

P III 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 48

2002

B

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Revista de Medicină și Farmacie

Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

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 Tökés
Prof. dr. Galaftion Oltean
Conf. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
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 Șchiopu
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare: Deák Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Sincopa vasovagală

E. Carașca, C. Podoleanu 165

Toxiinfecțiile alimentare: date epidemiologice și metode igienico-sanitare de supraveghere

Monica Dănilă, Felicia Toma, Cristina Golea 170

Actualități în diagnosticul clinic și imunologic al dermatozelor veziculo-buloase paraneoplazice

I.P. Simu, Lia-Maria Simu, S.H. Morariu, M. Turcu,
D. Marian, Maria-Daniela Podeanu 174

Noi fitocompuși cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central. Evaluare comparativă cu alți derivați de origine vegetală utilizați în farmacoterapie

C.E. Vari, Maria T. Dogaru, G. Feszt 179

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Clasificarea etiologică a colecțiilor pleurale, diagnostic clinic și paraclinic

Gabriela Jimborean, Edith Simona Ianos 188

Prionii – mister al biologiei moleculare

Felicia Toma, Monica Dănilă, Roxana – Maria Stamatina 195

ARTICOLE ORIGINALE

Artroplastia bilaterală de șold în coxartroză

T. Bățaș, Ö. Nagy, P. Bod, Ileana László Slavici,
M. Stoica, A. Kovács, O. Russu, I. Ciobanu, C. Trîmbițaș 198

Tipuri de infecții micotice întâlnite la bolnavii cu psoriazis

Teodora Cighir, O. Buțiu 202

Modificarea susceptibilității antimicrobiene a tulpinilor de Escherichia coli izolate în infecțiile tractului reno - urinar

G. Dogaru, I. Barb, Ioana Bădilică, C.E. Vari 205

Testarea "in vitro" a unui conduct valvulat din pericard stabilizat utilizat pentru înlocuirea valvei pulmonare

D. Iorga, H. Suci, C. Chivu, C. Crăciun, C. Rotar 212

A diabeteses láb Piroska Kelemen, Emese Bálint, Katalin Makó, Réka Márton	216
Tehnici chirurgicale laparoscopice în tratamentul endometriozei asociate infertilității L. Pușcașiu	221
Valoarea tratamentului hormonal cu Medroxiprogesteron în ameliorarea ratelor de supraviețuire în cancerul de endometru localizat Carmen Rădulescu, F. Colțescu, Carmen Popa, O. Gârbovan	228
Polarografia nitronelor I. Stabilirea condițiilor optime de lucru. Analiza polarografică a nitronelor Gabriela Suci, B. Tőkés	232
Trombangeita obliterantă - studiu clinic Monica Szabo, L. Farkas, Marta Gherman-Sallo	237
Rolul educației pacientului în asistența astmului bronșic la copil Măria Tarczali	241
Calitatea apei de suprafață, principala sursă de aprovizionare cu apă potabilă a orașului Târgu-Mureș Ramona Ureche, Monica Dănilă	245



Sincopa vasovagală

E. Carașca, C. Podoleanu

Sincopa vasovagală este forma de sincopă cel mai frecvent întâlnită în practica clinică, fiind adesea și cel mai dificil de diagnosticat, ceea ce ridică numeroase probleme din punct de vedere medical, social și economic. Mecanismele sincopei vasovagale sunt incomplet elucidate, existând numeroase ipoteze, care încearcă să explice modificările fiziopatologice complexe ce implică sistemul nervos vegetativ și al căror final îl constituie diminuarea debitului cerebral, până la un nivel inadecvat menținerii stării de conștiență. Evaluarea clinică a pacientului este laborioasă, iar stabilirea diagnosticului corect necesită utilizarea testului mesei înclinate în cele mai multe din cazuri. Abordarea terapeutică este tributară lipsei la ora actuală a unor trialuri clinice semnificative, fiind necesară adaptarea mijloacelor terapeutice la particularitățile fiecărui caz în parte.

Cuvinte cheie: mecanismele sincopei, testul tilt, tratamentul sincopei

The vasovagal syncope is the most common type of syncope encountered in the clinical practice and is one of the most difficult types to manage. It has an enormous medical, social and economical impact on the general population. The vasovagal syncope has complex and variable mechanisms, which are not clearly indentified yet, but there are many hypotheses to explain the autonomic changes leading to inadequate cerebral blood supply resulting in syncope. The assessment of the syncope patient is difficult and the tilt-table testing is a widely used diagnostic tool. The pharmacotherapy for vasovagal syncope is limited by the absence of a large-scale blinded clinical trials and the clinician must consider the optimum therapy to suit each patients' needs.

Keywords: syncope mechanisms, tilt test, treatment of syncope.

Sincopa vasovagală (SVV) este frecvent întâlnită în practica clinică, fiind descrisă prima dată conform accepțiunii moderne în 1773 de către Hunter.¹⁵ Referindu-se la un pacient care a leșinat în cursul unei proceduri de emisie, acesta este primul care sugerează posibilul mecanism vasodepresor. Componenta cardioinhibitorie mediata vagal a fost descrisă în 1888 de către Foster¹¹ care a explicat diminuarea debitului cerebral până la un nivel inadecvat menținerii stării de conștiență, ca fiind consecutivă unei bradicardii severe. Evidențierea unor mecanisme complexe ale sincopei vasovagale, ce implică sistemele neurologice și cardiovasculare, a determinat aprofundarea cauzelor care duc la sincopa vasovagală.

Aceasta are un impact semnificativ asupra pacienților și sistemului sanitar, ridicând probleme din punct de vedere medical, social și economic, fiind o

cauză frecventă de solicitare a serviciilor de urgență, respectiv de internare în vederea precizării diagnosticului. La aceasta se adaugă complexitatea metodelor utilizate pentru punerea diagnosticului - multe utilizate excesiv. Deși s-au propus numeroase metode de abordare terapeutică a acestor pacienți, alegerea terapiei oprime se face adeseori empiric, iar răspunsul terapeutic este suboptimal, datorită naturii episodice a sincopei vasovagale, a heterogenității populației de pacienți, precum și lipsei la ora actuală a unor trialuri clinice randomizate pe număr mare de pacienți.¹⁰

MECANISME

Mecanismul central care stă la baza sincopei vasovagale este reprezentat de scăderea perfuziei cerebrale sub pragul necesar menținerii stării de conștiență, consecutiv scăderii debitului sanguin cerebral.

Mecanismele complexe de reglare a tensiunii arteriale (TA) implică procesarea la nivelul sistemului nervos central a semnalelor aferente complexe, cu

modularea consecutivă pe cale eferentă a diferitelor ținte cardiace și vasculare.

În condiții normale, reglarea momentană (bătaie cu bătaie) a tensiunii arteriale este controlată predominant de către baroreceptorii stimulați de întindere (TA crescută) de la nivelul crosei aortice și sinusului carotidian. Semnalele aferente sunt transmise de la nivelul crosei aortice pe calea nervului vag, iar de la nivelul sinusului carotidian pe calea nervului glosfaringian. Distensia fizică a acestor teritorii vasculare în cursul ciclului cardiac generează descărcarea periodică de stimuli nervoși, care pe căile aferente menționate ajung la nivelul nucleului tractului solitar. De la acest nivel, fluxul de stimuli eferenți pe cale simpatică sau vagală este modulată în funcție de faza corespunzătoare a ciclului cardiac. Scăderea TA duce la creșterea eferențelor simpaticice și diminuarea stimulării parasimpaticice, iar creșterea TA are efect invers, de inhibare simpatică și stimulare parasimpatică.⁸

Nivelul eferențelor simpaticice este de asemenea influențat de către baroreceptorii de presiune joasă, situați la nivelul miocardului și a pereților vaselor din cutia toracică, așa-numiții baroreceptorii cardiopulmonari. Aceștia sunt stimulați de nivelul presiunii de umplere cardiacă, creșterea acestuia ducând la inhibarea simpaticului. Scăderea presiunii de umplere determină scăderea frecvenței impulsurilor nervoase descărcate de acești receptori, ducând la creșterea stimulării simpaticice. De menționat că acești baroreceptorii răspund și la modificările inotropismului cardiac.

Trecerea din clinostatism în ortostatism determină solicitarea mecanismelor de reglare a TA, datorită acumulării a 300-700 ml sânge în sistemul vascular situat sub nivelul diafragmului, cu scăderea consecutivă a volumului sângelui intracardiac și la nivelul crosei aortice și sinusului carotidian. Consecutiv scade intensitatea impulsurilor aferente de la nivelul baroreceptorilor, ducând la creșterea tonusului simpatic la nivelul vaselor și al cordului, ceea ce produce un răspuns vasoconstrictor.¹²

La ora actuală, mecanismele fiziopatologice care stau la baza SVV sunt incomplet cunoscute, de unde derivă și dificultatea stabilirii diagnosticului și a tratamentului corespunzător. Cel mai des utilizat model pentru descrierea modului de declanșare a SVV este reflexul Bezold-Jarisch, care poate fi considerat ca o perturbare a buclei de feedback negativ descrisă anterior: acumularea excesivă a sângelui la nivelul membrilor inferioare declanșează o reacție în lanț, care duce în mod paradoxal la vasodilatație și bradicardie în locul răspunsului fiziologic adecvat - vasoconstricție și tahicardizare.

Acumularea excesivă a sângelui în vasele de capacitanță de la nivelul membrilor inferioare - pooling - duce la declanșare reflexului Bezold-Jarisch, prin scăderea întoarcerii venoase și creșterea consecutivă a inotropismului cardiac. Aceasta stimulează receptorii sensibili la întindere, localizați la nivelul porțiunii posteroinferioare a ventriculului stâng, care răspund paradoxal prin intensificarea descărcării de impulsuri

aferente sistemului nervos central, pe căi vagale. Ca urmare, scade stimularea simpatică a pereților vasculari și a miocardului, cu creșterea activității parasimpaticului, care rezultă în vasodilatație marcată și uneori bradicardizare, ducând la sincopă.^{13,16}

Majoritatea datelor despre aceste mecanisme provin din studii efectuate pe animale de laborator, la care s-a indus hipovolemie prin hemoragie sau la care s-au administrat substanțe cu efect stimulator asupra inervației viscerale. S-a constatat astfel că există mai mulți factori implicați în declanșare acestor reflexe paradoxale, iar abordarea terapeutică nu poate fi eficientă dacă se adresează doar unora dintre ei.

Studiile efectuate la om au demonstrat că nivelul catecolaminelor serice crește în cursul testului tilt, în faza premergătoare sincopei, iar înregistrarea activității nervoase simpaticice de la nivelul nervului peronean cu ajutorul unor microelectrozi în cursul aceluiași test a demonstrat intensificarea acesteia în faza prodromală, urmată de scăderea bruscă a "traficului" simpatic, imediat după declanșare sincopei. De asemenea, în cursul testului tilt pozitiv s-a demonstrat scăderea volumului end-diastolic, consecutivă scăderii presarcinii și acumulării de sânge la nivelul membrilor inferioare.¹

Mecanismele implicate în geneza SVV la om cuprind și alte modificări fiziopatologice față de cele exemplificate prin reflexul Bezold-Jarisch. Astfel, la unii dintre pacienți cu transplant de cord s-a înregistrat un răspuns vasodepresor fără bradicardie, ceea ce sugerează că denervarea chirurgicală duce la întreruperea căilor eferente și aferente cardiace. Deși aceasta presupune un mecanism diferit față de reflexul Bezold-Jarisch, denervarea completă a cordului nu poate fi dovedită, iar lipsa reacției bradicardice poate fi explicată prin natura pur vasodepresoare a sincopei.

S-a sugerat că sistemul nervos central ar juca un rol mai important în fiziopatologia SVV decât impune reflexul Bezold-Jarisch. Un rol în acest sens l-ar avea substanțe neuro-modulatoare de tipul serotoninei, adenozeinei și opioizilor endogeni.

Studiind stimulii care pot duce la declanșarea SVV s-a descoperit că aferențele simpaticice pot fi declanșate și la administrarea intravenoasă a adenozeinei. O altă observație care vine în sprijinul ideii că SVV poate fi declanșată și prin alte mecanisme decât cel descrise la reflexul Bezold-Jarisch este aceea că uneori administrarea de isoproterenol în cursul testului tilt la pacienți cu SVV stopează scăderea volumului end-diastolic, sincopa survenind în absența scăderii acestuia. Studiindu-se modificările hemodinamice la pacienți cu SVV, care au prezentat SVV atât la test tilt sensibilizat cu isoproterenol, cât și atunci când nu s-a utilizat potențarea farmacologică, s-au observat diferențe între cele două protocoale: atunci când SVV a fost indusă de isoproterenol, frecvența cardiacă și debitul cardiac au fost semnificativ mai crescute, iar rezistența vasculară periferică mai scăzută decât la tilt fără potențare farmacologică. Aceasta sugerează existența mecanismelor multiple de declanșare a SVV la același pacient.

Mecanismele vasodilației periferice, tulburarea finală care duce la sincopă, sunt subiectul a numeroase studii, în special asupra rolului jucat de către alterarea tonusului vegetativ în cursul SVV. Este unanim acceptat faptul că răspunsul vasodilatator este mediat de către sistemul nervos vegetativ, evidențiat de modificările nivelului seric de adrenalină și noradrenalină, în cursul testului tilt pozitiv, nefiind însă deplin clarificat caracterul pasiv sau activ al acestor modificări.^{32,34}

Studii recente au demonstrat rolul jucat de oxidul nitric în medierea reacției vasodilatatoare asociate cu sincopă, prin evidențiere prezenței așa-ziselor terminații nervoase nitroxidergice la nivelul mușchilor scheletali și a creșterii metabolismului oxidului nitric la pacienții cu SVV indusă de tilt test.²¹

EVALUAREA CLINICĂ

Istoricul și examenul obiectiv au valoare deosebită în diagnosticul SVV. De obicei, debutul SVV este treptat însă uneori, aceasta poate surveni brusc, iar anamneza poate oferi detalii despre circumstanțele în care a survenit sincopa. Este importantă decelarea prezenței unor factori precipitanți precum manevre instrumentale urmate de sângerarea, vederea de sânge, șocuri emoționale, durere intensă sau traumatisme. Deseori pot fi descrise semne și simptome premonitorii: paloare, slăbiciune, amețeli, greață, senzație de căldură, tulburări de vedere și auz imediat înaintea sincopiei.² Dacă pacientul se așează sau se întinde la orizontală, simptomatologia de obicei se remite. Dacă însă se produce pierderea conștienței, pacientul poate prezenta la revenirea acesteia o senzație de fatigabilitate, însă de obicei aceasta nu se însoțește de stare confuzivă.⁷ Anamneza detaliată și un examen obiectiv amănunțit au valoare deosebită în orientarea diagnosticului și alegerea următoarei etape diagnostice, ducând la demascarea precoce a patologiei vasovagale.²³

Testul mesei înclinate (tilt test-TT)

Testul tilt sau testul mesei înclinate a devenit un instrument cu utilitate unanim acceptată în evaluarea pacienților cu sincopă, devenind un "standard de aur", datorită eficienței dovedită clinic în diagnosticarea sincopiei vasovagale. Acesta se realizează cu ajutorul unei mese prevăzută cu un suport, de care pacientul își poate sprijini picioarele atunci când masa este înclinată. În cursul testului este obligatorie monitorizarea permanentă a ECG și a tensiunii arteriale, preferabil cu dispozitive care să permită înregistrarea acesteia bătaie cu bătaie.

Există numeroase protocoale propuse pentru efectuarea TT, care cuprind în general următoarele faze: o perioadă de adaptare în clinostatism, urmată de înclinarea mesei la un unghi între 60°-80° și menținerea acestei poziții pentru 20-60 minute. Dacă răspunsul este negativ, se poate utiliza potențarea farmacologică cu diferite substanțe: isoproterenolul este folosit datorită acțiunii sale de creștere a nivelului catecolaminelor, adenoza pentru efectul său vasodilatator și probabil de activator direct a aferențelor simpatice,

nitroglicerina pentru efectul vasodilatator direct sau endrofoniul pentru acțiunea sa colinergică.^{14,22,25,27,30} Dintre agenții farmacologici, cea mai frecventă utilizare în practica clinică o are nitroglicerina administrată sublingual, sub forma de spray, aceasta fiind de altfel și opțiunea colectivului nostru datorită ușurinței în administrare (nefiind necesară abordarea instrumentală a bolnavului, ca în cazul isoproterenolului) respectiv a sensibilității și specificității.⁶

În funcție de modificările hemodinamice care survin în cursul testului mesei înclinate și de secvența temporală a acestora, răspunsul pozitiv poate fi clasificat după cum urmează⁵:

Tip 1 mixt:

- Frecvența cardiacă inițial crește și apoi scade în momentul producerii sincopiei, însă nu sub 40/minute sau sub 40/minute pentru mai puțin de 10 secunde, cu sau fără asistolă sub 3 secunde

- TA scade înaintea scăderii frecvenței cardiace.

Tip 2A cardionhibitor fără asistolă:

- Frecvența cardiacă scade la o frecvență ventriculară < 40/minute pentru mai mult de 10 secunde dar fără asistolă > 3 secunde

- TA crește inițial și apoi scade înaintea scăderii frecvenței cardiace.

Tip 2B cardioinhibitor cu asistolă:

- Asistolă > 3 secunde

- TA crește inițial și scade înainte sau concomitent cu scăderea frecvenței cardiace.

Tip 3 vasodepresor :

- Frecvența cardiacă crește progresiv și nu scade > 10% din frecvența maximă.

- TA scade cauzând sincopă.

Excepția 1 :

- Incompetența cronotropă : frecvența cardiacă nu crește în cursul testului cu mai mult de 10% din frecvența de repaus.

Excepția 2 :

- Creșterea excesivă a frecvenței cardiace : peste 130/minute, atât la înclinarea mesei cât și în cursul testului.

În experiența colectivului nostru, testul tilt s-a dovedit a fi un instrument eficient în diagnosticul sincopiei vasovagale în peste o sută de cazuri, având sensibilitate variabilă în funcție de protocolul utilizat, de contextul clinic în care a fost efectuat și specificitate crescută.^{6,23,24}

EVOLUȚIA NATURALĂ A BOLII

SVV are o evoluție discontinuă: perioade cu acuze multiple survenite într-un interval de timp scurt sunt urmate de perioade asimptomatice relativ lungi. Din studiile relativ puține care există ora actuală privind evoluția naturală a pacienților fără tratament reiese că probabilitatea de a rămâne asimptomatic scade în timp, iar prezența recurențelor poate fi prognosticată în funcție de numărul și durata episoadelor anterioare. Riscul recurențelor crește cu numărul de episoade sincopale, fiind mai mare pe termen scurt.

Foarte interesant este faptul că frecvența episoadelor sincopale scade după tilt test comparativ cu perioada care precede examinarea.²⁴ Deși o relație cauzală care să explice acest fenomen nu a fost încă identificată, o explicație plauzibilă constă din faptul că după evaluarea clinică (care a cuprins și tilt test) pacientul este avizat asupra mecanismelor SVV și a modalităților de evitare a declanșării acesteia, ceea ce contribuie la reducerea episoadelor sincopale, chiar și în lipsa unui tratament specific.^{17,18}

TRATAMENT

Ca urmare a faptului că mecanismele fiziopatologice ale SVV sunt încă incomplet elucidate, din arsenalul terapeutic lipsesc mijloace specifice de tratament, iar modul de abordare a pacientului este în mare măsură empiric, fiind bazat pe mai multe mecanisme presupuse a duce la SVV.

Episoadele rare de SVV, care sunt precedate de prodrom ușor de recunoscut nu necesită alte măsuri terapeutice, în afară de recomandări privind modul de evitare a sincopiei și dispensarizarea bolnavului, cu atragerea atenției asupra respectării unui regim hidric și sodat, mai ales în condiții de climă caldă.

Atunci însă când tratamentul este considerat necesar, trebuie făcută o alegere judicioasă între numeroasele posibilități de tratament farmacologic și non-medicamentos: betablocante, anticolinergice, disopiramidă, blocați de receptori de adenozină, inhibitori de receptori serotoninergici, alfa blocante, mineralocorticoizi, aniconvulsivante, ciorapi elastici și cardiostimulare permanentă. În alegerea tratamentului optim pentru pacient, medicul practician este defavorizat de lipsa la ora actuală a unor trialuri clinice semnificative.^{19,20}

Utilizarea alfa agoniștilor de tipul midodrinei sau etilefrinei a fost considerată eficientă prin îmbunătățirea calității vieții pacienților și prelungirea intervalului dintre recurențe comparativ cu placebo

Eficacitatea paroxetinei (blocant de receptor de serotonină) și a disopiramidei (pentru efectul său anticolinergic) este controversată, ambele fiind subiectul unor studii cu rezultate divergente.

Una dintre cele mai folosite clase de medicamente este medicația betablocantă, utilizată inițial în special datorită efectului inotrop negativ, care s-a presupus a fi benefic în scăderea gradului de activarea a mecanoreceptorilor miocardici consecutiv scăderii înțoarcerii venoase, respectiv în modularea efectelor nivelelor crescute de catecolamine.²⁵ Acest raționament a dus la utilizarea preferențială a betablocantelor β_1 -selective, deși observația că SVV survine și la pacienți cu transplant de cord contravine acestui raționament. Mai mult decât atât, în alegerea tipului de betablocant trebuie ținut cont și de faptul că SVV este caracterizată prin vasodilatație și scăderea rezistenței vasculare periferice, mediată de receptori β_2 -adrenergici de la nivelul musculaturii netede a vaselor din musculatura scheletică, ceea ce sugerează că betablocantele neselective ar fi mai eficiente. O metaanaliză recent publicată indică superioritatea medicației betablocante neselective față de

betablocantele β_1 -selective, însă în interpretarea acestor rezultate trebuie ținut cont de faptul că majoritatea studiilor semnificative se referă doar la metoprolol și propranolol, precum și de mecanismele complexe de reglare a activității receptorilor β -adrenergici.¹⁹

Cardiostimularea permanentă este și ea subiectul a numeroase studii: într-un studiu efectuat în SUA, pacienții cu tilt test pozitiv, cu răspuns relativ cardioinhibitor au fost randomizați pentru cardiostimulare permanentă, cu sau fără funcția "rate-drop" activă. Aceasta permite detectarea ratei de scădere a frecvenței cardiace, iar dacă aceasta depășește o anumită valoare prestabilită într-un anumit interval de timp, se declanșează stimularea electrică programată. Principalul aspect urmărit a fost intervalul de timp în care a reapărut sincopa, iar după analiza preliminară a primilor 54 din cei 284 de pacienți, studiul a fost oprit, raportându-se înregistrarea unui succes terapeutic. Având în vedere însă lacunele acestui studiu (număr mic de pacienți, lipsa unui lot de control și nestandardizarea terapiei medicamentoase), precum și rezultatele studiului european VASIS, se așteaptă rezultatele altor studii aflate în derulare, pentru stabilirea beneficiului cardiostimulării permanente la pacienții cu SVV, alții decât cei cu episoade frecvente de tip predominant cardioinhibitor.^{26,31}

Din aceste motive se poate aprecia că succesul tratamentului SVV este similar cu acela pentru oricare altă boală cardiacă cronică (de exemplu fibrilația atrială), fiind măsurat prin reducerea severității și frecvenței recăderilor mai degrabă decât prin vindecare, iar pacientul trebuie informat asupra naturii bolii, asupra modului de prevenire a declanșării stării sincopale, precum și asupra efectelor potențial negative ale unor droguri prescrise pentru o patologie asociată: diuretice, betablocante, inhibitori ai enzimei de conversie, nitrați, sildenafil etc.^{4,29}

BIBLIOGRAFIE

1. BENDITT DG, ERMIS C, PADANILAM B, ET AL. - *Catecholamine response during haemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope*. Europace. 2003;5:65-70.
2. BLOOMFIELD DM - *Strategy for the management of vasovagal syncope*. Drugs Aging, 2002;19:179-202.
3. BOH-OKA S, OHMORI H, KAWABE T ET AL. - *Neurally mediated syncope and cardiac beta-adrenergic receptor function*. J Cardiovasc Pharmacol, 2001;38 Suppl 1:S75-S79.
4. BRIGNOLE M, ALBONI P, BENDITT D ET AL. - *Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope*. Eur Heart J, 2001;22:1256-306.
5. BRIGNOLE M, MENOZZI C, DEL ROSSO A ET AL. - *New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncope phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge*. Vasovagal Syncope International Study. Europace, 2000;2:66-76.
6. CARASCA E, FRIGY A, PODOLEANU C ET AL. - *The value of tilt protocol with sublingual Nitroglycerin challenge in diagnosing syncope of unknown origin*. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2000;V:35-36.
7. COTTIER C - *Syncope—is patient evaluation of value?*. Schweiz Rundsch Med Prax. 2001;90:1731-36.
8. DAN D, HOAG JB, ELLENBOGEN KA, ET AL. - *Cerebral blood flow velocity declines before arterial pressure in*

