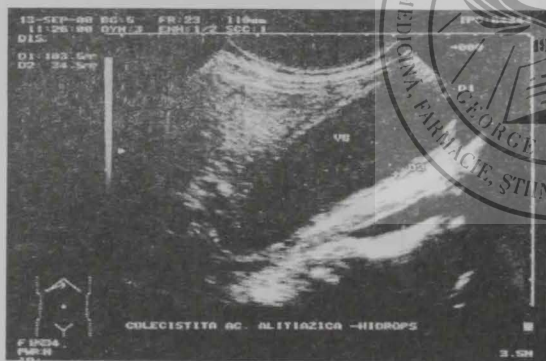


Figura 2. Colecistita acută alitiazică: hidrops, pereți îngroșați și dublați, sludge

Hiperemia peretelui veziculei biliare poate fi evidențiată prin detectarea prezenței unui flux sanguin arterial cu rezistență joasă intramural la examinarea US Doppler-duplex. Sensibilitate și acuratețea US color și power Doppler în diagnosticul colecistitei acute este semnificativ crescută față de examinarea în modul B^{6,7}. Aceste două tehnici US ajută examenului bidimensional pentru diferențierea cazurilor de colecistită acută și cronică.

Semnele US de colecistită acută emfizematoasă au fost decelate în cazul a doi pacienți vârstnici (56 și 70 de ani), din care unul diabetic (Figura 3).

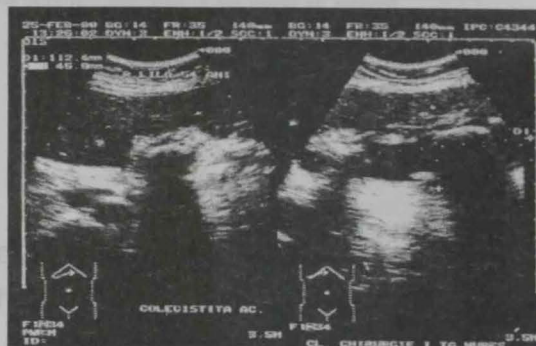


Figura 3. Colecistita emfizematoasă: litiază veziculară, microbule gazoase endoluminal și intramural

Este necesară precizarea rapidă a diagnosticului US deoarece perforația veziculei biliare este o complicație frecventă.

Datele din literatură arată o incidență de 13-40% a pierderii calculilor veziculari în cavitatea abdominală ca urmare a rupturii veziculei biliare în timpul colecistectomiei laparoscopice². În general, colecțiile fluide periveziculare secundare perforației colecistului (abces perivezicular) sau și coleperitoneu se constată în până la 1/4 din cazurile de colecistită acută gangrenoasă examinate US. Este necesară detectarea acestora deoarece se impune intervenție chirurgicală de urgență. Aceste colecții fluide trebuie deosebite de ascită sau de edemul peretelui vezicular. Am evidențiat prezența microabseselor intramurale sau și abces pericolecistic în cele 11 cazuri de colecistită gangrenoasă (6,04%) și în 4 din aceste cazuri (2,19%) s-a vizualizat și coleperitoneu (Figurile 4, 5, 6). Vârsta acestor pacienți a fost cuprinsă între 53 și 72 ani.



Figura 4. Colecistită acută gangrenoasă: hidrops, pereți îngroșați cu microabcese, calcul infundibular, coleperitoneu



Figura 5. Colecistită gangrenoasă: microabcese intramurale

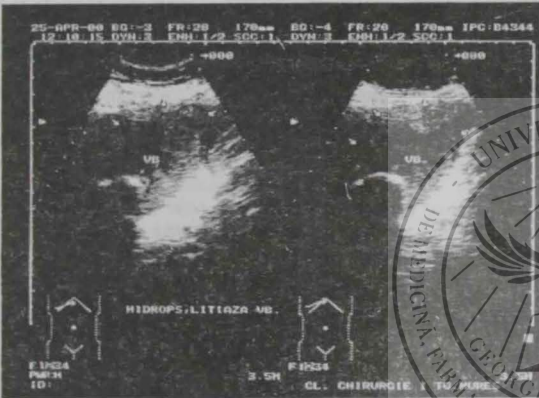


Figura 6. Colecistită gangrenoasă: abces perivezicular

Trebuie recunoscută valoarea examinării US postcolecistectomie ce poate indica un abces subfrenic (3 cazuri – 1,64%) sau prezența unui coleperitoneu după o colecistectomie laparoscopică (un caz – 0,54%), (Figura 7).



Figura 7. Colecistectomie. Abces subfrenic drept

Un studiu recent a demonstrat că, dacă este accesibilă, scintigrafia hepatobiliară prezintă o acuratețe superioară față de US în diagnosticul colecistitei acute¹. Alți autori au arătat că HASTE MRI are o acuratețe crescută în diagnosticul colecistitei acute, iar alți cercetători au constatat că MR are o sensibilitate mai mare decât US și ar putea deveni metoda imagistică de primă intenție^{3,5}.

CONCLUZII

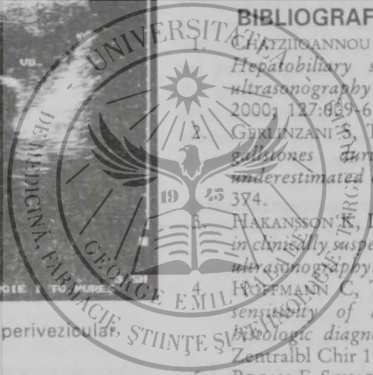
Ecografia este principala investigație imagistică de urgență în stabilirea diagnosticului de colecistită acută și pentru excluderea rapidă a patologiei veziculare în cazul pacienților care prezintă dureri colicative localizate în cadranul abdominal superior drept.

US furnizează informații importante pentru evaluarea căilor biliare, a ficatului, pancreasului și celorlalte organe abdominale de la acest nivel și identifică cauze extrabiliare ale colicii abdominale.

Este de mare utilitate pentru monitorizarea postoperatorie a pacienților.

BIBLIOGRAFIE

1. CHYZIANNOS SN, MOORE WH, FORD PV - Hepatobiliary scintigraphy is superior to abdominal ultrasonography in suspected acute cholecystitis. *Surgery*, 2000; 127:609-613.
2. GERLINZANI S, TOS M, GORNATI R et al - Is the loss of gallstones during laparoscopic cholecystectomy an underestimated complication? *Surg Endosc* 2000; 14:373-374.
3. NAKANSON K, LEANDER P, EKBERG O et al - MR imaging in clinically suspected acute cholecystitis. A comparison with ultrasonography. *Acta Radiol* 2000; 41:322-328.
4. HOFFMANN C, TREBING G, MEYER L et al - Value and sensitivity of abdominal ultrasound in preoperative etiologic diagnosis before laparoscopic cholecystectomy. *Zentralbl Chir* 1998; 123:89-91.
5. REGAN F, SCHAEFER DC, SMITH DP et al - The diagnostic utility of HASTE MRI in the evaluation of acute cholecystitis. *J Comp Assist Tomogr* 1998; 22:638-642.
6. SOYER P, BROULAND JP, BONDIAF M et al - Color velocity imaging and power Doppler sonography of the gallbladder wall: a new look at sonographic diagnosis of acute cholecystitis. *Am J Roentgenol* 1998; 171:183-188.
7. UGGOWITZER M, KUGLER C, SCHRAMAYER G et al - Sonography of acute cholecystitis: comparison of color and power Doppler sonography in detecting a hypervascularized gallbladder wall. *Am J Roentgenol* 1997; 168:707-712.



Infecția cu *Helicobacter pylori* și ciroza hepatică. Ficțiune sau realitate?

Diana Pop Petre, A. Nagy, Terezia Crăciun Mureșan, G. Fodor, I. Țilea, A. Alecu

Rolul etiopatogenetic al infecției cu *Helicobacter pylori* în boala hepatică cronică este controversat. La pacienții cirofici, riscul apariției ulcerului gastric și duodenal este mult mai mare decât la martori, dar rămâne incert dacă acest risc se datorează cirozei hepatice sau altor factori. Scopul cercetării noastre a fost studiul unei posibile relații între infecția cu *Helicobacter pylori* și ciroza hepatică. Metoda utilizată pentru diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori* a fost metoda latex-aglutinării iar calculul statistic s-a efectuat utilizând metoda χ^2 . Rezultatele studiului relevă o asociere semnificativă între ciroza hepatică și infecția cu *Helicobacter pylori*, aceasta constituind un factor de risc pentru apariția ulcerului la acești pacienți.

Cuvinte cheie: *Helicobacter pylori*, ciroza hepatică, ulcer

The etiopathogenic role of Helicobacter pylori infection in liver disease is controversial. In cirrhotic patients the risk of gastric and duodenal ulcer is much higher, but it is uncertain if this risk is due to liver cirrhosis or other factors. The aim of our research was the study of a possible relation between Helicobacter pylori infection and liver cirrhosis. The method we used for the diagnosis of Helicobacter pylori infection was the latex-agglutination and the statistics were made using χ^2 method. The results of the study show a significant association between liver cirrhosis and Helicobacter pylori infection, this being a risk factor for ulcer in these patients.

Key words: *Helicobacter pylori*, liver cirrhosis, ulcer

În ultimii ani au fost studiate manifestările extragastrice asociate infecției cu *Helicobacter pylori*, printre care și afecțiunile hepatice, în mod deosebit ciroza hepatică. Aceste studii sprijină ipoteza frecvenței mai mari a ulcerului la cirofici decât la sănătoși, dar rămâne incert dacă acest risc se datorează cirozei hepatice sau altor factori.¹ Lucrarea își propune studiul prevalenței infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ciroză hepatică, aceasta constituind un factor de risc pentru apariția mai frecventă a ulcerului la acești pacienți.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 263 de pacienți suferind de ciroză hepatică, internați la Clinica Medicală Nr.2 Târgu-Mureș în perioada ianuarie 1998 - decembrie 2000, din care la 177 s-a determinat seropozitivitatea pentru *Helicobacter pylori*. Metoda utilizată a fost metoda Latex-aglutinării, pentru determinarea rapidă a anticorpilor serici anti-

Helicobacter pylori, cu kituri pyloriset-Dry produse de către firma Orion-Diagnostica din Finlanda (ISO 9001). Calculul statistic s-a efectuat prin metoda χ^2 .

REZULTATE

Din totalul de 6805 bolnavi internați în cei 3 ani, 263 (3,86%) au prezentat ciroză hepatică diagnosticată pe baza criteriilor clinice, biochimice și ultrasonografice și 222 (3,01%) au prezentat ulcer diagnosticat pe baza criteriilor clinice, radiologice și endoscopice. Din cei 263 de pacienți cu ciroză hepatică 77 (29,27%) au prezentat și ulcer. În lotul martor (6532 pacienți) prevalența ulcerului a fost de 2,21% (145 de pacienți). Seropozitivitatea pentru *Helicobacter pylori* s-a determinat la 177 (67,30%) pacienți cu ciroză hepatică, 127 (71,75%) fiind *Helicobacter pylori* pozitivi, din care 57 (44,88%) și cu ulcer și 50 (28,24%) pacienți fiind *Helicobacter pylori* negativi, din care doar 7 (14,0%) aveau și ulcer. Rezultatele cercetărilor noastre relevă o prevalență a ulcerului de 13 ori mai mare la pacienții cu ciroză hepatică decât la martori și o asociere semnificativă între ciroza hepatică, infecția cu *Helicobacter pylori* și prezența ulcerului ($p < 0.001$).

DISCUȚII

Infecția cu *Helicobacter pylori* este considerată în prezent unul dintre factorii etiologici ai ulcerului gastric și duodenal.¹ Rolul etiopatogenetic al *Helicobacter pylori* a fost studiat și în cancerul gastric, gastrita cronică, boala de reflux gastro-esofagian și dispepsia funcțională, dar mai puțin în afecțiunile extragastrice, printre care și ciroza hepatică.^{4,5} Răspunsul imunologic al gazdei împotriva infecției cu *Helicobacter pylori* este considerat în prezent responsabil de apariția leziunilor mucoasei gastrice și duodenale, în special prin eliberarea masivă de citokine și prin autoanticorpi împotriva H⁺/K⁺-ATP-azei din celulele gastrice.³

Rezultatele cercetărilor comunicate până în prezent în literatura de specialitate asupra rolului infecției cu *Helicobacter pylori* în ciroza hepatică sunt controversate. Se știe că riscul apariției ulcerului este mai mare la ciroșici decât la martori, dar nu se știe dacă acest risc se datorează bolii hepatice sau altor factori, dintre care infecția cu *Helicobacter pylori*.² Astfel, unii autori au găsit o prevalență a infecției cu *Helicobacter pylori* de 76,5% la ciroșici față de lotul martor, din care 27% aveau și ulcer, o prevalență de 76,2% din care 48,2% aveau și ulcer, alții o prevalență de 48,9%, din care doar 10,5% aveau și ulcer.^{6,7,8,9}

Rezultatele cercetării noastre relevă o prevalență a ulcerului la pacienții cu ciroză hepatică de 29,27%, mai mare decât la lotul martor (2,21%). În ceea ce privește prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ciroză hepatică, ea este de 71,75% din care 44,88% au prezentat și ulcer. Astfel, acest studiu confirmă prevalența crescută a ulcerului la ciroșici față de martori și riscul crescut pentru ulcer la pacienții cu ciroză hepatică *Helicobacter pylori* pozitiv. Importanța acestei legături rezidă în posibilitatea unei intervenții terapeutice eficiente pentru eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu ciroză hepatică, cu scăderea importantă a numărului de recidive ale ulcerului și de apariție a complicațiilor sale grave (hemoragie digestivă superioară).

CONCLUZII

1. Pacienții cu ciroză hepatică prezintă o prevalență a ulcerului de 13 ori mai mare decât la martori.
2. Riscul pentru ulcer la pacienții ciroșici *Helicobacter pylori* pozitiv este ridicat.
3. Rolul bacteriei în această afecțiune rămâne neclar și un subiect de cercetare pentru viitor.

BIBLIOGRAFIE

1. CALVET X, NAVARO M, GILL M et al - *Epidemiology of peptic ulcer disease in cirrhotic patients. Role of Helicobacter pylori infection*, Am J Gastroenterol, 1998, 93:2501-2507.
2. CHEN JJ, CHANCHIEU CS, TAI DI et al - *Role of Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer. A serological study*, Dig Dis Sci, 1994, 39:1565-1568.
3. CLAEYS D, FALLER G, APPELMELK BJ et al - *The gastric H⁺/K⁺-ATP-ase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy*, Gastroenterology 1998, 115:340-347.
4. EKSTROM P - *Non gastric effects of Helicobacter pylori infection: a literature review with respect to non gastric diseases which might be associated with Helicobacter pylori infection*. Eur J Surg 1998, suppl:32-34.
5. GASBERINI A, FRANCESCHI F, GASBARINI G et al - *Extradigestive disease and Helicobacter pylori infection*, Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997, 9:231-233.
6. SIRINGO S, BURROUGHS AK, BOLONDI L et al - *Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinic prospective study*, J Hepatol, 1995, 22:633-641.
7. SIRINGO S, VAIRA D, MENEGETTI M et al - *High prevalence of Helicobacter pylori in liver cirrhosis. Relationship with clinical and endoscopic features and the risk of peptic ulcer*, Dig Dis Sci, 1997, 42:2024-2030.
8. TSAI CJ - *Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhosis*, Dig Dis Sci, 1998, 43:1219-1225.
9. WU CS, LIN CY, LIAW YF - *Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer disease. A prospective care controlled study*, Gastrointestinal Endosc, 1995, 42:424-427.

Corticoterapia inhalatorie în astmul bronșic persistent la copil

Mária Tarczali

Corticoterapia inhalatorie este indicată în formele de astm bronșic persistent ușor, moderat și sever. Numeroase studii clinice au relevat beneficiile aduse de acest tratament asupra manifestărilor clinice și alterărilor funcționale respiratorii la pacienții cu astm bronșic.

În studiul nostru am urmărit eficiența budesonidului la 23 de bolnavi cu astm bronșic persistent, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, dispensarizați la nivel de Spital Municipal Tg-Secuiesc în perioada 1996-1999. Schema terapeutică propusă a fost budesonid 100-200 mcg/zi (AB ușor persistent), 200-400 mcg (AB moderat persistent) și 400-600 mcg (AB formă severă).

Pe tot parcursul perioadei de tratament timp de 1 an bolnavii au fost urmăriți pe bază de fișe de monitorizare clinică și peakflow-metrie la domiciliu. Lunar s-au efectuat spiroscoapie și bilanțul manifestărilor clinice.

Evoluția cazurilor luate în observație a relevat faptul că în urma tratamentului cu budesonid s-au redus frecvența și severitatea exacerbărilor. După 6 săptămâni se produce ameliorarea evidentă a simptomelor diurne și nocturne, iar după 3 luni este revelatoare și ameliorarea valorilor PEF și VEMS.

Am observat o corelație strânsă în ce privește ameliorarea simptomelor sub corticoterapie și vechimea astmului. Din lotul de 23 de bolnavi 7 prezintă astm bronșic de peste 5 ani. În aceste cazuri ameliorarea clinică inițială a fost urmată de reșută într-un interval de mai puțin de 6 luni. Acest fapt atrage atenția asupra importanței corticoterapiei inhalatorii într-un stadiu relativ precoce al astmului în vederea prevenirii cronicizării procesului inflamator bronșic.

Cuvinte cheie: astm bronșic, copil, corticoterapie

Inhaled corticosteroids are indicated for subjects having mild, moderate and severe persistent bronchial asthma. Many clinical studies emphasised the benefits brought by this treatment upon the clinical manifestations and the alternations of pulmonary functions in patients with bronchial asthma. In our study we followed the efficacy of budesonide in 23, 6-16 years old children with persistent bronchial asthma.

During a one year treatment period the patients were controlled on the basis of clinical symptom-record-cards and with the help of peakflow-measuring at home. Spiroscopy and summing up clinical symptoms were done monthly.

The evolution of the subject-group pointed out: after treatment with budesonide the frequency and severity of exacerbations were considerably reduced.

After 6 weeks daytime and nighttime symptoms were improved and after 3 months it was revealing that PEF and FEV1 were also improved. We noticed a strong correlation regarding the improvement of symptoms with corticotherapy and the duration of asthma. From the 23 children 7 have had bronchial asthma for 5 years. In these cases the initial clinical improvement was followed by relapsus in a less than 6 months period. This fact draws the attention on the importance of early intervention with inhaled corticosteroids which can prevent the cronicity and the inflammatory process of bronchial asthma.

Key words: asthma, child, corticosteroid therapy

Numeroase studii au relevat rolul benefic al corticoterapiei inhalatorii asupra manifestărilor clinice și a alterărilor funcționale prezente la pacienții cu astm bronșic.^{1,5,6,7}

Corticosteroizii inhalatori sunt astăzi considerați ca medicație de "primă linie" pentru diminuarea inflamației bronșice constituind un tratament eficient și sigur în astmul persistent cronic.¹¹

Corticosteroizii se adresează mecanismului patogenetic esențial și anume inflamația precum și

consecințelor acesteia-hiperreactivitatea bronșică, responsabilă de simptomele astmatice cronice.^{9,15,19} Administrați pe cale inhalatorie corticosteroizii reprezintă tratamentul cardinal pe termen lung al astmului bronșic persistent reușind de cele mai multe ori să realizeze controlul simptomelor.^{13,18} Pentru astm această terapie este ideală datorită posibilității adaptării dozelor la gradul de severitate, precum și datorită pușinelor efecte adverse.^{4,8,12}

Tehnica inhalatorie este diferită în funcție de vârstă și posibilitățile de educare a bolnavului. Budesonidul se administrează în două prize, sub formă de MDI, pe spacer sau turbohaler.^{2,3,4}

MATERIAL ȘI METODĂ

Din 81 bolnavi dispensarizați cu diagnosticul de astm bronșic la nivel de Spital Orășenesc Tg-Secuiesc, am selecționat 23 de bolnavi cu limita de vârstă 6-16 ani, aflați în evidență pentru astm bronșic stadiile II, III, și IV, de severitate.

Criteriile de selectare ale bolnavilor au fost:

1. diagnosticul confirmat de AB persistent ușor, moderat și sever,
2. să colaboreze la explorarea funcțională respiratorie, respectiv la determinări a debitului expirator maxim de vârf,
3. să fie posibilă urmărirea clinică pe bază de fișă de monitorizare la domiciliu,
4. vârsta copilului să permită o dispensarizare mai lungă de timp, cel puțin 2 ani.

La inițierea tratamentului bolnavii și părinții acestora au fost instruiți asupra importanței tratamentului cu corticoizi inhalatori, fiecare copil însușind tehnica propusă pentru dozul medicamentului.

*Schema terapeutică propusă a fost:*²³

1. Astm ușor persistent:

- sub 7 ani: Budesonid 2X50μg/zi pe spacer
- peste 7 ani: budesonid 2X100 μg/zi

2. Astm moderat persistent

- sub 7 ani: Budesonid 2X100 μg/zi pe spacer
- peste 7 ani: budesonid 2X200 μg/zi

3. Astm bronșic sever:

- peste 7 ani: Budesonid:2X300 μg/zi

Bolnavii incluși în studiu au primit câte un chestionar în care s-au notat zilnic simptomele (tuse, dispnee, wheezing), toleranța la efort respectiv nevoia de bronhodilatatoare β2-adrenergice inhalative. Acest jurnal a fost condus înainte de inițierea tratamentului timp de 3 luni (perioada I de urmărire), apoi în mod continuu în primele 3 luni de tratament (perioada a II-a de urmărire) și câte două săptămâni înainte de fiecare control trimestrial. Cu ocazia controlului s-a notat scorul simptomelor diurne și nocturne, toleranța la efort, nevoia de bronhodilatatoare, numărul exacerbărilor și gravitatea acestora.

Evaluare funcțională s-a efectuat prin metoda pneumotahografică, respectiv măsurarea volumului expirator maxim într-o secundă (VEMS), a debitului maxim de vârf la 50% din capacitatea vitală (MEF50) și a indicelui Tiffeneau; cu ajutorul peakflow-metrului determinând fluxul expirator maxim de vârf (PEF) și variabilitatea bicotidiană a acestuia. Jurnalul a fost cuprins în evaluare statistică în cazul în care a fost condus cel puțin în primele 6 săptămâni, înainte și după inițierea corticoterapiei, apoi câte două săptămâni înainte de control trimestrial.