- patients with orthostatic vasovagal presyncope. *J Am Coll Cardiol*, 2002;39:1039-45.
9. DENDI R, GOLDSTEIN DS - *Meta-analysis of nonselective versus beta-1 adrenoceptor-selective blockade in prevention of tilt-induced neurocardiogenic syncope*. *Am J Cardiol*, 2002;89:1319-21.
 10. FENTON AM, HAMMILL SC, REA RF, ET AL - *Vasovagal syncope*. *Ann Intern Med*, 2000;133:714-25.
 11. FOSTER M - *A Text Book of Physiology*. 5th ed. London: Macmillan; 1890 citat în Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, et al. *Vasovagal syncope*. *Ann Intern Med*. 2000;133:714-25.
 12. GOLDSTEIN DS, HOLMES C, FRANK SM ET AL - *Sympathoadrenal imbalance before neurocardiogenic syncope*. *Am J Cardiol*, 2003;91:53-58.
 13. HAINSWORTH R - *Syncope: what is the trigger?* *Heart*, 2003;89:123-24.
 14. HERMOSILLO AG, MARQUEZ MF, JAUREGUI-RENAUD K ET AL - *Tilt testing in neurocardiogenic syncope: isosorbide versus isoproterenol*. *Acta Cardiol*, 2000;55:351-55.
 15. HUNTER J - *The Works of John Hunter/with Notes*. Palmer JF, ed. London: Longman, Rees, Orme, Brown, Green, and Longman; 1837 citat în Fenton AM, Hammill SC, Rea RF, et al. *Vasovagal syncope*. *Ann Intern Med*. 2000;133:714-25.
 16. JARDINE DL, MELTON IC, CROZIER IG ET AL - *Decrease in cardiac output and muscle sympathetic activity during vasovagal syncope*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002;282:H1804-H1809.
 17. KOUAKAM C, VAKSMANN G, PACHY E, ET AL - *Long-term follow-up of children and adolescents with syncope, predictor of syncope recurrence*. *Eur Heart J*, 2001;22:1618-25.
 18. KRAHN AD, KLEIN GJ, FITZPATRICK A ET AL - *Predicting the outcome of patients with unexplained syncope undergoing prolonged monitoring*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002;25:37-41.
 19. KURBAAN AS, SUTTON R - *Management of syncope: head-up tilt test or electrophysiological study?* *Eur Heart J*, 2001;22:806-8.
 20. LANDAU WM - *Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy*. *Circulation*, 2002;105:E61.
 21. MENOZZI C, BRIGNOLE M, GARCIA-CIVERA R ET AL - *Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test*. *Circulation*, 2002; 105:2741-45.
 22. PITZALIS M, MASSARI F, GUIDA P ET AL - *Shortened head-up tilting test guided by systolic pressure reductions in neurocardiogenic syncope*. *Circulation*, 2002;105:146-48.
 23. PODOLEANU C, FRIGY A, CARASCA E, ET AL - *Valoarea prognostică a unor factori clinici asupra rezultatului testului mesei înclinate - Tilt test (TT) - la pacienții cu sincopă neurocardiogenă*. *Revista Romana de Cardiologie*. 2001; 14:145-46.
 24. PODOLEANU C, FRIGY A, DOBREANU D ET AL - *Testul tilt la pacienții cu risc crescut de sincopă neurocardiogenă*. *Revista Romana de Cardiologie*, 2002;17:104-5.
 25. RAVIELE A - *Tilt-induced asystole: a useful prognostic marker or clinically irrelevant finding?* *Eur Heart J*, 2002;23:433-37.
 26. RAVIELE A, GIADA F, SUTTON R ET AL - *The vasovagal Syncope and pacing (Synpace) trial: rationale and study design*. *Europace*, 2001;3:336-41.
 27. SAGRISTA-SAULEDA J, ROMERO-FERRER B, MOYA A, ET AL - *Variations in diagnostic yield of head-up tilt test and electrophysiology in groups of patients with syncope of unknown origin*. *Eur Heart J*, 2001;22:857-65.
 28. SARASIN FP, LOUIS-SIMONET M, CARBALLO D ET AL - *Prospective evaluation of patients with syncope: a population-based study*. *Am J Med*, 2001;111:177-84.
 29. SCHROEDER C, BUSH VE, NORCLIFFE LJ ET AL - *Water drinking acutely improves orthostatic tolerance in healthy subjects*. *Circulation*, 2002;106:2806-11.
 30. SHELDON R, KOSHMAN ML - *A randomized study of tilt test angle in patients with undiagnosed syncope*. *Can J Cardiol*, 2001;17:1051-57.
 31. SUTTON R - *How and when to pace in vasovagal syncope*. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002;13:S14-S16.
 32. THEOPISTOU A, GATZOULIS K, ECONOMOU E ET AL - *Biochemical changes involved in the mechanism of vasovagal syncope*. *Am J Cardiol*. 2001;88:376-81.
 33. VENTURA R, MAAS R, ZEIDLER D ET AL - *A randomized and controlled pilot trial of beta-blockers for the treatment of recurrent syncope in patients with a positive or negative response to head-up tilt test*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002;25:816-21.
 34. VINCENT S, ROBERTSON D - *The broader view: catecholamine abnormalities*. *Clin Auton Res*. 2002;12 Suppl 1:144-149.

Toxiinfecțiile alimentare: date epidemiologice și metode igienico-sanitare de supraveghere

Monica Dănilă¹, Felicia Toma², Cristina Golea³

Toxiinfecțiile și intoxicațiile alimentare reprezintă în ziua de azi o problemă mai importantă pentru guverne, medici și industria alimentară decât până acum. Câțiva dintre factorii care au dus la acest lucru sunt noii agenți cauzatori identificați, creșterea numărului de focare de toxiinfecții alimentare înregistrate, impactul acestor afecțiuni asupra copiilor și vârstnicilor, dezvoltarea unor noi industrii alimentare și creșterea transporturilor de produse alimentare proaspete sau înghețate de la o țară la alta. Pentru aprecierea dinamicii acestor boli se cere un sistem de supraveghere atent atât pe plan local, cât și național sau internațional. De asemenea este importantă cercetarea epidemiologică riguroasă în domeniu. Din acest motiv am finalizat acest referat privind studiile și datele epidemiologice recente legate de toxiinfecțiile alimentare în corelație cu măsurile de control igienico-sanitar alimentar. **Cuvinte cheie:** toxiinfecții alimentare, control igienico-sanitar alimentar

Acute foodborne disease infections and intoxications are much more of a concern to governments and the food industry today than a few decades ago. Some of the factors that have led to this include the identification of new agents that have caused life-threatening conditions, an increasing number of large outbreaks reported, the impact of foodborne diseases on children or the aging population, the development of new food industries and ease of worldwide shipment of fresh and frozen food. However, to meaningfully monitor increases or decreases in foodborne diseases requires an effective surveillance system at the local, national and international levels. Also special epidemiological studies are useful for the area covered. That's why I've tried to do this reference work regarding epidemiological recently data about foodborne diseases in association with principles of food safety control measures.

Keywords: foodborne diseases, food-safety control

Toxiinfecțiile și intoxicațiile alimentare sunt o problemă mult mai mare pentru guverne și industria alimentară de azi decât în ultimele decade. Câțiva dintre factorii care au condus la aceasta sunt: identificarea de noi agenți cu risc de boală, faptul că unii agenți tradiționali sunt asociați azi cu alimente care înainte nu prezentau un risc, o creștere a numărului de focare masive de infecție înregistrate, impactul toxiinfecțiilor alimentare (TIA) asupra copiilor, vârstnicilor și imunodeprimaților, populația migratoare care cere mâncare tradițională în noul loc de rezidență, răspândirea transporturilor de preparate alimentare proaspete sau înghețate de la o țară la alta sau dezvoltarea de noi tipuri de industrii alimentare, inclusiv a celor din acvacultură.^{15, 21, 23}

Din aceste motive, pentru o monitorizare mai eficientă a creșterii sau scăderii frecvenței toxiinfecțiilor alimentare se cere un sistem de supraveghere eficient atât la nivel local cât și național sau internațional. Datele de laborator și rapoartele afecțiunilor declarate au valoarea lor în evaluarea modificărilor care au loc în timp în cazul unor boli enterale, dar de obicei nu dezvăluie cauza îmbolnăvirii. Studiile epidemiologice specifice sunt folosite pentru arealul investigat, dar deseori ridică semne de întrebare dacă pot fi extrapolate la alte zone geografice sau la alte țări.⁶

Ancheta în focar ne arată că un anume set de circumstanțe au condus la apariția bolii și că un alt focar poate să reapară sub acțiunea aceluiași cauze, chiar dacă nu sunt identice. Programele de control au fost adesea orientate după concluziile cercetărilor prin anchete specifice în focarele de TIA. Din nefericire, combinația agent patogen-aliment care a condus la izbucnirea acestor boli în focare nu a putut fi prezisă din datele cercetărilor anterioare și fără îndoială agenții TIA vor continua să ne surprindă și în viitor.

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

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

³Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Monica Dănilă, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu Mureș

Totuși, datele investigațiilor din toată lumea evidențiază unele elemente comune: Salmonella este încă cel mai important agent biologic cauzator de TIA, în special tulpinile de Salmonella enteritidis și typhimurium; alimentele de origine animală, în particular carnea și ouăle, sunt cel mai adesea implicate; deserturile, înghețata și produsele de patiserie sunt de asemenea preparate frecvent menționate, dar unele din acestea conțin ouă crude sau ingrediente incomplet gătite; incidentele apar cel mai frecvent în case particulare sau în restaurante și principalii factori care contribuie la răspândirea TIA sunt temperaturile insuficient controlate în prepararea, gătirea sau depozitarea alimentelor.^{15, 22, 25}

Un număr crescând de afecțiuni sunt de natură internațională, prin contaminarea unui produs comercializat dintr-o țară și afectarea persoanelor din alte țări sau prin transmiterea agentului patogen de către turiștii contaminați în străinătate, la întoarcerea acasă.²¹

Clostridium botulinum și Salmonella spp sunt mai des întâlnite în țările industrializate decât în cele mai sărace. Shigella, Vibrio cholerae, E. Coli și paraziții sunt principalele cauze de TIA în țările în curs de dezvoltare, deși este greu să se delimiteze câte cazuri sunt determinate de alimentele contaminate, câte de apă sau prin transmiterea de la om la om. Aparenta scădere a cazurilor de TIA cu Streptococcus aureus și Clostridium perfringens din țările dezvoltate poate fi legată de îmbunătățirea controlului termic de preparare alimentară în bucătărie.^{1, 8}

Din aceste motive trebuie susținute, financiar și prin cercetare, programele de control și supraveghere a TIA atât în țările industrializate cât și peste tot în lume.

Bolile de origine alimentară reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Ele sunt provocate de ingerarea alimentelor și apei contaminate cu microorganisme sau toxinele lor. Majoritatea bolilor de origine alimentară sau hidrică sunt considerate toxiinfecții alimentare, o grupă de boli a căror definiție este încă discutabilă.²

Toxiinfecțiile alimentare sunt îmbolnăviri acute plurietiologice de cauză toxică sau infecțioasă, apărute la maximum 72 de ore după consumul unor alimente contaminate cu microorganisme, toxine microbiene sau substanțe chimice toxice. Nu se cunoaște incidența reală a TIA, fenomenul de "iceberg" existând și în cadrul acestei categorii de îmbolnăviri.³

Siguranța alimentelor este o problemă complexă care depinde de un grup de factori de mediu, culturali și socio-economici interconectați. Scopul epidemiologiei și controlului este să definească acești factori, modul lor de interacțiune și importanța lor în lanțul transmiterii infecției prin aliment. Aportul alimentar ne aduce în contact intim cu o varietate de microorganisme care sunt prezente în producerea și prepararea alimentelor din meniu. Nu putem defini exact ce este și ce nu este sigur de a fi mâncat, preparat sau păstrat; totuși, în ultimele decade aplicarea metodelor epidemiologice de studiu au condus la îmbunătățirea siguranței alimentare, în țările

dezvoltate. La noi, aceasta mai lasă mult de dorit, fiind necesară o îmbunătățire a supravegherii.²

Un program eficient de supraveghere a calității alimentului pentru protecția populației cuprinde investigarea incidenței TIA, analizele specifice de laborator a alimentelor și agenților patogeni sau contaminanți, inspecțiile regulate în lanțul alimentar, o legislație adecvată în prevenția TIA precum și educarea personalului implicat în industria alimentară, a celui de deservire și a consumatorului însuși.

Supravegherea este necesară pentru identificarea tipului de TIA, a cauzelor implicate și a impactului socio-economic al acestora pentru evaluarea metodelor de control de scurtă sau de lungă durată care se cer.^{12, 14}

Există cel puțin patru componente pentru definirea unui sistem eficient de control: anunțarea rapidă a bolii, rezultate riguroase de laborator, raportarea incidenței TIA și folosirea unor studii epidemiologice și metode de supraveghere speciale, inclusiv programele santinelă, pentru evidențierea cât mai reală a nivelului de morbiditate existent.

În Europa, studiile efectuate în ultimii ani au relatat rate de incidență crescute în Austria și Anglia, relativ stabile pentru Spania și Scoția și în scădere în Polonia.^{10, 12, 19} Salmonelozele și mai ales campylobacteriozele au avut o creștere în ultima perioadă de timp în Europa de Est.¹⁰ O cauză frecventă a infecțiilor a fost turismul în zonele mediteraneene, asiatice sau africane.^{18, 19, 25}

În ultimii ani, principalii agenți bacterieni implicați în transmiterea TIA în Europa au fost Salmonella spp. (84,5% din focare), Staphylococcus aureus 3,5%, Clostridium perfringens 3%, C. botulinum 1% și Bacillus cereus 1%. Toți ceilalți agenți cauzatori de afecțiuni transmise prin alimente au fost identificați într-o pondere de sub 1% cu excepția Trichinellei (1,5%) și a intoxicațiilor prin ciuperci (1,3%).^{9, 22, 26}

În România, în anul 2000 dintr-o medie de 100 de focare de TIA 57 au fost date de Salmonella spp, 24 de Staphylococcus, 10 de alte bacterii, 3 de Clostridium botulinum, 3 parazitare (Trichinella), 2 de Shigella și 1 de Bacillus cereus.^{2, 4}

Factorii epidemiologici de mediu sunt foarte importanți în condiționarea procesului epidemiologic al TIA. Anotimpul cald favorizează atât contaminarea în sine a alimentelor prin activitatea biologică mai intensă a vectorilor extraumani, cât și înmulțirea microorganismelor în alimentele păstrate la temperaturi neadecvate.

Apariția TIA este favorizată de unii factori socio-economici cum sunt nivelul scăzut de educație sanitară, igiena deficitară și carențele de salubritate. Se adaugă (specific zonelor urbane) extinderea rețelei de alimentație publică, prin unități în care se servesc semipreparate sau mâncăruri calde păstrate timp îndelungat^{2, 3, 13}, dar mai ales prin preparatele deservite pe stradă, care prezintă o calitate mai proastă a alimentului, păstrare inadecvată, preț ieftin de prezentare și personal mai puțin pregătit.

Se știe că unele alimente concentrate în zahăr, sare, acizi sau conservanți nu permit dezvoltarea germenilor sau toxinelor acestora. Dimpotrivă, alimentele crude, insuficient preparate și bogate în proteine și/sau apă, sunt ideale pentru contaminare și dezvoltare bacteriană (carnea, lactatele, ouăle, înghețata, fructele de mare).

Foarte importantă în prevenirea dezvoltării bacteriene în aliment este temperatura: trebuie să ne asigurăm că alimentul proaspăt sau preparat este menținut sub 5°C sau peste 63°C. Zona periculoasă este cuprinsă între cele două temperaturi. Refrigerarea și congelarea sunt cele mai sigure.

De asemenea, contaminarea poate fi determinată indirect de la un aliment crud la unul preparat, cele două trebuie să aibă locuri de preparare separate.

Principalele surse de contaminare alimentară sunt: personalul implicat, alimentele crude, insectele, rozătoarele, praful, alimentele învechite-refuzate, animalele.

Sistemul HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) este un mod de supraveghere bazat pe analiza riscurilor și ținerea sub control a punctelor critice dintr-o întreprindere care produce, depozitează sau comercializează bunuri alimentare. Scopul final al acestui sistem este obținerea de produse lipsite de nocivitate pentru consumator. Prin acest sistem se identifică riscurile specifice, probabile, din fiecare fază de fabricație, depozitare sau distribuție și se stabilesc mijloacele de control ale acestora și măsurile de prevenire a lor.^{2,5,11,16}

Principalele riscuri la care se adresează sistemul HACCP sunt: riscurile fizice (diferite materiale care pot ajunge întâmplător în alimente), chimice (substanțe medicamentoase, pesticide, nitriți peste limitele admise etc) sau biologice (diverse microorganisme patogene pentru om care pot ajunge în alimente de la animale sau persoane bolnave sau purtătoare care vin în contact direct cu produsele sau indirect, prin contaminarea suprafețelor și utilajelor).^{2,17}

Punctele critice de control reprezintă o fază, treaptă, procedeu sau moment din procesul de prelucrare în care există sau pot apare riscuri de contaminare pentru care există mijloace și metode de detectare, prevenire, eliminare sau de reducere până la nivele acceptabile. Exemple: punctul de sângerare, jupuirea, eviscerarea animalelor în abatoare, răcirea carcaselor, pasteurizarea laptei și semiconservelor, sterilizarea conservelor. Riscul este orice proprietate biologică, fizică sau chimică a unui produs care îl face periculos pentru consumator.^{2,16,17,18}

Măsurile de prevenire a TIA au la bază aceleași principii indiferent de etiologia vizată, cunoscute sub numele de "Cele zece reguli de aur pentru pregătirea corectă a alimentelor", stabilite de OMS:^{3,25,28,30}

1. Alegerea unor alimente corect prelucrate;
2. Prelucrarea completă a hranei;
3. Consumarea alimentelor imediat după pregătirea lor;
4. Păstrarea corectă a alimentelor preparate/gătite;

5. Reîncălzirea integrală a alimentelor preparate/gătite;
6. Evitarea contactului între alimentele crude neprelucrate și cele preparate/gătite;
7. Spălarea repetată a mâinilor;
8. Păstrarea unei curățenii meticuloase pe toate suprafețele din bucătărie;
9. Protejarea alimentelor față de accesul insectelor, rozătoarelor și a altor animale, asociate și cu asigurarea unui lanț corect de îndepărtare a deșeurilor;
10. Folosirea exclusiv a apei potabile la prepararea alimentelor.

Supravegherea TIA este o parte a supravegherii generale a bolilor și nu reprezintă o activitate separată, dar ea adaugă elemente suplimentare la un program general prin includerea: a) supravegherii alimentelor de la producerea materiilor prime până la aceea a produselor finite și apoi până la consumul lor; b) studierii mediului în care se produc, depozitează și comercializează produsele alimentare; c) colectării datelor privind morbiditatea, mortalitatea și a rezultatelor examenelor de laborator.^{2,4,29}

BIBLIOGRAFIE

1. ANGELILLO IF, VIGGIANI NM, RIZZO L et al - *Food handlers and foodborne diseases: knowledge, attitudes, and reported behavior in Italy*, J Food Prot, 2000, 63:381-385
2. BARZOI D, MEICA S, NEGUT M - *Toxiinfecțiile alimentare*, ed Diacon Coresi, București, 1999
3. BOCSAN I - *Epidemiologie practică pentru medicii de familie*, ed Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, 1999
4. BORDORFF MW, MOTARJEMI Y - *Surveillance of foodborne diseases: what are the options?*, World Health Stat Q, 1997, 50:12-23
5. DOYLE MP - *Reducing foodborne disease: what are the priorities?*, Nutrition, 2000, 16:647-649
6. FISCHHOFF B, DOWNS JS - *Communicating foodborne disease risk*, Emerg Infect Dis, 1997, 3(4): 489-495
7. JONES TF, GERBER DE - *Perceived etiology of foodborne illness among public health personnel*, Emerg Infect Dis, 2001, 7(5): 904-905
8. KASSA H, HARRINGTON B - *Comparisons of microbiological evaluations of selected kitchen areas with visual inspections for preventing potential risk of foodborne outbreaks in food service operations*, J Food Prot, 2001, 64:509-513
9. KEENE WE - *Lessons from investigations of foodborne disease outbreaks*, JAMA, 1999, 281:1845-1847
10. KESSEL AS, GILLESPIE IA, O'BRIEN SJ - *General outbreaks of infectious intestinal disease linked with poultry, England and Wales, 1992-1999*, Commun Dis Public Health, 2001, 4:171-177
11. LIANG AP, KOOPMANS M, DOYLE MP et al - *Teaming up to prevent foodborne disease*, Emerg Infect Dis, 2001, 7(3 Suppl): 533-534
12. LINDQVIST R, ANDERSSON Y, DE JONG B et al - *A summary of reported foodborne disease incidents in Sweden, 1992 to 1997*, J Food Prot, 2000, 63:1315-1320
13. MANESCU S - *Igiena*, ed Medicală, București, 1996
14. MOTARJEMI Y, KAFERSTEIN FK - *Global estimation of foodborne diseases*, World Health Stat Q, 1997, 50:5-11
15. OLSEN SJ, MACKINNON LC, GOULDING JS - *Surveillance for foodborne-disease outbreaks—United States, 1993-1997*, Mor Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ, 2000, 49:1-62
16. PANISELLO PJ, ROONEY R, QUANTICK PC - *Application of foodborne disease outbreak data in the development and maintenance of HACCP systems*, Int J Food Microbiol, 2000, 59:221-234

17. POTTER ME, TAUXE RV - *Epidemiology of foodborne diseases: tools and applications*, World Health Stat Q, 1997, 50:24-27
18. PRIER R, SOLNICK JV - *Foodborne and waterborne infectious diseases. Contributing factors and solutions to new and reemerging pathogens*, Postgrad Med, 2000, 107:245-252, 255
19. PRZYBYLSKA A - *Foodborne infections and poisonings in Poland in 1999*, Przegl Epidemiol, 2001, 55:93-102
20. ROSE JB, EPSTEIN PR, LIPP EK - *Climate variability and change in the United States: potential impacts on water- and foodborne diseases caused by microbiologic agents*, Environ Health Perspect, 2001, 109 Suppl 2:211-221
21. SAMUEL MC, PORTNOY D, TAUXE RV - *Complaints of foodborne illness in San Francisco, California, 1998*, J Food Prot, 2001, 64:1261-1264
22. SCHLUNDT J - *Emerging food-borne pathogens*, Biomed Environ Sci, 2001, 14:44-52
23. SEWELL AM, FARBER JM - *Foodborne outbreaks in Canada linked to produce*, J Food Prot, 2001, 64:1863-1877
24. TAMBLYN SE - *The frustrations of fighting foodborne disease*, CMAJ, 2000, 162:1429-1430
25. TIRADO C, SCHMIDT K - *WHO surveillance programme for control of foodborne infections and intoxications: preliminary results and trends across greater Europe*, World Health Organization, J Infect, 2001, 43:80-84
26. TODD EC - *Epidemiology of foodborne diseases: a worldwide review*, World Health Stat Q, 1997, 50:30-50
27. VAN LOOCK F, DUCOFFRE G, DUMONT JM - *Analysis of foodborne disease in Belgium in 1997*, Acta Clin Belg, 2000, 55:300-306
28. *** MMWR: *Diagnosis and management of foodborne illnesses: a primer for physicians*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2001, 50 RR-2: 1-11
29. *** MMWR - *Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 1996*, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1997, 46:258-261
30. *** CDC - *From the Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses—selected sites, United States, 2000*, JAMA, 2001, 285:2071-2073



Actualități în diagnosticul clinic și imunologic al dermatozelor veziculo-buloase paraneoplazice

I.P. Simu¹, Lia-Maria Simu², S.H. Morariu², M. Turcu³,
D. Marian⁴, Maria-Daniela Podeanu¹

Depistarea de leziuni cutanate ce însoțesc evoluția unor neoplazii maligne interne poate determina în multe cazuri o abordare terapeutică precoce. În literatura de specialitate există multiple clasificări ale acestor dermatoze paraneoplazice. În acest articol încercăm o trecere în revistă a problemelor actuale de diagnostic clinic și imunologic al afecțiunilor de tip bulos cu mențiuni asupra diferitelor asocieri cu tumori maligne.

Cuvinte cheie: dermatoze paraneoplazice

The detection of skin lesions which accompany the evolution of some internal malignancies could determine, in many cases, a precocious therapy. In the literature there are many classifications of these paraneoplastic dermatoses. In this article we try a review of topical issues of clinical and immunological diagnostic of bullous disorders and mentioning associations with malignancies.

Key words: paraneoplastic dermatoses

La ora actuală, dermatozele cu semnificație paraneoplazică suscită din ce în ce mai mult interes din partea cercetătorilor din întreaga lume. Prin analizarea corelațiilor între aceste leziuni și apariția anumitor tipuri de neoplazii interne, se stabilesc veritabili markeri cutanați pentru unele forme de cancer.

Dermatozele veziculo-buloase reprezintă un grup important de paraneoplazii cutanate ce se manifestă prin apariția de leziuni cu conținut lichid la nivelul tegumentului și mucoaselor, evoluând uneori spre eroziuni și chiar ulcerări. Importanța acestor dermatoze constă în proporția semnificativă de cazuri în care leziunile cutanate precedă diagnosticul neoplaziei interne.

Până în prezent, ca dermatoze cu semnificație paraneoplazică au fost citate următoarele afecțiuni: zona zoster, dermatita herpetiformă Dühring-Brocq, pemfigusul, pemfigoidul Lever, epidermoliza buloasă

dobândită, dermatita cu IgA liniare, porfiria cutanea tarda la care se poate adăuga și eritemul necrotic migrator^{2,7}. La ora actuală, pentru diferențierea diferitelor dermatoze de tip bulos sunt foarte utile metodele de imunofluorescență directă și indirectă.²⁰

Zona zoster este o epidermoneuroviroză care este dată de infecția cu virusul varicelo-zosterian. Se prezintă sub formă de leziuni veziculoase grupate în buchet cu dispoziție metamerică unilaterală însoțită de dureri și senzație de arsură. Aspectul histologic este caracteristic observându-se acumularea lichidului interstițial în plin epiderm cu formarea de vezicule și degenerescență balonizantă a keratinocitelor. Formele asociate cu evoluția unor neoplazii interne au o localizare predominant facială (oftalmică sau maxilară), putând conduce și la complicații oculare (ulcer corneean). Această afecțiune a fost citată în asocieri cu limfoame, leucemii limfocitare, cancer pulmonar, mamar, uterin și renal. Se remarcă o diferență semnificativă a zonei zoster asociată cu tumori (35%) față de zona zoster prezentă la populația generală (între 2-5%).¹⁷

Dermatita herpetiformă Dühring-Brocq este o afecțiune destul de frecventă, afectând ambele sexe, fiind întâlnită la orice vârstă, existând chiar cazuri ale unor copii de 5 sau 6 ani, dar având un vârf după 60 de ani.

¹Disciplina Radiologie-Imagistică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Disciplina Dermato-Venerologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

³Disciplina Morfopatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

⁴Disciplina Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa de corespondență: dr. Simu Iulius Paul, Disciplina Radiologie-Imagistică, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4.300 Târgu Mureș

Un element caracteristic al acestei afecțiuni îl reprezintă tetrada lui Brocq:

- erupție polimorfă, în majoritate buloasă
- intensitatea semnelor subiective
- evoluția în pusee
- conservarea stării generale.

Polimorfismul leziunilor provine de la faptul că leziuni de tip eritematos fugace sau persistent în pete, plăci sau arii cu contur policiclic coexistă cu leziuni papuloase, leziuni seropapuloase de tip urticarian, vezicule grupate în buchet, bule uneori izolate, alteori grupate sau coalescente.¹⁶ Veziculele cu localizare palmară pot avea conținut hemoragic. De obicei bulele apar pe fondul unei plăci eritematoase dar și pe pielea aparent sănătoasă. Mărimea acestor bule variază de la dimensiunile unei lentile până la aceea a unui ou. Aspectul bulelor este când flasc, când lucios, sub tensiune. Leziunile apar și dispar continuu, lăsând macule hipo-sau hiperpigmentate. Localizarea leziunilor este de obicei simetrică pe coate, genunchi, fese, umeri și pe regiunea sacrală. Leziunile pot interesa și tegumentele faciale până la interlinia păroasă a capului precum și la nivelul feței. Mucoasele sunt de obicei respectate. Din punct de vedere subiectiv, bolnavii prezintă prurit și senzație de arsură, simptome ce precedă cu 8-12 ore apariția de noi leziuni. Dieta bogată în gluten și ioduri au un efect agravant asupra leziunilor. Glutenul și componentele sale (mai ales gliadina), fixându-se în derm, produc citotoxicitate limfocitară, activare de complement cu eliberarea de factori chemotactici pentru neutrofile ale căror enzime proteolitice au efect distructiv. S-a constatat o asociere frecventă cu antigenele de histocompatibilitate HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQw2. Histologic, în dermatita herpetiformă se constată prezența unei bule subepidermice care ridică epidermul care însă nu prezintă acantoliză, celulele fiind puțin modificate, în interiorul bulei putându-se evidenția celule sanguine, eozinofile. Dermul prezintă edem și infiltrate inflamatorii cronice. Examenul prin imunofluorescență pune în evidență atât la nivelul pielii lezate cât și indemne (ceea ce constituie un element important de diagnostic) depozite granulare, focale de IgA (predominant IgA₁) și C₃, situate în vârful papilelor dermice, care prin imunomicroscopie electronică sunt vizualizate la nivelul microfibrilelor de ancorare de sub membrana bazală. Metoda imunofluorescenței indirecte pune în evidență autoanticorpi circulanți, tot de tip IgA. Boala, ca dermatoză de tip paraneoplazic, a fost asociată cu unele cancere viscerale (limfom intestinal).⁸

Pemfigoidul Lever este o afecțiune buloasă ce afectează îndeosebi vârstnicii, peste 60 de ani, neexistând preferințe legate de sex sau rasă. Se manifestă prin erupții buloase mari ce apar fie pe un fond eritematos, fie pe pielea aparent indemă interesând mai ales abdomenul inferior, coapsele și antebrățele. Conținutul acestor bule este clar sau hemoragic. Ruperea acestora este urmată de leziuni

erozive care au tendință la epitelizare spontană, fără a rămâne cicatrici. Mucoasele sunt respectate, cu excepția mucoasei bucale (10-35% din cazuri), dar spre deosebire de eritemul polimorf, nu interesează semimucoasa labială. Erupția este frecvent pruriginoasă. Citodiagnosticul Tzanck se folosește pentru excluderea unui pemfigus, care se face atunci când se evidențiază eozinofile. Histologic, se evidențiază bule subepidermice fără acantoliză și un infiltrat inflamator dermic superficial cu multe eozinofile. Imunofluorescența directă pune în evidență, atât în pielea lezată cât și în cea sănătoasă, depozite liniare de IgG și/sau complement C₃, dispuse tot la nivelul membranei bazale. Imunomicroscopia electronică precizează sediul antigenului vizat de anticorpi la nivelul laminei lucida, respectiv al hemidesmozomilor.¹⁴ Metoda imunofluorescenței indirecte prin folosirea mai multor substraturi a demonstrat o specificitate mare în cazul folosirii epiteliului vezicii urinare de șobolan (95%), fiind mai accesibil decât esofagul de maimuță. Această metodă este necesară pentru a se putea face deosebirea de epidermoliza buloasă dobândită.⁴ Prin imunoprecipitare și imunoblotting se evidențiază ca antigen caracteristic pemfigoidului o proteină cu greutate moleculară de 230 kDa, prezentă la majoritatea bolnavilor, mai rar se pot evidenția și alte molecule considerate "antigenele minore ale pemfigoidului" (cu greutate moleculară de 166-180 kDa). Această afecțiune a fost asociată la vârstnici cu tumori pulmonare, mamare, uterine, melanom sau limfom limfoblastic. Foarte rar s-au citat asocieri ale pemfigoidului cu leucemia limfatică cronică. Studiile lui Ameen, arată prezența, la un bolnav suferind de leucemie cronică limfocitară cu celule B, de leziuni buloase neobișnuite care din punct de vedere histologic arată existența unei spongioze cu eozinofile, astfel încât diagnosticul de pemfigoid s-a confirmat doar la 13 ani de la debutul leziunilor, după repetate teste de imunofluorescență.¹ Mussete evidențiază un caz neobișnuit de dermatoză buloasă paraneoplazică, care clinic și histologic amintește de pemfigoid. Pacientul suferă de un limfom cu celule B și paraproteinemie IgM kappa. Testul de imunoblotting și imunomicroscopia electronică demonstrează în acest caz un nou tip de reactivitate. Anticorpii IgG au fost îndreptați împotriva desmoplakinei I, II și BPAG2, fiind asociați cu anticorpi IgM policlonali antidesmogleină III. Această asociere care nu a mai fost raportată denotă scăderea toleranței la multiplele antigene epidermice.²¹

Dermatita cu IgA liniare este o afecțiune foarte asemănătoare cu dermatita herpetiformă, de care se deosebește prin prezența de depozite liniare de IgA precum și prin absența asocierii cu enteropatie și HLA-B8. Afectarea mucoasă este mai frecventă decât în boala Duhring-Brocq. Există o formă clinică la copil, care evoluează timp de aproximativ 2 sau 3 ani, fiind autolimitată, și una la adult care evoluează cronic. Histologic, este vorba de bule subepidermice iar

imunomicroscopia electronică evidențiază depozitele liniare de IgA dispuse "în oglindă" în lamina lucida și sub lamina densa. Se consideră că anticorpii sunt direcționați împotriva fibrilelor colagenului de tip VII.⁸ Prin imunoblotting s-a demonstrat că antigenul țintă are o greutate moleculară de 97 kDa, atât în forma infantilă cât și în cea a adultului. A fost asociată cu carcinomul cu celule renale.³⁰

Epidermoliza buloasă dobândită se definește prin mai multe criterii printre care: leziuni cutanate similare cu cele din epidermoliza buloasă distrofică, fragilitate cutanată, bule, eroziuni post-buloase produse de traumatisme, cicatrici atroifice, milium, distrofii unghiale, istoric familial negativ, debut tardiv la vârstă adultă, excluderea altor boli buloase, prezența de IgG la nivelul membranei bazale, localizarea bulelor sub lamina bazală. Clinic, leziunile apar după traumatisme minore, pe mâini, coate, genunchi, picioare și se vindecă cu cicatrici atroifice și leziuni reziduale de milium. Leziunile se dezvoltă pe un fond neinflamator, însoțindu-se de distrofii unghiale și frecvent de leziuni bucale. Histologic se constată bule subepidermice cu infiltrat inflamator moderat sau absent. Prin imunofluorescență directă se evidențiază depozite liniare de IgG și C₃ la joncțiunea dermo-epidermică, atât în pielea lezată cât și în cea indemnată. Imunomicroscopia electronică localizează acești anticorpi sub lamina densa. Anticorpii circulanți de tip IgG se fixează pe antigenul proteic de 145-290 kDa, situat sub lamina densa, corespunzând porțiunii carboxiterminale a procologenului tip VII.⁸ A fost citată ca dermatoză paraneoplazică în cancerul ovarian, mamar, gastric și esofagian, bineînțeles factorul traumatic având rol important.³¹

Eritemul necrolitic migrator este tot o dermatoză care poate fi inclusă în bolile buloase paraneoplazice, fiind considerat un marker cutanat pentru glucaagonomul pancreatic. Constă în erupții eritemato-buloase cu caracter migrator.^{31,32} Interesant este cazul pe care îl semnaleză Konstantinow și colaboratorii, al unei bolnave cu adenocarcinom rectal tratat chirurgical la care eritemul necrolitic migrator apare după această intervenție, deși analizele efectuate bolnavei timp de 4 ani nu relevă prezența metastazelor sau a recidivei.³³

Pemfigusul paraneoplazic, datorită probelor de laborator (imunoblotting, imunoprecipitare), a devenit o entitate imunoclinică. Este diferit de pemfigusul vulgar și foliaceu, având trăsături clinice și histologice de pemfigus, pemfigoid bulos, eritem polimorf, lupus eritematos subacut sau lichen plan. Astfel, eroziunile cutaneo-mucoase și prezența de bule fragile intradermice amintesc de eritemul polimorf, leziunile de tip urticarian împreună cu bulele destinate subepidermice amintind de pemfigoidul bulos. Foarte rar, după un debut cu leziuni erozive mucoase asociate cu leziuni papuloase, se pot instala pustule realizând un aspect clinic similar pemfigusului pustulos al lui Hallopeau.²⁵ Intervenția altor factori, în afară de antigenele self, care să inducă apariția leziunilor în

pemfigusul paraneoplazic este semnalată în 3 cazuri de leucemie limfocitară cronică tratate cu fludarabină, despre care se știe că induce fenomene autoimune. Astfel, ameliorarea evidentă a leziunilor cutanate după oprirea tratamentului cu fludarabină sugerează o intervenție semnificativă a acestui drog în lanțul imunopatologic al pemfigusului paraneoplazic.⁹ Histologic, se constată necroză keratinocitară, vacuolizare a keratinocitelor suprabazale și acantoliză intraepidermică. O observație interesantă se referă la posibilitatea apariției localizate a unui pemfigus paraneoplazic asociat unei tumori maligne cutanate (melanom malign). Dermatologii consideră că această acantoliză focală se asociază unor inflamații sau tumori cutanate. Din punct de vedere histologic se constată o acantoliză focală suprabazală (FSA). Examenul electronomicroscopic al acantolizei focale bazale evidențiază doar câțiva desmozomi în celulele bazale din zona de acantoliză și pierderea completă a acestora în celulele stratului spinos. Testul ELISA nu pune în evidență anticorpi împotriva desmogleinei I și III iar imunoblottingul arată prezența autoanticorpilor împotriva antigenelor keratinocitare cu greutate moleculară de 85 și 250 kDa. Această asociere a autoanticorpilor cu alți constituenți tumorali justifică denumirea, în aceste cazuri, de pemfigus paraneoplazic localizat.²⁶ Uneori, deși asociat cu tumori, pemfigusul existent poate evidenția prin imunofluorescență indirectă, autoanticorpi ce sugerează pemfigusul vulgar.¹⁵

Imunohistochimic se pun în evidență depozite de anticorpi și complement la joncțiunea dermo-epidermică.⁵ În pemfigusul vulgar și foliaceu, autoanticorpii sunt direcționați împotriva moleculelor de adeziune (desmogleina I și III) care fac parte din familia cadherinelor, iar pemfigoidul bulos are autoanticorpi împotriva a 2 proteine hemidesmozomale¹²: BPAG₁ și BPAG₂. Unele cercetări referitoare la pemfigusul paraneoplazic semnaleză nivele crescute de interleukină-6 (IL-6).²³ Alte studii semnaleză, într-un caz de limfom non-hodgkinian, o acumulare selectivă în epiderm de limfocite TCD⁴⁺ împreună cu creșterea producerii locale a interferonului-gama, a factorului de necroză tumorală (TNF- α) precum și o puternică exprimare a HLA-DR și ICAM-1 pe keratinocite.²⁴

Autoanticorpii din pemfigusul paraneoplazic au ca țintă desmoplakina I și II, antigenul major al pemfigoidului bulos, un antigen neidentificat cu greutate moleculară de 190 kDa, envoplakina și mai nou periplakina. În unele cazuri, este posibilă producerea de anticorpi direcționați împotriva antigenelor specifice pentru pemfigusul vulgar (desmogleina 3) fără recunoașterea altor proteine din familia plakinelor, fapt semnalat prin imunofluorescență indirectă la un bolnav suferind de un limfom cu celule B.⁵ S-a demonstrat că serul bolnavilor cu pemfigus paraneoplazic produce imunoprecipitarea a multiple proteine, incluzând

proteine cu greutate moleculară de 250 și 210 kDa ce corespund desmoplakinei I / II, BP 230 și a 2 proteine neidentificate de 190 și 170 kDa. Prezența proteinelor de 190 și 210 kDa reprezintă cea mai importantă trăsătură a pemfigusului paraneoplazic, majoritatea autorilor sugerând că proteina cu greutate moleculară de 210 kDa poate să nu corespundă desmoplakinei II.

Prin imunoprecipitare și imunoblotting, la 210 kDa migrează o proteină cu două fracțiuni: cea mare corespunzând desmoplakinei II iar cea mică envoplakinei, care a fost identificată în toate cazurile de pemfigus paraneoplazic. Tot prin aceeași metodă s-a demonstrat că antigenul de 190 kDa este identic cu periplakina. Astfel, desmoplakina, BP230, envoplakina și periplakina aparțin familiei plakinelor. S-au citat și cazuri în care serul pacienților este negativ pentru desmogleine (I și III).¹¹

Recent s-au pus în evidență autoanticorpi pentru gama-catenină (plakoglobină). Din punct de vedere clinic și imunologic se descrie un subtip al pemfigusului paraneoplazic denumit lichen plan pemfigoid, care conține în afara complexului antigenic caracteristic pemfigusului paraneoplazic clasic, anticorpi împotriva antigenelor cu greutate moleculară de 240,150, 130,95 80, 70, 66, 40/42 kDa dar cu excluderea demogleinei I și III. La acești bolnavi s-au detectat depozite de imunoglobuline și la nivelul mucoaselor bronșice, esofagiene precum și în rinichi, epiteliul vezicii urinare, musculatura striată și netedă motiv pentru care se vorbește de termenul de sindrom paraneoplazic autoimun multiorganic (PAMS).²² O nouă metodă terapeutică pentru ameliorarea și chiar dispariția leziunilor cutanate după tratamentul chirurgical al tumorii este imunoafereza (îndepărtarea din sânge a autoanticorpilor).²⁴

Studiile lui Marzano prezintă 2 cazuri de bolnavi suferind de leucemie limfocitară cronică cu celule B asociat cu pemfigus paraneoplazic. La unul dintre bolnavi, leziunile debutează sub formă de dermatită lichenoidă, fiind urmate de apariția de leziuni buloase, tabloul clinic complicându-se cu o eritrodermie exfoliativă asemănătoare pemfigusului foliaceu cu evoluție spre exitus. Această evoluție clinică particulară cu debut lichenoid, evoluție spre bule și apoi eritrodermizare este interpretată printr-o expunere locală în cursul inflamației lichenoidă prin intermediul joncțiunii dermo-epidermice a noi antigene self care ar declanșa astfel răspunsul umoral caracteristic pemfigusului.¹⁸ A mai fost asociat cu boala Hodgkin, limfoame nonhodgkiniene cu celule B, timom, sarcom Kaposi, leucemie limfatică cronică, leiomiiosarcom sau cu boala Castleman.^{5,10,27,31} Pemfigusul foliaceu a fost legat de carcinomul hepatocelular iar cel eritematos cu cancerul bronșic.^{2,3,14,16,17}

Porfiria cutanată tardivă este o dermatoză ce apare peste vârsta de 30 de ani, care nu prezintă fotosensibilitate ci o fragilitate cutanată accentuată la traumatisme minore. Examinarea cu lampa Wood a

urinii evidențiază o colorație roșie-portocalie caracteristică. Lipsa durerilor abdominale, a polineuropatiei vegetative periferice și a insuficienței respiratorii o diferențiază de porfirie acută intermitentă și de porfirie variegată. Estrogenii au rol în declanșarea acestei afecțiuni, fiind întâlnită la femei ce consumă contraceptive orale sau la bărbați ce urmează terapie cu estrogeni (cei cu cancer de prostată). De asemenea, etanolul, hexaclorobenzenul, clorochina, fierul, tetraclorodibenzo-p-dioxina, fenolii clorinați, tetraciclinele, amidarona, acidul nalidixic, furosemidul, clortalidona, diazidul pot induce apariția leziunilor. Poate surveni în 25% din bolnavii cu diabet zaharat, la cei cu SIDA sau cu hepatită.⁷

Clinic, se constată apariția de bule în tensiune, pe pielea aparent sănătoasă, mai ales pe fața dorsală a mâinilor, dar și pe fața dorsală a picioarelor sau pe nas, care sunt urmate de eroziuni și apoi de cicatrici roze atrofice. Se pot constata infiltrații cutanate sclerodermiforme. Hipermelanoza pe suprafețele expuse nu este obișnuită. Sufuziuni "heliotrope" pot apărea pe tegumentul facial, predominant periorbital. Histologic, se constată prezența de bule subepidermice ce prezintă o bază ondulată iar colorația PAS evidențiază îngroșarea pereților vasculari. Infiltratul inflamator este foarte redus. Imunofluorescența directă evidențiază depozite de IgG și alte imunoglobuline la nivelul joncțiunii dermo-epidermice, în jurul și în interiorul vaselor dermice care prezintă pereți îngroșați. Laboratorul evidențiază o uroporfirină plasmatică și urinară crescută, precum și creșterea în materiile fecale a izocoprofirinei și a 7-carboxilporfirinei.^{3,7,14} Porfirie cutanată tardivă poate însoți cancerul hepatic.^{2,3,19}

Apariția de leziuni cutanate veziculo-buloase pune întotdeauna și problema coexistenței unei neoplazii interne încă asimptomatice. De aceea, prin metode imagistice se pot diagnostica și stadializa procese neoplazice a căror abordare terapeutică poate fi devansată crescând astfel eficiența tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. AMEEN M, PEMBROKE AC, BLACK MM et al - *Eosinophilic spongioidosis in association with bullous pemphigoid and chronic lymphocytic leukemia*, Br J Dermatol, 2000, 143:421-424
2. COLTOIU AL - *Dermato-venerologie*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1992, 635-659
3. DE BERSAQUES J, DOCKX P- *Tumeurs malignes et symptômes cutanes*, Arch Belg Dermatol, 1974, 30:113-117
4. DELMONTE S, COZZANI E, DROSELA M et al - *Rat bladder epithelium: a sensitive substrate for indirect immunofluorescence of bullous pemphigoid*, Acta Derm Venereol, 2000, 80:175-178
5. DESCAMPS V, BELAICH S - *Pemphigus paraneoplasique*, Presse Med, 1999, 28:363-367
6. DUPERRAT B - *Précis de Dermatologie*, Ed. Masson & C^e, Paris, 1959, 233-267
7. FITZPATRICK TB, JOHNSON RA, WOLFF K et al - *Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*, 3rd ed, The McGraw-Hill Companies, New-York, 1997, 779-792
8. FORSEA D, POPESCU R, POPESCU C - *Compendiu de Dermatologie și Venerologie*, Editura Tehnică, București, 1996, 198-226

9. GOOFTU C, LITTLEWOOD TJ, FRITH P et al - *Paraneoplastic pemphigus: in association with fludarabine?*, Br J Dermatol, 2001, 144:1255-1261
10. HSIAO CJ, HSU MM, LEE JY et al - *Paraneoplastic pemphigus in association with retroperitoneal Castleman's disease presenting with a lichen planus pemphigoides-like eruption. A case report and review of literature*, Br J Dermatol, 2001, 144:372-376
11. INAOKI M, KODERA M, FUJIMOTO A et al - *Paraneoplastic pemphigus without antidesmoglein 3 or antidesmoglein 1 autoantibodies*, Br J Dermatol, 2001, 144:610-613
12. JOLLY P - *Maladies bulleuses auto-immunes*, La Revue de Médecine Interne, 1999, 20:26-38
13. KONSTANTINOW A, BALDA BR, STALZ H - *Erythema necrolyticum migrans after rectal adenocarcinoma*, Hautarzt, Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und verwandte Gebiete, 1998, 49:591-595
14. LANGRANGE N - *Dermatoze paraneoplazice*, Vademecum Medicinam, 1990, 1:13-15
15. LEYN J, DEGREEF H - *Paraneoplastic pemphigus in a patient with thymoma*, Dermatology, 2001, 202:151-154
16. MAHONEY MG, AHO S, VITTO J et al - *Autoantibodies from a patient with paraneoplastic pemphigus and periplakin a novel member of the plakin family*, J Invest Dermatol, 1998, 111:338-340
17. MAIER N - *Patologie cutanată*, vol.III, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 1999, 311-332
18. MARZANO AV, GRAMMATICA A, COZZANI E et al - *Paraneoplastic pemphigus. A report of two cases associated with chronic B-cell lymphocytic leukemia*, Br J Dermatol, 2001, 145:127-131
19. MCKENNA DB, BROWNE M, O'DONELL R et al - *Porphyria cutanea tarda and haematologic malignancy- report of 4 cases* - Photodermatol Photoimmunol Photomed, 1997, 13:143-146
20. MORRISON LH - *When to request immunofluorescence: practical hints*, Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 1999, 18:36-42
21. MUSSETE P, JOLY P, GILBERT D et al - *A paraneoplastic mixed bullous skin disease : breakdown in tolerance in multiple epidermal antigens*, Br J Dermatol, 2000, 143:149-153
22. NGUYEN VT, NDOYE A, BASSLER KD et al - *Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndromes: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus*, Arch Dermatol, 2001, 137:193-206
23. NOUSARI HC, KYMYAI-ASADI A, ANHALT GJ - *Elevated serum levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus*, J Invest Dermatol, 1999, 112:396-398
24. REICH K, BRINCK U, LETSCHERT M et al - *Graft-venous-host disease-like immunophenotype and apoptotic keratinocyte death in paraneoplastic pemphigus* - Br J Dermatol, 1999, 141:739-746
25. RIVOLIER C, VAILLANT L, MACHET MC et al - *Paraneoplastic pemphigus: a pustular form during chronic lymphoid leukaemia*, Ann Dermatol Venereol, 2001, 128:644-648
26. SCHAEPII H, BAUER JW, HAMETUER R et al - *A localized variant of paraneoplastic pemphigus: acantholysis associated with malignant melanoma*, Br J Dermatol, 2001, 144:1102-1104
27. SCHLESINGER T, MCCARRON K, CAMISA C et al - *Paraneoplastic pemphigus occurring in a patient with B-cell non-Hodgkin's lymphoma*, Cutis, 1998, 61:94-96
28. SCHOEN H, FOEDINGER G, DERFLER K et al - *Immunoapheresis in paraneoplastic pemphigus*, Arch Dermatol, 1998, 134:706-710
29. VAN DER WAAL RJ, PAS HH, NOUSARI HC et al - *Paraneoplastic pemphigus caused by an epitheloid leiomyosarcoma and associated with fatal respiratory failure*, Oral Oncol, 2000, 36:390-393
30. VAN DER WAAL RJ, VAN DER SCHEUR PAS HH et al - *Linear IgA bullous dermatosis in a patient with renal cell carcinoma*, Br J Dermatol, 2001, 144:870-873
31. VAN MOOK WNK, FICKERS MM, THEUNISSEN PH et al - *Paraneoplastic pemphigus as the initial presentation of chronic lymphocytic leukemia*, Ann Oncol, 2001, 12:115-118

Noi fitocompuși cu acțiune deprimantă asupra sistemului nervos central. Evaluare comparativă cu alți derivați de origine vegetală utilizați în farmacoterapie

C.E.Vari, Maria T. Dogaru, G. Feszt

Printre medicamentele deprimant-centrale (sedato-hipnotice, analgezice) se numără numeroși compuși de origine vegetală care servesc atât ca medicamente naturale, obținute prin extracție, cât și ca materii prime pentru obținerea unor compuși semisintetici.