Evaluarea eficienței tratamentului cu budesonid s-a efectuat după:

1. scorul de gravitate a simptomelor diurne și nocturne comparativ în cele două perioade de urmărire,
2. numărul și gravitatea exacerbărilor într-un interval de 6 luni,
3. bilanțul clinic și funcțional după 1 an de la începerea tratamentului.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Numărul total bolnavi în lotul de studiu a fost 23, dintre care 7 fete și 16 băieți, cu limită de vârstă 6-16 ani (Tabelul I).

Tabelul I. Structura lotului de bolnavi supus corticoterapiei inhalatorii

Vechimea astmului (ani)	<2 ani	2-3 ani	3-5 ani	>5 ani
Fete	3	1	1	2
Băieți	6	3	2	5
Total	9	4	3	7

Pentru aprecierea simptomatologiei în timpul zilei am calculat scorul simptomelor diurne: 0=absența simptomelor, 1=simptome ușoare, care apar pentru perioade relativ scurte, 2=simptome moderate, care persistă perioade scurte, 3=simptome frecvente, tulburarea ușoară a activității zilnice, 4=simptome grave care afectează evident activitatea zilnică.

Bilanțul clinic efectuat la 3 luni de la începerea tratamentului arată o diferență semnificativă a ce privește frecvența și gravitatea simptomelor (Tabelul II).

Tabelul II. Scorul simptomelor descrise de bolnavi

Simptome	Medie-scor la inițierea trat.	Medie-scor după 3 luni	Diferență de scor (%)
Diurne	2,13	1,00	47,60
Nocturne	2,65	0,78	30,00
Dispnee	1,56	0,17	10,89
Tuse	1,47	0,61	40,81
Activ.fizică	1,21	0,26	21,48

La începerea tratamentului corticoid inhalator 2 bolnavi prezintă simptome ușoare, 10 simptome moderate, 9 simptome frecvente cu afectarea ușoară a activității zilnice și 2 bolnavi se află cu simptome evidente, permanente.

La 3 luni de la începerea tratamentului 6 bolnavi devin complet asimptomatici, 11 prezintă simptome ușoare și 6 bolnavi simptome moderate (Figura 1).

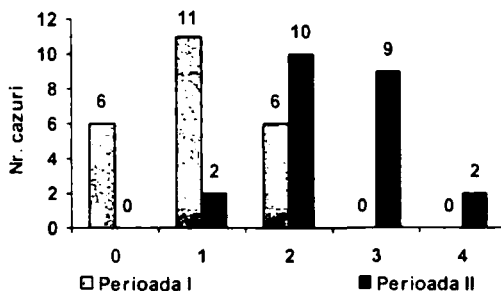


Figura 1. Scorul simptomelor diurne

Aprecierea simptomelor nocturne notate în jurnal s-a făcut în felul următor: 0=simptome nocturne absente, 1=simptome care apar dimineața la trezire, simptomele în sine nu produc trezirea, 2=simptome nocturne sau simptome care produc trezirea de vreme, 3=treziri nocturne cel puțin de 2 ori, simptome frecvente dimineața, 4=simptome grave, care afectează somnul.

În urma tratamentului cu budesonid am constatat următoarele schimbări: la începutul tratamentului simptomele respiratorii nocturne sunt considerate ușoare numai la 9 bolnavi (39,13%) (Figura 2). După 3 luni de tratament simptomele nocturne se ameliorează progresiv astfel încât 8 bolnavi devin asimptomatici în ce privește simptomatologia nocturnă a astmului și 11 au numai simptome ușoare (82,6%). Bolnavii cu simptomatologie nocturnă evidentă (14 cazuri) prezintă o ameliorare clinică semnificativă.

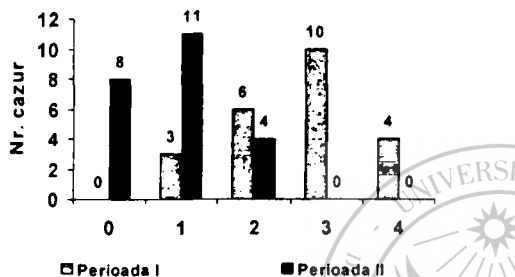


Figura 2. Scorul simptomelor nocturne

Bolnavii urmăriți și-au notat în foile de monitorizare personală scorul pentru fiecare simptom aparte astfel: tusea, dispneea, wheezing-ul și nevoia de bronhodilatatoare (Tabelul III, Figura 3). Se poate observa că s-a redus atât numărul total al crizelor de la 171 (perioada I) la 61 de crize (perioada II) cât și gravitatea acestora. Crizele severe care au necesitat internare în spital s-au redus de la 32 crize la 4 crize (Figura 4).

Tabelul III. Monitorizarea simptomatologiei pe perioadele urmărite

Simptom	Media zile/pacient/lună înainte de trat.	După 3 luni de trat.	P (Student)
Dispnee	10,21	6,17	0,006
Wheezing	7,86	4,69	0,006
Tuse	13,30	7,56	0,001
Nevoia de bronhodilatatoare	15,47	6,43	<0,001

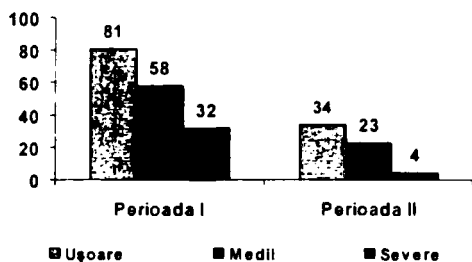


Figura 3. Gravitatea crizelor sub corticoterapie

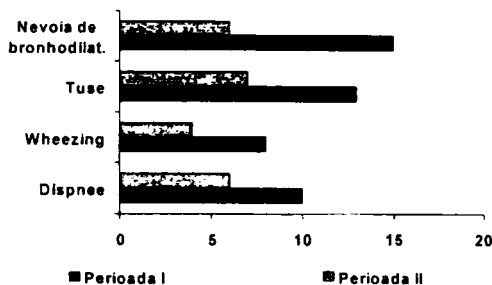


Figura 4. Monitorizarea simptomatologiei

După 3 luni de tratament am trecut la dozele progresiv scăzând de budesonid, astfel încât după 6 luni s-a sistat corticoterapia la 13 bolnavi, s-a continuat tratamentul cu doze mici (2X100μg, 2X50μg) de budesonid la 3 bolnavi. La 7 bolnavi însă după scăderea dozei de budesonid au reapărut tusea și au produs crize de astm pentru care s-au necesitat internări în spital. În aceste cazuri am crescut dozele din nou până la 400-600 μg/zi și am asociat singular timp de 3 luni. Prin această asociere s-a putut realiza controlul astmului și în aceste cazuri.

CONCLUZII

Tratamentul de fond al astmului bronșic conform consensului de la Bethesda-1992 revizuit anual se realizează în trepte, în funcție de gradul de severitate al astmului. Procesul inflamator cronic de la nivelul peretelui bronșic reprezintă elementul central morfopatologic al astmului și în același timp substratul consecințelor clinice și funcționale ce caracterizează această boală.¹

Drept consecință tratamentul antiinflamator este unul patogenetic și deține rolul dominant în tratamentul farmacologic ce vizează controlul bolii astmatice.¹⁴

Administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie este justificată în primul rând prin faptul că medicamentul ajunge direct în căile respiratorii acționând mult mai rapid decât pe cale generală.¹⁰

La bolnavii care nu s-au dovedit completanți la utilizarea dispozitivului inhalator cu dozator sau folosirea recipientului suplimentar nu a fost posibilă (6 cazuri) am utilizat cu succes Budesonid sub formă de turbohaler.

Sub corticoterapie cel mai rapid regresează simptomele clinice, chiar în primele 6 săptămâni de la inițierea tratamentului, apoi se ameliorează funcția respiratorie; cel mai târziu se constată scăderea hiperreactivității bronșice. În cazurile de astm bronșic sever după o ameliorare tranzitorie s-a constatat o recădere, necesitând creșterea dozelor de corticoid și asocierea singularului în tratament. Inflamația bronșică în cazurile mai vechi de 3 ani impune un tratament antiinflamator de ani de zile.^{16,17}

Se observă că s-a redus numărul total al crizelor de la 171 la 61 de crize iar crizele severe care au necesitat internare în spital s-au redus de la 32 la 4 crize.

Am observat o corelație strânsă în ce privește ameliorarea simptomelor sub corticoterapie inhalatorie și vechimea astmului. Din lotul de 23 copii 7 copii prezintă astm bronșic de peste 5 ani, tratat numai cu bronhodilatatori în caz de exacerbări. În aceste cazuri ameliorarea clinică inițială a fost urmată de reșută într-un interval de mai puțin de 6 luni. Acest fapt atrage atenția asupra importanței corticoterapiei inhalatorii indicată într-un stadiu relativ precoce al astmului în vederea prevenirii cronicizării a procesului inflamator bronșic.¹⁹

Bilanțul efectuat la 1 an de la începerea corticoterapiei arată că: majoritatea cazurilor s-a trecut la o treaptă inferioară de severitate, menținându-se un tratament cu o medicație minimă sau sistarea corticoterapiei. În 7 cazuri s-a produs recădere odată cu scăderea dozei la budesonid, motiv pentru care am trecut din nou la treapta inițială, după excluderea altor motive de eșec terapeutic (tehnică greșită, complianță necorespunzătoare, evitarea factorilor trigger). După un an de tratament 18 copii sunt încadrați în treptele I și II și numai 5 cazuri în treapta III. Formele de astm persistent sunt controlate eficient prin tratament de lungă durată cu corticoizi inhalatori, care stăpânesc inflamația.

BIBLIOGRAFIE

1. BARNES PJ, PEDERSEN S - *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma*, Am Rev Respir Dis, 1993, 148:1-26
2. BISCA NICOLETA - *Asistența copilului astmatic. Ghid practic*. 1998, Boehringer Ingelheim, 7-50
3. HAAHTELA T, JARVINEN M, KAVA T - *Effect of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma*, N Eng J Med, 1994, 331:700-705
4. HOEKS JC, HEDLIN G, PEDERSEN W - *Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 mcg/day*, Eur Respir J, 1996, 9:2263-2272
5. HORVÁTH R - *Fluticasone propionat (FP) összehasonlítása más inhalációs szteroidokkal*, Medicina Thoracalis, 1995, 48:79-80
6. JACKSON B - *Early intervention in asthma. The role of inhaled steroid therapy*. Copyright Clinical Vision Ltd, 1995, 5-43.
7. LATTINEN LA, LATTINEN A, HAAHTELA T - *A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide and beta2-agonists, terbutaline on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomised double blind, parallel group controlled trial*, J Allergy Clin Immunol, 1992, 90:32-42
8. NAGY L - *Az inflammációs folyamat korai kezelésének helye asthma bronchialeban*, Medicina Thoracalis, 1996, Suppl.38
9. NINAN TK, RUSSEL G - *Asthma, inhaled cortico-steroid treatment, and growth*, Arch Dis Child, 1992, 67:703-705
10. OSVÁTH P, KELENHEGYI KATALIN - *Budesonide helye az asthma bronchiale kezelésében*, Gyermekgyógyászat, 1993, 44:266-270
11. POPESCU V - *Actualități în pediatrie*, Ed "Curtea Veche" București 1999, vol I, 29-117, 167-205
12. RADU RODICA J - *Astmul bronșic, perspectiva programului GINA*. UPDATE, 1997, 2, 5, 276-281
13. RUTTEN-VAN MOLKEN MPMH, VAN DOORSLAER EKA, JANSEN MCC et al.- *Cost effectiveness of inhaled corticosteroid plus bronchodilator therapy versus bronchodilator monotherapy in children with asthma*, Pharmaco-Economics, 1993, 4:257-270
14. SUR G, MIU N - *Astmul bronșic la copil - actualități și perspective*. Casa de cărți de știință Cluj-Napoca, 1996, 151-201
15. UHERECKY G - *A gyermekkori asthma kezelése és gondozása*, Praxis, 1996, 5:21-24
16. xxx - *Conferința Națională de Alergologie și Imunologie Clinică Galați 1997*, în volum: *Inițiativă globală asupra astmului (GINA): Adaptare pentru România*
17. xxx - *Global Initiative for Asthma: NHLBI, WHO, 1995, 3-24*
18. xxx - *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma*, Bethesda, Eur Respir J, 1992, 5:601-641
19. xxx START - *Egy egyedülálló és izgalmas vizsgálat az asthma kezeléséről*, Allergológia és klinikai immunológia, 1998, 1:169-173.

Importanța examenului imunomicroscopic în diagnosticul și aprecierea extinderii leziunilor melanice

M.L. Turcu¹, Eموke Horvath¹, I. Simu²

Se prezintă cazul unui melanom cutanat al regiunii scapulare drepte, asociat cu un nodul metastatic în țesutul celular subcutanat învecinat. Caracterul acromic al metastazei a permis diagnosticul numai în condițiile aplicării tehnicii imunomicroscopice care a demonstrat prezența antigenelor S-100 și HMB-45.

Cuvinte cheie: melanom, diagnostic imunomicroscopic

In the case of a skin melanoma of the right scapular area with nodular dissemination in the neighbouring subcutaneous tissue the melanic character of the achromic metastasis was not by immunomicroscopic examination (S-100 and HMB-45 antigens), emphasizing the importance of this examination.

Key words: melanoma, immunomicroscopic diagnosis

Atorismul lui Ackerman¹ că anatomo-patologul trebuie să se gândească totdeauna la posibilitatea existenței unui melanom în fața unei leziuni maligne cu aspect microscopic neobișnuit subliniază dificultățile apărute uneori în recunoașterea naturii unei forme acrome de astfel de tumori.

Aceste dificultăți sunt de cele mai multe ori soluționate astăzi prin aplicarea de tehnici imunomicroscopice, prin punerea în evidență a unor structuri caracteristice celulelor melanice, în special antigenele HMB-45 și S-100. Investigarea în ultimul timp și a altor structuri caracteristice celulelor melanice, cum ar fi antigenele T 311 (tirozinaza), A-103 (Mart-1/ Melan A) sau D5 (factorul de transcripție asociat microoftalmiei) a ameliorat și mai mult diagnosticul microscopic al leziunilor melanice, având în vedere faptul că există uneori variații în expresia acestor structuri în funcție de localizarea tumorii⁴. Aplicarea unui număr mai mare de anticorpi diminuează până la excludere riscul nerecunoașterii unei leziuni melanice.

Importanța aplicării celor două metode deja tradiționale, anticorpii anti-S 100 și anti-HMB 45, este demonstrată de cazul prezentat în continuare, în care diseminarea în apropiere a unui melanom prezintă un caracter microscopic acromic și diferit.

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta de 75 de ani prezintă pe suprafața cutanată a regiunii interscapulare drepte o formațiune ușor proeminentă, cu suprafață rugoasă, de culoare brună-negricioasă, cu dimensiunea de 12/9mm. În apropiere, în țesutul celular subcutanat se percepe un mic nodul de consistență fermă cu dimensiunea de 10/8mm. Prima leziune îndepărtată chirurgical prezintă pe secțiune o culoare bruna sugerând o natură melanică, nodulul subcutanat acromic apărând ca diseminarea leziunii superficiale.

Microscopic, pe porțiunea pigmentată, în epidermul subțire, cu creste epiteliale șterse și rare structuri pilosebacee, se observă prezența continuă în stratul bazal al unor celule cu citoplasma vacuolară, conținând rare granule de pigment brun cu aspect de melanocite. La nivelul joncțiunii dermo-epidermice se observă și cuiburi de celule similare, realizându-se aspectul unui nev lentiginos.

¹Disciplina de Anatomie Patologică, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

²Disciplina de Radiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. M. L. Turcu, Aleea Carpați 55/35, 4300-Târgu-Mureș.

Pe o porțiune circumscrișă, aceste celule devin mai mari, de formă variabilă și dimensiuni inegale, încărcate cu cantități abundente de pigment brun-negricios și pătrund în epidermul supraiacent, care apare reacționat și îngroșat, acantozic și paracheratozic prezentând și zone de ulcerare acoperite cu depozite fibrinoase. Subiacent, aceste celule pigmentate pătrund până în dermul reticular, fiind înconjurate de un abundent infiltrat inflamator (Figura 1 și 2).

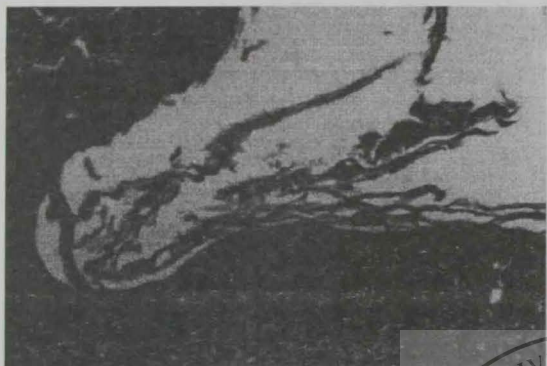


Figura 1. Leziune lentiginosă: înmulțirea melanoцитelor în stratul bazal al epidermului. Col.H-E x 10

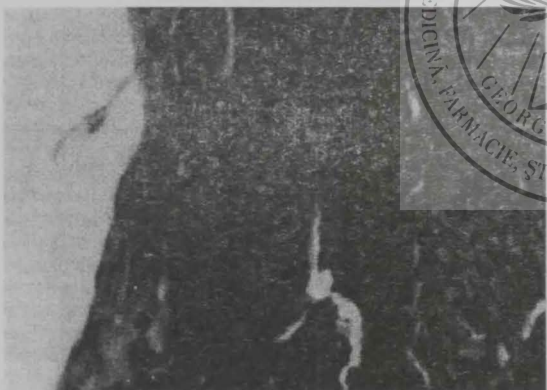


Figura 2. Invazia dermului de către celule melanice atipice. Col. H-E x 40

pentru structurile S100 și HMB45 (Figura 4 și 5) permite diagnosticul de melanom; leziunea reprezintă extensiunea nodulară a melanomului superficial.

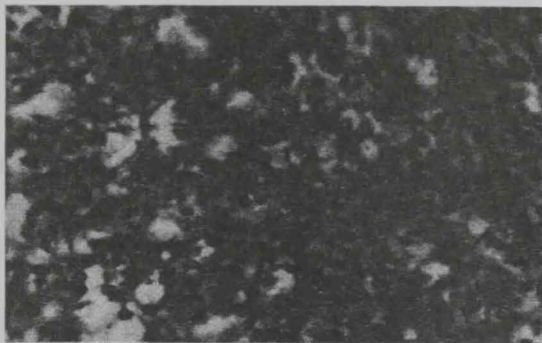


Figura 3. Aspectul microscopic al diseminării subcutanate: celule atipice lipsite de pigment melanice. Col. H-E x 40



Figura 4. Antigenul S-100 prezent în celulele nodulului metastatic. x 20.

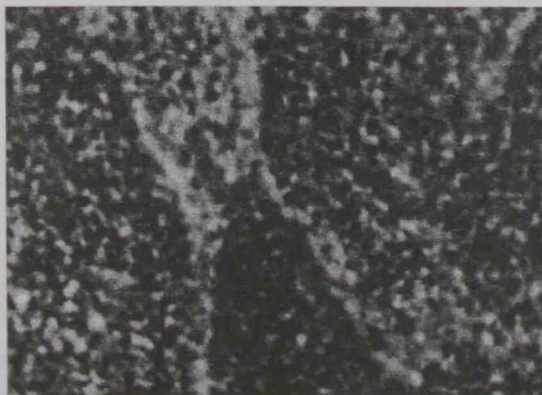


Figura 5. Antigenul HMB-45 prezent în celulele nodulului metastatic. X 20.

Se stabilește diagnosticul de melanom malign cu extensie verticală³ cu nivel de invazie Clark III apărut pe fondul unui nev lentiginos.

Al doilea nodul este constituit dintr-o proliferare celulară polimorfă predominant de celule mici, fuziforme sau rotunde, cu nucleu mare, hiperchrom, uneori nucleolat, rar în mitoză, cu citoplasma eozinofilă dar și clară, constant lipsită de pigment (Figura 3).

Nodulul se găsește la limita dintre derm și hipoderm și este imprecis circumscriș de țesut conjunctiv care separă grămezile de celule în câmpuri. Pe anumite porțiuni celulele au o formă fusiformă, fiind dispuse în fasciculi. Reacția pozitivă în aceste celule

DISCUȚII

Cazul prezentat subliniază utilitatea metodelor imunomicroscopice, cel mai important progres tehnic realizat în laboratorul de anatomie patologică în sec.XX-lea², în caracterizarea exactă microscopică a diferitelor leziuni, în special neoplazice.

O anumită variabilitate a diferitelor tumori în exprimarea structurilor caracteristice subliniază de asemenea importanța aplicării celei mai largi palete posibile de anticorpi monoclonali în scopul stabilirii unui diagnostic exact .

CONCLUZII

Aplicarea metodelor imunomicroscopice a permis diagnosticul de: melanom malign apărut pe fondul unui

nev lentiginos cu invazia dermului papilar (Clark III) și producerea unei metastaze nodulare acrome predominant de tip fusiform în hipoderm.

BIBLIOGRAFIE

- 1.COOPER ZK - *Pielea*, in Ackerman L.V. Butcher A.R. - Surgical pathology, Ed. III, C.V. Mosby, Saint Louis, 1964, 151.
- 2.COOPER ZK - *Pielea*, in: Rosai J., Akerman's surgical pathology, ed. VII, C.V. Mosby, Saint Louis, 1988, 35-45.
- 3.MURPHY GF, MIHM CM Jr. - *Pielea*, in: Cotran R.S., Kummar V., Collins, T. Robbins, Pathologic basis of disease, W.B. Saunders, Philadelphia, 1999, 1411-1413.
- 4.PRASAD MZ, JUNGLUTH AA, IVERSEN R et al - *Expression of markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa*, Am J Surg Pathol; 2001, 25:782-787.



Cadrul formativ și dinamica intelectualității medicale din Transilvania între anii 1700-1850

Ioan Chiorean

Constituirea unei rețele sanitare publice și crearea unui corp medical modern de stat au impus în decursul veacului al XVIII-lea noi specializări și sporirea considerabilă a numărului de intelectuali medico-sanitari. Cei care și-au câștigat dreptul de a face parte din acest grup profesional aveau la bază o înaltă pregătire de specialitate, obținută numai la „academiile” din străinătate. După 1775, când se înființează institutul de medicină chirurgicală din Cluj (prima școală medicală din Transilvania), absolvenții acestei instituții de învățământ primeau titlul de chirurși civili (un rang inferior medicului) și puteau să-și exercite profesia doar pe teritoriul principatului. În atari împrejurări, personalul medico-sanitar cu studii superioare se compunea din medici, chirurși și farmaciști.