Sunt trecute în revistă principalele structuri cu acțiune sedativă (valepotriai, derivați de humulonă), precum și analgezicele de origine vegetală. Pe lângă alcaloizii fenantrenici de tip morfinan care au servit ca model structural pentru sinteza unor analgezice opioide (derivați de benzomorfan, difenilmetan, fenilpiperidină), lucrarea de față prezintă și alte clase de substanțe vegetale cu acțiune analgezică: canabinoidele, derivații capsaicinei și alți agoniști ai receptorilor VR.

Derivații mai noi de tip iridooidic se utilizează ca medicație analgezică. Iridooid-glicozidele sunt active numai ca analgezice periferice în durerea de tip inflamator (derivați de tip harpagid), pe când unele iridoide lipofile (cum sunt nepetalactonele) sunt analgezice centrale cu potențial mecanism opioidergic.

A lot of central-depressing drugs (sedato-hypnotics, analgesics) are vegetal origin and are used both as natural medication and as raw substances used in obtaining semi-synthetic compounds.

We presented the principal chemical compounds that are sedative action (valepotriats, humulone derivatives) and the analgesics of the vegetal origin. Besides phenantrenic alkaloids of morphinan type, used as structural model in the synthesis of opioid substances (benzomorphan, diphenylmetan, phenyl-piperidine derivatives) the present study presents other classes of vegetal substances with analgesic action such as: cannabinoids, capsaicine derivatives and other agonist of VR, receptors.

New derivatives as iridoids type are used as analgesic medication. Iridoid glycosides are active only as peripheric analgesics used in inflammatory pain (harpagid derivatives) while some lypophilic iridoids (such as nepetalactones) are central analgesics with potential opioidergic mechanism.

În ultimii ani, studiile de fitofarmacologie au pus în evidență prezența unor compuși în plante, cel mai adesea cu structuri deosebit de complexe, care au acțiuni certe asupra sistemului nervos central fără să fie încadrabili în grupe fitochimice cum sunt alcaloizii. Astfel de structuri sunt deosebit de promițătoare atât în ceea ce privește studiile de farmacologie experimentală și clinică, cât și în ceea ce privește marile posibilități oferite studilor de chimie analitică și preparativă de a obține compuși similari de sinteză sau de semisinteză. Astfel de substanțe de origine vegetală cu acțiuni deosebit de promițătoare sunt unii compuși terpenoidici, derivații canabinoidici, precum și

iridoidele. Studiul lor fitochimic, farmacodinamic și mai ales clinic este încă în stadiu incipient, dar multiplele lor aplicații potențiale fac din acești compuși o temă fundamentală de cercetare. Majoritatea acestor substanțe provin din specii exotice, dar în multe cazuri, ele au fost identificate și în specii autohtone; de asemenea, anumite specii exotice au fost acclimatizate cu succes la condițiile pedoclimatice din țara noastră.

SUBSTANȚE DE ORIGINE VEGETALĂ CU ACȚIUNE DEPRIMANTĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sedative de origine vegetală

Multe substanțe de origine vegetală se caracterizează printr-o acțiune sedativă evidentă. Această acțiune este în general de intensitate moderată și este lipsită de dezavantajele unor compuși cu efecte similare obținuți prin sinteză chimică (barbiturice,

benzodiazepine etc.). Există suficiente studii farmacologice experimentale și clinice care atestă eficacitatea unor remedii vegetale folosite ca sedative sau tranchilizante.

În continuare vor fi prezentate astfel de substanțe, care nu pot fi încadrate într-o grupă chimică, având structuri deosebit de variate și se va face o evaluare comparativă cu alți fitocompuși mai noi care fac obiectul studiului de față. Trebuie subliniat însă faptul că pentru produsele farmaceutice de origine vegetală cu acțiune sedativă deja utilizate în terapie, nu s-au pus în evidență compuși chimici puri responsabili de acțiunea farmacodinamică, aceste produse conținând amestecuri de substanțe aparținând unor clase foarte eterogene din punct de vedere structural.

Formele farmaceutice conținând compuși fitochimici extrași din *Valerianae radix*, produs vegetal provenit de la specia *Valeriana officinalis* L. (preparate galenice precum *Extractum Valerianae spissum*, *Tinctura Valerianae*, *Tinctura Valerianae aetherea* sau industriale cum sunt comprimatele de *Extraveral*) conțin ulei volatil, compuși azotați de tipul alcaloizilor (catinina, valerianona, α -metilpirilcetona), acid valerianic, valepotriai. Aceste substanțe au un efect sedativ cert, de intensitate moderată (similar cu al bromizovalului), fără efecte adverse importante, dar prezintă un miros caracteristic, deosebit de pătrunzător, neplăcut.

Uleiul volatil are o compoziție deosebit de complexă, fiind un amestec foarte eterogen de mono- și sesquiterpene, aciclice și ciclice, aldehide, alcooli esterificați cu acizi organici din seria acidului izovalerianic, putând fi separat în trei fracțiuni: fracțiunea acidă (acid izoferulic, valerenic, valerenicolic, acetilvalerenic), fracțiunea bazică (rezine) și fracțiunea

neutră (valenol, valerianol, valeranonă, valeranal). Valepotriaii din rădăcina speciei *Valeriana officinalis* sunt derivați iridoidici care conțin în moleculă duble legături, fiind oxidabili și termolabili, sub formă esterificată cu acizii acetic, izocaproic și izovalerianic, cei mai importanți reprezentanți fiind, prin prisma acțiunii farmacodinamice, compușii denumiți valtrat, acevaltrat și didrovaltrat.^{5,20} Structurile chimice ale unora dintre compușii chimici responsabili de acțiunea sedativă a valerianei sunt prezentate în figura 1.

Alte produse vegetale cu acțiune sedativă larg utilizate, dar care prezintă și efecte cardiovasculare (slab bradicardizant, coronarodilatator) sunt obținute din frunzele, florile și fructele speciilor *Crataegus monogyna* și *Crataegus oxyacantha* – păducel – a căror compoziție se caracterizează prin prezența derivaților triterpenici (acid oleanolic, acid ursolic), a unor flavonoide (hiperozidă, cvercetină), precum și a unor derivați antocianici (mai ales în fructe). Nici unul dintre compușii menționați nu are o acțiune sedativă sau cardiovasculară semnificativă luat în parte, dar fitocomplexul este activ și se găsește în multe preparate farmaceutice autohtone sau străine.

Părțile aeriene ale speciei *Passiflora incarnata*, cu conținut în alcaloizi cu structură indolică (harman, harmonă, harmalol), precum și în flavone, cumarine, steroli se utilizează sub formă de extract fluid, având acțiune sedativă și spasmolitică. Cu toate acestea, principiul activ răspunzător de acțiunea sedativă nu se cunoaște, alcaloizii harminici fiind chiar substanțe cu acțiune stimulantă centrală, prin inhibarea MAO.^{5,20}

Din conurile de hamei (*Humulus lupulus* L. – familia *Cannabinaceae*) se obține un produs reprezentat de perii glandulari cunoscut sub numele de *Lupulinum*; acest produs conține o oleorezină formată

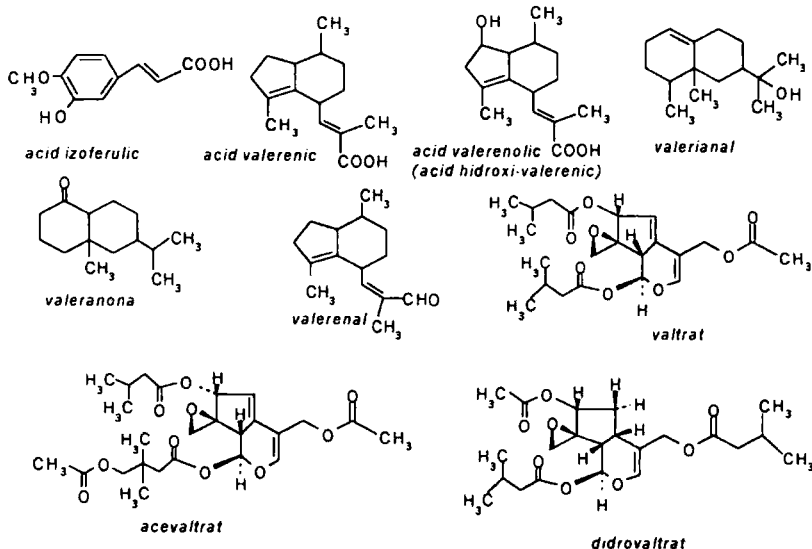


Figura 1. Compuși sedativi prezenți în produsul *Valerianae rhizoma cum radicebus*

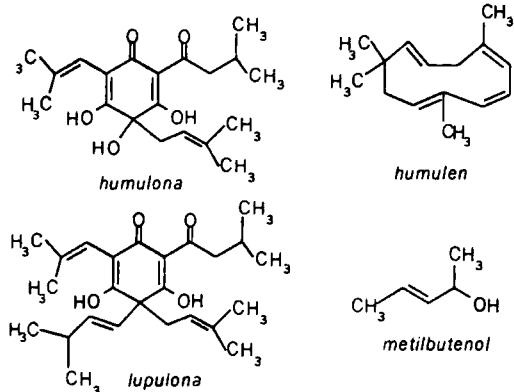


Figura 2. Fitocompuși prezenți în produsul vegetal *Lupuli strobili* responsabili de efectul sedativ

din ulei volatil (mircen, humulen, valerianat de bornil), precum și din principii amare de tip floroglucidic – humulona și lupulona, care în timpul prelucrării se pot izomeriza trecând în izohumulonă; în timp, se acumulează în produs și metilbutenolul, care atinge un maxim (0,15%) după cca. doi ani de stocare a produsului (Figura 2).

Produsul are o acțiune sedativă blândă, dar este și antispastic, tonic amar și anafrodisiac. În acest caz, acțiunea sedativă se datorează, în mare măsură, metilbutenolului prezent în oleorezina prin transformarea principiilor amare, compus înrudit cu metilpentinolul, alcool de sinteză utilizat ca sedato-hipnotic. La acțiunea deprimantă centrală de tip sedativ, precum și la efectul favorabil asupra nevrozelor pe fond de hiperexcitabilitate sexuală contribuie și derivații floroglucidici.^{5,20} În plus, extractul de hamei diminuează în mod semnificativ hipermotilitatea indusă de amfetamină.¹⁹

Speciile de talpa găștii (*Leonurus cardiaca* L. și *L. villosus* Desf., familia *Lamiaceae*) sunt cunoscute de multă vreme ca fiind sedative nervoase, utile în insomnie și în distonii neurovegetative, preparatele fiind cu atât mai eficace cu cât gustul lor este mai amar. Compoziția chimică cunoscută, prin fitocompușii luați

în parte (cantități mici de glicozide și de alcaloizi, principii amare, urme de glicozide cardiotonice) nu justifică acțiunea sedativă evidentă, fiind vorba, ca și în cazul preparatelor de păducel de un fitocomplex cu acțiune farmacodinamică.²¹

Analgezice de origine vegetală

Medicația analgezică beneficiază din plin de aportul substanțelor de origine vegetală, care servesc atât ca medicamente naturale, obținute prin extracție, cât și ca materii prime pentru obținerea unor compuși semisintetici. Compușii vegetali cu acțiune analgezică dovedită experimental și clinic pot fi grupați în trei mari clase, în funcție de structura chimică a acestora: alcaloizi cu nucleu fenantrenic, derivați canabinoidici și iridoide. Există și alte grupe de substanțe cărora li s-a raportat o acțiune de tip antinociceptiv, dar aceste studii experimentale încă nu au fost confirmate de practica clinică sau nu au intrat în uz curent.

a) Alcaloizi cu nucleu fenantrenic

Este vorba desigur de alcaloizii cu structură fenantrenică de tip morfinan extrași din opiu. Opiul brut conține circa 25 de alcaloizi, sub formă de săruri cu acizi organici, cum este acidul meconic, principalii alcaloizi fenantrenici fiind morfina, codeina și tebaina (Figura 3).

Morfina, care prezintă o grupare fenolică și una alcoolică liberă este un analgezic opioid agonist pe receptorii μ (O.P.3), κ (O.P.2) și δ (O.P.1), fiind considerată substanță de referință pentru toate analgezicele de acest tip. Codeina (metil-eterul morfinei la gruparea fenolică) este utilizată mai ales ca antitusiv, dar păstrează încă o acțiune analgezică apreciabilă, iar tebaina este dimetileterul morfinei. Opiodele de origine vegetală se comportă în mod asemănător cu mediatorii endogeni de tip endorfinic. Există însă și sisteme fiziologice antiopioidice, cum este cazul nociceptinei (orphaninFQ), agonistul fiziologic al receptorilor de tip ORL1 (Opioid Receptor Like 1), cu o structură de tip decapeptid, analoagă dinorfinei, după cum și receptorul ORL1 prezintă analogii cu receptorii μ , δ și κ .^{1,6,7}

Pornind de la structura chimică a morfinei ca substanță naturală și de la relațiile structură chimică-activitate biologică în seria opioidelor, s-au sintetizat nenumărate substanțe cu structuri variate (derivați de

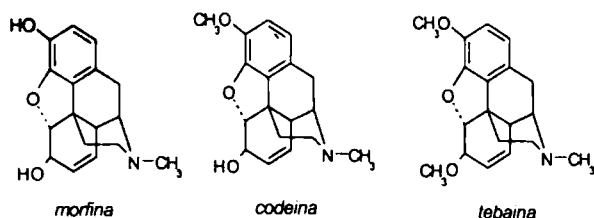


Figura 3. Alcaloizi fenantrenici cu structură de tip morfinan utilizați ca medicație analgezică

morfina, benzomorfan, difenil-metan, fenil-piperidină etc.). Cu toate acestea, derivații sintetici și semisintetici păstrează toate dezavantajele morfinei (toleranță, dependență fizică și psihică, deprimare respiratorie), neputându-se aprecia că prezintă, sub acest aspect, avantaje față de alcaloidul natural. Substanțele semisintetice care aparțin la diferite nuclee structurale (derivați de benzomorfan, de fenil-piperidină), sub raportul relației structură chimică-activitate biologică se consideră că prezintă așa numitele "cicluri potențiale de tip morfinan" (Figura 4; în figură nu sunt reprezentate substituenții la atomul de azot, precum și cei de la nucleul fenantrenic).^{7,8}

Există însă și excepții, iar marea varietate stereochemică și conformațională a liganzilor, precum și existența mai multor tipuri de structuri receptoare (receptorii opioizi) face dificilă orice previziune privind activitatea analgezică potențială a unui compus chimic nou sintetizat sau extras din remedii de origine vegetală.

b) Derivații canabinoidici

O altă grupă de substanțe de origine vegetală care s-a impus în ultimii ani în cadrul medicației analgezice sunt derivații canabinoidici. Studiul substanțelor active din cânepa indiană (*Cannabis sativa* var. *indica*, familia *Cannabaceae*), frecvent folosită în toxicomanie, a relevat surprinzătoare posibilități de utilizare a unor compuși activi ca analgezice și antiemetice centrale. Canabinoidele sunt derivați benzopiraniici cu caracter fenolic, având 21 de atomi de carbon în moleculă, fiind caracteristice cânepii, *Cannabis sativa* ssp. *indica* E. Small et A.J. Cronquist (familia *Cannabaceae*). S-a constatat că și cânepa europeană, în condițiile unor veri lungi și secetoase, cu temperatură ridicată, sintetizează compuși halucinogeni (psihodislepțice).⁵

Hașișul reprezintă rezina secretată de perii glandulari de pe frunzele superioare și ai inflorescențelor plantei femele; această rezină are

aspect ceros, de culoare roșie închis, putându-se presa în plăci sau batoane. Marihuana este produsul vegetal constituit de somitățile florale ale plantelor femele (cânepa este o specie dioică) recoltate în perioada de înflorire sau la începutul fructificației.⁵

Principiile active responsabile de acțiunile nervos centrale ale cânepii indiene sunt bine cunoscute. De altfel, se cunoaște că, pentru a avea acțiune la nivelul S.N.C., un compus trebuie să aibă o liposolubilitate marcată și să nu ionizeze, ca să fie capabil să traverseze bariera hemato-encefalică. Dintre substanțele de origine vegetală utilizate în farmacologia experimentală și clinică, numai alcaloizii, derivații canabinoidici și picrotoxina corespund acestor cerințe. Cânepa indiană conține, în substanța rezinoasă, mai mulți derivați canabinoidici: tetrahidrocanabinol (THC) (~5%), canabidiol (CBD) (~4%), acid canabidiolic (ACBD) (~3%), precum și canabinol (CNB) (~1,5%). Compusul dotat cu cea mai intensă acțiune farmacodinamică este tetrahidrocanabinolul (THC), iar valoarea produsului vegetal depinde de doi factori: transformarea ACBD în THC, precum și transformarea THC în CBD, inactiv din punct de vedere farmacologic. Compușii canabinoidici din cânepa indiană sunt prezentați în figura 5.

Hașișul este un produs cu proprietăți analgezice, euforizante și psihotomimetice (psihodislepțice), determinând tulburări în perceperea culorilor, a propriului corp, o exaltare a simțurilor. Cu toate acestea, asupra S.N.C. are și efect hipnotic-sedativ.

În practica medicală este utilizat cu precădere efectul analgezic, utilizându-se în acest scop tetrahidrocanabinolul și canabidiolul. Trebuie menționat faptul că, pe lângă proprietățile analgezice și sedative, derivații canabinoidici prezintă și acțiune antiglaucomatoasă, anticonvulsivantă, antiemetică.

Canabinoidele acționează fixându-se pe două subtipurii de receptori; receptorii CB₁, situați la nivelul

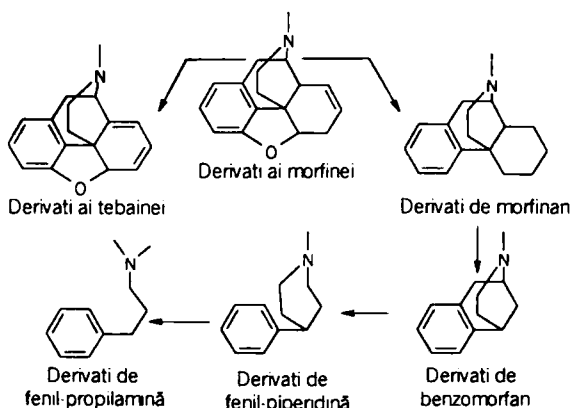


Figura 4. Structuri chimice care derivă de la nucleul structural al morfinei și care reprezintă clase chimice în medicația analgezică

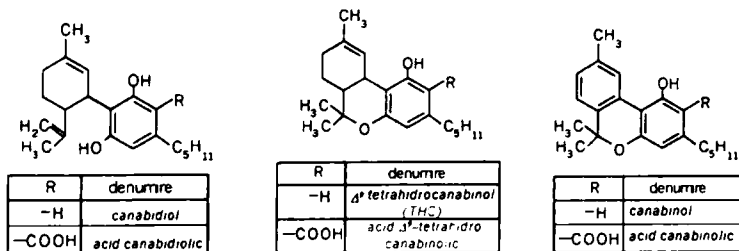


Figura 5. Compuși canabinoidici prezenți în cânepa indiană, dotați cu acțiune analgezică

S.N.C., dar și periferic, mai ales la nivelul neuronilor nociceptivi și CB₂, situați mai ales la nivelul organelor limfoide. Activitatea analgezică a canabinoidelor ar putea fi mediată prin activarea unui sistem de control endogen al durerii provenit din trunchiul cerebral, contribuind de asemenea la efectul morfinei. Date existente sugerează că derivații canabinoidici au un rol important în controlul durerii acționând prin intermediul receptorilor CB₁.¹

Ligandul endogen al receptorilor CB₁ și CB₂ este anandamida, care are ca precursor al biosintezei sale acidul arahidonic, fiind un derivat de etanolamidă. Există supoziții că și 2-arahidonil-glicerolul s-ar comporta ca un agonist al acestor receptori (Figura 6).^{1, 6, 12, 16}

Ligandul endogen a fost identificat prin separarea cromatografică de fracțiuni lipidice din creierul porc și analizarea lor din punctul de vedere al capacității de a bloca competitiv legarea unui derivat radiomarcant de receptorii canabinoidici. S-a dovedit că agonistul intern pe acest receptor este un grup de etanolamide ale unor acizi grași (dihomo γ -linolenic, arahidonic, docosatetraenoic), dintre care cea mai activă este etanolamida acidului arahidonic, numită și anandamidă (de la cuvântul sanscrit "ananda" - fericire). Un alt grup de liganzi, mai activi pe receptorul CB₂, sunt esterii glicerilici ai unor acizi grași, cel mai activ fiind 2-arahidonil-glicerolul.

Receptorii canabinoidici sunt proteine în serpentină cuplate pentru transducția semnalului cu proteine G_i, prin intermediul cărora inhibă adenilat ciclaza, activează canalele de K⁺ și blochează canalele de Ca²⁺ de tip N, P, Q. Pentru receptorii CB₂ s-a descris doar inhibarea AC. Transducția este influențată de ioni și nucleotide, fenomen constat și la receptorii opioizi. Concentrațiile ridicate de Na⁺ și GTP au un efect defavorabil asupra legării agoniștilor.^{12, 15, 16}

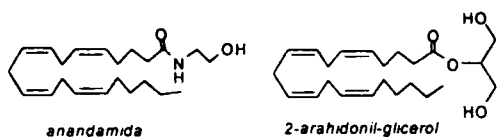


Figura 6. Liganzii endogeni ai receptorilor canabinoidici

Se consideră că există două surse principale de anandamidă: eliberarea ei prin scindarea fosfolipidelor și sinteza *de novo*. La nivel membranal există o fosfolipidă particulară:

N-arahidonil fosfatidiletanolamina, a cărei sinteză pornește de la fosfolipide. În condițiile activării celulare, când crește nivelul de ioni de calciu din citoplasmă, o formă specifică de PLD (fosfolipază D) devine operantă, scindând acest fosfolipid cu formare de anandamidă și acid fosfatidic. Cealaltă sursă, considerată mai puțin importantă cantitativ, este sinteza directă din arahidonat și colamină, catalizată de FAAH (*fatty acid-amido hidrolaze*), o enzimă care poate acționa și în sens invers descompunând anandamidă.

Celălalt endocannabinoid important, 2-arahidonil-glicerolul, se formează în mai multe etape din fosfolipidele membranare obișnuite. De regulă, mai întâi are loc scindare grupării fosfat cu formarea de diacilglicerol-DAG (enzima responsabilă de acest proces este o PLC), iar apoi prin intervenția unei DAG lipază rezultă compusul biologic activ.

Mediatorii sintetizați traversează ușor membranele celulare, datorită caracterului lor lipofil, iar după ce acționează pe receptori sunt recaptați în celulă unde sunt inactivați prin metabolizare. În mod surprinzător s-a descoperit că recaptarea nu se face printr-un mecanism pasiv, necesitând un transportor activ, ușor saturabil cu analogi ai canabinoidelor endogene. Astfel se poate mări activitatea agoniștilor canabinoizi prin inhibarea recaptării lor, observație cu posibile implicații clinice.

Metabolizarea canabinoizilor se face predominant de către enzima FAAH, (*fatty acid-amido hidrolaze*), care prezintă o dublă specificitate, fiind o amidază, dar și o esterază scindând 2-arahidonil-glicerolul (având chiar cu o afinitate mai mare pentru acesta decât pentru anandamidă).

Pentru a clasa din punct de vedere farmacodinamic o substanță chimică și a o integra în clasa canabinoidelor se aplică un set de patru observații nespecifice: hipotermie, catalepsie, reducerea activității motorii în câmp deschis, hipoalgezie, care în caz de concordanță sunt considerate a fi predictorii pentru o acțiune de tip canabinoid.^{12, 15, 16}

Pornind de la efectele analgezice ale THC, chimia modernă de semisinteză a reușit să prepare, utilizând ca

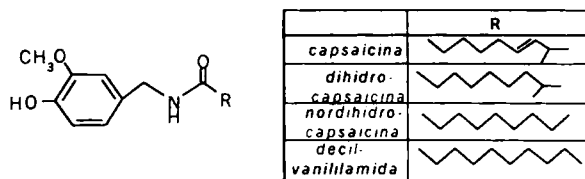


Figura 7. Structura chimică a capsaiciniei și a derivaților săi

materie primă produsul natural, doi compuși care par capabili să înlocuiască în viitor morfina: nabilolul și nabilona, care prezintă efecte adverse mai reduse decât morfonomimeticile, dar prezintă o solubilitate extrem de redusă (se utilizează ca agenți de solubilizare derivații de β -ciclodextrină).^{5,21}

c) Derivații capsaiciniei

Capsaicinele, extrase din specii de ardei iute (*Capsicum anuum* var. *longum*, *C. frutescens*), reprezintă un amestec de mai mulți compuși, în parte izomeri; cel mai important este capsaicina propriu-zisă, adică vanililamida acidului 8-metil-trans-nonen-6-carboxilic. Cealți derivați sunt dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, decilvanililamida (Figura 7).

Capsaicina este eficientă în diverse dureri neuropate, dar eficacitatea ei este limitată de numeroasele efecte nedorite. Mecanismul de acțiune al capsaiciniei, care acționează preferențial la nivel periferic, este stimularea unor receptori vaniloizi specifici (VR_1), care produc o excitație inițială, urmată de o desensibilizare a nociceptorilor.¹³ Receptorul vaniloid VR_1 joacă un rol major în percepția durerilor termice.¹⁴ În accepțiunea farmacologică a termenului, vaniloidele reprezintă o clasă de compuși de origine vegetală care, în aplicații topice, au efectul binecunoscut de a produce iritarea pielii însoțită de prurit și rubescență, iar în cazul aplicării lor repetate produc o desensibilizare nociceptivă care are și utilizări terapeutice.

Accepțiunea chimică a termenului este mai restrânsă, cuprinzând vanililamidele diferiților acizi (de exemplu capsaicina, principiul iritant din fructele de *Capsicum anuum*, prezentat anterior). Dar acțiuni similare prezintă și alți compuși, cum ar fi: piperina și chavicina (piperidinamidele din fructele de *Piper nigrum*), guineensina (derivat de izobutilamidă din *Piper guineense*), shogaolul (difenol monoalchilat din rizomul de *Zingiber officinalis*) (Figura 8).

Indicațiile terapeutice ale acestor compuși cuprind dureri neuropatice, post-zosteriene, afecțiuni reumatice, lumbago. Aplicarea locală a capsaiciniei produce inițial o hipersensibilizare la stimuli dureroși mecanici și termici, însoțită de vasodilatație locală, înroșirea pielii, prurit, dar după aplicații repetate, se instalează o stare de hiposensibilizare și hipotermie locală, resimțită benefic de bolnav; nu se recomandă utilizarea neîntreruptă, perioade lungi de timp, deoarece experimental s-a pus în evidență degenerarea și moartea fibrelor nervoase.

Deși foarte utilizată în farmacologia experimentală pentru inducerea hiperageziei la animale, sau a vasodilatației pe preparate de organ izolat, mecanismul de acțiune al capsaiciniei a rămas multă vreme o enigmă. Primele indicii au apărut când s-a observat că tratarea fibrelor senzitive, izolate din ganglionii rădăcinii dorsale a nervilor spinali, pune în libertate substanța P (peptid presupus a fi implicat în transmiterea semnalelor dureroase, localizat cu predilecție în fibrele nervoase C,

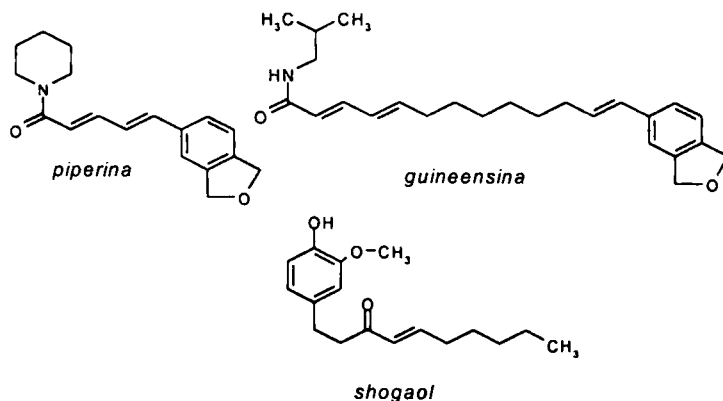


Figura 8. Agoniști ai receptorilor vaniloizi de origine vegetală cu structură diferită de vanilamidă

amielinice), și CGRP (*calcitonin gene related peptide* - compus ce produce vasodilatația arteriolelor), astfel explicându-se cele mai evidente efecte ale capsaicină, adică hiperalgezia și rubefierea pielii. Hiposensibilizarea cronică se poate datora depleției rezervelor de substanță P din neuroni, consecutivă stimulărilor repetate.

Studii electrofiziologice pe fibre izolate pe care s-a aplicat capsaicină, au pus în evidență curenți transmembranari care au putut fi blocați cu un antagonist specific al situsului vaniloid numit capsazepină sau cu roșu de ruteniu, acest din urmă fapt fiind sugestiv pentru implicarea situsului vaniloid în activarea unor canale cationice (canale $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$).¹³

Se consideră la ora actuală că adevăratul activator al canalului asociat receptorului VR, este căldura, iar liganzii endogeni ai acestui situs ar putea fi metaboliții ai acizilor grași, probabil canabinoide endogene.

COMPUȘI FITOCHIMICI IZOLAȚI DIN SPECII ALE FAMILIEI LAMIACEAE (GENURILE ORIGANUM, STACHYS, NEPETA) CU ACȚIUNE DEPRIMANTĂ ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

a) Derivații iridoidici

Familia *Lamiaceae* se caracterizează prin prezența derivaților iridoidici, dar cercetările de fitochimie privind structura și caracterizarea acestor compuși și mai ales cercetările de farmacologie sunt încă în stadiu incipient. Trebuie subliniat faptul că iridoid-glicozidele se extrag cu solvenți uzuali, pe baza proprietății acestora de a fi solubile în apă, metanol sau etanol. Iridiole neglicozidate, lipofile sunt componente ale unor uleiuri volatile obținute din specii ale acestei familii.

Studiile farmacocinetice privind iridoid-glicozidele, puține la număr, arată că datorită hidrofiliei pronunțate, absorbția lor orală este neglijabilă,

ajungând nedescompuse până în intestinul gros unde, sub acțiunea microflorei bacteriene, este pus în libertate agliconul, care poate avea efect purgativ. Administrarea parenterală a iridoid-glicozidelor, poate determina pentru unii compuși efecte farmacodinamice evidente.

Speciile de *Stachys* indigene, precum și cele acclimatizate la noi în țară (cum este *S. sieboldii* Miq.) conțin derivați iridoidici de tip harpagid, care pot fi puși în evidență și caracterizați din punct de vedere calitativ și cantitativ prin metode cromatografice.

Compuși iridoidici de acest tip (harpagid, harpagozid, acetyl-harpagid) au fost puși în evidență mai întâi în produsul vegetal *Harpagophytum tuber* provenit de la specia sud-americană *Harpagophytum procumbens* (familia *Scrophulariaceae*). Speciile de *Stachys* indigene pot constitui o alternativă la produsul vegetal de import.^{17, 18} Structura acestor derivați iridoidici este prezentată în figura 9.

Acești derivați iridoidici au demonstrat, pe lângă acțiunea antiinflamatoare (care are o intensitate comparabilă cu a derivaților pirazolonici) și o acțiune analgezică certă. Mecanismul acțiunii analgezice nu este cunoscut, fiind probabil periferic, fiind datorat în parte și componentei antiinflamatoare a acțiunii farmacodinamice a produsului.^{5,25}

În schimb, derivații iridoidici obținuți din speciile genului *Nepeta* (familia *Lamiaceae*) prezintă proprietăți analgezice cu totul remarcabile. Acești derivați iridoidici, de tip lactonic, obținuți prin ciclizarea unui acid (acidul nepetic) au caracter lipofil, sunt neglicozidați, de aceea au o solubilitate redusă în apă, dar sunt foarte solubili în solvenți lipofili. Nepetalactonele constituie, în funcție de specie, între 5-95% din componența uleiului volatil. Acesta se poate obține prin mijloace clasice (antrenare cu vapori de apă, distilare, extracție cu solvenți, dar randamentul cel mai

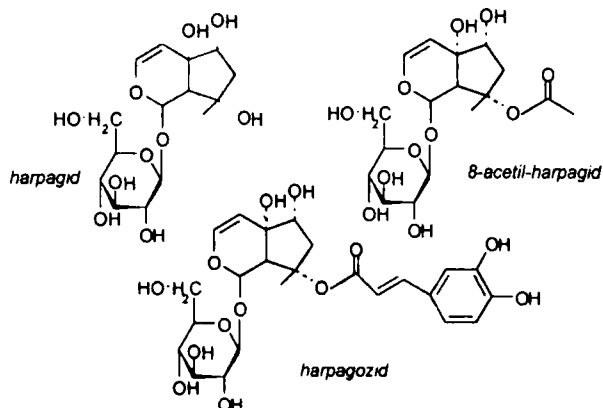


Figura 9. Iridoid-glicozide cu acțiune analgezică izolate din specii ale genului *Stachys*

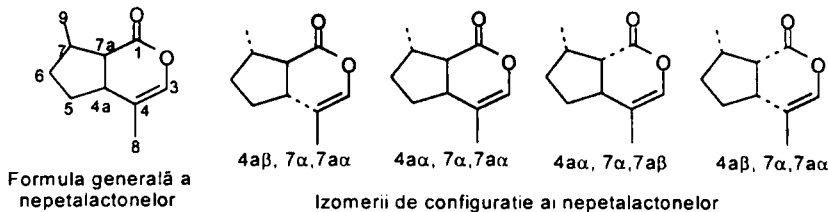


Figura 10. Compuși iridoidici izolați din uleiul volatil al speciilor aparținând genului *Nepeta*

ridicat este realizat prin metoda extracției cu fluide supercritice – dioxid de carbon lichid (Figura 10).

Nepetalactonele în stare pură sunt lichide optic active, dextrogire, cu miros puternic, pătrunzător, aromatic, amintind de cel al plantei din care au fost extrase și prezintă un efect puternic atractant pentru feline. În funcție de conformația sterică a atomilor de carbon din pozițiile 4a, 7 și 7a, nepetalactonele prezintă 4 izomerii optici, care se diferențiază, pe lângă deosebirile de stereoizomerie și prin particularitățile acțiunii farmacodinamice. Cei 4 izomerii sterici au următoarele configurații la atomii de carbon menționați: 4αβ, 7α, 7αα, respectiv 4αα, 7α, 7αα; 4αα, 7α, 7αβ; 4αβ, 7α, 7αα (Figura 10).

Studiile de fitochimie au demonstrat că nepetalactonele reprezintă un marker taxonomic care caracterizează uleiul volatil obținut din diferitele specii de *Nepeta*. Conținutul în nepetalactone variază de la valori procentuale reduse (0,1-2,2% la *N. troodi*, 0,5% la *N. sulfuriflora*), până la valori foarte mari (41% la *N. grandiflora*, 84,5% la *N. sibirica*, peste 90% la *N. caesarea*), dar toate uleiurile volatile obținute din speciile ale genului conțin aceste substanțe.^{2,3,4,24}

Studiile recente de farmacologie experimentală^{3,4}, au arătat că uleiurile volatile obținute din specii mediteraneene ale genului *Nepeta* prezintă o acțiune analgezică foarte marcată. Pe baza conținutului foarte mare în izomerul 4αα, 7α, 7αα a uleiului volatil obținut din specia *Nepeta caesarea* (peste 90%, unele sorturi de ulei eteric fiind practic alcătuite numai din acest izomer) și a efectului analgezic foarte marcat, efect antagonizat practic de naloxonă dar nu și de nalorfină, acest izomer a fost descris ca fiind o substanță agonistă pe receptorii opioizi de tip δ (OP 1) și κ (OP 2), dar nu și pe receptorii μ (OP 3).^{2,3,4} Acest lucru arată că nepetalactonele ar putea fi considerate printre cele mai puternice analgezice de origine vegetală, fără a avea structură de tip alcaloid sau de tip cannabinoid.

Multe alte specii ale familiei Lamiaceae (*Ballota nigra*, *Calamintha clinopodium*, *Leonurus villosus*) prezintă efect analgezic, în parte antagonizat de premedicația cu naloxonă. Unii autori^{9,25} consideră că mecanismul de acțiune al unor compuși fitochimici extrași din aceste specii (cu deosebire *Ballota nigra*) presupune un mecanism opioid endogen, probabil prin eliberarea de endorfine și enkefaline.^{9,10,22,23} Mai mult, cunoscând faptul că în mecanismul de acțiune al

opioidelor este implicată diminuarea influxului de Ca²⁺ în celula nervoasă, s-a dovedit sinergismul de acțiune dintre astfel de extracte și blocații de Ca²⁺ de tipul verapamilului, similar cu sinergismul de potențare dintre blocații de Ca²⁺ și morfină sau alte opioide.^{11,22,23} Cu mare probabilitate, efectul analgezic al unor astfel de extracte vegetale presupune un mecanism opioidergic, dar importanța mediației opioidergice în ponderea efectului depinde de tipul de extract și de specia de la care provine, neputându-se vorbi de un mecanism unitar.

BIBLIOGRAFIE

- ATTAL N, BOUHASSIRA D - *Nouvelles approches pharmacologiques de la douleur*, Annales Pharmaceutiques Françaises, 2000, 58: 121-135
- AYDIN S, BEIS R, ÖZTURK Y, HUSNO K, BAŞER C - *Nepetalactone: A new opioid analgesic from Nepeta caesarea*, J Pharm Pharmacol, 1998, 50: 813-817
- AYDIN S, DEMIR T, ÖZTURK Y, BAŞER C - *Analgesic activity of Nepeta italica*, Phytother Res, 1999, 13: 20-23
- AYDIN S, ÖZTURK Y, HUSNO K, BAŞER C - *Analgesic activity of Nepeta sulfuriflora. A new method to estimate active compounds*, Second European Congress of Pharmacology, Budapest, 3-7 July 1999: 202
- CIULEI I, GRIGORESCU E, STĂNESCU U - *Plante medicinale - fitochimie și fitoterapie*, vol. I-II, Editura Medicală, București, 1993
- CONSTANTIN J - *La douleur et ses principaux médiateurs*, Annales Pharmaceutiques Françaises, 2000, 58:77-84
- CORBETT A, MCKNIGHT S, HENDERSON G - *Opioid receptors*, Advancing Research for the Life Scientist, Tocris Cookson, Inc., U.K.
- CRISTEA A - *Farmacologie generală*, Editura Didactică și Pedagogică RA, București, 1998
- DOGARU TM, FESZT G - *Studiul comparativ al acțiunii analgezice al unor specii din familia Lamiaceae*, Acta Phytotherapica Romanica, 1995, 1: 50-52
- DOGARU TM, VARI CE - *Screening pharmacodynamique pour sélectionner les extraits végétaux agissant sur le système nerveux central*, Farmacia, 2000, 1-2:53-62
- FESZT G, LUPȘA R, RĂDULY E - *Influența unor antagoniști de Ca²⁺ asupra efectului antinociceptiv al unor opioide*, Revista de Medicină și Farmacie - Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 1992, 38: 74-80
- IZZO AA, MASCOLO N, CAPASSO F - *Marijuana in the new millenium: perspectives for cannabinoid research*, TIPS, 2000, 21: 281-282
- KROSS M, ZEILHOFER H U - *Capsaicin, protons and heat: new excitement about nociceptors*, TIPS, 1999, 20: 112-118
- LANDRY Y, GIES JP - *Pharmacologie moléculaire - Mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments*, Edition Arnette, Paris, 1993
- MECHOULAM R, FRIDE E, DI MARZO V - *Endocannabinoids*, Eur J Pharm., 1998, 359: 1-18

16. MENZANARES J, CORCHERO J, ROMERO J, ET AL - *Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids*, TIPS, 1999, 20: 287-295
17. MIRON A, STĂNESCU I, GHIORGHÎȚĂ G ET AL - *Studiul chimic calitativ și cantitativ al fracțiunilor iridoide izolate din plantele de Stachys sieboldii Miq., obținute prin micropropagare in vitro, transferate în cultura de câmp. Nota II. Iridoide din partea aeriană*, Al XI-lea Congres Național de Farmacie, vol. I, Editura Cantes, Iași, 1998, 270-272
18. MIRON A, STĂNESCU I, GHIORGHÎȚĂ G - *Studiul chimic calitativ și cantitativ al fracțiunilor iridoide izolate din plantele de Stachys sieboldii Miq., obținute prin micropropagare in vitro, transferate în cultura de câmp. Nota III. Iridoide din partea subterană*, Al XI-lea Congres Național de Farmacie, vol. I, Editura Cantes, Iași, 1998, 203-204
19. NEMETH T, SZABÓ I, GILAU V I - *Inhibarea hipermotilității provocate de benzedrină cu un extract de hamei (HLN)*, Al XI-lea Congres Național de Farmacie, vol. II, Editura Cantes, Iași, 1998, 525-526
20. STEINIGER E, HANSEL R - *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytotherapie*, 5. Völig neubearbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg- New York-London-Paris-Tokyo, 1992
21. STROESCU V - *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Editura Medicală, București, 1999
22. SZÓCS D, FESZT G, DOGARU T M - *Antinociceptive effect of some Lamiaceae species and their interactions with naloxone and verapamil*, Second European Congress of Pharmacology - Drugs against disease to improve quality of life: gateway to the 21st Century through EPHAR symposia, Fundamental & Clinical Pharmacology, 211
23. SZÓCS-GALACZI D, FESZT G, DOGARU T M - *Contribuții la cercetarea efectului antinociceptiv și a mecanismului de acțiune a unor plante din familia Lamiaceae*, Revista de Medicină și Farmacie-Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle, 1999, 45, 168: 272
24. VARI CE, DOGARU TM, FESZT G - *Studiul experimental al efectului antinociceptiv al unor iridoide lipofile provenind de la specii ale genului Nepeta (Lamiaceae). Considerații privind mecanismul de acțiune*, Farmacia, 2001, 49: 177-181
25. ZINCHENKO TV, VOITENKO GN, LIPKAN GN - *Antiinflammatory, antinociceptive, antitoxic and hipozotemic effect of Stachys recta preparation*, Farmakol Tokikol, 1981, 44:191-194



Clasificarea etiologică a colecțiilor pleurale, diagnostic clinic și paraclinic

Gabriela Jimborean¹, Edith Simona Ianos²

În mod clasic, patologia pleurală cuprinde colecții pleurale lichidiene, pneumotoracele, îngroșările pleurale și tumorile pleurale. Colecțiile pleurale lichidiene (transudate, exudate, chilotorace, hemotorace) prezintă o mare varietate etiologică, clinică și a conținutului pleural. Diagnosticul pozitiv și mai ales diagnosticul etiologic al colecțiilor pleurale este deseori dificil. Evaluarea diagnostică a colecțiilor pleurale include examenul clinic, imagistica toracică (radiografia convențională, tomografia standard, tomografia computerizată, ecografia), examenul lichidului pleural (aspect, investigații biochimice, bacteriologice, citologice), puncția biopsie și toracosopia. Sunt prezentate principalele categorii de afecțiuni toracice sau extratoracice ce pot asocia colecție pleurală precum și aspectele particulare clinice, radiologice și de laborator ce contribuie la stabilirea diagnosticului etiologic.

Cuvinte cheie: clasificarea colecțiilor pleurale, metode de diagnostic etiologic

Classically, the pleural pathology includes pleural effusions, pneumothorax, pleural thickening, pleural tumours. The pleural effusions (transudates, exsudates, chylothorax, hemothorax) are various concerning etiology, clinical aspects and pleural fluid composition. The proper diagnosis, especially the etiological diagnosis is frequently difficult. The diagnostic evaluation includes clinical examination, radiology (conventional radiography, standard tomography, computerized tomography, ultrasound), the analysis of the pleural fluid (aspect, biochemistry, bacteriology, cytology), pleural biopsy and thoracoscopy. Here are presented the main thoracic and extrathoracic diseases which may be associated with pleural effusions or pneumothorax and special aspects in clinics, radiology and in various laboratory tests used for establishing the etiology in this category of diseases.

Key words: pleural collections classification, etiological diagnosis methods.

Patologia pleurală cuprinde colecții pleurale lichidiene, colecții aeriice - pneumotoracele, îngroșările pleurale, fibrotoracele și tumorile pleurale. Colecțiile pleurale prezintă o mare varietate etiologică, clinică și a conținutului pleural. Stabilirea diagnosticului pozitiv și a celui etiologic al colecțiilor pleurale este deseori dificilă necesitând o mare varietate de investigații clinice și paraclinice.

CLASIFICAREA COLECȚIILOR PLEURALE

1. Transudate

- Insuficiența cardiacă congestivă
- Embolia pulmonară
- Hipoalbuminemia

- Ciroza hepatică
- Sindromul nefrotic
- Dializa peritoneală
- Atelectazii
- Mixedem
- Urinotorax
- Sindromul Meigs
- Cauze iatrogene
- 2. Exudate
- Tumorale
- Infecțioase tuberculoase (TBC) și netuberculoase
- De cauze subdiafragmatice
- Colagenoze
- Embolia pulmonară
- Patologie inflamatorie diversă

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

²Clinica Pneumologie Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Dr. Gabriela Jimborean, Disciplina Ftiziologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str Ghe Marinescu nr 38, 4300 Târgu-Mureș

- Maladii limfatice
 - Toxice medicamentoase
 - Traumatice
 - Cauze rare
3. Chilotorace
 4. Hemotorace
 5. Pneumotorace

MIJLOACE DE DIAGNOSTIC ÎN COLECȚIILE PLEURALE

- Examenul clinic
- Examenul radio-tomografic toracic
- Tomodensitometria toracică
- Ecografia toracică
- Examenul lichidului pleural
- Puncția biopsie pleurală
- Toracoscozia
- Explorări pentru diagnosticul etiologic: bronhoscopia, ecografia abdominală, eco-cardiografia, examen microbiologic din spută, limfografia, explorări bio-umorale

Examenul clinic ridică suspiciunea existenței unei colecții pleurale, dar este puțin specific pentru diagnosticul etiologic astfel că odată suspiciunea clinică ridicată se impune efectuarea unui examen radiografic, puncție pleurală și investigații complexe din lichidul pleural și serologic.