„Absolutismul luminat” a creat chiar rețele medico-sanitare, obligând - în 1752 - autoritățile comitatense, scaunale, districtuale și orășenești să angajeze câte un medic (physicus) pentru a asigura asistența medicală „sărmanului popor contribuabil”. În 1757 este menționat cu această funcție (de „physicus”) și Ioan Aron, nepotul de frate al episcopului greco-catolic Petru Pavel Aron din Blaj. Dar medicii nu au fost retribuiți pe măsura muncii depuse de ei, și de multe ori au preferat să se stabilească în alte țări, chiar și în țările române surori. Înalții funcționari din Transilvania și aristocrații maghiari preferau să solicite asistența medicală din partea medicilor și chirurgilor angajați dintre străini la unitățile militare care staționau pe teritoriul Transilvaniei.

The constitution of a public sanitary network and the creation of a Modern State medical body imposed, in the course of the 18th Century, new specializations and a considerable increase of the number of medico-sanitary intellectuals.

Those who gained the right to be members of this professional group based themselves upon specialized training, obtained only at foreign “academies”. After 1775, when the Institute of Surgical Medicine was founded at Cluj (the first medicine school in Transylvania), the graduates of this educational institution received the title of civilian surgeons (a rank inferior to the physician) and could exercise their profession only on the territory of the principality. In such circumstances, the medico-sanitary staff having higher studies was composed of physicians, surgeons and chemists.

“The Enlightened Absolutism” created even medico-sanitary networks, forcing in 1752 the comitat, residence, district and urban authorities to employ a physician (physicus) to assure the medical assistance to the poor taxpayer people”.

In 1757 with this function “physicus” there was also mentioned Ioan Orban the nephew of the Greek-Catholic bishop Petru Pavel Aron from Blaj. But the physicians were not remunerated according to their work and many times they preferred to establish themselves in other countries, even in the Romanian countries. The high officials from Transylvania and the Hungarian aristocrats preferred to request medical assistance on the part of the physicians and surgeons employed among the foreigners at the military units stationed on the Transylvanian territory.

Constituirea unei rețele sanitare publice și crearea unui corp medical modern de stat au impus în decursul veacului al XVIII-lea noi specializări și sporirea considerabilă a numărului de intelectuali medico-sanitari. Cei care și-au câștigat dreptul de a face parte din acest grup profesional aveau la bază o înaltă pregătire de specialitate, obținută numai la „academiile” din străinătate. După 1775, când se înființează institutul de medicină chirurgicală din Cluj

(prima școală medicală din Transilvania), absolvenții acestei instituții de învățământ primeau titlul de *chirurși civili* (un rang inferior medicului) și puteau să-și exercite profesia doar pe teritoriul principatului. În atari împrejurări, personalul medico-sanitar cu studii superioare se compunea din *medici, chirurși și farmaciști*.

Ocupația de chirurg s-a desprins din sfera meseriei de *bărbier* abia pe la mijlocul secolului al XVIII-lea, în timpul domniei împărătesei Maria Tereza, care a înființat în cadrul universității din Târnăvia, pe lângă facultatea de medicină, și o catedră de chirurgie

medicală, iar din 1759 li s-a admis chirurgilor să facă intervenții medicale mai mari. Implicarea bărbierilor (chirurghi empirici) în domeniul medicinei a fost permisă (în 1785) doar cu condiția că vor absolvi un curs de chirurgie medicală¹.

În perioada preiluministă intelectualii medico-sanitari nu s-au bucurat de aprecierea care li se cuvinea pentru activitatea lor din partea autorităților transilvănene. Cu toate acestea, prin lucrările lor de specialitate, unii medici („*physicus*“) s-au impus nu numai ca vrednici slujitori ai lui Esculap, ci și ca personalități proeminente în istoria medicinei. Îi amintim aici pe „fizicul“ sibian Andreas Teutsch (1669-1730), Francisc Pariz Pápai (1649-1716), doctor în medicină al universității din Basel și medic de curte al principelui, dar mai ales pe Köleseri Samuel, doctor în medicină al universității din Leyden, medic al orașului Sibiu, iar mai apoi al guvernului transilvănean, autor a peste 40 de lucrări medicale, istorice, filosofice și filologice². Portretele lor ni-i înfățișează ca bărbați distinși, cu o vestimentație după „moda“ apuseană (Köleseri purtând chiar perucă), fapt ce denotă o poziție socială onorantă și un standard de viață corespunzător exigențelor elitei intelectualității din Transilvania.

Repetatele epidemii de ciumă vor obliga însă autoritățile imperiale și locale să intervină cu măsuri mai eficace. În primul rând, pe lângă Curtea din Viena s-a constituit o *Comisie sanitară specială*, cu atribuții clar definite în vederea curmării energice a epidemiilor izbucnite în diferite provincii ale imperiului habsburgic. În aceste acțiuni a fost antrenat, deopotrivă, și Consiliul de război din Viena pentru a se asigura izolarea severă a soldaților bolnavi și îngrijirea lor medicală. Pe de altă parte, în nomenclatorul corpului medico-sanitar militar și civil au fost introduse specializări noi, ca *medicii epidemiologi* (Kontagions-Medikus), secundați de *felceri* (Pestfeldschreher). Astfel, spre exemplu, în timpul epidemiei din 1737 magistratul Sibiului îl angajează pe un oarecare Johann Michael Popp - fiind român, ca origine, se numea de fapt Ioan Mihai Pop - să îndeplinească serviciul de felcer pentru ciumați. Potrivit documentelor vremii, el a funcționat mulți ani ca felcer militar al regimentului Franz Wallis, acumulând o bogată experiență de specialitate. Primăria din Sibiu i-a recunoscut calitățile și competența profesională, angajându-l ca felcer, dar cu o retribuție destul de mică (în bani și produse) pentru serviciul dificil și primejdios la care se obliga: locuință gratuită, o miertă de grâu lunar, lemne de foc (un stângen vara, doi stâneni iarna), 12 florini pe an, iar în timpul ciumei încă 50 de dinari zilnic, sumă care putea crește până la 60 de dinari dacă va dovedi „osârdie, credință, grijă și hărnicie neobosită la buna îngrijire a bolnavilor întru binele lor“. Totodată, conform înțelegerii cu magistratul Sibiului, el mai avea obligația „să viziteze o dată la săptămână închisoarea, atâta timp cât orașul va fi ferit de moline“³.

În același an (1737), un meșter-chirurg român „funcționează și în Timișoara, la un lazaret pentru

ciumați“⁴. Situația de aici a fost de-a dreptul catastrofală, căci purtătorii epidemiei de ciumă au fost soldații unui batalion din regimentul Grünne, mutat aici o dată cu mișcările de trupe impuse de războiul austro-turc, declanșat în 1737. În momentul izbucnirii ciumei - Timișoara avea pe-atunci 6000 de locuitori - personalul medical al orașului era insuficient. Autoritățile locale, cu sprijinul Curții de la Viena, au intervenit prompt pentru a limita pierderile de vieți omenești. Mai întâi de toate s-a hotărât ca medicul militar Simon Zaching și chirurgul Johann Georg Hormayr să fie trimiși imediat la Timișoara, fiind puși la dispoziția medicului orașenesc. Pentru durata epidemiei (13 luni) Simon Zaching a primit o alocație specială de 100 florini, iar chirurgul Hormayr 50 de florini, plus 3 florini ca diurnă zilnică pentru deplasări. Pentru combaterea ciumei, care a mărit numărul victimelor la 1000 de persoane (militari și civili), au mai fost transferați la Timișoara încă 3 medici epidemiologi, 5 chirurgi (toți de origine germană) și un număr de felceri. Câțiva dintre ei au fost răpuși de boală, murind la datorie. Între felceri, însă, se găsea și un român. Din consemnările lui Hammer, aflăm și modul de retribuire pentru munca grea și primejdioasă pe care aceștia o efectuau zi de zi. Felcerii germani, de pildă, au primit o indemnizație lunară de 40 florini, în timp ce felcerul român era plătit doar cu 10 florini pe lună⁵.

„Absolutismul luminat“ a creat chiar rețele medico-sanitare, obligând - în 1752 - autoritățile comitatense, scaunale, districtuale și orașenești să angajeze câte un medic (*physicus*) pentru a asigura asistența medicală „sărmanului popor contribuabil“⁶. În 1757 este menționat cu această funcție (de „*physicus*“) și Ioan Aron, nepotul de frate al episcopului greco-catolic Petru Pavel Aron din Blaj⁷. Dar medicii nu au fost retribuiți pe măsura muncii depuse de ei, și de multe ori au preferat să se stabilească în alte țări, chiar și în țările române surori⁸. Înalții funcționari din Transilvania și aristocrații maghiari preferau să solicite asistența medicală din partea medicilor și chirurgilor angajați dintre străini la unitățile militare care staționau pe teritoriul Transilvaniei⁹.

Retribuția „medicilor oficiali“ va fi îmbunătățită abia prin anii 1770-1774. Astfel, medicii care anterior primeau o retribuție anuală de 80 de florini vor avea acum 200-250 florini, iar mai târziu chiar 400-500 florini, chirurgii doar 80 de florini¹⁰.

Noile prevederi salariale pentru cadrele medicale au fost cuprinse într-un ordin al guvernului transilvan din 1778, care stabilea pentru *medicii oficiali* din comitatele Alba Inferioară, Hunedoara, Cojocna, Dobâca, Târnava și scaunele Sibiu și Mureș o retribuție anuală de 400 florini, dar pentru cei din comitatele Turda, Solnocul de Mijloc și scaunul Odorhei de numai 200 florini. Medicul secund din Sibiu primea, în schimb, 300 de florini.

Tot în 1778, medicul de la capitulul bisericii romano-catolice din Alba Iulia avea un salariu anual de 600 de florini (mai bun decât cel al „oficialilor“ din

comitate). Același salariu (600 fl.) îl avea și medicul militar din Mediaș, în timp ce medicul de la oficiul cameral din Alba Iulia era retribuit doar cu 200 florini. Mari discrepanțe în privința salariilor vom înregistra și în alte zone ale Transilvaniei. Medicul oficial din Dumbrăveni, de pildă, a fost plătit cu un salariu anual de 400 de florini, cel din orașul Bistrița cu 300 florini, iar cel din Gherla cu numai 200 florini. În Partium, medicii oficiali din Bihor, Maramureș și Satu Mare primeau câte 500 de florini, cel din Timișoara 400 de florini, iar cel din Arad 498 florini. Un venit foarte bun avea medicul militar din garnizoana Sibiu, care pe la 1787 primea o soldă anuală de 800 florini¹¹. Dacă avem în vedere faptul că judele suprem regal angajat în cadrul autorităților scaunale secuiești primea un salariu anual de 1200 de florini¹², ne putem da seama cum era privită funcționalitatea socială a medicilor și chirurgilor „oficiali” pentru a asigura asistența medicală a populației nevoiașe.

Societatea laică orășenească era totuși conștientă de importanța și funcționalitatea asistenței medico-sanitare și acorda aprecierea cuvenită medicilor și chirurgilor, o dovadă elocventă fiind și faptul că mulți dintre aceștia au fost aleși chiar și în conducerea orașelor. Se poate observa astfel creșterea numărului medicilor, chirurgilor și farmaciștilor. Dacă în anul 1767 erau recenzați în Transilvania doar un număr de 31 medici, într-o statistică a protomedicului Marelui Principat, Francisc Nyulas, din anul 1807, au fost cuprinși 57 medici, 51 farmaciști, 162 chirurși, 64 bărbieri și 142 moașe cu diplome¹³. În anul 1843 - după datele furnizate de Kovári László - în Transilvania au funcționat un număr de 69 medici și 143 chirurși (numărul farmaciștilor nu este indicat)¹⁴.

Fiind angajați pentru a asigura asistența medicală a „sărmanului popor contribuabil”, medicii și chirurgii trăiau în condiții foarte modeste din salariul ce-l primeau de la autoritățile comitatense, scaunale, districtuale sau orășenești. Sânt îndeobște cunoscute amănuntele din viața medicului târgumureșan Ștefan Mátyus, care s-a stabilit aici în 1757, fiind numit curând medicul oficial al scaunului Mureș, cu un salariu anual de 80 de florini renani. Pentru a-și asigura un nivel de trai decent, acest medic a acceptat și postul de *physicus* oficial al orașului Târgu Mureș (pentru o retribuție suplimentară destul de mică), iar din 1766 și postul de asesor la Tabla continuă a scaunului Mureș. În timpul domniei lui Iosif al II-lea, având o retribuție mai bună, el a renunțat la postul de asesor, dar a funcționat și ca medic particular. Dacă la moartea sa, după 43 de ani de activitate, a fost totuși considerat un „medic înstărit”, aceasta se datorește mai mult priceperii cu care și-a administrat moștenirea obținută de la părinții săi în satul Chibed (sc. Mureș), precum și faptului că - fiind celibatar - n-a avut de întreținut o familie¹⁵. După ce-a obținut titlul de *magistru chirurg și oculist* al facultății de medicină din Viena, „princeps”-ul științei medicale românești, Ioan Piuaru-Molnar, s-a întors în satul său natal (Sadu din scaunul Sibiu) și deși avea un număr mare de pacienți, el

a cerut (în anul 1776) guvernului să-l numească pe postul de „medic al sărmanilor” pentru „a putea subzista și trăi”, căci bolnavii tratați de el nu aveau posibilitatea să-l recompenseze pentru strădaniile și cheltuielile efectuate în interesul pacienților respectivi. Beneficiind de acordul Cancelariei aulice de la Viena, el a fost numit în 1777 *oculist oficial* al Transilvaniei, cu sediul în Sibiu. Retribuția anuală i-a fost stabilită la 250 de florini renani, modestă în comparație cu cea a profesorilor de la liceul academic regesc din Cluj, care aveau în aceeași perioadă un venit anual de 500-700 florini. În cele din urmă (1783) chiar și autoritățile guverniale au recunoscut nevoia de a-i mai acorda protomedicului oculist „o alocație” specială de 200 de florini renani pe an „pentru iscusița sa manifestată în tratarea bolilor oftamologice”. Patru ani mai târziu, printr-o decizie a cancelariei aulice a Transilvaniei din 1787, i-a fost majorată retribuția anuală la suma de 500 de florini renani, care îi va asigura un nivel de trai corespunzător poziției sale sociale și funcției de protomedic oculist¹⁶. Faima sa de renume a oculist a depășit granițele imperiului, iar când Curtea de la Viena s-a convins de oportunitatea înființării unor noi catedre la institutul medico-chirurgical din Cluj, împăratul Leopold al II-lea l-a numit (la propunerea îndrituită a cancelariei aulice), începând cu data de 21 ianuarie 1791, profesor de oftamologie. Calitatea de profesor în această specialitate medicală și-a exercitat-o timp de 21 de ani, până în 1812. Ioan Piuaru-Molnar a fost singurul profesor care și-a predat cursurile în cele trei limbi vorbite în Transilvania, fapt ce i-a sporit audiența. A fost un om sobru și modest, cu un comportament moral ce i-a impresionat până și pe aristocrați, care i-au acordat respectul cuvenit și pentru măiestria profesională. Iată cum îl caracteriza un contemporan care l-a cunoscut îndeaproape: „Are calități sufletești remarcabile, este bărbat bun și onest și, după cât am înțeles, pe oamenii apăsați de mizerie și de sărăcie are obiceiul de a-i sprijini mai de multe ori cu ajutorul și binefacerile sale”¹⁷. În semn de aleasă prețuire și recunoștință, Ioan Piuaru-Molnar a fost înnoțat în 1792, devenind „von Müllersheim”. Actul respectiv menționa că el este „oculist și profesor ordinar în arta medicală a vindecării ochilor; în timp de mai mulți ani s-a distins în mod lăudabil și s-a silit în vindecarea bolilor de ochi în patria noastră și în alte locuri, după necesitatea circumstanțelor”¹⁸.

Evident, cele mai multe tratamente și operații le-a făcut la Sibiu, unde își cumpărase o casă destul de confortabilă, iar o cameră a transformat-o în cabinet medical. Instrumentarul de specialitate și l-a procurat de la Viena. Uneori avea atâția bolnavi la tratamente și intervenții chirurgicale, încât o parte dintre ei au fost cazați la diferite familii din Sibiu.

În calitatea sa de oculist oficial al Transilvaniei avea obligația să întocmească rapoarte despre toate cazurile tratate sau operate de el, pe care le înainta deopotrivă guvernului și baronului Brukenthal. Iată, de pildă, ce scria Ioan Piuaru-Molnar în raportul său din

15 aprilie 1786: „Am lăsat să plece acasă 5 pacienți pe care i-am avut în grija mea. Ultimii 5 pe care i-am operat mai au nevoie de ajutorul meu cel mult până în 20 aprilie, când și aceștia vor putea fi lăsați să plece¹⁹. În sfârșit, vom mai evidenția doar faptul că - datorită faimei sale - mulți tineri studioși l-au căutat în Sibiu pentru a deveni discipolii lui în oftamologie. Unul dintre aceștia a fost și Mathias Lassel, care - după ce a studiat oftamologia în timpul consultațiilor particulare în cabinetul medical al lui Ioan Piuariu-Molnar din Sibiu - s-a supus unui examen (în 1783) în fața corporației chirurgilor din oraș, obținând diploma și aprobarea de a-și exercita profesiunea pe teritoriul Transilvaniei. Doi ani mai târziu, când Ioan Piuariu-Molnar a plecat la Viena pentru a efectua o operație de cataractă dublă, l-a luat pe Lassel cu sine pentru ca să-și continue studiile la facultatea de medicină de aici. Tânărul Lassel, ambiționat de Piuariu, a mai audiat ulterior cursuri de specialitate la universitățile din Göttingen și Praga, stabilindu-se apoi la Brașov, unde ca medic „s-a bucurat de o reputație frumoasă²⁰. Medicul Nyulas Ferenc, stabilit la Gherla din 1795, a practicat nu numai medicina generală, ci și medicina veterinară, participând la combaterea epizootiei declanșată la vite. Din 1804 el a fost numit medicul oficial al comitatului Cojocna, iar în 1806 a devenit chiar protomedicul Transilvaniei. Stins din viață prematur (în 1808), el n-a putut să lase pentru soția și fiica sa nici un fel de avere, motiv pentru care ele s-au adresat guvernului solicitând un ajutor material în vederea asigurării traiului zilnic chiar la un nivel minimal²¹.

Johann Christian Gottlob Baumgarten, angajat din anul 1801 ca medic oficial al orașului și scaunului Sighișoara, ca obligația „să îngrijească, după nevoie și fără plată, bolnavii aflați în spitalul orașenesc... să-i îngrijească de asemenea pe cetățenii mai puțini avuți ai urbei, cu un onorariu mai redus sau fără nici o plată, după împrejurări”, a răspuns și la chemările nobililor din împrejurimi, căci „nobilimea îl răsplătea cu onorarii mari” și, astfel, el „se afla în situația fericită de a-i îngriji pe săraci gratuit²².

Contemporan cu aceștia a fost și medicul mureșean Iosif Viola, care și-a făcut studiile medicale la Pesta și Viena. În capitala imperiului obține în 1787 și titlul de doctor în medicină. Timp de două decenii a funcționat ca medic militar, acumulând o bogată experiență chirurgicală, mai ales în anii războaielor Austriei cu Franța napoleonică. Începând din primăvara anului 1807 - dând curs invitației generoase a viitorului domn moldovean Mihai Sturza - se angajează ca „chirurg” la spitalul Sf. Spiridon din Iași, cu un salariu de 100 lei lunar. În Moldova a funcționat deopotrivă ca medic și inspector al tuturor spitalelor episcopiei Sf. Spiridon vreme de 45 de ani (între 1807-1852), acumulând astfel o însemnată avere, fapt ce i-a permis să doneze 500 bani de aur pentru construirea spitalului din Târgu Mureș, care - astfel, și cu ajutorul său - a fost inaugurat în 1853²³.

Așa cum bisericile transilvane au stabilit niște norme de comportament profesional și social pentru intelectualitatea ecleziastică și didactică (cu status dublu), tot așa vom întâlni anumite reguli - ce-i drept, impuse de autoritățile laice centrale - și pentru intelectualitatea medico-sanitară. Toate aceste dispoziții le găsim cuprinse în legea sanitară generală a imperiului austriac, cunoscută sub numele de *Generale Normativum in re sanitatis* (Normativ general pentru treburile sanitare), din septembrie 1770. Potrivit acestui act normativ, la Viena s-a constituit o *comisie sanitară* cu atribuții precise: a) de a conduce și controla sănătatea publică de pe întreg cuprinsul imperiului habsburgic, b) reglementarea profesiunii de *medic, chirurg, farmacist și moașă*, c) supravegherea sanitară a granițelor țării. Din acest an, medicina nu mai putea fi practică decât de absolvenții facultăților de medicină din imperiu sau de cei cu diplome obținute la alte universități europene, care s-au conformat dispozițiilor din *Normativul general*. Cei găsiți cu o pregătire dubioasă vor fi supuși unui examen de capacitate profesională. De-acum încolo, nu numai medicii oficiali (angajați de administrațiile locale), ci și cei particulari trebuiau - la nevoie - să fie la dispoziția autorităților pentru a supraveghea și verifica aptitudinile profesionale ale chirurgilor, farmaciștilor și moașelor. Medicii oficiali au fost investiți cu controlul inopinat al farmaciilor, care nu mai puteau elibera medicamentele fără o prescripție medicală. Sunt introduse și alte restricții: medicii nu mai au voie să vândă medicamente, iar chirurgii și farmaciștii să trateze bolile interne. A fost precizat clar și statutul moașelor: vor fi acceptate doar acele femei care, după dobândirea cunoștințelor necesare, au depus un examen în fața medicilor oficiali. În sfârșit, alte prevederi reglementează secretul profesional și onorariile²⁴.

Privit în ansamblu, *Generale Normativum* a fost actul care a reformat în epoca luminilor sănătatea publică (de pe cuprinsul întregului imperiu), îmbunătățind-o și modernizând-o în concordanță cu nevoile societății. Pe de altă parte, prin crearea unei administrații sanitare publice, unitare, șarlatanismul medical - ca o moștenire din evul mediu - se diminuează drastic, combătut fiind nu numai de autorități, ci și de partea cea mai conștientă și educată a opiniei publice.