Anamneza poate evidenția prezența următoarelor simptome:

- Durere toracică surdă, cu iradiere în umăr sau spate sau junghi toracic;
- Dispnee și frecvent tahipnee;
- Tuse seacă;
- Semne generale - transpirații, febră, slăbire (în funcție de etiologie);

Examenul clinic obiectiv al toracelui evidențiază:

- Diminuarea amplitudinilor toracelui de partea colecției pleurale;
- Submatitate/matitate la nivelul colecției lichidiene; timpanism în colecțiile aerice;
- Diminuarea/abolirea murmurului vezicular la nivelul colecțiilor;
- Frecătura pleurală (în inspir/expir) sau suflu pleuretic;

Radiografia toracică

- Este examenul de primă linie pentru diagnosticul pozitiv al colecțiilor pleurale;
- Se efectuează în ortostatism, incidența postero-anterioară și profil drept sau stâng;
- În colecțiile lichidiene medii se evidențiază opacitate densă, omogenă, situată la bază în marea cavitate pleurală, neretractilă, cu limita superioară concavă în sus și spre parenchim; opacitatea se continuă în sus cu o linie bordantă axilară;
- În colecțiile lichidiene masive întreg hemitoracele este opac, cu deplasarea mediastinului contralateral;

- Colecțiile lichidiene mici determină opacifierea recesurilor costodiafragmatice;
- Pleureziile închistate prezintă variate aspecte de opacități suspendate;
- Pneumotoracele (PTX) determină hipertransparență pulmonară fără desen vascular situată între peretele toracic și pleura viscerală care devine vizibilă ca un lizereu opac;

Ecografia toracică

Indicațiile ecografiei toracice:

- Colecții pleurale foarte mici - 20 ml;
- Pleurezii închistate;
- Pentru evaluarea grosimii și suprafeței pleurei (colecțiile vechi, tumori);
- Pentru diferențierea proceselor patologice parenchimotoase aflate în contact cu peretele, de cele pleurale;
- În patologia asociată abdominală (ascită, tumori, inflamații);
- În patologia diafragmului - relaxare, rupturi;
- În patologia asociată cardiacă;
- Pentru diagnosticul diferențial al patologiei de perete toracic;
- Investigarea imagistică toraco-abdominală la gravide;
- Ghidajul "în timp real" al puncțiilor colecțiilor închistate;

Tomodensitometria computerizată toracică

Indicațiile tomografiei computerizate (TC):

- Diagnosticul unor colecții pleurale/pericardice închistate sau de dimensiuni mici;
- Inventarierea leziunilor pulmonare asociate patologiei pleurale;
- Diagnosticul diferențial între leziuni pleurale și parenchimotoase;
- Diagnosticul diferențial între colecțiile și îngroșările pleurale sau tumorile pleurale;
- Diagnosticul patologiei asociate de pericard, esofag, diafragm, coloană vertebrală, adenopatii, organe abdominale;
- Diagnosticul invaziei proceselor pleuropulmonare la nivelul peretelui (oase, mușchi, țesut subcutanat) și a proceselor de perete către spațiul pleuropulmonar;
- Ghidajul puncțiilor colecțiilor închistate sau biopsiilor pleurale și pulmonare;

Examenul lichidului pleural

- Puncția pleurală și toracocenteza este obligatorie în toate colecțiile lichidiene;^{6,16}
- *Aspectul macroscopic al lichidului* - culoare, miros, turbiditate (sensibilitate scăzută pentru diagnosticul etiologic al colecției);
- *Examinări biochimice:*
- Lactic-dehidrogenaza (LDH) - >200 U/L, proteino-pleuria - >3g%, raportul LDH pleural / LDH seric >0,6, raportul proteine pleurale / proteine serice >0,5 (corespund exudatelor pleurale);

- Glicopleuria $\downarrow \leq 60$ mg%, glucoză pleurală/serică $\leq 0,5$ sunt sugestive pentru TBC, poliartrită reumatoidă, pleurezie parapneumonică; la valori ≤ 40 mg% pleurezia se drenează (transformare empiematoasă);

- Amilazopleuria – (raportul amilaze pleurale / amilaze serice >1) apare în pancreatita acută, pseudochistul pancreatic, tumori pleurale, rupturi esofagiene, sarcină extrauterină;

- Acidul hialuronic – în mezoteliome;
- Markerii imunologici prezenți în colagenoze – Factorul reumatoid, Ac antinucleari, Celule Lupice; \downarrow Complementul;

- Trigliceride – în chilotorace;
- Adenosin deaminaza – >50 U/L sugestivă pentru TBC, dar este – și în poliartrita reumatoidă, tumori, empieme;¹

- Lizoziimul și beta microglobulina – în tumori pleurale și TBC pleurală;

Examinări microbiologice: determinarea florei nespecifică, Bacili Koch, fungi;

Examinări citologice:^{9,10}

- Leucocite <1000 /ml – transudat; > 1000 /ml – exudat; >50.000 /ml - empiem;

- Limfocite $>75\%$ în TBC; limfocite – și în limfoame, tumori, sarcoidoză, poliartrita reumatoidă;

- Evidențierea subpopulațiilor limfocitare – limfoame și leucemii limfocitare cronice;

- Eozinofile – în vasculite, trombembolia pulmonară, tumori, parazitoze;

- Hematii >100.000 / μ L - traumatisme, tumori, trombembolia pulmonară;

- Hematocritul pleural $>20\%$ - hemotorace;

- Mezoteliu absente sau $< 2,5\%$ în TBC;

- Celule neoplazice - mezoteliome și metastaze pleurale - sensibilitatea examenului citologic este 50-90%;¹⁶

Biopsia pleurală

- Este utilizată mai ales pentru diagnosticul pleureziilor neoplazice și al TBC;

- Efectuată prin puncție percutană, rata confirmării este de 70 % în TBC, 40-65% în pleureziile neoplazice, 20% în mezoteliome^{3,9,17};

- Efectuată "țintit" prin toracoscopie confirmarea etiologică în TBC este 70% și 85-95% în tumori^{4,9,18};

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL COLECȚIILOR PLEURALE

Pleureziile neoplazice

- Vârsta înaintată de apariție (clasic >40 de ani);

- Colecțiile sunt uni/bilaterale, în cantitate mare, cu debut insidios și refacere rapidă după evacuare;

- Colecțiile neoplazice se datorează diseminărilor pleurale ale unor tumori, mezoteliomelor, blocajului limfatic tumoral la nivelul vaselor limfatice/ganglionilor mediastinali sau apar în cadrul unor atelectazii/pneumonii secundare tumorilor;
- Examenul clinic poate evidenția semnele generale sau locale ale tumorilor;

- Radiografia pulmonară și TC toracică pot evidenția tumora pulmonară primitivă, metastaze, adenopatii mediastinale sau mezoteliom (mai ales după evacuarea colecției)^{3,10,20};

- TC și ecografia abdominală investighează organele abdominale^{11,20};

- Lichidul pleural este un exudat frecvent serohemoragic, alcalin, cu glucoza normală sau –, gama interferon $\downarrow < 2$ U/ml, celule tumorale – citologie pozitivă tip IV, V în 50 % din cazuri, amilazopleuria crescută;^{5,13}

- Examenul histopatologic din biopsia pleurală percutană este pozitiv în 60% din cazuri și în 85-95% prin toracoscopie;^{7,16,17,18}

- Investigațiile de laborator cu valoare de "markeri tumorali": acidul hialuronic – în mezoteliome, LDH mult –, celule Sternberg Reed în limfomul Hodgkin, frotiu sugestiv în leucemii, plasmocitom;^{5,17}

- Bronhoscopia evidențiază tumorile pulmonare centrale, citologia din aspiratul bronșic și lavajul bronhoalveolar este pozitivă în tumorile periferice în 55% din cazuri²⁰;

- Biopsia (pulmonară, ganglionară, a măduvei osoase) poate confirma diagnosticul etiologic; tabloul sanguin este sugestiv în hemopatiile maligne;

Pleurezi bacteriene

- Context clinic - radiologic de pneumonie acută bacteriană;

- Exudatul este serocitrin la început, apoi puriform cu tendință la închistare, cu leucocite polimorfonucleare (PMN) alterate în sediment;

- LDH –; glicopleuria < 60 mg%, $\downarrow < 40$ mg% impune drenajul (empiem)

- Izolarea bacteriilor / Ag. solubile este posibilă din lichidul pleural, spută, lavaj bronhoalveolar, sânge;

- Tabloul sanguin prezintă PMN –;

- Biopsia pleurală este contraindicată;

- Răspunsul terapeutic la antibioterapie nespecifică este favorabil;

Pleurezia serofibrinoasă TBC

1. Criterii de certitudine:

- Examen bacteriologic - prezența BK la examen direct (de regulă negativ) sau cultură în spută, lichid pleural sau în țesutul de biopsie pleurală – cultura pozitivă în 30% din cazuri²;

- Examen histopatologic pozitiv (granuloame TBC specifice – celule gigante multinucleate Langhans, celule epitelioid, limfocite, necroză cazeoasă centrală) din prelevatele pleurale obținute prin puncție biopsie pleurală, toracoscopie sau toracotomie) în 70% din cazuri^{7,18};

2. Criterii de probabilitate:

- Vârsta < 40 de ani, dar se întâlnesc frecvent cazuri > 40 de ani;

- Antecedente personale de TBC pulmonară sau contaminare recentă cu BK;

- Context clinic-radiologic sugestiv pentru TBC activă;

- Test tuberculinic pozitiv sau care devine pozitiv după câteva săptămâni de tratament;
- Exudat pleural: lichid clar (devine turbid în empiem), bogat în limfocite >75% și sărac în mezoteli <2,5%, glicopleurie <70-60 mg%, adenzin-deaminaza >70 U/L, gama interferonul mult crescut > 2 U/ml, raportul lizozim pleural /lizozim plasmatic >2^{11,16};
- Evoluție nefavorabilă sub antibiotice nespecifice, favorabilă sub tratament strict antituberculos (proba terapeutică);¹¹
- Sechele anatomice și funcționale frecvente în ciuda tratamentului corect;

Pleurezii virale sau cu Mycoplasme

- Context epidemiologic de apariție în perioade epidemice;
- Clinic - episod infecțios respirator cu debut acut (frisonete, febră, tuse seacă, curbatură, cefalee), pleurezie sau pleurită; uneori pleuro-pericardită;
- Radiografia toracică evidențiază pneumonie interstițială +/- adenopatii hilare;
- Exudatul este unilateral, în cantitate mică, serocitrin, spontan regresiv;
- Predominanța celulelor mononucleare în sedimentul pleural;
- Glicopleuria este normală;
- Izolarea virusurilor/ mycoplasmelor sau a diferitelor Ag. din lichidul pleural sau spută este posibilă dar laborioasă;
- Reacțiile serologice caracteristice sunt pozitive după 2 săptămâni de la debut;

Pleurezii fungice și din parazitoze

- Aspergiloza, criptococoza, histoplasmoza, blastomicoza, coccidioidomicoza, chistul hidatic pot asocia la leziunile parenchimotoase, un exudat pleural;
- Etiologia fungică și parazitara a pleureziilor este rar întâlnită, la imunodeprimați (SIDA, hemopatii maligne) sau după chirurgia toracică;
- Este posibilă identificarea germenilor sau a diferitelor Ag din lichidul pleural;
- Exudatele prezintă limfocite și eozinofile -;
- Testele serologice sunt pozitive;

Pleurezia din insuficiența cardiacă

- Vârsta de apariție este de regulă înaintată;
- Colecție unilaterală (frecvent în dreapta) dar posibil bilaterală;
- Istoricul bolii și examenul clinic este sugestiv pentru cardiopatii și insuficiență cardiacă globală;
- Debutul este insidios; colecția are volum mic, fără context infecțios;
- Examenul radiologic evidențiază colecția, staza pulmonară și cardiomegalia;
- Colecția este un transudat;
- EKG, ecocardiografia prezintă aspecte caracteristice pentru cardiopatia de bază;
- Biopsia pleurală este contraindicată;
- Transudatul se resorbe lent sub tratamentul cardiopatiei, cardiotonice și diuretice;

Pleurezia din embolia pulmonară

- Vârsta de apariție este medie sau avansată;
- Sunt prezenți diferiți factori de risc tromboemboligeni (tromboflebite ale membrelor inferioare, imobilizare prelungită în aparat gipsat, stare postpartum, postabortum, stări septice, arsuri, intervenții chirurgicale laborioase mai ales pe micul bazin și abdomen, infarct miocardic acut, cardiopatii grave, tumori maligne, cord pulmonar cronic asociat);
- Clinic - junghu toracic brusc instalat, dispnee, tuse hemoptoică, subicter, subfebră;
- Radiografia toracică poate asocia un infiltrat de tipul infarctului pulmonar;
- Exudatul este unilateral, în mică cantitate, serocitrin sau serohemoragic, bogat în hematii, fibrină, PMN, eozinofile;
- Scintigrafia pulmonară, angiografia, TC (cu reconstrucția tridimensională a imaginilor vasculare) asigură diagnosticul de embolie pulmonară;²
- Ecografia Doppler, pletismografia de impedanță, precizează diagnosticul de tromboză venoasă profundă;¹⁶

"Post cardiac injury sindrom" și sindromul Dressler post infarct miocardic

- Apar în 15% din injuriile de la nivelul pericardului, miocardului (infarctul miocardic, chirurgia cardiacă, instalare de pace-maker, traumatisme toracice, By pass coronarian);¹⁴
- Au un substrat imunologic, corelându-se cu valori mari ale Ac antimiocard la 2-3 săptămâni de la infarct dar oricând între ziua 1 și 1 an;
- Pleurezia este mică, frecvent bilaterală, cu pericardită;
- Lichidul pleural este un exudat cu PMN, limfocite, mezoteli, Ph și glucoza normale;
- Trebuie exclusă recidiva de IMA, tromboembolismul pulmonar, insuficiența cardiacă;
- Tratamentul este favorabil sub antiinflamatoare comune iar în cazurile severe corticoterapie;

Pleurezii de cauze subdiafragmatice

-Supurații subfrenice:

- Context clinic infecțios localizat subfrenic (abces, chist hidatic hepatic, abces subfrenic, perforații gastro-intestinale acoperite, angiocolită, supurații perirenale);
- Colecția este moderată, mai frecvent în dreapta;
- Ecografia toraco-abdominală și TC stabilește cauza subdiafragmatică a colecției pleurale satelite;
- Lichidul este turbid, cu PMN- și floră nespecifică posibil prezentă;
- Evoluția favorabilă sub tratamentul etiologic și drenaj;
- Ciroza hepatică
- Context clinico-biologic de ciroză hepatică decompensată vascular; asocierea hipalbuminemiei favorizează transudarea;

- Ecografia abdominală evidențiază ascită, modificările hepatice, hipertensiunea portală și splenomegalia;

- Lichidul este un transudat citrin sau serohemoragic, mai frecvent în dreapta cu citologie săracă;

- Pleurezii de origine pancreatică

- Context clinic de pancreatită acută sau cronică, tumoră pancreatică, pseudochiste pancreatice;

- Ecografia, TC abdominală, colangio-pancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) stabilesc diagnosticul afectării pancreatice;¹²

- Exudatul este serocitrin sau serohemoragic, localizat în stânga, cu amilazo-pleurie – față de amilazemie, PMN;¹²

- Evoluția colecției depinde de etiologie; este favorabilă în afectările benigne după evacuare, tratament etiologic și antiinflamator;

- Pleurezia din chirurgia abdominală apare în 50% din cazuri, în primele 2-3 zile;

- Scleroterapia endoscopică a varicelor esofagiene survine în 50% din cazuri;

- Este principala terapie în sângerările varicelor esofagiene din ciroza hepatică; se poate complica cu pleurezie prin inflamație determinată de substanța sclerozantă;

- Pleurezia este mică, uni/bilaterală, LDH –, proteine ↓, amilaza salivară –;

- Perforația esofagiană

- Pleurezia apare după manopere de esofagoscopie, după inserția sondei Blackmore - Sengstaken, ingestie de corpi străini, în tumorile esofagiene, intubația gastrică, traumatisme toracice, chirurgia toracică, după vomismente;¹⁹

- Pleurezia apare brusc, cu dureri toracice mari, emfizem subcutanat, hematemeză, dispnee;

- Testul de elecție este dozarea amilazei salivare din lichidul pleural – la două ore;

- Ph < 7 ; sunt prezente în lichid celule scuamoase sau particule alimentare;

- Tratatamentul este de urgență, chirurgical asociat cu doze mari de antibiotice parenteral;

- Pleurezia din dializa peritoneală

- Apare prin mecanism identic cu cel din ciroza hepatică;

- Lichidul este un transudat cu aceeași compoziție cu a lichidului de dializă;

- Hernia diafragmatică strangulată

- Sunt prezente dureri toracice, dispnee, semne de abdomen acut;

- Radiografia toracică evidențiază organe abdominale în torace;

Revărsate pleurale în bolile renale

- Sindromul nefrotic

- Poate determina transudate bilaterale, prin hipalbuminemie și proteinurie;

- Se asociază și alte edeme interstițiale sau seroase;

- Glomerulonefrita acută asociază colecție pleurală în 50% din cazuri;

- Pleurezia din uremie este un exudat serohemoragic, limfocitar;

- Apare în 3% ca pleurezie/pleurită, se asociază cu pericardita în 50% din cazuri;

- Frecvent unilaterală, bilaterală în 20%, are volum mediu, regresează prin dializă;

- Apariția și importanța pleureziei nu este corelată cu gradul uremiei;

- Obstrucția tractului urinar (sau postoperator) poate determina transferul urinii transdiafragmatic;

- Lichidul pleural conține cantități mari de creatinină;

Pleurezii cu eozinofile

- Exudatul este serofibrinos/ serohemoragic mic, uni/bilateral, conține eozinofile >10%. Pleurezia cu eozinofile apare în: sindromul Löffler din parazitoze, astmul bronșic, hemopatii maligne, neoplasmul bronhopulmonar, reacții adverse la medicamente, colagenoze, vasculite imune, traumatisme toracice, tromboembolismul pulmonar cu infarct pulmonar;

Pleurezii din colagenoze

- Pleurezia reumatismală

- Context clinic de reumatism poliarticular acut;

- Colecție mică, uni/bilaterală, exudat serofibrinos, citologia cu – mezoteliiilor, și moderat a PMN și limfocitelor;

- Evoluție favorabilă sub tratament etiologic și cortizonice;

- Lupusul eritematos diseminat

- Context clinic de polivisceropatie;

- Radiografia evidențiază colecție pleurală, +/- pericardită exudativă mică sau adezivă și afectare interstițială pulmonară;

- Exudatul este mijlociu, uni/ bilateral, serocitrin/serohemoragic;

- Lichidul pleural poate conține celule lupice, Ac. antinucleari, complementul ↓, glucoza și LDH normale, inițial cresc PMN apoi limfocitele și mezoteliiile;⁸

- Examinările imunologice din ser evidențiază Ac. antinucleari, celule lupice;

- Poliartrita reumatoidă

- Pleurezia este mică, unilaterală, pe fond de pneumonie interstițială, asociată cu polivisceropatie;

- Exudatul este serocitrin, opalin sau turbid - chiliform (cu mult colesterol) dar care se clarifică după centrifugare și sedimentarea celulelor;

- Celule mult – 20.000/ml, glucoza ↓ < 30mg%, LDH – 700U/L, factorul reumatoid poate fi decelat la titruri mari peste 1:320, complementul ↓;

- Pleuroscopia poate evidenția la nivel pleuropulmonar, noduli reumatoidi;

- Evoluția este favorabilă sub tratament antiinflamator steroidic;

Pleurezii rare

- Sarcoidoza
- Pleurezia este mică, asociată unor determinări extensive toracice sau extratoracice;
- Colecția este transudat sau exudat, frecvent bilateral;
- IDR 2 PPD negativ, angiotensin-convertaza serică și din lavajul alveolar --;
- Puncția biopsie (pleurală, ganglionară, din alte țesuturi) evidențiază granuloame pleiomorfe necazeificate;
- Evoluția sub tratament cortizonic este favorabilă;

Boala de iradiere

- Apare după radioterapia toracică pentru neoplasm mamar, bronhopulmonar sau a limfoamelor mediastinale;
- Se asociază cu pneumonie radică interstițială, este unilaterală de partea iradierii;
- Lichidul este exudat, în cantitate mică, cu multe mezotelii;

Hipersensibilitatea la droguri (nitrofurantoin, bromcriptina, amiodarona, procarbazona, metrotexat, methisergit, hidralazina, isoniazida);

- Exudatul este mic, uni/bilateral, bogat în PMN, eozinofile și limfocite;
- Radiografia - poate asocia infiltrate parenchimatose pulmonare;
- Se resorbe după excluderea drogului și după o cură scurtă de corticoizi;

Sindromul Meigs cuprinde colecție pleurală și ascită, apărute în context de tumoră ovariană sau uterină;

- Tumora ovariană poate fi benignă solidă sau chistică sau tumoră cu grad mic de malignitate fără metastaze;
- Colecția pleurală survine mai ales în dreapta, în 80% din cazuri;
- Lichidul este exudat, seros, ocazional sanguinolent, fără celule tumorale;
- Tratamentul constă în laparotomie cu ablația tumorii (și examen histopatologic pentru eventualele metastaze); pleurezia și ascita se remit după 2 săptămâni;

Chilotorace

- Lichidul este chilos, lăptos, inodor, cu supernatant turbid ce nu se clarifică după centrifugare sau serosanghinolent;
- Lipidele totale - la 400-5000 mg%, trigliceride >110 mg%, proteine > 3g%⁷
- Prezența lipoproteinelor (chilomicroni) asigură diagnosticul de certitudine;
- TC și bronhoscopia evidențiază tumora pulmonară și adenopatiile mediastinale;⁷
- Limfografia poate evidenția obstrucția căilor limfatice;

Chilotorace obstructiv apare în:

- Tumori - limfoame, s. Kaposi, metastaze ganglionare ale tumorilor toracice;
- TBC, histoplasmoză, filarioză, adenopatii de cauză diversă;
- Tromboza venei subclaviculare stânga, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă congestivă;²¹

Chilotorace traumatic apare în:

- Chirurgia cardiovasculară (a 2-a cauză după limfoame) în 0,5 % din intervențiile operatorii;
- Rezecții esofagiene, esofagoscopie, blocajul ganglionului stelat, simpatectomia toracică, pneumectomie, cateterismul venei subclaviculare cu tromboza venei, plăgi penetrante ale gâtului și toracelui, hiperdistensia coloanei toracice sau fracturi vertebrale, după travaliile laborioase sau efortul de vomă^{7,14,21};

Chilotorace idiopatic poate apare după traume minore nedecelate;

Chilotorace congenital se datorează atreziei vaselor limfatice mari;

Hemotorace

- Hematocritul pleural este cel puțin 50% din cel al sângelui periferic;
- Lichidul extras coagulează rapid;
- Determină cloazonări, suprainfecții frecvente, sechele importante (fibrotorace);

Hemotoracele traumatic apare după plăgi penetrante sau nepenetrante toracice (se asociază de PTX în 50% din cazuri);

Hemotoracele iatrogenic:

- După cateterismul arterial/venos^{14,21};
- Toracocenteză, biopsie pleurală⁶;
- Sclerozarea varicelor esofagiene;

Hemotoracele netraumatic apare în:

- Metastaze pleurale;
- Terapia de anticoagulare în tromboembolismul pulmonar;
- Ruptura anevrismului de aortă, a arterei pulmonare, splenic;
- În cadrul PTX spontan;
- În coagulopatii (hemofilie);

BIBLIOGRAFIE

1. BANALES JL, PINEDA PR, FITZGERALD JM - *Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions*. Chest, 1997, 99:355-357;
2. BYNUM LJ, WILSON JE III - *Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism*. Arch Intern Med, 1976;136:159-162;
3. BOUTIN C, GUERIN JC, VIALLAT JR - *Exploration des maladies de la pleure*. Rev Mal Respir 1992; 9:81-97;
4. BOUTIN C, ASTOUL P, VIALLAT JR - *Thoroscopie medicale*. Rev Mal Respir. 1995;12: 505-508;
5. CHRETIEN J, MARSAC J - *Elements du diagnostic pneumologique*. Abreges Pneumologie. Ed. Mason Paris ed. III 1990, 65-87;
6. COLLINS TR, SAHN SA - *Thoracentesis: clinical value, complications, technical problems, and patient experience*. Chest 1987; 91: 817-822;
7. 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;
8. GOOD JT JR, KING TE, ANTONY VB - *Lupus pleuritis*. Chest, 1983, 84:714-718;
 9. HOUSSET B - *Pathologie pleurale*. Abreges Pneumologie. Ed. Masson Paris, 1999, 372-393;
 10. JAY SJ - *Diagnostic procedures for pleural diseases*. Symposium on pleural diseases. Clin Chest Med; 1985; 6:33-48;
 11. JIMBOREAN G - *Curs de fiziologie*. Litografia Universității de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, 2001, 72-84;
 12. KAYE MD - *Pleuropulmonary complications of pancreatitis*. Thorax 1968; 23: 296-305;
 13. KRAMER MR, SALDANA MJ, CEPERO RJ ET AL. - *High amylase levels in neoplasm related pleural effusions*. Ann Intern Med. 1989;110:567-569;
 14. MATTISON L E, COPPAGE L, ALDERMAN D, ET AL. - *Pleural effusions in the MICU*. Am J Respir and Crit Care Med 1995;151:A 356;
 15. MULLER-QUERNHEIM J, MENARD O - *Sarcoidose: immunopathologie et criteres d'activité biologique*. Rev Mal Resp, 1995 ;12: 525-531;
 16. MURRAY J, NADEL AJ - *Disorders of the Pleura*. Textbook of Respiratory Medicine. Second edition, Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1994, 2145-2222;
 17. PASS HI - *Malignant pleural and pericardial effusions*. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed.1997, 2586-2598;
 18. REES J - *Pleural effusions*. Diagnostic Tests in Respiratory Medicine. Ed. Chapman and Hall Medicine, London,1988, 133-149;
 19. SHER HP, LIGHT RW, MERSON MH, ET AL - *Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture*. Ann Intern Med.1972;76:985-986;
 20. ULMEANU R, CIPRUT T, CRIȘAN E ET AL - *Fibrobronboscopie și tomografia computerizată - repere esențiale și complementare în stadializarea corectă a neoplasmului bronhopulmonar*. Pneumologia 1999, 58: 211-212;
 21. WEINER P, SZAJDER L, PLAVNICK L, ET AL. - *Unusual complications of subclavian vein catheterisation*. Crit Care Med 1984;12:538-539;



Prionii – mister al biologiei moleculare

Felicia Toma¹, Monica Dănilă², Roxana – Maria Stamatini³

Prionii, agenți infecțioși misterioși, sunt responsabili de apariția unor boli neurodegenerative fatale la om și animal. Această „particulă proteinică infecțioasă” este de fapt doar o proteină fără acid nucleic. Prionul reprezintă o formă modificată a proteinei prionice normale prezentă în membrana celulară. Cele două proteine (cea normală și cea infecțioasă – patologică) diferă între ele prin conformația spațială și prin sensibilitatea față de proteinaza K.