Mai târziu, după înființarea institutului medico-chirurgical din Cluj, se va constitui și în Transilvania un „sfat sanitar” al principatului (*Consessus medicorum*), compus din protomedicul principatului, profesorii institutului de medicină din Cluj, medicul oficial al comitatului și orașului Cluj și alți câțiva medici mai renumiți care profesau în orașul de pe Someș.

Un loc aparte, dar bine definit în istoria medicinei, îl reprezintă cariera doctorului Vasile Pop (1789-1842), originar dintr-o familie de intelectuali rurali din Chimitelnicul de Câmpie. A studiat deopotrivă filozofia și medicina la universitatea din Viena (1811-1817), obținând titlul de doctor în ambele științe. Timp

de trei ani (1817-1820) va profesa medicina în calitate de „medic al românilor“ din Șcheii Brașovului. În 1820 va solicita și va obține de la magistratul orașului Brașov un certificat pentru dreptul de practică liberă în medicină. În orașul de la poalele Tâmpiei a profesat medicina, cu rezultate remarcabile, timp de zece ani cât a petrecut în Brașov, nu numai că a salvat prin asistență medicală, cu cea mai mare sânguință, mulți bolnavi și săraci, de diferite boli foarte periculoase, dar și mai mult, - ceea ce este foarte vrednic de laudă -, chiar pe poporul de jos foarte sărac, care înainte se înspăimânta de toți medicii și de medicină spre marea lui pagubă și a bunului obște, l-a îndrumat și ajutat cu asemenea povețe sănătoase, încât acesta se folosea cu deplin succes și în mod gratuit de ajutorul său, lucru care ne este cunoscut nu numai din însăși gura aceluiași popor oropsit și sărac care zilnic laudă ajutorul gratuit și binefăcător al numitului medic, dar chiar din propria noastră constatare²⁵.

După un „popas“ didactic în capitala Moldovei, el revine în Brașov (în 1821), căci exista „clientelă suficientă pentru un medic român, recunoscut pentru experiența și cunoștințele sale, care îi va fi asigurat o oarecare bunăstare“²⁶. Veniturile îi vor scădea însă simțitor după reîntoarcerea boierilor și negustorilor munteni în Țara Românească, refugiați vremelnic la Brașov din cauza evenimentelor revoluționare. În atare împrejurări, el face mai multe demersuri la autorități pentru a fi angajat ca medic oficial. La Brașov șanse n-a avut, dar guvernul i-a avisat favorabil cererea, numindu-l (prin decizia nr. 10544 din 6 noiembrie 1828) în funcția de medic în districtul Făgărașului, cu un salariu de 250 florini pe an. În această calitate a funcționat doar până în primăvara anului 1829, când - participând la concursul pentru ocuparea postului vacant de *physicus cameralis* al domeniului Zlatna - Curtea de la Viena înștiința Tezaurariatul Montanistic că l-a numit pe Vasile Pop ca *medic cameral* al domeniului (funcție echivalentă cu cea de medic șef al exploatărilor miniere din Transilvania), cu o remunerație anuală de 1004 florini. La acea dată puțini medici din principat realizau asemenea venituri. E adevărat că și sarcinile profesionale ale lui Vasile Pop erau complexe și dificile. Drept mărturie stau rapoartele cu observațiile medicale întocmite de el cu prilejul călătoriilor efectuate în cele mai diverse zone montane pentru a cunoaște îndeaproape viața minerilor. Pentru a ameliora starea de sănătate generală a minerilor a susținut - timp de aproape 13 ani - o adevărată campanie sanitară împotriva bolilor sociale, noxelor profesionale și a unor maladii endemice (gușa).

Preocupat permanent de îmbunătățirea serviciului sanitar, el a acordat cea mai mare atenție personalului medical din „circumscripțiile“ miniere, aflate sub

controlul său (Băița, Hunedoara, Toplița, Cugir, Zlatna, Certege, Săcărâmb, Baia de Arieș, Rodna etc.). A organizat numeroase inspecții anuale la medicii de la diferite mine, apreciindu-i pe cei corecți și cu rezultate bune, și dojenindu-i aspru pe cei cu o activitate profesională superficială. Pentru a combate mai eficient bolile endemice (frecvente în ținutul Zlatnei), a schițat chiar proiectul unei *Topografii medicale*, pe care l-a înaintat apoi Tezaurariatului de la Sibiu. Printr-o *Instrucțiune* din 1831, înaintată și Administrației domeniului Zlatna, el a precizat clar atribuțiile ce revin medicilor camerali și minierei, stabilindu-le totodată și locurile unde aceștia trebuiau să efectueze gratuit consultațiile medico-sanitare. Pentru că abuzurile săvârșite de unii medici și farmaciști continuau într-un ritm alarmant, în 1835 solicită Administrației măsuri urgente pentru curmarea lor. Personal, a consultat medical sute de mineri, a rectificat unele diagnosticuri și a anulat mai multe tratamente contraindicate.

Privite în ansamblu, atribuțiile și obiectivele profesionale ale lui Vasile Pop în calitate de *physicus cameralis* vizau - în fond - problemele majore din viața socială și sanitară a minerilor: bolile profesionale și accidentele de muncă; combaterea epidemiilor, a bolilor sociale și a maladiilor endemice; vaccinarea copiilor; organizarea și funcționarea corespunzătoare a oficiilor farmaceutice și a farmaciilor minelor; pregătirea cadrelor medicale (medici, chirurghi, farmaciști) din „circumscripțiile“ miniere; asigurarea unor condiții mai bune de muncă și viață pentru medicii; eradicarea practicilor abuzive ale medicilor în relațiile cu pacienții; natalitatea, mortalitatea infantilă și calificarea moașelor; necesitatea colaborării între medicii de diferite specialități; chestiuni de etică profesională medicală (deontologie) ș.a.

În sfârșit, în șirul preocupărilor sale de specialitate mai trebuie cuprinse și cele de medicină veterinară. Astfel, de pildă, în 1833 a întreprins măsuri energice pentru a diminua efectele dezastruoase ale febrei aftoase și a dizenteriei izbucnite în rândul animalelor din localitățile Zlatna, Pătrângenii Ampoiului, Galați, Feneș și Presaca. În toamna anului 1838 va iniția o nouă acțiune pentru combaterea epizootiilor în 23 de sate din zona Cămpeni, Abrud, Baia de Criș, examinând 784 animale bolnave.

În Zlatna, unde își avea reședința ca medic cameral, Vasile Pop și-a cumpărat o casă corespunzătoare poziției sale sociale (cu mai multe camere și dependințe), situată chiar în piața localității, în care a locuit - împreună cu familia - până ce moartea l-a răpit (după o boală necruțătoare), la 6 martie 1842, încă în plină activitate profesională. Fiind și un pasionat bibliofil, a avut o prețioasă bibliotecă particulară. Din păcate, în prezent au fost reconstituite - pe baza unui inventar - doar 64 titluri de cărți din biblioteca sa. Erau opere și lucrări din domeniul medicinei, istoriei, filologiei, etnografiei etc., care i-au lărgit permanent orizontul de cunoaștere cu ideile iluministe și romantice²⁷.

Pentru a cunoaște mai bine viața și mentalitatea socială a acestui grup profesional de intelectuali, vom mai stărui și asupra personalității medicului Iosif Ferenczi (1771-1836). Avându-și obârșia într-o familie de nobili secui din comuna Siculeni (Csikmádéfalva din scaunul Ciuc), el va studia medicina la universitatea din Viena (între 1796-1801), unde a obținut și doctoratul. La 15 iulie 1807 a fost numit *physicus* al comitatului Dobâca, funcție pe care a îndeplinit-o până în 1810, când a fost mutat - pe același post - în comitatul Cojocna, cu reședința la Cluj. În calitate sa de medic oficial al comitatului Cojocna (Cluj) devenea membru de drept în *Consessus medicorum* („sfatul sanitar“ al principatului), prevestind ascensiunea sa în viața medicală. Fiind cunoscut ca un bun practician, cu o numeroasă clientelă în oraș, prețuit și respectat deopotrivă de autorități și cetățeni, Iosif Ferenczi va cunoaște în ultimii 10 ani ai vieții bucuriile deplinei consacrări profesionale, căci a concentrat în mâinile sale funcțiile-cheie în ierarhia sanitară și administrativă a Transilvaniei: protomedic, rector al institutului medico-chirurgical din Cluj, președintele „sfatului medical“ al principatului și referent sanitar gubernial. Cumulate, veniturile după funcțiile plătite, plus onorariile percepute la consultațiile din cabinetul său particular, depășeau anual suma de 1500 de florini. În acea vreme nici un alt medic nu putea visa la asemenea câștiguri. Având deci venituri stabile și bune în comparație cu ceilalți colegi de breaslă, Ferenczi a putut oferi familiei sale o viață îmbelșugată, locuind într-o casă mare, spațioasă, bine mobilată, în care o încăpere era destinată consultațiilor și tratamentelor medicale.

Ca protomedic al Transilvaniei și ca referent sanitar gubernial, Ferenczi a trebuit să facă față tuturor problemelor ridicate de marea epidemie de holeră care a bătut principatul între anii 1831-1837. Prin el, autoritățile administrative și sanitare au luat cele mai variate măsuri de igienă sanitară publică. În acest sens, e remarcabilă *Instrucțiunea nr. 97* din 1831. Despre acest eveniment epidemic ne-a lăsat importantă mărturie și un alt medic clujean, Daniel Pataki, în lucrarea *A cholera Kolosvárt* (Holera la Cluj), tipărită aici în 1832. Apariția ei a răspuns unei necesități de politică sanitară, pe fondul măsurilor de igienă antiholerică inițiate de doctorul Ferenczi.

Din inițiativa protomedicului principatului, Iosif Ferenczi, și sub președinția lui, spre sfârșitul anului 1833 se întemeiază la Cluj *Asociația medicilor din Transilvania*, cea dintâi organizație profesională științifică, care viza - în general - progresul științelor medicale, căci se baza pe largi schimburi de experiențe, manifestări științifice, lecturi din noutățile editoriale de specialitate ș.a. În ședințele acestui for medical, fiecare membru cotizant al asociației - cotizația fiind fixată la suma de 4 florini de argint - putea prezenta cazurile mai importante întâlnite în practica sa medicală, solicitând părerea celorlalți colegi asupra acestora. Asociația își mai propunea să editeze un periodic și chiar volume

colective de cazuri medicale mai semnificative spre folosul general al practicii medicale din Transilvania²⁸.

În preajma revoluției de la 1848, medicii oficiali de la comitate, scaune, districte și orașe primeau o retribuție anuală de 400 de florini, pe când - în acea vreme - o familie de intelectuali putea să-și asigure o subzistență acceptabilă doar din 500-600 de florini²⁹. Medicii oficiali, dar mai ales chirurgii oficiali, continuau să fie retribuiți mult sub valoarea muncii depuse de ei. Din această cauză unii dintre aceștia ezitau să accepte postul de *medic oficial* („*physicus oficial*“) al comitatelor, scaunelor, districtelor și orașelor. Dar nici medicii angajați de familiile aristocratice nu erau cu mult mai bine retribuiți. Gabriel Zăgoni (1728-1787), de pildă, considerat în epocă ca un medic și farmacist foarte bine pregătit, s-a angajat în slujba familiei Teleki, iar mai apoi la contele Sigismund Thoroczky, primind o retribuție anuală de 200 de florini, având asigurată - foarte probabil - cazarea și întreținerea³⁰.

În orice caz, faptul că în anul 1843 existau în Transilvania istorică un număr de 42 medici și 75 chirurși retribuiți de stat, 6 medici și 6 chirurși angajați în spitale și doar 21 medici și 61 chirurși particulari³¹, reflectă posibilitățile reduse de câștig pentru medicii particulari, aceștia nereușind să-și asigure din veniturile lor o relativă bunăstare. Așa se explică de ce medicii vizau, totuși, posturile de „medici oficiali“, încercând - totodată - să obțină și alte slujbe sau surse de câștiguri suplimentare. Nu se știe în ce măsură a fost o soluție, în vremea respectivă, inițiativa scaunului Odorhei de a recurge la sprijinul preoților și învățătorilor - poate și a altora - cerând de la ei 1-2 florini pentru a se crea o fundație, care să asigure o retribuție corespunzătoare „medicului oficial“ cu o pregătire de specialitate impecabilă³².

Cu toate acestea, numărul tinerilor care studiau medicina era în continuă creștere. Numai la facultatea de medicină a universității din Pesta, care - geograficește - era cea mai aproape, până la 1848 au studiat un număr de 146 de transilvăneni³³. Majoritatea covârșitoare a tinerilor ardeleni a preferat însă specializările medicale de la Universitatea din Viena. Astfel, numai între anii 1790-1850 au frecventat cursurile facultății de medicină de aici un număr de 386 transilvăneni: 169 la medicina generală, 95 la farmacie, 94 la chirurgie și 28 la medicina veterinară. Unii au optat, în aceeași perioadă, pentru facultățile de medicină de la alte universități din imperiu: Graz (6), Innsbruck (4), Praga (8), Padova (7), Pavia (4), Olomouc (1) și Cracovia (1)³⁴. Au fost și câțiva tineri studioși, care - din anumite considerente - au depășit fruntariile imperiului habsburgic, pentru a se înscrie și frecventa cursurile de medicină ale unor renumite universități germane, olandeze sau elvețiene.

Centralizând datele și informațiile de până acum despre tinerii studioși ardeleni care au frecventat cursurile facultăților de medicină ale unor universități străine obținem următorul tablou cu specializările alese între anii 1700-1850³⁵.

Tabel 1. Specializările alese de tinerii ardeleni între anii 1700-1850

Specializarea	Nr. tinerilor studioși	%
Medici	511	62,1
Farmacisți	122	14,5
Chirurgi	144	17,4
Medici veterinari	50	6,0
TOTAL	827	100

Evident, și aceste cifre își au graiul lor. Mai întâi și mai presus de toate, semnalăm interesul crescând – mai ales în prima jumătate a secolului al XIX-lea – al tinerilor spre studiul științelor medicale pentru a răspunde nevoilor de modernizare a societății transilvănene și de sănătate publică a populației. Dar tot atât de adevărat este și faptul că numeroși tineri care s-au înscris la facultățile de medicină (în special la Viena) au frecventat cursurile acestora doar un semestru sau un an, schimbându-și pe parcurs opțiunea profesională, deci și cariera practică. Surprinde însă, prin comparație cu celelalte specializări, numărul relativ mic al tinerilor care au optat pentru medicina veterinară în contextul în care economia Transilvaniei era preponderent agrară și unde marile latifundii dominau relațiile agricole, inclusiv zootehnia și, deci, era o nevoie acută de medici veterinari. Pentru a suplini lipsa medicilor veterinari, la institutul de medicină chirurgicală din Cluj s-a înființat în 1787 o catedră de medicină veterinară, ca un prim pas și spre un învățământ agro-zootehnic. Drept urmare, în 1811 guvernul Marelui Principat al Transilvaniei dispune predarea disciplinei de medicină veterinară în toate liceele și gimnaziile. Astfel, după ce *Scientia Artis Veterinaria* a fost predată mai întâi la liceul regal din Cluj, ea a fost introdusă din același an ca obiect de învățământ la colegiile reformate din Aiud și Târgu-Mureș³⁶, colegii care furnizau prin absolvenții lor numeroși intelectuali economici rurali (prefecți, provizori, sameși etc.). S-au diversificat deci și specializările funcționarilor economici angajați pe marile domenii. De pildă, pe domeniul lui Eszterházi Dionisie (considerat în epocă ca unul dintre cele mai moderne prin organizare și înzestrare tehnică), cu centrul la Iclod (comitatul Dăbâca) și subdiviziuni domeniiale în 14 localități, printre angajați se aflau și un specialist în creșterea oilor merinos, un maestru pentru herghelia de cai, iar împreună cu nobilul Bánfi din Bonțida au folosit pentru serviciile de specialitate și un medic veterinar, Müller, care se ocupa de îngrijirea cailor din hergheliile de la Gilău, Iclod și Obreja³⁷.

Medicii și chirurgii oficiali aveau obligația de a asigura asistența medicală pentru populația nevoiașă fără vreo recompensă din partea bolnavilor. De asemenea, ei efectuau vaccinarea copiilor împotriva variolei; vaccinau chiar și animalele împotriva vărsatului vitelor³⁸.

Mai exact, până la detalii, sarcinile, obligațiile, dar și drepturile corpului medical din Transilvania sunt

cuprinse în trei *Instrucțiuni* ale protomedicului Iosif Ferenczi. Cronologic, prima a fost emisă în 1834, ea referindu-se la *chirurgii în funcție publică*. De fapt, instrucțiunea se referă la două categorii de chirurgi: chirurgi și obstreticieni cu diplomă (*magister chirurgiae et obstreticiae; Wundarzt; seborvos*) și doctori în chirurgie (*doctor chirurgiae*). Potrivit paragrafului 3, chirurgii și obstreticienii cu diplomă de magistrul (cunoscuți până atunci și sub denumirea de *chirurgi civili*) nu erau obligați să țină „atelier de frizerie” și nici să se înscrie în breasla bărbierilor. Pe acest temei, activitatea profesională a unui chirurg era destul de limitată și bine precizată. El n-avea voie să trateze bolnavii suferinzi de boli interne și nici să execute singur și independent operații mai importante, decât în prezența unui doctor în medicină sau a unui chirurg mai renumit și numai după consultarea lor prelabilă. De asemenea, chirurgul n-avea voie să prepare singur medicamentele, aceasta revenind în exclusivitate farmacistului. I se îngăduia totuși să aibă asupra sa o „farmacie de mână” și să dea medicamentele conform farmacopeii și taxelor farmaceutice în vigoare. În privința normelor de comportament, paragraful 9 stipula următoarele: „Chirurgul trebuie să fie om cumpătat și blând, în slujbă să fie ordonat, față de toți cei ce îi cer serviciul să se poarte întotdeauna serviabil și cu blândețe, cărțile ce se țin de progresul științei sale să le procure și să le citească, iar pe calfele și ucenicii ce-i sunt sub conducere să-i instruiască măsurat capacității lor, să le trezească interesul la citit și să se străduiască pe toate căile să-i facă să progreseze în meseria lor științifică”³⁹. Chirurgul oficial, de circumscripție sanitară, mai avea numeroase alte sarcini și atribuții: executarea vaccinărilor antivariolice; depistarea bolnavilor de sifilis, tratarea lor și întocmirea unor statistici cu aceștia; supravegherea activității moașelor, înlocuirea celor necorespunzătoare din punct de vedere profesional și moral; depistarea epidemilor; adunarea de date medico-sanitare cu privire la modul de viață al populației, obiceiurile, educația fizică a copiilor, în general a tuturor factorilor care influențează negativ sănătatea populației și animalelor.

Un an mai târziu, în 1835, Iosif Ferenczi emite și *Instrucțiunea pentru medici* (cuprinzând 37 paragrafe) referitoare la o serie de chestiuni privind ierarhizarea, funcțiile, obligațiile și drepturile acestora. În primul rând se subliniază faptul că „medicul joacă același rol în circumscripția sa ca și protomedicul în principat”. În atari împrejurări, medicii comitatelor „sunt egali în grad cu oficialii reședințelor și districtelor și cu senatorii magistrați ai localităților taxale, prin urmare ei ocupă loc în schemă printre aceștia”⁴⁰. Pe de altă parte, medicii oficiali din comitate „întrec în grad pe medicii camerali de reședință și districte, care la rândul lor întrec pe medicii localităților taxale”⁴¹. Dacă într-un comitat, scaun, district sau oraș erau în activitate mai mulți „fizici ordinari”, ei erau subordonați – ca, de altfel, întreg personalul medico-sanitar plătit de stat – medicului oficial „primar”. Medicul primar mai avea

responsabilitatea și asupra instrumentarului chirurgical cumpărat din fondurile bugetului de stat. În paragraful 28 sunt precizate atribuțiile profesionale ale medicului, care trebuia ca - în fiecare an - o dată, „ba chiar de câte ori va cere necesitatea, să-și viziteze circumscripția sat cu sat” pentru a cunoaște obiceiurile locuitorilor cu privire la căsătorie și familie, la educația copiilor mici, de școală și a celor adulți de ambele sexe, modul de trai al locuitorilor, structura lor corporală, temperamentul, alimentația sătenilor, felul în care își pregătesc hrana, vasele în care se prepară și se conservă alimentele și băuturile, condimentele întrebuițate pentru gustul mâncărilor, îmbrăcămintea obișnuită a locuitorilor, construcția locuințelor particulare, posibilitățile de circulație locale, regnul vegetal sau mineral ce se produce acolo, situația muncitorilor agricoli, a lucrătorilor din industrie și a meșteșugarilor, precum și aceea a deținuților în închisori etc. Iată deci o sumă de atribuții ce reveneau medicului salariat de stat, pe lângă principala sa obligație profesională - de a consulta și trata bolnavii.

Din acest punct de vedere activitatea unui medic oficial se deosebea de cea a medicului particular. Cel dintâi era puternic socializat, fiind în contacte mai dese cu populația din circumscripția sa. Constatările sale din teren trebuiau să constituie, periodic, obiectul unor rapoarte și informări către autoritățile administrative și sanitare. Medicul particular, în schimb, își găsea și stabilea singur clientela, plătind impozit pe venit. Dacă nu era un practician cu renume risca mult în comparație cu un medic retribuit de stat, care - indiferent de mărimea salariului - avea asigurate totuși un anumit standard de viață și posibilități materiale pentru întemeierea și întreținerea unei familii.

În partea a treia din această *Instrucțiune*, un număr de 7 paragrafe se referă la „remunerația medicilor”. Întrucât protomedicul Transilvaniei, Iosif Ferenczi, cunoștea foarte bine condițiile de salarizare ale personalului medical s-a simțit obligat să intervină la guvernul pentru a se crea anumite facilități materiale, care să compenseze nivelurile relativ modeste de retribuire a diverselor categorii de medici. În acest sens, deosebit de pilduitor este paragraful 31, care preciza următoarele: „Medicului de circumscripție profesând în funcția lui oficială, în localitățile de sub jurisdicție ungurească, i se vor servi gratuit locuința și întreținerea, contra unei chitanțe ce se prezintă autorităților locale privitor la spesele ce au fost făcute în interesul lui, medicilor din circumscripțiile de sub jurisdicție săsească care beneficiază de diurne nu le compete prestarea întreținerii gratuite”⁴². În privința onorariilor, precizările sunt mai suplă: „Pentru medici, în ce privește serviciul îngrijirii bolnavilor din familiile magnaților, nobililor, cetățenilor și locuitorilor mai bogați, limita onorariului convenit se lasă în seama generozității acestora, care dacă ar fi prea mică, să se calculeze conform normativului din anul 1823 emis sub nr. gubernial 604; îngrijirea contribuabililor mai săraci se va face gratuit”⁴³.

Tot în 1835, Iosif Ferenczi a emis și o *Instrucțiune pentru farmaciști*, care repetă - în fond - *Instructio pro Apothecariis* a lui Nyulas Ferenc din 1807. Conform acestor reglementări, farmacistul trebuia să dovedească (prin diplomă și un examen susținut în fața comisiei de specialitate) că, după terminarea studiilor de trei ani și practica farmaceutică, posedă cunoștințele necesare pentru exercitarea profesiei sale în bune condițiuni. În general, farmacia trebuia să fie „într-un loc uscat și așezată în centrul orașului (...), să fie prevăzută cu o sonerie, pentru ca în timp de noapte farmacistul de serviciu să poată fi trezit”⁴⁴. Farmacistul trebuia să fie „un om de bune moravuri, cumpătat, sânguinos, conștincios și afabil” (paragraful 6) și „să aibă o bibliotecă, atât pentru instruirea lui personală, cât și a asociațiilor și a practicanților” (paragraful 12)⁴⁵. Dintre cărțile care trebuiau să formeze biblioteca unui farmacist nu puteau lipsi cele de științe naturale, chimie, farmacie, precum nici ierburul (completat în fiecare an) și tablourile pentru ilustrarea plantelor.

I se interzicea însă, chiar dacă veniturile sale erau modeste în raport cu statutul său social, să mai aibă o altă slujbă, să facă negoț, ori să conducă o gospodărie care i-ar răpi din timpul necesar practicării profesiei de farmacist. Alte prevederi din *Instrucțiune* se refereau la modul de preparare și conservare a medicamentelor, iar laboratorul său trebuia să fie destul de încăpător și potrivit pentru lucrările de chimie, adică luminos, curat și asigurat contra incendiilor și exploziilor. Fiecare farmacist mai era obligat să aibă „o magazie de provizii” și de „ierburi”, o pivniță curată, uscată și răcoroasă, unde se vor păstra apa minerală, vinul, sucurile, siropurile medicinale, electuarii, conservele și alte produse, care să fie astfel ferite de frig, căldură și de mușcălire.

Așadar, măsurile reformismului austriac, dublate de o serie de acțiuni pragmatice ale guvernului transilvănean, adoptate în a doua jumătate a secolului luminilor și în prima jumătate a veacului al XIX-lea au dus la crearea unor condiții mai favorabile asistenței medicale și sanitare. Ele au fost impuse și datorită mizeriei sociale în care trăia populația nevoiașă de la oraș și sate, mizerie care favorizase deseori izbucnirea și răspândirea unor epidemii groaznice, ca variola, ciuma, tifosul exantematic, sifilisul, bolile febrile de mare întindere (malaria în Banat) etc. De-a lungul timpului aceste epidemii au făcut zeci de mii de victime în rândurile populației Transilvaniei, obligând autoritățile imperiale, guberniale și locale să acorde o mai mare atenție și grijă corpului medical, sporindu-l și diversificându-l pe specialități și sarcini profesionale. În atari împrejurări, a crescut, treptat, rolul, funcția și responsabilitatea socială a medicilor și chirurgilor oficiali. Răspunzând direct de igiena sanitară publică, ei trebuiau să răspândească noile cunoștințe medico-sanitare, să convingă locuitorii orașelor și satelor să manifeste mai mult interes față de necesitatea schimbării mentalităților sociale învechite în tratarea unor boli, să-și îmbunătățească alimentația și să-și construiască locuințe igienice, sănătoase.

Dar medicii și chirurgii oficiali și cei particulari, precum și farmaciștii, s-au remarcat și printr-o activitate științifică. Medicul Mátyus István, de pildă, s-a afirmat de timpuriu prin *Diaetetica* (1762-1766); Martin Lange din Brașov (1753-1792) s-a făcut cunoscut în Europa prin mai multe lucrări științifice consacrate combaterii epidemiilor vremii și prin popularizarea cunoștințelor medicale, fiind ales în 1789 membru al Academiei cercetătorilor naturii din Germania. Alții, ca Michael Neustädter (1736-1806), medic oficial al orașului Sibiu, din 1774 și protomedic al Transilvaniei, Nyulas Ferenc (1758-1808), și el protomedic, și Benjamin Barbenius (1758-1814) aveau merite deosebite în introducerea vaccinării împotriva vărsatului vacilor în principat. Andreas Wolff, medic la Iași și în Sibiu (1795), membru corespondent al Societății de Științe din Göttingen, este autorul lucrării *Contribuții la o descriere statistico-istorică a Principatului Moldovei*, iar Vasile Pop (1789-1842) s-a făcut cunoscut prin studiul *Despre apele minerale de la Arpătac, Bodoc și Covasna* (1821), apoi prin dizertația despre tipografiile românești din Transilvania (Sibiu, 1838), precum și ca bibliograf și bibliofil. *Princeps*-ului științei medicale românești, Ioan Piuriu Molnar, îi datorăm însă prima lucrare românească de medicină. El s-a remarcat și printr-o activitate intensă pusă în slujba luminării și ridicării culturale a poporului său, militând activ pentru dezvoltarea învățământului românesc și salarizarea învățătorilor din bugetul statului (memoriul din 1782). A participat de asemenea la elaborarea documentului de bază al mișcării de renaștere națională de la sfârșitul secolului al XVIII-lea (*Supplex Libellus Valachorum*), făcând mai multe încercări de a obține aprobarea pentru editarea unei gazete în limba română și, inițiind alături de alți intelectuali - și crearea *Societății Filosoficești*. Să mai amintim doar faptul că, numai în decursul veacului al XVIII-lea, nouă medici și farmaciști transilvăneni au fost aleși ca membri ai Academiei Imperiale „Leopoldina” din Halle⁴⁶. În preajma revoluției de la 1848 se afirmă viguros și tânărul medic român bănățean Dimitrie Nedelco (originar din Lugoj), care - după ce absolvise facultatea de specialitate din Pesta în 1839, unde obținuse și titlul de doctor în medicină - își câștigă repede un mare prestigiu în corpul medical, fiind numit în 1843 profesor la noua catedră de stomatologie a facultății de aici⁴⁷.

Intelectualii medico-sanitari erau conștienți de funcționalitatea lor socială, de statutul și locul medicilor în ierarhia socială din Europa apuseană, fapt pentru care n-au acceptat să fie umiliți de către aristocrația transilvăneni, care recurgeau uneori chiar la jigniri și insulte. În anul 1720, de pildă, medicul Johann Georg Vette din Sibiu - somându-l pe contele Teleki Sándor să-și achite datorniile ce le avea, provenite din cumpărarea medicamentelor din farmacia sa - a primit un răspuns jignitor, motiv pentru care medicul l-a avertizat pe contele, subliniind că: „nu-s iobagul nimănui (...) Eu nu primesc gratuit mărfurile medicale, ci cu

multe cheltuieli și cu bani scumpi le cumpăr”⁴⁸. Într-un chip similar a fost jignit, în 1779, și medicul Mátyus István de către contele Toldi, acesta din urmă amenințându-l pe medic cu bătaia, motiv pentru care a fost nevoit să protesteze oficial împotriva unui asemenea comportament⁴⁹.

Prin natura pregătirii lor profesionale obținută la „academiile” din străinătate sau chiar la institutul medico-chirurgical din Cluj, și prin profesia practică, intelectualii medico-sanitari și-au format un larg orizont de cunoaștere și gândire. Mentalitatea lor se afla astfel sub influența directă a raționalismului, iluminismului, iar mai apoi a romantismului european. Dar, fiind slab retribuiți (în cazul medicilor și chirurgilor oficiali), ei trăiau din veniturile realizate după clientela provenită din rândurile nobilimii bogate, fenomen care și-a pus amprenta asupra metodelor utilizate în strădaniile lor înscrise pe orbita progresului social și național. Unii dintre medici, chirurgi și farmaciști aveau și preocupări „extraprofesionale”: botanice, de geografie, istorie, etnografie, filozofie etc., câștigându-și astfel merite și în domeniul acestor științe⁵⁰.

BIBLIOGRAFIE

1. Fekete Lajos, Adalék a magyar sebészet történetéhez, în *Történelmi Tár*, 1878, p. 97-98.
2. Valeriu Bologa, Samuil Izsák, Fapte și oameni. Din trecutul medicinei în patria noastră, Editura. Științifică, București 1962, p.54-57.
3. Ibidem, p. 77.
4. Ibidem.
5. Samuil Izsák, Studii și cercetări de istoria medicinei și farmaciei din R. P. R, Editura. Academiei, București, 1962, p. 224, 227.
6. Spielmann József, A közjó szolgálatában. Művelődéstörténeti tanulmányok, București, 1976 (=Spielmann-1976), p. 226.
7. Valeriu Bologa, Samuil Izsák, op. cit., p. 77.
8. Stefan von Closiun (1717-1781), de pildă, a activat în Ungaria; Andreas Wolff (1741-1812) a profestat medicina în 1780-1795 la curtea domnească din Iași, fiind solicitat adesea și în alte orașe ale Moldovei. Mathias Lassel (1760-1834), discipol al renumitului oculist Ioan Piuriu-Molnar, a activat în Austria, Cehia, Silezia, Moravia, dar și în Moldova și Țara Românească. Johann Gottlieb Fabini (1791-1847) originar din Hașag (sc. Mediaș) a rămas la Viena, ca asistent al renumitului savant oculist G. J. Beer, iar mai târziu devine profesor, decan și rector la Universitatea din Pesta, (Hans Barth, Johann Martin Honigberg, în Hans Barth, *De la Honterus la Obert*, București, 1985., p. 188-191).
9. Bibl. Universitară din Cluj-Napoca, Secția Manuscrise, Ms. 656, f. 10; K. Papp Miklós, Gr. Kornis Antal kamarás, hunyadmegyei főispánhoz st. intézett levelek, în *Történelmi Lapok*, 1875, nr. 31, p. 1327.
10. Spielman-1976, p. 226-229.
11. Demkó Kalman, A magyar orvosok története, Budapesta, 1894, p. 483.
12. Iakab Elek-Szádeczky Lajos, Udvarhely vármegye története, Budapesta, 1901, p. 540-541.
13. Schmatismus dicasteriorum et officialium Magni Principatus Transilvaniae pro anno 1767, Sibiu, 1767 (=Schemasmus-1767), p. 13-112; Spielmann-1976, p. 223-224.
14. Kövári László, Erdélyország statisztikája, Cluj, 1847, p. 209-210; Spielmann-1976, p. 224.

15. Spielman-1976, p. 225-229.
16. Al. Huttmann, Date noi privitoare la I. Piurariu-Molnar, în *Revista Medicală*, XII, (1966), nr. 1, p. 101-105; Z. Szókefalvi Nagy, I. Spielmann, Contribuții la istoricul primelor decenii ale Institutului Medico-Chirurgical din Cluj, în *Revista Medicală*, XIII (1967), nr. 2, p. 216-226; V. L. Bologa, I. Spielmann, Z. Szókefalvi Nagy, Contribuții noi la viața și activitatea lui Ioan Piurariu Molnar (1749-1815), în *Anuarul Institutului de Istorie și Arheologie din Cluj*, XIV (1971), p. 56-57.
17. Samuil Izsák, op. cit., p. 207.
18. Ibidem.
19. I. Lupaș, Informații privitoare la activitatea doctorului Ioan Molnar-Piurariu (1786), în *Anuarul Institutului de istorie națională*, nr. III, 1924-1925, Cluj, 1926, p. 568.
20. Samuil Izsák, op. cit., p. 208.
21. Spielmann-1976, p. 225, 233-234.
22. Erika Schneider-Binder, Johann Gottlob Baumgarten, în Hans Barth, *De la Honterus la Oberth*, București, 1985, p. 101, 103.
23. Grigore Ploșteanu, Iosif Viola, în *Profiluri mureșene*, vol. I, Tg. Mureș, 1971, p. 49-51.
24. Valeriu Bologa, Samuil Izsák, op. cit., p. 60-61.
25. Cf. Vasile Popp, *Disertație despre tipografiile românești în Transilvania și învecinatele țări de la începutul lor până la vremile noastre* (Studiu introductiv de Eva Mârza și Iacob Mârza), Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1995, p. 19-20.
26. Ibidem, p. 22.
27. Ibidem, p. 26-36. Vezi și Eva Mârza, Iacob Mârza, *Polihistorul Vasile Popp (1789-1842): repere biografice*, în *Istoria României. Pagini transilvane*, Cluj-Napoca, 1994, p. 163-187.
28. Samuil Izsák, op. cit. p. 247-253.
29. Miskolczy Ambrus, *Adatok az erdélyi reformkori kivatalnok-értelmiség életformájához. Egy háztartási sztatisztika 1834-ből*, în „*Agrártörténeti Szemle*”, 1977, nr. 3-4, p. 417.
30. Spielmann-1976, p. 225.
31. Ibidem, p. 227. Vezi și Kövári László, op. cit., p. 209-210.
32. *Arhivele Naționale, Direcția Județeană Mureș, Arh. Prot. U. Cristuru Secuiesc*, reg. 2, p. 124.
33. Bremzay Géza, *Lista transilvănenilor, bănățenilor, bucovinenilor, moldovenilor, muntenilor și macedonilor promovăți la facultatea de medicină din Târnavia și Budapesta de la înființarea ei, până în 1894-95*, Cluj, 1938.
34. Szögi László, *Magyarországi diákok a Habsburg Birodalom egyetemlein. I 1790-1850*, Budapest-Szeged, 1994, p. 57-299.
35. Ibidem; Szabó Miklos - Szögi László, *Erdélyi peregrinusok*, Ed. Mentor, Târgu Mureș, 1998, p. 36.
36. *Arhivele Naționale, Direcția Județeană Mureș, Arhiva Colegiului Reformat din Târgu Mureș*, AB-643/1811.
37. *Arhivele Naționale, Direcția Județeană Cluj, Fondul familial Eszterházi*, nr. 126, p. 3-4; Ioan Chiorean, Szabó Nicolae, *Considerații privind formarea și evoluția structurii profesionale a intelectualității economice rurale din Transilvania între anii 1700-1848*, în *Apulum*, XXVI, 1989, p. 470.
38. *Arhivele Naționale, Direcția Județeană Mureș, Arh. Prot. U. Cristuru Secuiesc*, reg. 2, p. 108-110; *Colecția registrelor de stare civilă*, reg. 411, p. 2; reg. 619, p. 54.
39. Cf. Samuil Izsák, op. cit., p. 288.
40. Ibidem, p. 303.
41. Ibidem.
42. Ibidem, p. 309.
43. Ibidem.
44. Ibidem, p. 294.
45. Ibidem, p. 294-295.
46. Spielmann-1976, p. 177-216, 229, 233-234, 260-261; Jakó Zsigmond, op. cit., p. 263; Hans Barth, op. cit., p. 185-190.
47. *Biserica și școala*, VI, nr. 16 din 18/30 aprilie 1882.
48. Spielmann-1976, p. 231.
49. Kovásznai Sándor, op. cit., p. 181-182.
50. Erika Schneider-Binder, op. cit., p. 101-112; Spielmann-1976, p. 260-261; Jakó Zsigmond, op. cit., p. 263; Vasile Olteanu, op. cit., p. 73-74; I. Mușlea, *Viața și opera doctorului Vasile Pop (1789-1842)*, în *Anuarul Institutului de Istorie Națională*, Cluj, V. 1928, p. 86-157.

CODUL DEONTOLOGIC

CAPITOLUL INTRODUCATIV - DOMENIUL DE APLICARE ȘI PRINCIPII FUNDAMENTALE

Art.1 Codul de deontologie medicală cuprinde normele de conduită obligatorii în legătură cu exercițiul drepturilor și datoriilor medicului ca profesionist.

Art.2 Prevederile prezentului Cod, atât cele ce reamintesc regulile morale pe care orice medic trebuie să le respecte, cât și cele care privesc aspecte tehnice, precum și comportarea față de confrăți, sunt obligatorii pentru medicii din evidența Colegiului Medicilor, inclusiv pentru studenții în Medicină ce înlocuiesc sau asistă un medic în împrejurări prevăzute în articolele speciale dedicate unor asemenea situații.

Art.3 Colegiul Medicilor din România este organizația profesională a medicilor din țară, având sarcina de a veghea asupra autorității și demnității profesionale și morale a corpului medical, pe baza principiilor cuprinse în prezentul Cod de deontologie medicală.

Art.4 Medicul practicant are obligația de a-și exercita profesia conform tuturor regulilor artei și științei medicale, în respectul moralei specifice și al persoanei umane.

În acest scop nu trebuie să înceteze niciodată, în decursul vieții sale profesionale, să-și însușească achizițiile științei medicale, ca și deciziile marilor foruri profesionale, ținând permanent seama că nu există practică medicală fără încredere, iar aceasta se bazează pe secretul profesional cât mai absolut.

Art.5 Medicul practicant, indiferent de gradul ierarhic sau de modul de practică, este în serviciul persoanei umane. Nu este admisă atentarea la dorința exprimată de către bolnav în cunoștință de cauză.

Art.6 Morala corpului medical se bazează pe tradițiile progresiste universale și autohtone ale medicinii, care este prin excelență o profesiune umanitară.

Art.7 Conștiința medicală este acel factor subiectiv, care călăuzește medicul, asigură autocontrolul faptelor, cuvintelor și determină atitudinea lui față de interesul omului bolnav.

CAPITOLUL II - ÎNDATORIRI GENERALE

Secțiunea A - Despre independența profesională a medicului și responsabilitate

Art.8 Medicul va păzi cu sfințenie independența sa profesională, pentru că în realitate aceasta este un drept al bolnavului.

Art.9 Medicul are libertatea absolută a prescripțiilor pe care le crede necesare.

Art.10 Orice medic este răspunzător pentru fiecare dintre actele sale profesionale. Este preferabil ca medicul să se abțină de a garanta vindecarea afecțiunii pentru care bolnavul i s-a adresat.

Art.11 În activitatea medicală ce se desfășoară în echipă (secții de spital, proces de învățământ medical tip rezidențiat), răspunderea pentru actele medicale aparține șefului echipei și medicului care efectuează direct actul medical, în limitele competenței care i-a fost atribuită de șeful departamentului.

Art.12 Încredințarea obligațiunilor proprii în mâinile altora și lipsa controlului personal constituie greșeli deontologice.

Secțiunea B - Secretul profesional

Art.13 Secretul medical este obligatoriu. Interesul societății (prevenirea și combaterea epidemiilor, bolilor venerice, bolilor cu extindere în masă) primează față de interesul personal.

Art.14 Obiectul secretului este tot ceea ce medicul, în calitatea lui de profesionist, a aflat direct sau indirect în legătură cu viața intimă a bolnavului, a familiei, a aparținătorilor, precum și probleme de diagnostic, prognostic, tratament, circumstanțe în legătură cu boala și cele mai diverse fapte, și chiar și rezultatul autopsiei.

Art.15 În situația în care legea sau o curte judecătorească obligă medicul să dezvăluie aspecte cuprinse în secretul medical, aceasta nu constituie o abatere. Poliția sau procuratura nu pot înlocui decizia judecătorească.

Art.16 Medicul răspunde disciplinar pentru destăinuirea secretului.

Art.17 Secretul există și față de aparținători, de colegi și cadre sanitare neinteresate în tratament.

Art.18 Secretul persistă și după terminarea tratamentului sau moartea pacientului.

Art.19 În comunicările științifice, cazurile vor fi în așa fel prezentate, încât identitatea bolnavului să nu poată fi recunoscută.

Art.20 Mass media are voie să intre în unitățile sanitare doar cu acceptul șefului de secție, al medicului curant și al pacientului, cu respectarea confidențialității.

Art.21 Certificate medicale și medico-legale vor fi eliberate numai la cererea persoanei examinate, reprezentanților săi legali sau la cererea unei instanțe de judecată.

Art.22 Evidențele medicului (registru, fișe, foi, condiții de operație, procese verbale de necropsie) trebuie păstrate ca materiale secrete.

Secțiunea C - Atentarea la viață și integritatea fizică, eutanasia

Art.23 Medicul trebuie să încerce reducerea suferinței bolnavului incurabil, asigurând demnitatea muribundului, dar în nici un caz nu are dreptul să-i provoace moartea în mod deliberat, act ce constituie o crimă, chiar dacă a fost cerut insistent de un bolnav perfect conștient.

Art.24 Se interzice cu desăvârșire eutanasia, adică utilizarea unor substanțe sau mijloace apte de a provoca decesul unui bolnav, indiferent de gravitatea și prognosticul bolii.

Art.25 Atenatul la viața embrionului uman, prin întreruperea de sarcină, nu poate fi practicat decât în cazurile și în condițiile prevăzute de lege. Orice medic este liber să refuze fără explicații cererea de întrerupere voluntară a sarcinii.

Art.26 Nici o mutilare nu poate fi practică fără motiv medical evident și foarte serios, în afara unei urgențe "quo ad vitam".

Art.27 Prin actele sale profesionale, de investigație sau terapeutice, medicul nu trebuie să supună bolnavul nici unui risc nejustificat.

Art.28 Medicul nu va înlesni sinuciderile sau autovătămările prin sfaturi, recomandări, împrumutarea de instrumente, oferirea de otrăvuri, etc. Medicul va refuza orice explicație sau ajutor în acest sens.

Secțiunea D - Obligatorietatea acordării asistenței medicale

Art.29 Medicul care să găsește în prezența unui bolnav sau rănit în pericol, sau care este informat în acest sens, are obligația să-i acorde asistență la nivelul posibilităților momentului și locului, sau să se asigure că cel în cauză primește îngrijirile necesare.

Art.30 În caz de calamități naturale (cutremure, inundații, epidemii, incendii) sau accidente în masă (naufragii, accidente rutiere sau aviatice, accidente nucleare), medicul este obligat să răspundă la chemare, chiar să-și ofere de bunăvoie serviciile sale medicale imediat cum a luat cunoștință despre eveniment.