Prionii sunt rezistenți la metodele clasice de sterilizare. Se transmit pe cale parenterală și digestivă. Prionii au intrigat și intrigă în continuare lumea științifică prin faptul că o simplă proteină se poate multiplica și poate cauza imbolnăvire fără a poseda acid nucleic.

Cuvinte cheie: prioni, boli neurodegenerative

Prions, the mysterious infectious agents, are responsible for several fatal neurodegenerative diseases found in animals and in humans. This "proteinaceous infectious particle" is in fact a protein with no nucleic acid genome. This protein is an altered form of the protein found in normal cell membranes. They (the proteins) differ in matter of shape, conformation and susceptibility to K proteinase.

Prions are resistant to classical sterilization methods. Their route of transmission is parenteral and digestive. Prions have long intrigued scientists and still do owing to the fact that a mere protein can multiply and cause disease without the help of nucleic acids.

Key words: prions, neurodegenerative diseases

Prionii sunt „proteine infecțioase” cu greutate moleculară cuprinsă între 27.000 și 30.000 Da, numele lor provenind de la forma prescurtată a termenului de „particulă proteinică infecțioasă” (proteinaceous infectious protein) introdus în biologia moleculară în 1982 de către Stanley Prusiner de la Universitatea San Francisco.¹

Unicitatea acestor agenți infecțioși subvirali constă în lipsa acidului nucleic aspect sugerat încă din 1967 de către Tikvah Alper.¹

Electroforeza în gel - sarcosil, sedimentarea în gradient discontinuu de sucroză aplicate probelor de creier provenit de la animale cu scrapie au dus la izolarea unei proteine care a fost numită „prion proteină” (PrP).

În 1984 grupul de studiu condus de Prusiner reușește să izoleze 15 aminoacizi de la un capăt al „proteinei prionice”. Pe baza acestei secvențe de acizi nucleici au fost elaborate modele moleculare capabile

să detecteze gena codantă pentru „proteina prionică” (PrP), uimitoare fiind constatarea că această genă se află în cromozomii tuturor mamiferelor. Pe baza investigațiilor ulterioare s-a constatat că proteina prionică izolată de la animale sănătoase și cea izolată de la animale cu scrapie diferă între ele prin anumite caracteristici, ceea ce i-a făcut pe cercetători să utilizeze noțiunea de „proteină prionică celulară normală (PrP^c) și proteină prionică din scrapie (PrP^{sc}).

Nici una dintre metodele de izolare și purificare a prionilor (nici cele radiobiologice) nu au evidențiat urme de acid nucleic.

Prionii au afinitate pentru țesutul nervos. În țesutul cerebral al animalelor afectate natural sau experimental de boală s-au evidențiat fibre de amiloid formate dintr-o „proteină patologică infecțioasă” (PrP^{sc}).

Prusiner și colaboratorii au demonstrat că această proteină (PrP^{sc}) este o izoformă anormală a proteinei normale din celula neuronală (PrP^c).

Proteina prionică normală (PrP^c), a cărei funcție fiziologică nu se cunoaște încă, este noninfecțantă, este localizată în special la nivelul neuronilor dar a fost depistată și în rinichi, cord, splină, ficat și în unele elemente figurate ale sângelui (limfocite, monocite/macrofage).^{2,6,8,9}

¹ Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

² Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

³ studentă medicină generală, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa pentru corespondență: dr. Felicia Toma, Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș, str. Gh. Marinescu 38, 4300 Târgu Mureș

Glicoproteina celulară normală (PrP^c), prezentă la toate mamiferele, și proteina patologică infecțioasă (PrP^{sc}) au greutate moleculară (33 – 35 kDa) și secvența de aminoacizi (≈ 250 aminoacizi) identică.

Cele două proteine se deosebesc între ele prin configurația lor spațială și prin sensibilitatea față de proteinaza K. Spre deosebire de proteina prionică normală (PrP^c) la care structura primară prezintă două situsuri de glicozilare iar structura secundară are aspect de α -helix, prion-proteinele patologice (PrP^{sc}) au structura secundară organizată sub formă β .^{4,11,13} Această structură explică rezistența proteinei patologice față de proteinaza K.

In vitro, proteina prionică normală (PrP^c) este complet digerată de proteinaza K spre deosebire de proteina patologică infecțioasă (PrP^{sc}). Aceasta din urmă este doar parțial digerată de proteinaza K rămânând un miez rezistent față de acțiunea enzimei. Miezul este tocmai prion-proteina patologică (sialglicoproteină).

Prionii se prezintă sub trei forme interconvertibile, toate cu grad înalt de infecțiozitate: bastonașe, complexe de proteine-lipide-detergent, lipozomi.

S-au emis mai multe ipoteze asupra naturii prionilor, ipoteze care nu pot fi confirmate științific pe baza cunoștințelor actuale.

Ipoteza conform căreia prionul este un viroid animal a fost exclusă pe baza următoarelor considerente:

-viroizii, agenți subvirali, sunt formați exclusiv din ARN în timp ce în cazul prionilor nu s-a putut evidenția nici un tip de acid nucleic;

-viroizii sunt sensibili la acțiunea proteazelor în timp ce prionii sunt rezistenți.

După o altă ipoteză prionii au fost numiți „virinos” adică agenți intermediari între viroizi și virusurile convenționale. Conform acestei ipoteze prionii (virinos) ar fi particule infecțioase capabile de replicare activă, alcătuiți din acid nucleic foarte mic înconjurat de o moleculă de proteină a gazdei. Până în prezent, prin metodele disponibile, prezența acidului nucleic nu a fost demonstrată.

Prionii nu pot fi încadrați nici printre virusurile convenționale, deosebindu-se de acestea printr-o serie de caracteristici. Virusurile se pot evidenția la microscopul electronic, posedă ARN sau ADN (care a putut fi izolat) care codifică sinteza câtorva proteine, sunt sensibili la acțiunea nucleazelor, a căldurii și a radiațiilor, cauzează afecțiuni în cadrul cărora este prezent sindromul inflamator și hiper- γ -globulinemia în timp ce prionii nu posedă nici una din aceste caracteristici. În afecțiunile cauzate de prioni nu există răspuns imun ca în cazul infecțiilor virale. Sistemul imun nu se mobilizează față de prioni boala evoluând lent fără ca în organism să aibă loc sinteza de anticorpi, răspuns celular specific, stimularea limfocitelor B și T, fără modificarea nivelului interleukinelor. Lipsa reacțiilor imunologice se explică prin faptul că proteina infecțioasă se deosebește de cea normală numai în ce

privește structura tridimensională, nu și în succesiunea de aminoacizi.

Tropismul pentru sistemul nervos central (SNC) precum și acțiunea protectoare în infecțiile experimentale cu scrapie a unor substanțe antivirale eficiente pe retrovirusuri ar putea pleda pentru originea retrovirală a prionilor. Și această teorie se infirmă prin faptul că nu s-au găsit nici măcar urme de acizi nucleici în zonele cerebrale care prezintă modificări, precum și prin rezistența prionilor la glutaraldehidă, la formalină față de care retrovirusurile sunt sensibile.

Au fost emise ipoteze conform cărora prionii sunt „agenți infecțioși fără genom” ipoteze care au la bază experimente pe hamsteri, șoareci transgenici. Până în prezent nici una din ipoteze nu a putut fi demonstrată integral pentru fiecare existând argumente pro și contra.

Prionii se transmit posibil pe cale digestivă și sigur prin inoculare, fie direct intracerebral fie în țesutul cutanat sau muscular.

Răspândirea prionilor în organism cu propagarea lor spre SNC se face pe cale axonală sau pe cale sanguină. Studii recente au arătat că unele „tulpini” prionice au tropism pentru limfocite, macrofage, celule foliculare dendritice din ganglionii limfatici și splină, celule pe care le pot coloniza transformându-le în „mijloace de transport” către SNC.^{7,10,15}

Prionii pot pătrunde în organism și iatrogen, cu sânge sau derivate de sânge contaminate precum și cu produse biomedicale care conțin materii prime de origine bovină.^{3,5,12}

Este suspectată posibila transmitere materno-fetală a prionilor.

Prionii, acești misterioși agenți infecțioși, își apără în continuare secretul rămânând enigma incomplet dezlegată a biologiei moleculare prin faptul că se multiplică deși nu au acid nucleic convertind molecula de proteină normală într-o „proteină infecțioasă” doar printr-o simplă modificare a conformației spațiale.

BIBLIOGRAFIE

1. ALPER T, CRAMP WA, HAIG DA et al – *Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid*, Nature, 1967, 214:764-766
2. AUCOUTURIER P, GEISSMANN F, DAMOTTE D et al – *Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie*, J Clin Invest, 2001, 108:703-708
3. BESSOS H, DRUMMOND O, PROWESE C et al – *The release of prion protein from platelets during storage of apheresis platelets*, Transfusion, 2001, 41:61-66
4. BOLTON DC – *Prions and proteins: distinguishing between conformations*, Lancet, 2001, 358:164-164
5. BROWN P, PREECE MA, WILL RG – *Friendly fire in medicine: hormones, homographs and Creutzfeldt Jakob disease*, Lancet, 1992, 340:24-27
6. BURTHEM J, URBAN B, PAIN A et al – *The normal cellular prion protein is strongly expressed by myeloid dendritic cells*, Blood, 2001, 98:3733-3738
7. COLLINGE J, HAWKE S – *β lymphocytes in prion neuroinvasion: central or peripheral players?*, Nat Med, 1998, 4:1369-1370
8. DODELET VC, CASHMAN NR – *Prion protein expression in human leukocyte differentiation*, Blood, 1998, 91:1556-1561

9. HEGDE RS, MASTRIANNI JA, SCOTT MR et al – *A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease*, Science, 1998, 279:827-834
10. HEPPNER FL, CHRIST AD, KLEIN MA et al – *Transepithelial prion transport by M cells*, Nat Med, 2001, 7:976-977
11. JIMENEZ-HUETE A, LIEVENS PM, VIDAL R et al – *Endogenous proteolytic cleavage of normal and disease-associated isoforms of the human prion protein in neural and non-neural tissues*, Am J Pathol, 1998, 153:1561-1572
12. LAPLANCHE JL, DELASNERIE-LAUPRETE N, BRANDEL JP et al – *Molecular genetics of prion disease in France*, Neurology, 1994, 44:2347-2351
13. PRUSINER SB, SCOTT MR, DE ARMOND SJ et al – *Prion protein biology*, Cell, 1998, 93:337-348
14. PRUSINER SB – *Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie*, Science, 1982, 216:136-144
15. REYNAERT H, BURT A, GEERTS A – *Prions in activated hepatic stellate cells: not a surprise after all*, J Hepatol, 2000, 33:838-841



Artroplastia bilaterală de șold în coxartroză

T. Bățaga, Ö. Nagy, P. Bod, Ileana László Slavici, M. Stoica, A. Kovács, O. Russu, I. Ciobanu, C. Trîmbițaș

Autorii prezintă necesitatea artroplastiei bilaterale de șold în coxartroza primară, fiind analizat momentul pentru ce-a de a doua artroplastie în funcție de sex, vârstă și aspectul radiologic al șoldurilor.

Sunt descrise 134 de artroplastii primare efectuate în Clinica de Ortopedie - Traumatologie din Târgu-Mureș, între 1997 - 2000. Coxartroza primară a fost definită pe baza modificărilor clinice și radiologice la nivelul ambelor șolduri. Evaluarea clinică -radiologică s-a efectuat la la 3, 6,9, 12,18, 24 și 36 de luni, pentru a determina momentul pentru ce-a de a doua artroplastie, notând impresiile pacientului după prima intervenție artroplastică. Timpul optim a fost de 6-8 luni după prima intervenție de artroplastie.

În concluzie există indicație pentru artroplastie bilaterală, iar acest studiu confirmă necesitatea ei după 6-8 luni, după prima artroplatie, pentru asigurarea unei vieți sociale și economice corespunzătoare acestor pacienți.

Cuvinte cheie: coxartroză, artroplastie primară, artroplastie bilaterală, evaluare radiologică

The abstract presents the need of the bilateral hip arthroplasty in the primary arthritis. We analyzed the time during between the two arthroplasty and the indication by sex, age and the radiological aspect of the both hips.

We described 134 primary hip bilateral hip arthroplasty made in the Clinic of Orthopaedy-Traumatology Tg-Mures between 1997-2000. The primary arthritis was defined by the clinical and radiological changes at the level of both hip joints. They been follow-up, clinical and radiological, after 3, 6, 9, 12, 18, and 24 and 36 months, to determine the moment for the second arthroplasty, and note the patient's impression about surgical treatment and the endoprosthesis type. The optimal time for the second arthroplasty was between 6-12 months after the first operation. In conclusion exist indication for bilateral hip arthroplasty and this study confirms the necessity of the second intervention between 6-12 months, after the first, to assure successfully social and economical life to the patients.

Key words: arthritis, primary arthroplasty, bilateral arthroplasty, radiologic evaluation

În tratamentul coxartrozei, artroplastia șoldului reprezintă o intervenție revoluționară care asigură formarea unei neoarticulații cu funcție adecvată unei articulații normale. În decursul vremii, tehnicile de artroplastie ale șoldului s-au perfecționat continuu ca urmare a progresului științific, prin strădania atât a chirurgilor ortopezi, cât și a producătorilor, obținându-se endoproteze care asigură integrare perfectă osoasă și reintegrarea în activitățile socio-economice curente a pacienților operați. Problema care se ridică este necesitatea artroplastiei bilaterale a șoldului, având în vedere că coxartroza afectează ambele șolduri, în stadii diferite, iar chirurgul ortoped este de multe ori în situația de a indica și a doua artroplastie.^{2,3}

Un astfel de studiu s-a efectuat în Clinica de Ortopedie și Traumatologie Târgu-Mureș, în perioada 1997-2001, în 287 de cazuri supuse acestui tip de intervenție în această unitate.

Lucrarea analizează necesitatea artroplastiei bilaterale de șold în coxartroze primare, indicațiile ei în funcție de vârstă, sex, intervalul de timp necesar între cele două intervenții chirurgicale, precum și opinia pacientului după prima artroplastie.

MATERIAL ȘI METODĂ

În Clinica de Ortopedie - Traumatologie Târgu-Mureș în perioada 1997 - 2001 s-au efectuat 287 de artroplastii bilaterale pentru coxartroze primare.

Au fost excluse 237 de cazuri: 189 datorită coxartrozei secundare și 48 artroplastii bilaterale efectuate înainte de 1997. Coxartroza primară a fost definită prin consensul clinic și radiologic dintre ortoped și radiolog, prin prezența modificărilor degenerative la nivelul cartilajului articular și a țesutului subcondral.^{4,6,7,8} S-au efectuat artroplastii cu endoproteze cimentate tip Endoprot, Protetim, Argomedical, Biotechni, Endoprotetic-Plus, Stryker.

167 pacienți au fost de sex feminin și 120 de sex masculin. Vârsta medie a fost de 65 de ani. S-a utilizat

protocolul pre și postoperator de antibioprofilaxie și tromboprofilaxie al clinicii acordat cu protocolul internațional. Data operației, sexul, vârsta, tipul de anestezie și de endoproteză utilizată a fost notat în foaia de observație a fiecărui pacient. Intervalul de timp pentru monitorizarea clinico-radiologică a pacienților a fost de 3 ani, cu controale clinice și radiologice la intervale de 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36 de luni pentru indicarea momentului celei de-a doua artroplastii de șold și a intervalului de timp necesar după prima artroplastie. La aceste controale au fost notate și impresiile pacienților despre artroplastie și tipul de endoproteză utilizat, evaluarea făcându-se după scala Britton-Murray (Tabelul 1).

Prima artroplastie bilaterală s-a efectuat la o pacientă în vârstă de 67, iar la sexul masculin la un pacient de 63 de ani. În figura 1 sunt prezentate pe categorii de vârstă numărul de artroplastii bilaterale de șold efectuate în clinica noastră în această perioadă.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În perioada evaluată pacienții au solicitat efectuarea celei de-a doua intervenții, după 6-12 luni, datorită evoluției favorabile a șoldului operat și a modificărilor funcționale și radiologice ale șoldului contralateral, precum și a programului de recuperare efectuat postoperator. În figurile 2, 3, 4, sunt prezentate imagini radiologice după artroplastiile bilaterale la intervalele de timp prezentate.

Evaluarea clinico radiologică a artroplastiilor bilaterale de șold s-a efectuat după scala Britton-Murray și a evidențiat rezultatele expuse în tabelul 2.

Timpul optim pentru a doua artroplastie a fost evaluat în funcție de sex, vârstă, stadiul coxartrozei, recuperarea efectuată de fiecare pacient pentru membrul operat, precum și de opinia sa despre prima artroplastie. Datele au fost comparate cu cele din literatura internațională,^{1,5,9} rezultatele fiind comparabile. Atât Dobs și colab. ca și Jorring și colab.,^{5,9} evaluând

Tabelul 1. Scala Britton-Murray pentru evaluarea artroplastiei de șold

Scor	Durere	Mobilitate	Aspectul radiologic	Opinie pacient
1	Absentă	Normală	Excelentă	Excelentă
2	Ușoară	¾	Neschimbată	Foarte bună
3	Moderat remitentă	½	Deteriorare moderată	Bună
3	Moderat constantă	¼	Deteriorare severă	Satisfăcător
5	Severă remitentă	Minimală	Deteriorare severă componentă acetabulară sau femurală	Nesatisfăcător
6	Severă constantă	Redoare severă	Decimentare aseptică a ambelor componente	Foarte nesatisfăcător

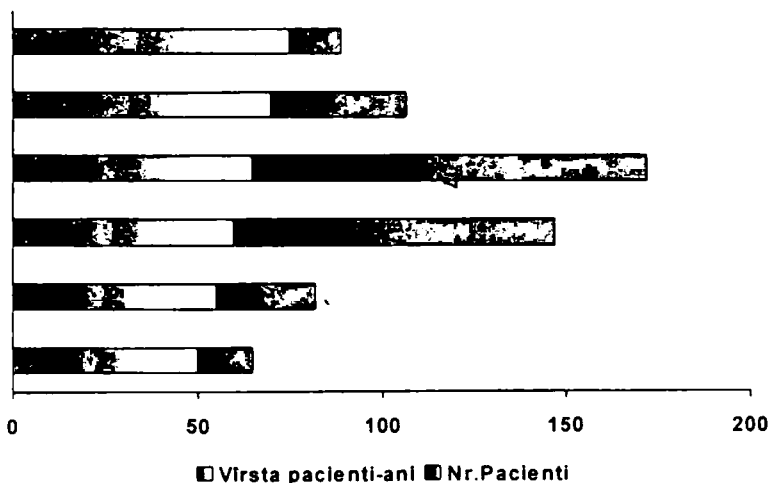


Figura 1. Repartizarea pe vârstă a pacienților cu artroplastie bilaterală de șold pentru coxartroză primară

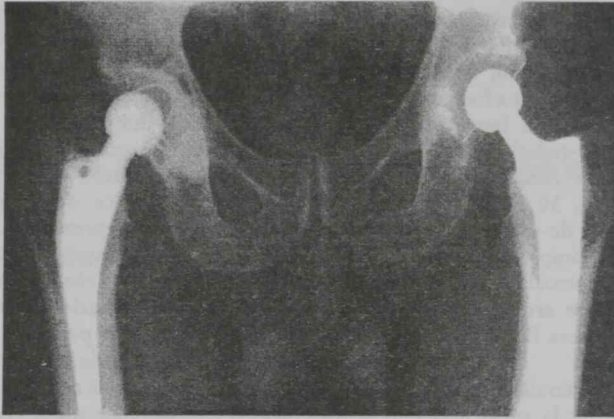


Figura 2. Pacient 69 de ani, coxartroză bilaterală primară. Artroplastie bilaterală de șold cu endoproteze tip Protetim și Plus Endoprothetic cimentate.



Figura 3. Pacient 73 de ani, coxartroză bilaterală primară. Artroplastie bilaterală de șold cu endoproteze tip Protetim și Plus Endoprothetic cimentate.



Figura 4. Pacient 37 de ani, coxartroză bilaterală secundară, NACF - stadiul V Steinberg. Artroplastie bilaterală de șold cu endoproteze tip Biotechni necimentate.

Tabelul 2. Evaluarea după scala Britton-Murray a artroplastiilor bilaterale de șold

Rezultate	Excelente	F.bun	Bun	Satisfăcător
Nr. Pacienți	157	73	35	22

registrele naționale de artroplastie din Marea Britanie și Suedia, relevă clar necesitatea artroplastiilor bilaterale, în funcție de diagnosticul etiologic, menționând că momentul celei de-a doua operații trebuie stabilit între 6-8 luni față de prima, fiind în concordanță cu rezultatele clinico-radiologice și opinia pacientului.

Studiul arată că aproximativ 1/2 dintre pacienții cu coxartroză primară necesită artroplastie bilaterală de șold pentru reintegrarea adecvată în activitatea socială, la circa 6 luni după prima artroplastie. Studiul radiologic relevă modificările care apar la nivelul șoldurilor în coxartroza primară. Cel mai des se produc modificări degenerative cartilajinoase la nivelul ariei superolaterale a articulației unilaterale coxo-femorale care sunt asociate cu artroza primară, pe când în cele bilaterale modificările sunt în porțiunea medială a articulației. Acest aspect reflectă faptul că există diferite entități de coxartroză. Coxartroza afectează ambele șolduri, iar indicația artroplastiei bilaterale depinde în primul rând de aspectul radiologic și simptomatologia pacientului, de modificările funcționale, iar după prima artroplastie de perioada de recuperare și impresia pacientului după operație. La sexul masculin

modificările artrotice, radiologic, apar mai devreme, iar intervenția se face în medie cu doi mai devreme decât la sexul feminin.^{10,11,12}

Incidența crescută a artroplastiilor bilaterale, datorită modificărilor artrotice ale șoldului contralateral după primul an, arată necesitatea acestei operații care asigură și succesul recuperării funcționale și sociale a acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. BĂTAGA T, NAGY O, SERES-STURM L - *Clinical and radiological evaluation after THR in osteoporotic hip fractures*, Conferința națională SOROT, Târgu-Mureș, 2001, 57.
2. CLAYTON D, HILLS M - *Statistical models in epidemiology of hip arthritis*, Oxford Science Publ, 2000, 46.
3. DANILESSON LG - *Incidence and prognosis of coxarthrosis*, Acta Orthop Scan, 1998, 66:109-114.
4. DENISCHI A, DINULESCU I, MEDREA O - *Coxartroza*, 1997.
5. DOBBS HS - *Survivorship of total hip replacement*, J Bone Joint Surg, 1995, 75:168-173.
6. DOREY F, AMSTUTZ HC - *The validity of survivorship analysis in total joint arthroplasty*, J Bone Joint Surg, 1995, 75:342-350.
7. GOFTON JP - *Studies in osteoarthritis of the hip: Part I Classification*, Can Med Assoc J, 2000, 304:679-683.
8. HARRIS WH - *Etiology of osteoarthritis of the hip*, Clin Orthop, 1997, 315:20-33.
9. JORRING K - *Osteoarthritis of the hip. Epidemiology and clinical role*, Acta Orthop Scan, 1997, 67:419-423.
10. SOLOMON L - *Patterns of osteoarthritis of the hip*, J Bone Joint Surg, 1997, 79:177-183.
11. STOICA G, URSU T, NICOLAE C et al - *Revizia de proteză totală de șold cimentată*, Conferința națională SOROT, Târgu-Mureș, 2001, 5.
12. TYPPO T - *Osteoarthritis of the hip. Radiologic findings and etiology*, Ann Chir Gyn, 2000, 431:1-38.

Tipuri de infecții micotice întâlnite la bolnavii cu psoriazis

Teodora Cighir¹, O. Buțiu²

Psoriazisul este o afecțiune cutanată eritemato-scuamoasă cu o etiologie încă neelucidată. S-au studiat 12 cazuri de psoriazis la care examenul clinic ridică suspiciunea unei micoze cutanate, cărora li s-au efectuat examinări micologice, respectiv examen microscopic și cultură. Rezultate pozitive s-au obținut în 9 cazuri, evidențiindu-se prezența infecțiilor micotice cu: *Candida albicans* în 5 cazuri, *Epidermophyton floccosum* la un caz, *Trichophyton rubrum* la un caz și *Pityrosporum ovale* în două cazuri, iar în trei cazuri rezultatele examinărilor micologice au fost negative. Infecțiile micotice cu *Candida albicans* au fost observate mai frecvent, localizarea lor fiind atât la nivelul pielii glabre, cât și a fanerelor, ele fiind des asociate cu valori glicemice crescute. Infecțiile cu dermatofiti, deși mai rar întâlnite, pot apare și la bolnavii cu psoriazis.