Art.31 Voința bolnavului trebuie totdeauna respectată, indiferent care ar fi sensul acesteia, inclusiv îndepărtarea oricărui medic de lângă pacient. Această respectare trebuie totuși să țină seamă de limitele posibilului omenesc, tehnic și moral. Dacă bolnavul se află într-o stare fizică sau psihică ce nu-i permit exprimarea lămurită a voinței, aparținătorii sau apropiații celui suferind trebuie preveniți și informați, cu excepția imposibilităților sau a urgențelor.

Art.32 Medicul poate refuza îngrijirile sale din motive personale sau profesionale, cu excepția urgențelor, asigurându-se că bolnavul are acces la alte surse de îngrijire, dar fără să întrerupă continuitatea îngrijirilor începute de el însuși.

Secțiunea E - Reguli generale de comportament în activitatea medicală

Art.33 Medicul nu poate trata fără examinare medicală prealabilă, efectuată personal. Numai în cazuri excepționale, de urgență sau în cazuri de forță majoră (îmbolnăviri pe nave maritime aflate în mers, pe avioane în zbor, locuri inaccesibile) se vor da indicații de tratament prin mijloace de telecomunicații.

Art.34 Medicul nu poate utiliza aparate de diagnostic sau tratament pentru mânuirea cărora nu are pregătire sau suficientă practică.

Art.35 Dacă în urma examinării sau în cursul tratamentului, consideră că nu are suficiente cunoștințe sau experiență pentru a asigura o asistență corespunzătoare, va solicita un consult cu specialiști sau se va îndruma bolnavul către aceștia.

Art.36 Medicul va urmări bolnavul intrat în tratamentul său până la însănătoșirea acestuia sau până la trecerea în îngrijirea altui medic.

Art.37 În caz de pericol de moarte nemijlocit, medicul va rămâne lângă bolnav atât timp cât este nevoie de ajutorul lui personal.

Art.38 Bolnavul nevindecabil va fi tratat cu aceeași grijă și atenție ca și cei care au șanse de vindecare.

Art.39 Medicul poate executa o activitate medicală, doar dacă are pregătire și practică suficientă. Această prevedere nu se aplică în cazuri de pericol grav, care nu poate fi înlăturat astfel.

Art.40 Medicul va informa bolnavul și aparținătorii (uneori numai pe aceștia) asupra bolii, stării bolnavului, tratamentului necesar și a șanselor de însănătoșire. Medicul va evita să trezească prin comportamentul lui, imaginea unei boli mai grave decât este ea în realitate.

Art.41 Se vor evita îmbolnăvirile iatrogene, chiar și cele produse prin cuvântul, accentul, gesturile sau mimica medicului în prezența bolnavului.

Art.42 Medicul va păstra o atitudine de strictă neutralitate și neamestec în problemele familiale ale

bolnavului, exprimându-și părerea numai dacă este solicitat, numai dacă intervenția este motivată de interesul sănătății bolnavului.

Art.43 Medicul nu trebuie să se implice în problemele legate de interese materiale din familia bolnavului său.

Secțiunea F - Respectarea drepturilor persoanei

Art.44 Medicul trebuie să respecte dreptul persoanei în privința opțiunii libere, asupra medicului său curant și chiar să ușureze această posibilitate.

Art.45 Un medic care este solicitat sau are obligația să examineze o persoană privată de libertate, sau să dea îngrijiri în mediu carceral, nu poate nici direct, nici indirect, fie și numai prin simpla prezență, să caționeze sau să favorizeze atingerea integrității fizice sau psihice a vreunui de ținut, inclusiv a demnității acestuia. Dacă medicul constată că persoana privată de libertate a suportat maltratări, are obligația, sub rezerva acordului celui interesat, să informeze autoritatea judiciară.

Art.46 Medicul are obligația de a îngriji, cu egală conștiințiozitate, pe toți bolnavii, indiferent de condiția lor, naționalitate, religie ori sentimente pe care le inspiră aceștia.

Secțiunea G - Întreținerea și folosirea cunoștințelor profesionale

Art.47 Medicii au datoria de a întreține și perfecționa cunoștințele lor profesionale.

Art.48 Toți medicii sunt abilitați să practice orice act în vederea diagnosticului și tratamentului. Dar medicul nu trebuie, în afara unor circumstanțe excepționale, să întrerundă sau să continue îngrijiri și nici să formuleze prescripții în domenii ce depășesc competența sau posibilitățile sale.

Art.49 Folosirea unei metode terapeutice noi nu poate fi luată în considerare decât cu condiția ca să fi fost în prealabil supusă unor studii biologice adecvate și să prezinte pentru bolnav interes direct.

Secțiunea H - Conștiințământul

Art.50 Pentru orice activitate medicală (examinarea clinică, examinări funcționale, manopere de diagnostic, tratament medicamentos, fizioterapeutic sau chirurgical de orice fel) se va cere conștiințământul bolnavului.

Art.51 Pentru unele manopere de diagnostic și tratament, care comportă risc, se va cere conștiințământ în scris (pe formular sau pe foaie de observație clinică).

Art.52 Conștiințământul va fi dat după lămurirea bolnavului asupra esenței și utilității actului recomandat.

Art.53 Riscurile vor fi comunicate aparținătorului întotdeauna, când nu pot fi dezvăluite bolnavului.

Art.54 În situația asistării minorilor sau a persoanelor fără capacitate civilă (interzișii judecătorești): oligofreni, bolnavi mentali, bolnavi în stare de inconștiență, conștiințământul se va cere aparținătorilor, dacă este posibil.

Art.55 Prognosticul grav va fi împărțit familiei cu prudență și tact.

Secțiunea I - Integritatea și imaginea medicului

Art.56 Medicul va fi model de comportament etico-profesional, contribuind la ridicarea nivelului profesional și moral, creșterea autorității și prestigiului profesiei pentru a merita stima și încrederea bolnavului și a colaboratorilor.

Art.58 Medicina nu trebuie practică ca o activitate comercială. Informările publice sunt acceptate, cu condiția să fie corecte și decente (vezi anexa 1).

Art.59 Medicul nu trebuie să facă propagandă în mediile nemedicale și chiar medicale, a unor procedee de diagnostic sau tratament, insuficient probate, fără să sublinieze și rezervele ce se impun.

Art.60 Este contrară eticii înțelegerea dintre doi medici, medic și farmacist sau cadru auxiliar pentru obținerea de avantaje materiale. Este nedorită practica profesională în localuri comerciale sau în cele în care se vând aparate medicale.

Art.61 Este interzisă distribuirea în scopuri lucrative a unor remedii, aparate sau produse, cu interes pentru sănătate, ca și a unor medicamente neautorizate.

Art.62 Este interzisă practicarea unei profesii care dezonorează profesia medicală.

Art.63 Medicul nu trebuie în nici un caz să-și exercite profesia în condiții ce ar putea compromite calitatea îngrijirilor și a actelor sale profesionale.

Art.64 Orice medic trebuie să se abțină, chiar în afara vieții profesionale, de la acte de natură să ducă la desconsiderarea acestuia. Medicul nu trebuie să cumuleze o altă profesie, dacă aceasta este incompatibilă cu demnitatea profesională.

Art.65 Propunerea sau aplicarea de către medic a unei metode terapeutice insuficient probate este blamabil, se consideră șarlatanism.

Art.66 Este interzisă acordarea de facilități oricui care practică ilegal medicina.

Secțiunea J - Despre onorarii și atragerea bolnavilor

Art.67 Este interzis orice act care ar procura bolnavului un avantaj material nejustificat sau ilicit. Trebuie de asemeni evitate reducerile în natură sau bănești făcute unui bolnav. Nu sunt admise comisioane percepute indiferent cui și nici acceptarea unui comision pentru indiferent ce act medical.

Art.68 Este interzisă împărțirea onorariilor între medicul curant, cel consultat sau chirurg.

CAPITOLUL III - ÎNDATORIRI FAȚĂ DE BOLNAVI

Secțiunea A - Relația cu pacientul

Art.69 Calitate relației cu bolnavul și familia acestuia este extrem de importantă.

Art.70 Medicul are obligația unei conduite ireproșabile pe plan fizic, mintal și emoțional față de bolnav, respectând totdeauna demnitatea acestuia.

Exercițiul profesional nu trebuie făcut impersonal, ci încercând stabilirea unui contact psihic cu pacientul, pentru ca, la nevoie, compătimirea din partea medicului să nu pară un act formal.

Art.71 În vederea elaborării diagnosticului, medicul trebuie să consacre toată conștiințiozitatea și timpul necesar, ajutându-se, dacă este cazul, de metodele științifice cele mai orientate și recurgând la consulturi cât mai luminate.

Art.72 Prescripțiile trebuie formulate cât mai clar, medicul asigurându-se că a fost înțeles complet de bolnav și anturajul acestuia, mergând până la încercarea de a obține o bună executare a tratamentului.

Art.73 Din momentul în care a răspuns unei solicitări, medicul este automat angajat moral să asigure bolnavului în cauză îngrijiri conștiințioase și devotate, inclusiv prin recurgerea la mijloace de care el nu dispune, sau la un specialist competent.

Art.74 Pentru rațiuni ce privesc conștiința medicului, bolnavul poate fi lăsat să ignore diagnosticul sau prognosticul infaust.

Art.75 Medicul are obligația de a ușura bolnavului său obținerea avantajelor sociale la care acesta are dreptul, fără să cedeze nici unei cereri nelegale. Abuzul de cotare a actelor medicale sau a onorariilor sunt reproabile.

Art.76 În caz de pericol public, medicul nu are dreptul să-și abandoneze bolnavii, cu excepția unui ordin formal al unei autorități competente în conformitate cu legea.

Secțiunea B - Probleme ale îngrijirilor minorilor

Art.77 Dacă medicul apreciază că minorul este victima unei agresiuni sau privațiuni, trebuie să încerce să-l protejeze uzând de prudență, fără să ezite, iar dacă este necesar, să alerteze autoritatea competentă.

Art.78 Medicul trebuie să fie apărătorul copilului bolnav, dacă apreciază că starea de sănătate a acestuia nu este bine înțeleasă sau nu este suficient de bine servită de anturaj.

Art.79 Un medic chemat să îngrijească un minor (sau un major fără discernământ) trebuie să încerce să prevină aparținătorii sau reprezentanții legali ai acestuia, pentru a le obține consimțământul. În caz de urgență, pot fi acordate îngrijirile necesare, fără acord.

Secțiunea C - Eliberarea de documente

Art.80 Orice act medical va oglindi realitatea obiectivă.

Art.81 Este interzisă eliberarea pentru bolnav a unor certificate de complezență sau de rapoarte tendențioase.

Art.82 Medicul poate emite certificate, atestate și documente permise de lege, pe baza propriilor sale constatări, pe care le va semna sub o formă ușor de identificat, datându-le totodată.

CAPITOLUL IV - ÎNDATORIRI FAȚĂ DE PUBLIC

Art.83 Medicul chemat într-o familie ori colectivitate, trebuie să se îngrijească de respectarea regulilor de igienă și de profilaxie. El va semnala bolnavului și anturajului responsabilitatea ce revine acestora față de ei înșiși, dar și față de zona învecinată.

Art.84 Medicul are obligația morală de a aduce la cunoștința publică orice situație de care află și care influențează în rău starea de sănătate a publicului.

Art.85 Toți medicii au obligația să participe la serviciul de gardă de zi și de noapte, cu excepția unei derogări pentru vârstă, stare de sănătate și eventual de specialitate, date de către Consiliul teritorial al Colegiului.

Art.86 Medicul are datoria de a ajuta orice acțiune întreprinsă de către autoritățile competente, în scopul protecției sănătății.

CAPITOLUL V-CONFRATERNITATEA, CONSULTUL MEDICAL, REGULI DE COMPORTARE CU ALȚI PROFESIONIȘTI DIN SFERA SANITARĂ, OBLIGAȚII FAȚĂ DE COLEGIU

Secțiunea A - Confraternitatea

Art.87 Medicul va trebui să-și trateze confrății așa cum ar dori el însuși să fie tratat de ei. În baza spiritului de corp, medicii își datorează asistența morală. Dacă un medic are neînțelegeri cu un confrate, mai întâi trebuie să prevaleze concilierea, la nevoie prin Președintele Consiliului Teritorial al Colegiului. Calomnierea unui confrate este condamnată ca și răspândirea de comentarii ce ar putea să-i prejudicieze reputația profesională. Este de dorit ca medicii să ia apărarea unui confrate atacat pe nedrept.

Art.88 Este reproabilă racolarea de clientelă, precum și tentativa în acest sens.

Art.89 În propriul său cabinet, medicul poate primi orice bolnav. Dacă bolnavul primit are un alt medic curant, cu acordul bolnavului, se va încerca intrarea în contact cu medicul curant, în vederea unui schimb de informații, în interesul bolnavului.

Art.90 Un medic poate fi înlocuit de un confrate înscris în Registrul Colegiului, cu informarea prealabilă a Consiliului teritorial colegial asupra datelor de înlocuire și caracteristicilor înlocuitorului. Înlocuitorul se va retrage automat odată cu expirarea datei terminus de înlocuire.

Art.91 Este nedorită scăderea onorariului, în scopul concurenței. Se poate însă recurge la îngrijiri gratuite.

Secțiunea B - Consultul medical

Art.92 Ori de câte ori medicul consideră necesar să ceară părerea unui coleg pentru elucidarea diagnosticului, formularea planului terapeutic, sau a indicației unei intervenții, va propune, de acord cu bolnavul sau aparținătorii lui și ținând cont de preferințele acestuia, un consult cu alți confrăți.

Art.93 Consultul este organizat de medicul curant și este recomandabil să decurgă în felul următor: medicii chemați în consult examinează bolnavul în prezența celorlalți. Apoi, medicii se retrag pentru a discuta cazul. După ce au căzut de acord, cel mai în vârstă dintre ei sau medicul curant comunică bolnavului sau aparținătorului rezultatul consultului. Dacă există divergențe de păreri, se va proceda după caz, la completarea examinărilor, internarea în spital, lărgirea consultului prin invitarea a altor specialiști, etc.

Art.94 În consultul medical, se va păstra o atmosferă de stimă și respect reciproc, nu se va manifesta superioritatea față de medicul curant. Discutarea greșelilor, observațiile critice nu se vor face în fața bolnavului sau altor persoane străine, chiar dacă este vorba de medici subordonați. Greșelile mai grave vor fi anunțate după caz, superiorilor.

Art.95 În general, medicul este obligat să-și ajute colegii și subordonații cu sfaturi, explicații, observații, împărțind șira cunoștințelor și a experienței proprii, cu condiția să nu-i jignească.

Art.96 O bună confraternitate înseamnă și apărarea colegului atacat pe nedrept.

Art.97 Constituie o încălcare a regulilor etice, blamarea și defăimarea colegilor (critica pregătirii sau activității lor medicale) în fața bolnavilor, aparținătorilor, a personalului sanitar, etc., cât și orice expresie sau act capabil să zdruncine încrederea în medicul curant și autoritatea acestuia.

Art.98 Un medic chemat în consult nu trebuie să revadă bolnavul din propria sa inițiativă și fără aprobarea medicului curant.

Art.99 Un medic care a acceptat să fie consultat, nu poate prelungi îngrijirile, cu excepția unei cereri exprese a bolnavului.

Art.100 În cazul colaborării mai multor medici pentru examinarea sau tratamentul aceluiași bolnav, fiecare practician își asumă responsabilitate personală.

Art.101 Dacă în urma unui consult, avizul celor chemați diferă fundamental de cel al medicului curant, bolnavul trebuie informat. Medicul curant este liber să se retragă, dacă părerea medicilor chemați prevalează în vederile bolnavului sau ale anturajului acestuia.

Art.102 Medicul solicitat de bolnavul altui coleg trebuie să respecte următoarele reguli:

- în cazul în care bolnavul renunță la serviciile primului său medic, poate să-l asiste din toate punctele de vedere;

- dacă bolnavul a dorit un simplu sfat, fără să dorească schimbarea medicului său curant, i se va propune un consult în comun; dacă bolnavul refuză, i se poate da sfatul solicitat, iar în caz de urgență și îngrijirile de rigoare; cu acordul bolnavului, medicul curant va fi informat;

- dacă medicul curant este absent din localitate, medicul solicitat poate acorda îngrijirile necesare, urmând să dea medicului curant toate informațiile de rigoare, în acord cu bolnavul, urmând să înceteze îngrijirile odată cu reintoarcerea medicului curant.

Art.103 Medicul curant trebuie să propună un consult de îndată ce situația o impune și trebuie să accepte acest lucru, dacă propunerea vine din partea bolnavului sau a anturajului acestuia, având obligația organizării modalității de consult. În cazul în care medicul curant nu este de acord, se poate retrage fără explicații. În urma consultului se va redacta un document semnat de participanți. Dacă documentul nu este redactat, se consideră că participanții la consult susțin punctul de vedere al medicului curant.

Secțiunea C - Raporturi cu alți profesioniști sanitari

Art.104 Medicii vor avea raporturi bune în interesul bolnavilor cu celelalte profesii din sănătate.

Secțiunea D - Obligații față de Colegiu

Art.105 Orice membru al Colegiului trebuie să susțină Organizația din toate punctele de vedere. Sustragerea de la vreuna din obligații este susceptibilă de sancțiune disciplinară.

Art.106 Declarațiile nereale făcute în fața unui reprezentant al conducerii colegiale, sau în situații speciale, în fața unor structuri specializate ale Colegiului, sunt pasibile de acțiune disciplinară.

CAPITOLUL VI - REGULI SPECIALE PENTRU ANUMITE MODURI DE EXERCITARE SAU SITUAȚII PARTICULARE

Secțiunea A - Chirurgie

Art.107 Chirurgul poate refuza orice decizie operatorie a cărei indicație nu i se pare suficient justificată.

Art.108 Chirurgul poartă răspunderea pentru ajutoarele pe care și le-a ales.

Art.109 Medicul anestezist va primi de la chirurg toate informațiile necesare asumării răspunderii misiunii sale. El poartă răspunderea atât a ajutoarelor pe care și le-a ales, cât și a întregii perioade cât bolnavul îi este încredințat.

Art.110 Chirurgul trebuie să colaboreze pe baza încrederii reciproce, cu medicul curant, în interesul bolnavului.

Art.111 Sterilizarea prin orice mijloace trebuie considerată cu maximă responsabilitate, după ce a fost luată în considerare împreună cu bolnavul și informat partenerul de viață al acestuia, a cărei eventuală opoziție nu poate prevala asupra deciziei bolnavului.

Secțiunea B - Despre transplant de țesuturi și organe

Art.112 Prelevarea de țesuturi și organe "ex vivo" în vederea efectuării unui transplant, nu se poate executa decât după consimțământul prealabil lămurit al bolnavului.

Art.113 Prelevarea de țesuturi și organe "post-mortem" trebuie să fină seama de:

- a) regulile admise actual pentru constatarea morții;
- b) opoziția exprimată în timpul vieții este de netrecut;

c) acordul aparținătorilor, dacă nu există nici o indicație lăsată de răposat și numai pentru fragmentele explicit aprobate pentru prelevare.

Secțiunea C - Medicina legală Vezi anexa 2

Secțiunea D - Probleme ale experimentării pe om

Art.114 Se interzice provocarea de îmbolnăviri artificiale unor oameni sănătoși, din rațiuni experimentale.

Art.115 Impunerea cu forță sau prin inducere în eroare a experimentului pe om constituie o gravă încălcare a principiilor eticii medicale. În toate cazurile de cercetări clinice, pentru verificare pe om a eficacității unor metode de diagnostic sau de tratament, se va respecta riguros condiția consimțământului liber și deliberat al subiectului.

Art.116 Experimentul clinic (cercetarea fără scop terapeutic) este admisibil din punct de vedere etic dacă nu comportă nici un risc serios previzibil. Cercetătorii care conduc experimentul clinic sunt obligați să-l întrerupă dacă apare pericolul vătămării sănătății subiectului sau când acesta cere sistarea experimentului.

Art.117 Încercările terapeutice (cercetările făcute în scop terapeutic) constituie aplicarea pentru prima dată la om a unor procedee medicale sau chirurgicale și se vor face exclusiv în scop curativ.

Art.118 În cazul acesta, se va alege un caz clinic în care să existe o proporționalitate justă în favoarea bolnavului, între riscurile procedurii nou și gravitatea cazului, pericolele posibile ale procedurii nouă să nu întrecă în gravitate evoluția probabilă a bolii de bază sau a tratamentelor cunoscute și aplicate până în prezent.

Art.119 Experimentarea umană trebuie să respecte un număr de reguli:

- a) să fie precedată de o serioasă experimentare pe animal;
- b) subiectul să accepte voluntar, să fie major, în stare de libertate și perfect informat despre riscuri;
- c) în cazul unor maladii incurabile la subiecți în stadiul terminal, remediul nu trebuie să provoace suferințe suplimentare și să existe șanse rezonabile de a fi util;
- d) nu pot fi experimentate remedii care ar altera psihicul sau conștiința morală.

Secțiunea E - Exercițiul medicinei de expertiză judiciară

Art.120 Subiectul va fi informat în prealabil despre sensul examinării, de expertul care nu a avut niciodată nici o relație de un gen oarecare cu cel expertizat, ceea ce i-ar putea influența raționamentele.

Art.121 Expertizatul poate recuza pe expert, acesta trebuind să se supună.

Art.122 Raportul final nu va conține decât elemente de răspuns la chestiunile puse în decizia de numire. În rest expertul este supus secretului profesional.

Secțiunea F - Reguli specifice medicinei de control

Art.123 Medicul însărcinat cu misiune de control, trebuie să facă cunoscut acest fapt persoanei examinate, care nu și-a exprimat opțiunea pentru el. În cursul examinării medicul trebuie să fie circumspect în afirmații, limitându-se la strictul necesar examinării. Medicul va fi obiectiv în concluzii, nelăsându-se antrenat sub nici o formă în dirijismul medical. El nu va interveni în planul terapeutic, dar poate discuta cu medicul curant probleme legate de terapeutică aplicată. În cazul unor dificultăți de înțelegere, se poate recurge la autoritatea Președintelui Consiliului Teritorial al Colegiului, fără a diminua încrederea bolnavului în medicul său curant.

Art.124 Medicul controlor are obligația, față de organismul care îl folosește, doar a concluziilor, nu și a rațiunilor de ordin profesional care au condus la acestea, întrucât pot perturba secretul profesional. Medicul va fi deosebit de atent la păstrarea independenței profesionale, concluziile ținând doar de conștiința sa.

Art.125 Medicul controlor se va recuza singur în cazul în care i s-ar cere să examineze pe unul din proprii săi bolnavi.

Art.126 Dacă medicina de control este practică de manieră obișnuită, ea trebuie reglementată printr-un contract scris vizat de către Consiliul teritorial al Colegiului.

Secțiunea G - Particularități ale exercițiului specialității de psihiatrie

Vezi anexa 3

Secțiunea H - Exercițiul medicinei salariale

Art.127 Medicul care este legat în exercițiul său profesional printr-un contract cu o administrație, o colectivitate sau orice alt organism public sau privat, rămâne cu toate obligațiile sale profesionale și morale, în mod particular secretul profesional și independența deciziilor sale. În nici o ocazie și sub nici un motiv, medicul nu trebuie să accepte limitarea independenței sale profesionale.

Art.128 Medicul nu trebuie să accepte remunerarea bazată pe norme de productivitate sau de randament orar, ceea ce ar avea ca rezultat, limitarea independenței lui. Dacă o asemenea dispoziție ar fi dată, Consiliul Colegiului trebuie încunoștințat.

Art.129 Existența contractului sau convenției scrise este obligatorie. Proiectul contractului trebuie adus la cunoștința Consiliului teritorial al Colegiului, care poate face observații în termen de o lună. Orice modificare a contractului sau convenției, trebuie adusă la cunoștința Consiliului teritorial al Colegiului, care va verifica dacă noua formă este compatibilă cu prezentul Cod sau cu contractele cadru, agreate de către Consiliul Național al Colegiului.

Art.130 Este contrară normelor morale, acțiunea medicului profesând sub contract public sau privat, de a se folosi de situația sa pentru a-și crește clientela personală.

Secțiunea I - Exercițiul medicinei private

Art.131 Nu este admis ca un medic să aibă două cabinete particulare, decât în mod excepțional și numai cu avizul Consiliului teritorial al Colegiului, care îl va acorda doar dacă un interes imperios al bolnavilor ar cere această situație. Avizul nu se dă pe o perioadă nedeterminată, ci doar pe un an, putând fi revocată oricând, dacă se instalează un alt medic de aceeași specialitate.

Art.132 Este interzisă practicarea itinerantă a profesiei.

Art.133 Nu este admisă folosirea ca salariat a altui confrate sau a unui student în medicină, cu excepția unui aflux considerabil de pacienți și doar cu avizul favorabil al Consiliului teritorial al Colegiului.

Dispoziția de mai sus nu include stagiile de formare a studenților în medicină.

Art.134 Este interzis unui medic să-și încredințeze propriul cabinet unui coleg pentru a fi administrat.

Art.135 Este nerecomandabilă instalarea unui cabinet în clădirea în care există deja unul cu aceeași specialitate, fără acordul celui care are întâietatea de instalare și fără acordul explicit al Consiliului Colegiului.

Art.136 Onorariile trebuie fixate cu tact și moderație, ținând seama de toate circumstanțele posibile. Achitarea onorariilor se poate face fie direct de către bolnav, fie de către un organism abilitat. Medicul nu are dreptul să refuze explicații în legătură cu nota de onorariu. În cazul colaborării între mai mulți practicieni la același bolnav, notele de onorariu vor fi personale și distincte.

Art.137 Concurența neloială este blamabilă și trebuie să facă obiectul unei documentații aparte, ce va fi dată publicității.

Art.138 În cabinetele de grup, exercițiul profesiei rămâne personal, pentru a se putea asigura, pe de o parte independența profesională, iar pe de altă parte răspunderea individuală completă. Libertatea de opțiune pentru un anumit medic, trebuie asigurată și respectată.

Art.139 Orice fel de asociere între medici, trebuie să facă obiectul unui contract scris ce trebuie să respecte independența profesională a fiecăruia. Actul trebuie obligatoriu comunicat Consiliului teritorial al Colegiului, pentru ca acesta să-și dea avizul din toate punctele de vedere.

CAPITOLUL VII - DISPOZIȚII DIVERSE

Art.140 În situația unei acțiuni disciplinare împotriva sa, medicul trebuie să fie sincer în toate declarațiile pe care le face. Invocarea secretului profesional nu trebuie să împiedice instruirea disciplinară în curs. Declarațiile inexacte făcute deliberat, vor fi considerate drept abateri grave împotriva reputației Colegiului.

Art.141 Odată cu înscrierea numelui său în Registrul Colegiului, medicul trebuie să declare pe onoarea sa că are cunoștință de conținutul prezentului

document și să se angajeze sub semnătură, că îl va respecta în totalitate.

Art.142 Orice medic care încetează exercițiul profesiei, are obligația de a aduce acest fapt la cunoștința Colegiului.

Art.143 Orice decizie luată de către Colegiu prin aplicarea prezentului COD, trebuie motivată. Deciziile luate de către Consiliile teritoriale, pot fi reformate de către Consiliul Național, fie din oficiu, fie ca urmare a cererii făcute de către cel interesat, în termen de două luni de la comunicarea primei decizii.

Art.144 Prezentul cod are 4 anexe care fac parte integrantă din el.

Prezentul Cod de Deontologie Medicală a fost elaborat în Sedința Consiliului Național din 16-17.05.1997, aprobat de Adunarea Generală Națională din 6.06.1997 de la București și a fost revizuit în cadrul Adunării Generale Naționale din noiembrie 1997.

ANEXA I**PRECIZĂRI CU PRIVIRE LA INFORMARE, PUBLICITATE, RECLAMĂ**

Art. 1 - Reputația medicului trebuie să se sprijine doar pe competență și demnitate, fără contribuția reclamei.

Art. 2 - În anunțuri, pe rețete, pe firmă sau în anuarele profesionale, singurele mențiuni care pot figura sunt următoarele:

- a. - nume complet, adresă, număr de telefon, ore de consult;
- b. - calificare recunoscută de către Colegiu;
- c. - situația sa în relația cu Asigurările Sociale de Sănătate;
- d. - titluri și funcții recunoscute de către Colegiu;
- e. - distincții onorifice acordate de stat.

Art. 3 - Firma cabinetului trebuie pusă doar pe ușă cabinetului și pe aceea de intrare în clădire. Ea va avea dimensiuni și aspect modeste. Eventualele indicatoare sunt admise în situația unui amplasament al cabinetului dificil de găsit.

Art. 4 - Este interzisă editarea de broșuri publicitare în legătură cu activitatea sa profesională.

Art. 5 - Se recomandă ca participarea medicului la activitatea presei scrise să se facă cu discreție și prudență, pentru ca medicul să nu cadă victimă tendințelor gazetarilor în publicarea de elemente de senzație sau la citarea trunchiată ori scoasă din context a declarațiilor făcute de către profesionist.

ANEXA 2**PARTICULARITĂȚI ALE ACTIVITĂȚII EXPERTULUI MEDICO-LEGIST**

Art. 1 - Medicul legist este în slujba statului, prin mijloace științifice, a adevărului obiectiv, în interesul general, inclusiv al justiției, motiv pentru care ține seama de deontologia medicală generală, precum și de principiile etico-juridice.

Art. 2 - Medicul legist nu va formula opinii asupra încadrării juridice și va ține seama că adevărul judiciar nu se suprapune totdeauna peste adevărul obiectiv științific.

Art. 3 - Medicul legist va ține seama de regula competenței oficiale, precum și de limitele competenței personale.

Art. 4 - Observațiile făcute de către medic trebuie consemnate luându-se imediat și măsuri în vederea asigurării mijloacelor de verificare, pentru a preveni omisiuni rezultate din degradarea elementului de observație, împrejurare ce ar putea fi asimilată culpei profesionale.

Art. 5 - Medicul nu trebuie să-și limiteze activitatea doar la obiectivele din ordonanță, ci trebuie să rezolve toate problemele cazului, ținând seama că incertitudinile îl obligă la prezentarea lor explicită, iar concluziile univoce necesită o fundamentare solidă, ce impune excluderea factorilor de eroare.

Art. 6 - Medicul legist poate fi recuzat ca expert, după cum este preferabil să se auto-recuze, dacă există motive întemeiate.

Art. 7 - Secretul medical din activitatea de expertiză judiciară are caracteristicile generale ale acestuia, plus aspectele ce țin de întrebările formulate de către magistrați, la care va răspunde doar în conformitate cu conștiința sa, fără imixtiunea nici unui factor exterior acesteia.

Art. 8 - În activitatea sa medicul legist trebuie să se comporte în așa fel încât să nu genereze teamă printre colegii săi, respectând toate normele de expert obiectiv.

Art. 9 - Este preferabil ca expertul medico-legal să nu fie regimentat politic.

Art. 10 - Nici o priză de sânge nu se poate face cu forța.

Art. 11 - Medicul care practică autopsia va acționa cu tact, discreție. El va lua măsurile necesare pentru ca, după autopsie, corpul să fie prezentat, în măsura posibilului, de o manieră care să respecte sentimentele celor apropiați.

Art. 12 - Medicul anatomo-patolog poate colabora - dacă este solicitat - la prelevarea de organe și țesuturi umane, în scop de grevă sau transplant, ținând seama de:

- regulile admise în prezent pe plan internațional pentru constatarea morții;
- legislația în vigoare privind transplantul;
- consimțământul conștient, prealabil, explicit, al persoanei decedate;
- consimțământul aparținătorilor, dacă lipsește condiția de la punctul c).

ANEXA 3

- Diagnosticul unei tulburări psihice va fi pus de psihiatri în conformitate cu Clasificarea Internațională a Maladiilor-OMS-(CIM-10) și în acord cu standardele medicale acceptate internațional (Dicționarul American de Statistică Medicală - DSM-IV).

- Dezacordul unei persoane față de opiniile politice sau religioase majoritare sau față de valorile morale și

culturale ale societății nu reprezintă criterii de diagnostic pentru o boală psihică.

- Psihiatrul nu trebuie să accepte să consulte o persoană cu sau fără tulburări psihice dacă aceasta nu este informată despre calitatea sa de psihiatru și de scopul profesional al vizitei sale și nu trebuie să accepte să consulte o persoană cu sau fără tulburări psihice în locuri care nu asigură prestarea actului medical respectiv (mijloace de transport în comun, restaurant, etc.)

- Psihiatrii trebuie să informeze persoanele cu tulburări psihice, pe membrii familiei (sau, în lipsa acestora, persoanele apropiate ori desemnate legal) despre procedurile terapeutice, măsurile de reabilitare și despre alternativele posibile.

- Psihiatrii, ca de altfel toți membrii societății, trebuie să înțeleagă și să accepte că persoanele cu tulburări psihice au aceleași drepturi și libertăți fundamentale ca toți ceilalți membri ai societății în care trăiesc.

- Psihiatrii, alături de ceilalți membri ai societății, trebuie să participe activ la protejarea persoanelor cu tulburări psihice împotriva exploatării, abuzurilor fizice sau de alt gen și împotriva tratamentului degradant.

- Psihiatrii trebuie să refuze cooperarea cu un pacient sau cu o terță persoană care solicită o acțiune contrară cunoștințelor științifice sau principiilor etice.

- Psihiatrii nu trebuie să acorde tratament psihiatric și nici să utilizeze profesia ca sursă de profit față de o persoană la care s-a stabilit absența unei tulburări psihice.

- Psihiatrii nu trebuie să folosească informațiile furnizate de pacient și nici ascendentul pe care îl conferă poziția lor psihoterapeutică, în scopul influențării deciziilor pe care pacientul le ia în afara sferei de obiective ale terapiei.

- Psihiatrii nu trebuie niciodată să-și folosească posibilitățile profesionale pentru a viola drepturile omului sau demnitatea unei persoane cu sau fără tulburări psihice, indiferent de prejudecățile, dorințele, sentimentele și credințele personale.

- Psihiatrii trebuie să-și păstreze independența deciziilor profesionale față de autoritatea de stat, de interesele politice, economice sau de alt gen, în luarea unei decizii față de o persoană cu tulburări psihice sau față de o persoană la care s-a stabilit absența unei tulburări psihice și care ar putea viola demnitatea sau drepturile omului.

- Psihiatrii trebuie să asigure toate măsurile pentru a păstra demnitatea și anonimatul persoanelor cu tulburări psihice, fiind interzis accesul unor terțe persoane (cu excepția celor abilitate prin lege) la documentele medicale, cât și formularea în public și publicații, de concluzii de specialitate cu nominalizarea persoanelor cu tulburări psihice. Confidențialitatea informațiilor se păstrează și după decesul pacienților.

- Psihiatrii trebuie să stabilească intervențiile terapeutice care sunt cel mai puțin restrictive pentru

libertatea persoanelor cu tulburări psihice. Tratatamentul voluntar trebuie încurajat când este posibil și pe cât este posibil, în comunitatea în care trăiește persoana cu o tulburare psihică, în absența oricăror mijloace de a acorda tratamentul potrivit (tratamentul care se impune ca o necesitate), o persoană cu tulburări psihice poate fi internată într-un spital de psihiatrie fără consimțământul său, și se pot lua măsuri obligatorii de tratament numai când, din cauza tulburării sale psihice reprezintă un pericol grav și iminent pentru el însuși sau/și pentru alte persoane, sau pune în pericol importante valori materiale sau culturale, private sau publice. Măsurile de tratament obligatorii se pot lua și în ambulatoriu.

- Sterilizarea prin orice mijloace nu trebuie niciodată aplicată ca mijloc de tratament al unei tulburări psihice.

- În cadrul procesului de cercetare, participarea persoanelor cu tulburări psihice se face atât cu consimțământul lor cât și cu consimțământul familiei (ori, în lipsa familiei, a reprezentanților lor legali). Informațiile confidențiale pot fi folosite pentru cercetare și publicate numai în condițiile păstrării anonimatului pacienților participanți la programul de cercetare (cu excepția cazurilor când este menționat în scris acordul pacienților și al familiei sau al reprezentanților săi legali). Pacienții spitalizați fără consimțământul lor nu pot fi folosiți ca subiecți de cercetare.

ANEXA 4

Pentru a respecta normele de deontologie medicală în domeniul informaticii medicale, toate activitățile și proiectele din acest domeniu trebuie să fie coordonate de medici.

- Medicul nu poate transfera responsabilitatea deciziei medicale sistemului informatic, indiferent de performanțele acestuia (sistem expert).

- Medicul nu poate folosi sisteme de evidență informatizată dacă acesta nu asigură respectarea secretului medical simultan cu asigurarea accesului facilitat pentru situațiile de urgență.

- Programele informatice care se aplică în asistența medicală trebuie să aibă specificată marja de eroare pe care medicul utilizator trebuie să o cunoască și să o ia în considerație în deciziile sale.

REGULAMENTUL DE ORGANIZARE ȘI FUNCȚIONARE AL COLEGIULUI JUDEȚEAN AL MEDICILOR MUREȘ

În temeiul dispozițiilor art.139 și respectiv art.85 din Regulamentul de organizare și funcționare al Colegiului Medicilor din România, coroborat cu prevederile art.24 alin. 1 din Legea nr. 74/1995 privind exercitarea profesiei de medic, înființarea, organizarea și funcționarea Colegiului Medicilor din România (C.M.R.),

Consiliul Județean din cadrul Colegiului Județean al Medicilor Mureș a elaborat prezentul

REGULAMENT DE ORGANIZARE ȘI FUNCȚIONARE

CAPITOLUL I. PRINCIPII GENERALE.

Art. 1 - Colegiul Județean al Medicilor (C.J.M.) Mureș se constituie în baza dispozițiilor art. 18 din Legea nr.74/1995 și respectiv în temeiul dispozițiilor art.8 alin.1 din Regulamentul de Organizare și Funcționare al C.M.R. ca persoană juridică de drept public, având ca principal obiect de activitate apărarea, controlul și supravegherea exercitării profesiei de medic, precum și aplicarea legilor și regulamentelor care organizează și reglementează exercițiul profesiei în județul Mureș.

Art. 2 - Colegiul Județean al Medicilor Mureș funcționează descentralizat. Între C.M.R. și C.J.M. Mureș există raporturi de autonomie funcțională, organizatorică și financiară, cu respectarea principiului subsidiarității ce decurge din Regulamentul de organizare și funcționare al C.M.R.

Art. 3- Sediile Colegiului Județean al Medicilor Mureș sunt în:

- Tg-Mureș, str.Gh.Marinescu nr.38 (sediul unde funcționează Consiliul, Biroul, comisiile de specialitate și secretarul tehnic) și

- Tg-Mureș, str. Parângului nr.23 (sediul în care funcționează departamentul administrativ, financiar-contabil și juridic, cu excepția secretarului tehnic).

Art. 4 - Colegiul județean al Medicilor Mureș, prin organele sale, este reprezentantul corpului medical din județul Mureș în relațiile cu autoritățile și instituțiile guvernamentale și neguvernamentale, interne și internaționale. Pentru îndeplinirea atribuțiilor și obiectivelor conferite de lege și Regulamentul C.M.R., organele reprezentative ale C.J.M. Mureș pot intra în relații cu diferite organisme similare din alte state.

Art. 5- Colegiul județean al Medicilor Mureș reprezintă interesele profesiei de medic și acționează prin toate mijloacele conferite de lege pentru dezvoltarea acesteia și pentru ridicarea prestigiului ei în cadrul vieții sociale.

Art. 6- Ca organizație profesională, C.J.M. Mureș apără demnitatea și promovează drepturile și interesele membrilor săi în toate sferele de activitate, apără onoarea, libertatea și independența profesională a medicului în exercitarea profesiei, asigură respectarea de către medici a obligațiilor care le revin față de bolnav și sănătatea publică.

Art.7- Ca reprezentant al medicilor din județ, Colegiul Județean al Medicilor Mureș își exercită atribuțiile conferite de lege. Regulamentul C.M.R. și respectiv regulamentul propriu de organizare și funcționare, în patru domenii principale de activitate:

- profesional
- jurisdicție profesională și litigii.
- economic-social.
- administrativ-organizatoric.

CAPITOLUL II. - MEMBRII COLEGIULUI JUDEȚEAN AL MEDICILOR MUREȘ. DREPTURI ȘI OBLIGAȚII.

SECȚIUNEA 1. Membrii Colegiului Județean al Medicilor Mureș

Art.8 - Sunt membri ai C.J.M. Mureș toți medicii, cetățeni români, care au domiciliul în județul Mureș, autorizați să practice profesiunea de medic precum și medicii pensionari, la cererea acestora (care nu mai desfășoară activitate medicală).

Art.9 - La cerere, membrii C.J.M. care din motive obiective întrerup pe o durată de până la 5 ani exercitarea profesiei de medic, pot solicita suspendarea calității de membru al C.J.M. pe această durată. Pe durata suspendării la cerere a calității de membru al C.J.M., se suspendă drepturile și obligațiile care decurg din prezentul regulament.

Art.10 - În cazul în care un medic își întrerupe activitatea profesională pe a perioadă mai mare de 5 ani, Colegiul Județean al Medicilor Mureș atestă competența sa profesională în vederea reluării activității, cu respectarea prevederilor art.8 din Legea nr. 74/1995 privind exercitarea profesiei de medic.

Art.11 - Medicii cetățeni străini, cărora li s-a aprobat, în condițiile legii, să exercite profesiunea de medic pe teritoriul României, dacă își desfășoară activitatea în județul Mureș, au obligația de a se înregistra la Colegiul Județean al Medicilor Mureș. Avi-zul de liberă practică pentru medicii cetățeni străini se eliberează de către Consiliul Național al Colegiului Medicilor din România, cu acordul C.J.M. Mureș.

SECȚIUNEA 2. - Drepturile și obligațiile membrilor Colegiului Județean al Medicilor Mureș.

Art.12. Membrii C.J.M. Mureș au următoarele drepturi:

a. - dreptul de a alege și de a fi ales în toate organismele de conducere ale Colegiului Medicilor din România, respectiv ale C.J.M. Mureș;

b. - dreptul de a se adresa organelor abilitate ale C.M.R. și respectiv ale C.J.M. Mureș și de a primi informațiile solicitate;

c. - dreptul de a participa la orice acțiune a C.J.M. Mureș și de a fi informat în timp util despre aceasta;

d. - dreptul de a folosi, împreună cu membrii săi de familie, toate dotările sociale, profesionale, culturale și sportive ale C.M.R. și ale C.J.M. Mureș;

e. - dreptul de a purta însemnele corpului profesional;

f. - dreptul la asistență juridică;

g.- dreptul de a fi anchetat disciplinar pentru abaterile deontologice și disciplinare cu respectarea principiului prezumției de nevinovăție;

h. - dreptul de a contesta sancțiunile primite;

i. - dreptul de a fi apărât în fața organelor de stat, centrale și locale sau a organizațiilor administrative;

j. - dreptul de a fi reprezentat în relațiile cu asociații științifice și cu sindicatele;

k. - dreptul de a primi informații și asistență juridică gratuită;

l. - dreptul de a solicita ajutoare materiale pentru situații deosebite, atât personal cât și pentru membrii săi de familie.

Art.13 - Colegiul Județean al Medicilor Mureș va depune toate diligențele necesare pentru ca membrilor organelor de conducere care se află în raporturi contractuale cu sistemul de asigurări sociale de sănătate, să le fie asigurată protecția necesară împiedicării oricărui fel de presiuni sau abuzuri la încheierea, respectiv, prelungirea contractelor privind furnizarea de servicii medicale.

Art.14 - Membrii Colegiului Județean al Medicilor Mureș au următoarele obligații generale:

a. - obligația de a respecta dispozițiile Regulamentului de Organizare și Funcționare al C.M.R

b. - obligația de a respecta dispozițiile Codului de Deontologie Profesională, dispozițiile prezentului regulament, hotărârile Adunării generale, deciziile Consiliului Județean și ale Biroului Consiliului, ordinele emise de Președintele Colegiului, precum și regulamentele profesiei

c. - obligația de a rezolva sarcinile care le-au fost încredințate în calitate de membri ai C.J.M. sau de reprezentanți ai corpului profesional;

d. - obligația de a participa la manifestările inițiate de organele de conducere, la activitățile profesionale ori de pregătire profesională inițiate ori organizate de organele de conducere ale C.M.R., respectiv de organele de conducere ale C.J.M. Mureș;

e. - obligația de a executa cu bună credință sarcinile care decurg din Regulamentul C.M.R., precum și din prezentul regulament

f. - obligația de a executa cu bună credință sarcinile stabilite prin hotărârile organelor de conducere

g. - obligația de a se abține de la deliberările organismelor de conducere în care sunt aleși, în cazul în care în îndeplinirea unor atribuții ale acestor organe, au un interes propriu

h. - obligația de a păstra secretul profesional

i. - obligația de a respecta normele, principiile și îndatoririle deontologiei medicale și de a avea un comportament demn în exercitarea profesiei ori a calității de membru ale colegiului

j. - obligația de a achita la termen și în cuantumurile stabilite cotizația datorată C.J.M.

k.- obligația de a realiza litigiile cu alți membri, în primul rând prin intermediul medierii de către comisiile de specialitate din cadrul C.J.M. Mureș

l. obligația de a participa la ședințele ori adunările la care au fost convocați

Art.15 - Membrii C.J.M. Mureș au următoarele obligații speciale, care decurg din calitatea lor specială de medic:

a. - obligația de a respecta și de a aplica în orice împrejurare normele de etică profesională și deontologie medicală, cuprinse în Codul de deontologie medicală;

b.- obligația de a nu aduce prejudicii reputației corpului medical sau altor membri ai C.J.M.;

c. - obligația de a respecta statutul de corp profesional al C.M.R.;

d. - obligația de a acorda cu promptitudine și necondiționat îngrijirile medicale de urgență ca o îndatorire fundamentală profesională și civică;

e. - obligația de a aplica parafa cuprinzând numele, prenumele, gradul, specialitatea și codul pe toate actele medicale pe care le semnează.

Art.16 - Încălcarea acestor obligații constituie abatere de la disciplina și deontologia profesională și a celei de corp profesional, sancționându-se cu respectarea procedurii, reglementată de Regulamentul de Organizare și Funcționare al C.M.R.

CAPITOLUL III. ORGANIZAREA ȘI FUNCȚIONAREA COLEGIULUI JUDEȚEAN AL MEDICILOR MUREȘ.

Art.17 - Colegiul Medicilor din România este reprezentat la nivelul județului Mureș de către organismele de conducere ale C.J.M. Mureș, respectiv de către Adunarea Generală, Consiliul Județean și Biroul Consiliului.

Art.18 - Raporturile dintre organismele de conducere centrale și cele ale județului Mureș se stabilesc în conformitate cu dispozițiile Legii nr. 74/1995 și potrivit dispozițiilor cuprinse în Regulamentul de organizare și funcționare al C.M.R., cu respectarea principiului democratic în luarea deciziilor și a competențelor speciale stabilite în actele specificate mai sus.

SECTIUNEA 1. - Organele de conducere ale C.J.M. Mureș.

I. - Adunarea generală

Art. 19 - Adunarea generală este formată din toți medicii cu drept de liberă practică care își desfășoară activitatea de bază în raza județului Mureș. În cazul convocării, reprezentarea poate fi de 1 la 10. Adunarea generală a medicilor din județ, în conformitate cu cele stabilite de Legea nr. 74/1995, alege, prin vot secret și direct, reprezentanții în Consiliul județean și reprezentanții în Adunarea Generală Națională, pe o durată de 4 ani.

Art.20 - Adunarea Generală este condusă de către Președintele C.J.M. Mureș, fiind convocată de către acesta, trei dintre membrii biroului sau 1/3 din membrii Consiliului Județean

II. - Consiliul Județean

Art.21 - Consiliul Județean este alcătuit dintr-un număr de 19 membrii permanenți și are un număr de 9 membrii supleanți, aleși de adunarea generală. Membrii consiliului județean sunt aleși pe o durată de 4 ani.

Art.22 - Consiliul Județean se întrunește în ședințe ordinare o dată pe lună sau în ședințe extraordinare, ori de câte ori este nevoie.

Ședințele ordinare sunt convocate de către Președintele Biroului.

Ședințele extraordinare pot fi convocate de către: Președintele Biroului, trei dintre membrii Biroului și

de către secretarul C.J.M. Mureș sau orice alt membru al Biroului la cererea a cel puțin o treime dintre membrii Consiliului Județean.

La ședințele Consiliului Județean poate participa, cu rol consultativ, și reprezentantul C.J.M. Mureș în Consiliul Național al C.M.R care nu face parte din organele de conducere teritoriale. Acesta este anunțat din timp cu privire la ordinea de zi, data, ora și locul unde se va desfășura ședința. Convocarea membrilor Consiliului Județean respectiv a reprezentantului C.J.M. Mureș în Consiliul Național al C.M.R. se face după caz, prin adresă scrisă, scrisoare recomandată cu confirmare de primire ori prin telefon sau fax la locul de muncă al acestora.

Art.23. - Consiliul Județean lucrează în prezența a două treimi din numărul membrilor cu drept de vot. În exercitarea atribuțiilor ce-i revin conform legii și Regulamentului de organizare și funcționare al C.M.R., Consiliul Județean emite decizii, cu o majoritate de 2/3 din numărul reprezentanților. Deciziile emise cu respectarea cvorumului legal sunt obligatorii pentru membrii C.J.M. Mureș, nerespectarea acestora constituind abatere disciplinară care se sancționează conform dispozițiilor art. 104 din Regulamentul de organizare și funcționare al C.M.R.

Art. 24- Atribuțiile Consiliului Județean sunt următoarele:

a. - elaborează regulamentul de organizare și funcționare al Colegiului Județean al Medicilor Mureș, pe care îl supune aprobării Consiliului Național al C.M.R.;

b. - aduce la cunoștința membrilor săi cotizația fixată de Consiliul Național, care trebuie plătită obligatoriu de către fiecare membru al C.J.M.;

c. - aprobă bugetul de venituri și cheltuieli și execuția celui pentru exercițiul expirat,

d. - alege dintre membrii săi comisia de cenzori;

e. - apără și reprezintă interesele profesionale ale membrilor săi inclusiv în fața instanțelor judecătorești și a altor autorități publice;

f. - alege dintre membrii săi pe cei care vor forma comisiile de lucru.

Art.25 - În vederea exercitării atribuțiilor, Consiliul județean își desfășoară activitatea în comisii de lucru, respectiv în trei Departamente: Departamentul Profesional Științific și Învățământ, Departamentul de Jurisdicție Profesională, Litigii și Deontologie Medicală și Departamentul Administrativ-Financiar-Contabil.

În cadrul Departamentului Profesional Științific și Învățământ funcționează:

a. - comisia de examene și concursuri;

b. - comisia pentru educație medicală continuă;

c. - comisia de învățământ medical și alte forme de pregătire medicală;

d. - comisia de științe medicale (comisiile de specialități medicale);

e. - comisia pentru practica independentă a profesiei de medic.

În cadrul Departamentului de Jurisdicție Profesională, Litigii și Deontologie Medicală funcționează următoarele comisii:

- a. - comisia de disciplină;
- b. - comisia de litigii;
- c. - comisia de deontologie medicală.

În cadrul Departamentului Administrativ-Financiar Contabil funcționează:

- a. - comisia administrativă;

Art.32 - Președintele C.J.M. Mureș are obligația de a urmări efectuarea vărsării cotei părți de cotizație datorată C.M.R.

SECȚIUNEA 2. Atribuțiile Comisiilor de lucru ale Consiliului Județean.

Art.33 - Comisiile de lucru ale Consiliului Județean sunt competente în probleme integrative și de strategie, îndeplinind atribuțiile stabilite de Regulamentul de Organizare și funcționare al C.M.R., stabilite prin hotărârea Consiliului Național, respectiv stabilite prin prezentul regulament de organizare și funcționare al C.J.M. sau prin actele adoptate de organisme de conducere ale C.J.M.

Art.34 - În exercitarea atribuțiilor care le revin comisiile de lucru din cadrul C.J.M. colaborează cu comisiile de lucru din cadrul Consiliului Național.

Art.35 - Comisia de Studii și Strategii de Dezvoltare, coordonată de către Președintele C.J.M., îndeplinește următoarele atribuții:

- a. - analizează situația personalului și a serviciilor de sănătate, în funcție de nevoile județului Mureș;
- b. - elaborează informări și sinteze pentru Biroul Executiv și Consiliul Național;

Art.36 - Comisia de Imagine, Relații Interne și Internaționale, coordonată de Președintele C.J.M. Mureș, are ca obiectiv realizarea legăturilor dintre C.J.M. Mureș și structuri guvernamentale, nonguvernamentale, județene, naționale și internaționale, relația cu publicul sau mass-media asigurându-se prin Președintele acestei comisii.

Art.37 - Comisia de Examine și Concursuri reprezintă C.J.M.Mureș în organizarea concursurilor și a examenelor pe raza județului Mureș. În acest sens, membrii comisiei vor participa la întocmirea metodologiei de concurs și a tematicii adecvate, colaborând cu D.S.P. Mureș și cu U.M.F. Tg-Mureș. De asemenea, vor supraveghea aplicarea corectă a regulamentelor de concurs și examene.

Art.38 - Comisia pentru educație medicală continuă, analizează și propune îmbunătățirea legislației în domeniul medico-sanitar, promovează ridicarea continuă a nivelului profesional, facilitând participarea membrilor C.J.M. Mureș la programe de perfecționare în țară și străinătate.

Art.39 - Comisia de învățământ medical și alte forme de pregătire medicală organizează și coordonează funcționarea specialităților medicale la standarde corespunzătoare, studiază raporturile de competență între diferitele specialități medicale și

elaborează programe și standarde de acreditare periodică a competenței profesionale.

Art.40 - Comisia de științe medicale (comisiile de specialități medicale) asigură suportul informațional necesar pregătirii profesionale.

Art.41 - Comisia pentru practica independentă a profesiei de medic acordă consultații cu privire la noțiunea de liber profesionist.

Art.42 - Comisia Economico-socială susține obiectivele economice ale corpului medical din județul Mureș, pe care le adaptează în permanentă condițiilor existente în plan național și internațional. Prin intermediul acestei comisii, C.J.M. Mureș participă la elaborarea și avizarea regulamentelor de ordine interioară a unităților medico-sanitare, efectuează controlul privind respectarea regulamentelor de ordine interioară și de îndeplinire a atribuțiilor conform fișei postului, organizează și încurajează activitățile cultural-artistice și sportive ale membrilor C.J.M. și familiilor lor și contribuie la protejarea membrilor C.J.M. prin acordarea, în limita posibilităților, de ajutoare materiale.

Art.43 - Comisia de Asigurări Sociale de Sănătate supraveghează modul de aplicare a negocierilor realizate de către C.M.R. la nivel central.

Comisia de Asigurări Sociale de Sănătate asistă membrii C.J.M. la încheierea contractelor individuale privind furnizarea de servicii medicale.

Prin intermediul acestei comisii, C.J.M. Mureș reprezintă și apără interesele membrilor în fața partenerilor contractuali, acționează și reprezintă în fața instanțelor judecătorești interesele membrilor C.J.M., la cererea acestora; mediază, la cerere, rezolvarea pe cale amiabilă a litigiilor dintre membrii contractanți în sistemul asigurărilor sociale de sănătate, oferă consultații privind managementul cabinetului medical individual sau a altor forme de asociere ca forme de exercitare a profesiei de medic, oferă consultații de specialitate cu privire la încheierea, executarea și încetarea contractelor privind furnizarea de servicii medicale în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate.

Art.44 - Comisia de disciplină realizează atribuțiile Consiliului Județean cu privire la soluționarea în primă instanță a cauzelor disciplinare și aplicarea sancțiunilor disciplinare. Judecarea cauzelor ce constituie abateri disciplinară se face în temeiul cadrului legal, a Regulamentului de Organizare și Funcționare al C.M.R., a Codului de deontologie medicală, a regulamentelor de ordine interioară a unităților medico-sanitare și a fișei postului.

Art.45 - Comisia de litigii realizează atribuțiile Consiliului Județean cu privire la soluționarea situațiilor conflictuale, litigioase, legate de exercitarea profesiei cu alt membru al C.J.M.

Art.46 - Comisiile de disciplină, litigii și deontologie medicală vor aproba cererea unui membru al C.J.M. de a fi apărut în fața instanțelor judecătorești, prin acordarea asistenței juridice gratuite în litigii născute în domeniul etic și de practică profesională, în

cazul în care prin aceste comisii s-a decis nevinovăția totală sau parțială a solicitantului. De asemenea, prin intermediul acestor comisii, în cazul unor acțiuni care lezează onoarea profesională a membrilor C.J.M. și/sau a corpului medical în ansamblu, indiferent de mijloacele de realizare, Consiliul Județean va uza de dreptul la replică cerând ferm autorilor unor astfel de acțiuni să le retracteze sau să le rectifice. Totodată, prin intermediul acestor comisii se sesizează încercarea de practică ilegală a profesiei de medic pe teritoriul județului Mureș.

Art.47 - Comisia de Avizări și Acreditări are următoarele atribuții:

a. - participă la elaborarea unor criterii transparente de evaluare, validare și echivalare a diplomelor, specialităților, competențelor și gradelor profesionale;

b. - eliberează avizele de liberă practică, avizele de înființare a cabinetelor medicale sau de funcționare a unităților medico-sanitare;

c. - participă la acreditarea furnizorilor de servicii medicale;

d. - ține evidența medicilor cu drept de liberă practică, a cabinetelor medicale și a unităților medico-sanitare din raza județului Mureș;

e. - supraveghează modul de exercitare a practicii medicale în județul Mureș;

f. - analizează și face publică competența unităților medico-sanitare particulare sau de stat din județul Mureș, pe diferite profile medicale;

g. - controlează și avizează condițiile tehnice și de dotare ale cabinetelor și unităților medico-sanitare;

Art.48 - Comisia Administrativă are următoarele atribuții:

a. - asigură asistența juridică curentă a C.J.M. Mureș, alta decât cea legată de exercitarea profesiei de medic, inclusiv fundamentarea juridică a Deciziilor Consiliului Național;

b. - gestionează patrimoniul și ține evidența bunurilor aflate în patrimoniu C.J.M. Mureș;

c. - asigură activitatea de birotică,

d. - fundamentează proiectul bugetului de venituri și cheltuieli;

e. - asigură desfășurarea ședințelor organismelor de conducere ale C.J.M. Mureș.

Art.49 - Comisia Financiar-Contabilă are următoarele atribuții:

a. - gestionează patrimoniul și ține evidența financiar-contabilă;

b. - centralizează cotizațiile și celelalte venituri;

Art.50 - Comisia de cenzori controlează gestiunea C.J.M.

SECȚIUNEA 3. - Personalul TESA.

Art.51 - Biroul Consiliului, în funcție de necesitățile concrete, poate angaja, cu contract individual de muncă sau cu convenție civilă, personal de specialitate, tehnic și administrativ.

Art.52 - Pentru lucrări de specialitate, care nu presupun o activitate continuă sau pentru consultații de specialitate în anumite domenii, Biroul Consiliului poate contracta servicii plătite pe lucrare, temă sau proiect cu specialiști în domeniu.

Art.53 - Activitatea curentă a personalului TESA este coordonată de către un director administrativ. Atribuțiile personalului TESA sunt cuprinse în regulamentul de ordine interioară.

CAPITOLUL IV. VENITURI ȘI CHELTUIELI

Art.54 - Veniturile Colegiului Județean al Medicilor Mureș se constituie din:

a. - taxa de înscriere;

b. - cotizațiile lunare ale membrilor C.J.M. Mureș;

c. - taxe pentru serviciile prestate membrilor;

d. - donații și sponsorizări de la persoane fizice și juridice;

e. - legate;

f. - încasări din vânzarea publicațiilor proprii;

g. - drepturi editoriale;

h. - fonduri rezultate din manifestările culturale și științifice;

i. - alte surse.

Taxele pentru serviciile prestate membrilor colegiului se stabilesc de către Consiliul Județean.

Taxa de înscriere în colegiu este de 10% din salariul minim pe economie.

Art.55 - Cotizațiile datorate și neplătite în termenul stabilit de Colegiul Medicilor din România (până în data de 30 a lunii următoare) de către membrii C.J.M. Mureș, determină plata unor penalități de 0,3% pe zi de întârziere din valoarea datorată.

Art.56 - Neplata cotizației datorate C.J.M. Mureș pe o perioadă de 6 luni, după notificarea debitorului, se sancționează cu suspendarea dreptului de liberă practică până la plata cotizației datorate și a penalităților aferente.

Sancțiunea se aplică de către Comisia de disciplină, la sesizarea Comisiei Administrative și Financiar-contabile.

Art.57 - Pentru eliberarea avizului de liberă practică, a avizului de înființare a cabinetului medical individual sau a formelor asociative, ori pentru avizarea funcționării unităților medicale cu personalitate juridică, Consiliul Județean poate percepe anumite taxe.

Art.58 - Fondurile bănești pot fi utilizate pentru cheltuieli de administrare (salarizare, plată personal, procurare de mijloace fixe sau de inventar, etc.), finanțarea cheltuielilor organizatorice, perfecționarea pregătirii profesionale, acordarea de burse prin concurs medicilor, întrautorarea medicilor cu venituri mici și a familiilor lor, crearea de instituții cu scop filantropic și științific, alte cheltuieli aprobate de Consiliul Județean.

Art.59 - Colegiul Județean al Medicilor Mureș are cont în bancă. Dreptul de semnătură în bancă aparține președintelui C.J.M. Acesta poate împuternici și o altă persoană cu dreptul de semnătură în bancă.

Art.60 - Membrii C.J.M. Mureș care sunt excluși nu au nici un drept să revendice vreo parte din

patrimoniul sau veniturile colegiului și nici pe acela de a ridica pretenții asupra taxelor de înscrise, cotizațiilor sau altor eventuale contribuții bănești sau materiale realizate de către C.J.M. Mureș până la data excluderii.

CAPITOLUL V. ALEGEREA MEMBRILOR CONSILIULUI JUDEȚEAN, A REPREZENTANTULUI ÎN CONSILIUL NAȚIONAL ȘI A REPREZENTANȚILOR ÎN ADUNAREA GENERALĂ NAȚIONALĂ PRECUM ȘI A MEMBRILOR BIROULUI CONSILIULUI.

Art.61 - Membrii C.J.M. Mureș pot fi aleși pentru maximum trei mandate consecutive în următoarele funcții:

- a. - membru al Consiliului Național;
- b. - membru al Consiliului Județean;
- c. - membru al Biroului Consiliului

Art.62 - Funcțiile de președinte, vicepreședinte și secretar sunt incompatibile cu:

- a. - funcția corespunzătoare într-un sindicat profesional;
- b. - funcția de director și director general adjunct al direcției de sănătate publică;
- c. - funcții de conducere în structura Ministerului Sănătății (ministru, secretar de stat, șef de departament, director general, director general adjunct, director și director adjunct);
- d. - calitatea de angajat al C.A.S. - Mureș.

Art.63 - Membrii Consiliului județean se aleg prin vot direct, secret și liber exprimat de către membrii Adunării generale. Reprezentantul județului Mureș în Consiliul Național al C.M.R. se alege de către Consiliul județean și reprezentanții în Adunarea generală întruniți în ședință comună, dintre membrii acestora, prin vot direct, secret și liber exprimat.

Art.64. - Cheltuielile privind deplasarea reprezentantului C.J.M. Mureș la ședințele Consiliului Național precum și diurna acestora se suportă de către C.J.M. Mureș.

Art.65 - Dreptul de vot precum și dreptul de a fi ales în organele de conducere îl au numai medicii membrii ai C.J.M. Mureș, care au plătită la zi cotizația.

Dreptul de a alege și de a fi ales se poate exercita numai în cadrul C.J.M. Mureș. Dovada calității de membru se va face acolo unde alegătorul nu se găsește pe lista alegătorilor, cu ultima chitanță a plății cotizației.

Art.66 - În vederea organizării și desfășurării alegerilor, se va organiza o comisie electorală locală de către Consiliul județean și subordonată comisiei electorale centrale.

Art.67 - Membrii comisiilor electorale nu pot candida la posturile electivă din cadrul C.J.M. Mureș, și, înaintea alegerii în această funcție, aceștia se angajează în scris să nu candideze la o funcție electivă în legislatura pentru care se organizează respectivele alegeri.

Art.68 - Membrii Biroului Consiliului sunt aleși în mod individual cu majoritate de voturi de către Consiliul județean.

Art.69 - Alegerile se desfășoară în baza unui Regulament Electoral, aprobat de către Consiliul Național al C.M.R.

SECTIUNEA 2. Încetarea calității de reprezentant sau membru în Biroul Consiliului.

Art.70 - Încetarea calității de membru al organelor de conducere sau reprezentant în organele de conducere intervine în următoarele situații:

- a. - demisie;
- b. - incompatibilitate;
- c. - deces;
- d. - pierderea calității de membru al C.J.M. Mureș;
- e. - revocare;
- f. - imposibilitatea exercitării calității.

Art.71 - Locul rămas vacant în Consiliul Județean va fi ocupat de primul membru supleant. Locul rămas vacant în Biroul Consiliului se ocupă prin alegerea unui alt membru.

Art.72 - Revocarea din funcție sau din calitatea de reprezentant în organele de conducere ale C.M.R. și respectiv C.J.M. Mureș, se face cu majoritatea calificată a forului care a ales pe cel în cauză. Revocarea se poate face în cazul încălcărilor grave ale legii, a regulamentului C.M.R., a prezentului regulament sau a regulamentelor care organizează și reglementează profesia de medic.

CAPITOLUL VI. DISPOZIȚII FINALE ȘI TRANZITORII.

Art.73 - Prezentul Regulament de organizare și funcționare al C.J.M. Mureș se completează cu Regulamentul de Organizare și Funcționare al C.M.R.

Art.74 - Regulamentul de Organizare și Funcționare al C.J.M. Mureș va intra în vigoare după aprobarea acestuia de către Consiliul Național al C.M.R.

Art.75 - Începând cu data intrării în vigoare a prezentului Regulament de organizare și funcționare al C.J.M. Mureș, se abrogă statutul (regulamentul) C.J.M. Mureș.

PREȘEDINTE C.J.M.

Prof. Dr. Ioan Muntean

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, stagii 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 figuri), 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: Donadio JV, Grande JP - Medical Progress: IgA Nephropathy. N Engl J Med 2002, 347:738-748

-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, Borggrefe 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

Nu mai 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.