Cuvinte cheie: psoriazis, infecții micotice

*Psoriasis is a erythematous-squamous skin disease with an unknown etiology. We have studied 12 cases of psoriasis at which clinical examination suspect a cutaneous mycoses, and at which we made mycological examination, which means microscopical examination and culture. We get positive results in 9 cases, at which we have found mycotic infections with: *Candida albicans* in 5 cases, *Epidermophyton floccosum* in one case, *Trichophyton rubrum* in one case and *Pityrosporum ovale* in two cases, and in 3 cases the results of mycological examinations was negative. The mycotic infections with *Candida albicans* was more frequent, and was associated with glycemic high values. Dermatophytic infections, although much uncommon, can be found at psoriatic patients.*

Key words: psoriasis, mycotic infections

Psoriazisul este o afecțiune cutanată inflamatorie și proliferativă cu o etiologie încă neelucidată. Se caracterizează prin prezența de pete sau plăci eritemato-scuamoase de forme și dimensiuni variabile, care pot fi localizate la nivelul: pielii glabre, pielii păroase a capului, fanerelor, și mai rar la nivelul mucoaselor. Uneori examenul clinic nu este suficient pentru stabilirea diagnosticului de psoriazis, fiind necesare examinări suplimentare micologice sau histopatologice. De asemenea există și cazuri în care psoriazisul poate coexista cu infecții micotice localizate la nivelul epidermului, unghiilor sau mucoaselor sau poate fi vorba despre o suprainfectare micotică a leziunilor psoriazice.

Scopul studiului a fost precizarea tipului de infecții micotice care pot fi întâlnite la bolnavii de psoriazis.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul de studiu a fost selectat dintr-un număr de 45 de bolnavi de psoriazis consultați în ambulatorul de specialitate. Stabilirea diagnosticului de psoriazis s-a făcut pe baza aspectului clinic, a localizării leziunilor pe zone de elecție pentru această afecțiune, precum și pe baza prezenței unor semne clinice cu valoare diagnostică pentru psoriazis cum sunt: semnul spermanțetului sau al petei de ceară, semnul Auspitz sau prezența fenomenului Koebner. Din acești bolnavi s-au selectat 12 bolnavi la care examenul clinic a ridicat suspiciunea prezenței concomitente a unei infecții micotice. Dintre aceștia 6 erau de sex masculin și 6 de sex feminin, având vârste cuprinse între 3 și 55 de ani. În ceea ce privește forma clinică de boală: 2 bolnavi prezentau psoriazis palmo-plantar, 2 psoriazis cu localizare la nivelul pielii păroase a capului și 8 aveau psoriazis vulgar în plăci (Tabelul I).

¹Laboratorul Central de Analize Medicale, Spitalul Clinic Municipal Târgu-Mureș

²Clinica de Dermatovenerologie, Târgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Teodora Cighir, Laboratorul Central de Analize Medicale, Spitalul Clinic Municipal, str. Gh. Marinescu 50, 4300 Târgu-Mureș

Tabelul I. Repartiția cazurilor în funcție de forma clinică de boală

Nr. crt.	Forma clinică de psoriazis	Nr. cazuri	Pondere
1.	Psoriazis vulgar în plăci	8	66,66%
2.	Psoriazis al pielii păroase a capului	2	16,67%
3.	Psoriazis palmo-plantar	2	16,67%

Dintre bolnavii cu psoriazis vulgar în plăci la: 2 bolnavi existau modificări unghiale care ridicau suspiciunea unei onicomicoze, 2 bolnavi prezentau leziuni eritemato-scuamoase localizate la nivel inghinal punându-se în discuție o epidermofitie inghinală, o bolnavă prezenta și leziuni localizate axilar și submamar suspectându-se un intertrigo, 2 bolnavi prezentau leziuni eritemato-scuamoase localizate în zone de elecție pentru dermatita seboreică, dar prezentau și plăci cu o localizare tipică pentru psoriazis, iar o bolnavă cu psoriazis vulgar în plăci prezenta la nivelul mâinii o placă eritemato-scuamoasă pruriginoasă, localizată pe regiunea tenară, unilateral, punând problema unei tinea manum.

Pentru examinările micologice acestora li s-au recoltat: scuame, fire de păr, precum și porțiuni din unghiile modificate. Scuamele s-au raclat cu ajutorul unei mici chiurete, în principal de la periferia leziunilor. La unii pacienți s-a mai folosit pentru recoltarea scuamelor necesare examenului microscopic scotch-testul, respectiv recoltarea scuamelor cu ajutorul unei benzi de scotch pe care acestea aveau, ulterior banda de scotch cu scuamele fiind aplicată pe o lamă de sticlă și colorată cu albastru de metilen. Perii s-au recoltat cu ajutorul unei pensete epilatorii, iar din unghiile modificate și din depozitul subunghial s-au raclat fragmente cu ajutorul unei chiurete. Din materialul patologic o parte a fost folosită pentru examen microscopic, iar cealaltă pentru cultură pe mediul Sabouraud. Identificarea fungilor patogeni s-a făcut pe baza aspectului culturii, examenului microscopic și a unor teste suplimentare de identificare.¹

REZULTATE

Examinările micologice au furnizat rezultate pozitive în 9 cazuri, din cele 12 studiate, examenul microscopic ridicând suspiciunea infecției micotice, iar cultura precizând etiologia ei. Rezultatele obținute sunt cuprinse în tabelul II.

În cele două cazuri de psoriazis vulgar în plăci cu modificări unghiale examenul micologic al unghiilor modificate a evidențiat prezența infecției cu *Candida albicans*, iar la unul dintre bolnavi aceasta era asociată cu *Rhodotorula*.

La cei doi bolnavi cu psoriazis vulgar în plăci și leziuni eritemato-scuamoase localizate la nivelul regiunii inghinale examinările micologice au evidențiat prezența infecției cu *Trichophyton rubrum* la un bolnav în vârstă de 41 de ani, iar la o bolnavă de 19 ani s-a evidențiat prezența infecției cu *Epidermophyton floccosum*. Astfel s-a confirmat diagnosticul de tinea cruris asociată psoriazisului în plăci.

La bolnava în vârstă de 49 de ani cu psoriazis vulgar în plăci care prezenta și leziuni eritemato-scuamoase localizate axilar și submamar examenul micologic al scuamelor recoltate de la acest nivel a evidențiat prezența infecției cu *Candida albicans*.

La cei doi bolnavi cu sebopsoriazis s-a evidențiat prezența infecției cu *Pityrosporum ovale* la unul dintre bolnavi, la celălalt bolnav examenul micologic fiind negativ. În cazul bolnavei cu psoriazis vulgar în plăci a cărei leziune eritemato-scuamoasă localizată la nivelul mâinii ridica suspiciunea unei micoze, examenul micologic al scuamelor recoltate de la acest nivel a evidențiat prezența infecției cu *Candida albicans*.

Dintre cei doi bolnavi cu psoriazis al pielii păroase a capului, la un bărbat în vârstă de 29 de ani examenul micologic al scuamelor a indicat prezența suprainfecției cu *Pityrosporum ovale* a leziunilor psoriazice, iar la celălalt pacient examenul micologic a fost negativ.

În cele două cazuri de psoriazis palmo-plantar examenul micologic a depistat prezența suprainfecției leziunilor psoriazice cu *Candida albicans* la unul dintre bolnavi, la celălalt bolnav examenul micologic fiind negativ.

DISCUȚII

Unele localizări ale leziunilor eritemato-scuamoase, precum și aspectul clinic al acestora necesită examinări micologice pentru realizarea diagnosticului diferențial al psoriazisului cu unele micoze cutanate, dar și pentru precizarea coexistenței unei infecții micotice asociate psoriazisului sau a unei suprainfecții micotice a leziunilor psoriazice.

Infecția cu *Candida albicans* a fost evidențiată cel mai frecvent, fiind constată în 5 cazuri. Localizarea ei a fost atât la nivelul pielii glabre, cât și la nivelul fanerelor. Leziunile localizate la nivel palmar sau

Tabelul II. Tipuri de fungi patogeni izolați de la bolnavii de psoriazis în funcție de forma clinică de boală

Nr. crt.	Forma clinică de psoriazis	<i>Candida albicans</i>	<i>Rhodotorula</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>	<i>Pityrosporum orale</i>
1.	Psoriazid vulgar în plăci	4	1	1	1	1
2.	Psoriazis palmo-plantar	1	-	-	-	-
3.	Psoriazis al pielii păroase a capului	-	-	-	-	1

plantar prezentau un eritem roz, acoperit de scuame fine, fiind însoțite de candidoză oro-faringiană, fapt remarcat și de alți autori.^{5,7} Localizarea infecției cu *Candida albicans* a fost constatată și la nivelul pliurilor submamare și a regiunii axilare. Infecția candidozică localizată la nivelul fanerelor a fost observată în cele două cazuri de psoriazis cu modificări unghiale, afectarea fanerelor de către *Candida albicans* la bolnavii de psoriazis fiind un fapt constat și de alți autori.^{4,6} La 3 dintre acești bolnavi cu infecții candidozice existau valori glicemice crescute sau o curbă de toleranță la glucoză modificată, ceea ce sugerează posibilitatea ca infecțiile fungice să fi fost favorizate de hiperglicemie, având în vedere rata crescută a infecțiilor bacteriene și fungice la diabetici.

Infecțiile pielii cu dermatofiți au fost constatate la 2 pacienți cu psoriazis, fiind evidențiați *Epidermophyton floccosum* și *Trichophyton rubrum*, localizarea acestora fiind la nivelul regiunii inghinale. Incidența mai scăzută a infecțiilor cu dermatofiți la bolnavii cu psoriazis ar putea fi datorată turn-overului celular crescut al epidermului, sau după unii autori ar fi prezenți inhibitori ai creșterii dermatofiților în psoriazis.^{2,3}

Infecțiile pielii glabre sau a pielii păroase a capului cu *Pityrosporum ovale* pot apare la bolnavii cu psoriazis, făcând dificilă diferențierea de dermatita seboreică, ceea ce justifică denumirea de sebopsoriazis dată de unii autori acestei forme clinice de boală.⁵

CONCLUZII

1. Examinările micologice sunt utile acelor forme clinice de psoriazis la care este dificilă stabilirea diagnosticului pe baza doar a aspectului clinic, la care se suspectează prezența concomitentă a unei infecții

micotice sau a unei suprainfecții micotice a leziunilor psoriazice.

2. Predomină infecția cu *Candida albicans*, care este favorizată de prezența concomitentă a valorilor crescute ale glicemiei.

3. Infecțiile cutanate cu dermatofiți pot să apară și la bolnavii cu psoriazis, deși turn-overul celular crescut din psoriazis, printr-o rată mai mare a descuămării, ar reprezenta un mecanism de apărare nespecifică împotriva infecțiilor fungice.

4. Prezența infecției cu *Pityrosporum ovale* la unii bolnavi face dificilă diferențierea psoriazisului de dermatita seboreică.

BIBLIOGRAFIE

1. BUTUC D, NEGUT M - *Tratat de microbiologie clinică*, Editura Medicală, București, 1999, 930-941, 950-961.
2. COVACIU CE - *Mecanisme de apărare locală antifungică*, Acta Dermatologica Transilvanica, 2001, 1:71-77.
3. HENSELER T, TAUSCH J - *Mykosen bei Patienten mit Psoriasis oder atopischer Dermatitis*, Mycoses, 1997, 40:22-28.
4. MIURA H, SANO S, HIGASHIYAMA M et al - *Candida is not involved in the development of the periungual psoriatic lesions*, J Dermatol Sci, 1998, 18:64-65.
5. ROSENBERG EW, SKINNER RB JR, NOAH PW - *Antimicrobial treatment of psoriasis*, in: Roenigk HH Jr, Maibach HJ (eds): *Psoriasis*, Marcel Dekker Inc, NY, 1991, 815-821.
6. SEEBACHER C - *Candida in Dermatology*, Mycoses, 1999, 42:63-67.
7. SKINNER RB JR, ROSENBERG EW, NOAH PW - *Psoriasis of the palms and soles is frequently associated with oropharyngeal Candida albicans*, Acta Derm Venereol, 1994, suppl:14-17.

Modificarea susceptibilității antimicrobiene a tulpinilor de *Escherichia coli* izolate în infecțiile tractului reno - urinar

G. Dogaru¹, I. Barb¹, Ioana Bădilică², C.E. Vari³

Concomitent cu urmărirea distribuției principalilor uropatogeni izolați în cursul a 2556 bacteriurii semnificative, studiul evaluează modificările susceptibilității in vitro pentru 1867 tulpini de *Escherichia coli* izolate în cursul bacteriuriilor semnificative într-o perioadă de 5 ani. Comparativ cu 1990-1994, în perioada 2000-2002 am demonstrat o scădere a sensibilității față de acidul nalidixic, amikacină, ciprofloxacina, nitrofurantoină și norfloxacina. Privitor la dobândirea rezistenței se constată o creștere statistic semnificativă a rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* față de acidul nalidixic, ciprofloxacina și norfloxacina.
Cuvinte cheie: infecția tractului urinar, *Escherichia coli*, susceptibilitate la antimicrobiene

Concurrent with determination of distribution of the most common isolated uropathogens in 2556 patients with significant bacteriuria the study assess the changes of in vitro antimicrobial susceptibility for 1867 *Escherichia coli* isolates from UTIs in a five year period.

Comparing with 1990-1994, in 2000-2002 we demonstrate a decrease in the sensitivity for nalidixic acid, amikacin, ciprofloxacin, nitrofurantoin and norfloxacin. We also demonstrate a statistical significant decrease of the resistance of *Escherichia coli* isolates for nalidixic acid, ciprofloxacin and norfloxacin.

Key words: urinary tract infection, *Escherichia coli*, antimicrobial susceptibility

Infecția tractului reno-urinar (ITU) este una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene ale omului, indiferent de vârstă. La pacienții spitalizați, în special vârstnici, ITU determină peste 1 din cazurile de bacteriemie, care sunt asociate în continuare cu o rată mare de mortalitate, spitalizare prelungită și cheltuieli suplimentare.^{3, 20, 26, 30, 35, 51}

Chiar dacă în ultimii ani se remarcă diferențe privind distribuția uropatogenilor³⁹, *Escherichia coli*, agentul patogen cel mai frecvent al omului,^{12,33,45} rămâne factorul determinant dominant implicat în etiologia ITU. Cu toate că există studii care consemnează o creștere a incidenței ITU cu *Streptococcus faecalis* și alți germeni, *Escherichia coli* și *Staphylococcus saprophyticus* cauzează cca 90% din cazurile de cistită necomplicată la femeile între 18 și 50

ani.^{2,30,44} Paralel cu modificările semnalate în distribuția uropatogenilor, se remarcă și o modificare a patternului susceptibilității antimicrobiene în general și a tulpinilor de *Escherichia coli* în particular.^{30,38}

Lipsa de acțiune a unor antibiotice observată în practica curentă a dus la necesitatea de a cunoaște mecanismele de acțiune ale antimicrobienelelor și a modului de realizare a rezistenței. Cercetările de biochimie și genetică moleculară au adus unele precizări importante privind modul de acțiune a antibioticelor și au stabilit că răspunsul bacterian este determinat genetic prin informația preexistentă în cromozomul bacterian sau în structuri extracromozomiale denumite plasmide.^{24,41-43,46} Localizarea mecanismelor de rezistență pe plasmide facilitează răspândirea ușoară între diferite specii și genuri, care foarte probabil are loc la nivelul tubului gastro-intestinal.⁷

Odată cu utilizarea pe scară tot mai largă a antimicrobienelelor s-a constatat că are loc un proces continuu de modificare a sensibilității naturale a agenților microbieni.^{15,22,34,44,50} Microorganismele rezistente au apărut pretutindeni datorită câtorva factori determinați de natura genetică a microorganismului și de presiunea selectivă a antimicrobienelelor, omul jucând

¹Disciplina Medicină internă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Studentă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa de corespondență: G. Dogaru, Clinica de Nefrologie, str. Gh. Marinescu nr. 1, 4300 Târgu-Mureș

un rol de vector în răspândirea microorganismelor rezistente.¹ Selecția de tulpini bacteriene rezistente la antimicrobiene este multifactorială⁴⁷, dar insuficient clarificată.

Procesul de modificare a sensibilității naturale prin dobândirea rezistenței este în primul rând un proces de variație genetică, care duce la apariția de tulpini rezistente în populațiile bacteriene aparținând unor specii natural sensibile. Prin utilizarea abuzivă a antimicrobienele existente are loc un proces continuu de selecție a tulpinilor bacteriene devenite rezistente, antimicrobienele distrugând populația bacteriană sensibilă și permițând în același timp înmulțirea unor mutante rezistente. Astfel, presiunea selectivă antimicrobiană a jucat și joacă în continuare un rol important în apariția patternurilor specifice de rezistență.^{7,31,32}

Asocierea dintre utilizarea anterioară de antimicrobiene și rezistența tulpinilor bacteriene în infecțiile dobândite în spital pare să fie demonstrată³⁶, influența utilizării excesive sau necorespunzătoare a antibioticelor, în special a celor cu spectru larg prescrise empiric, fiind certă.⁴⁷ Chiar dacă Livermore și colab constată o corelație slabă între rata rezistenței și prescrierea de antibiotice înainte internării la pacienții cu bacteriemie²⁸, la această populație pare că există o asociere mai frecventă în infecțiile cu *Escherichia coli*.³⁶

Dobândirea rezistenței ridică probleme deosebite în țările în curs de dezvoltare, rata mare a rezistenței fiind datorată mai multor factori: numărul mare de cazuri de boli infecțioase, utilizarea nejudicioasă a medicamentelor disponibile chiar fără prescripție medicală, tratamentele conduse foarte frecvent în mod empiric și prescrierea excesivă a antibioticelor, igiena precară și practicile sexuale nesigure, răspândirea rapidă a tulpinilor rezistente, etc.^{27,47}

Scăderea sensibilității germenilor determină creșterea morbidității și a mortalității prin boli infecțioase în general și prin ITU în particular, având ca și consecință creșterea cheltuielilor.^{20,25} Apariția tulpinilor rezistente ridică probleme terapeutice majore în unele regiuni ale lumii, microorganismele rezistente limitând utilizarea multor antimicrobiene ieftine.^{1,47}

Urmărirea evoluției rezistenței la antimicrobiene reprezintă o preocupare continuă a multor specialiști, reactualizarea patternului susceptibilității tulpinilor de *Escherichia coli* fiind necesară la anumite intervale de timp.^{1,36}

MATERIAL ȘI METODĂ

Loturi studiate. În perioada 1990-1994 și 2000-2002 au fost selectate două loturi de bolnavi internați în secții cu profil medicină internă și nefrologie cu sau fără acuze urinare sugestive pentru ITU la care s-au confirmat bacteriurii semnificative. În urma analizei rezultatelor examenului bacteriologic al urinei și a antibiogramelor efectuate au fost identificate cazurile în care s-au confirmat culturi monomicrobiene cu antibiogramă care au putut fi validate pentru a fi cuprinse într-un studiu comparativ privind susceptibilitatea la antimicrobienele utilizate

în tratamentul ITU în cele două perioade, cu scopul de a trage unele concluzii privind modificarea sensibilității tulpinilor de *Escherichia coli*, cel mai frecvent agent determinant al ITU.

Studiu microbiologic. Izolarea tulpinilor s-a efectuat prin urocultură cantitativă utilizând metoda ansei calibrate, recoltarea urinei fiind efectuată din mijlocul jetului urinar, cu respectarea tuturor condițiilor privind prelevarea corectă a urinei. Însămânțarea s-a efectuat pe medii cu geloză- sânge și geloză- lactoză cu albastru de bromtimol sau mediu Istrate Meitert sau Mac Conkey după caz.^{13,16,51} Testarea sensibilității in vitro s-a efectuat pe baza antibiogramelor difuzimetrice (metoda Kirby- Bauer), germenii fiind descriși ca: sensibili, intermediari sau rezistenți în funcție de diametrul zonei de inhibiție.^{16,46}

Pe baza antibiogramelor efectuate în perioada 1990-1994 a fost evaluată sensibilitatea tulpinilor de *Escherichia coli* la următoarele grupe de antimicrobiene: chinolone (acid nalidixic, norfloxacină, ciprofloxacină și ofloxacină), cefalosporine (cefalotină, ceftriaxonă și ceftazidimă), antibiotice beta - lactamice (penicilină, ampicilină, oxacilină, ticarcilină), aminoglicozide (amikacină, gentamicină, tobramicină, kanamicină, streptomycină și neomicină), asocieri cu inhibitori de beta - lactamază (amoxicilină + acid clavulanic), antibiotice cu spectru larg (cloramfenicol și tetracicline), macrolide (eritromicină), lincomicină, vancomicină, rifamicină, colistină, sulfonamide (cotrimoxazol) și nitrofurantoină.

În perioada 2000-2002 a fost evaluată susceptibilitatea tulpinilor de *Escherichia coli* la: chinolone (acid nalidixic, norfloxacină și ciprofloxacină), cefalosporine (cefalotină, ceftibuten, ceftriaxonă, ceftazidimă, cefuroximă, cefotaximă și cefoperazonă), antibiotice beta lactamice (ampicilină și amoxicilină), aminoglicozide (netilmicină, amikacină, gentamicină și tobramicină), asocieri cu inhibitori de beta - lactamază (amoxicilină + acid clavulanic și ampicilină + sulbactam), carbapeneme (meropenem și imipenem), colistină, cotrimoxazol și nitrofurantoină.

Studiul comparativ al susceptibilității tulpinilor de *Escherichia coli* s-a efectuat pentru chimioterapiile care au întrunit criteriile statistice pentru a fi comparate proporțiile, după cum urmează: chinolone (acid nalidixic, norfloxacină și ciprofloxacină), amoxicilină, cefalosporine (cefalotină, ceftriaxonă și ceftazidimă), aminoglicozide (amikacină, gentamicină și tobramicină), asocierea amoxicilină + acid clavulanic, nitrofurantoină, cotrimoxazol și colistină.

Definiții. Am considerat bacteriurii semnificative cazurile în care prin uroculturi cantitative au fost evidențiate un număr de peste 100000 unități formatoare de colonii (CFU)/ml urină.^{13,16}

Studiu statistic. S-a utilizat softul Sigma Stat, compararea procentelor fiind efectuată pe baza testului z, acceptându-se ca semnificative din punct de vedere statistic valori ale $p < 0,05$. Rezultate

În perioadele cuprinse în studiu au fost confirmate 2556 bacteriurii semnificative, în 72,34% din cazuri izolându-se *Escherichia coli* (Tabelul I).

Tabelul I. Ponderea diferitelor tulpini izolate în cursul bacteriuriilor semnificative

Tulpini izolate	Număr cazuri	Procente
Escherichia coli	1849	72,34
Klebsiella spp.	240	9,39
Enterobacter spp.	143	5,59
Streptococcus faecalis	96	3,75
Proteus spp.	74	2,90
Pseudomonas spp.	41	1,60
Acinetobacter spp.	29	1,14
Staphylococcus aureus	22	0,86
Streptococcus pyogenes	15	0,59
Staphylococcus epidermidis	13	0,51
Morganella morgagni	10	0,39
Citrobacter spp.	9	0,35
Providencia spp.	9	0,35
Salmonella spp.	2	0,08
Corynebacterium spp.	1	0,04
Candida albicans	1	0,04
Nocardia	1	0,04
Criptococcus spp.	1	0,04
Total	2556	100,00

Tabelul II. Ponderea diferitelor tulpini izolate în culturi monomicrobiene

Tulpini izolate	Număr cazuri	Procente
Escherichia coli	1258	67,38
Klebsiella spp.	240	12,85
Enterobacter spp.	115	6,16
Streptococcus faecalis	84	4,50
Proteus spp.	79	4,23
Pseudomonas spp.	33	1,77
Acinetobacter spp.	24	1,29
Staphylococcus aureus	19	1,02
Streptococcus pyogenes	15	0,80
Total	1867	100,00

Analizând rezultatele examenului bacteriologic al urinei și antibiogramele efectuate în cele două perioade cuprinse în studiu au fost identificate 1867 tulpini în culturi monomicrobiene cu antibiograme care au putut fi validate pentru a fi cuprinse în studiu comparativ (Tabelul II).

În tabelul III este redată incidența tulpinilor microbiene izolate, comparativ în cele două perioade cuprinse în studiu.

Susceptibilitatea la antimicrobienele luate în studiu a tulpinilor de Escherichia coli, în perioada 1990- 1994, este redată în tabelul IV.

Tabelul III. Analiza comparativă a incidenței tulpinilor microbiene în perioada 1990-1994 și 2000-2002

Tulpini izolate	1990-1994 %	2000- 2002 %	p
Escherichia coli	67,43	66,27	0,920
Klebsiella spp.	13,23	4,82	<0,05
Enterobacter spp.	5,94	10,84	0,114
Streptococcus faecalis	4,43	6,03	0,677
Proteus spp.	4,37	1,20	0,261
Pseudomonas spp.	1,63	3,62	0,352
Acinetobacter spp.	1,35	1,20	0,710
Staphylococcus aureus	1,06	1,20	0,984
Streptococcus pyogenes	0,56	4,82	<0,001

Tabelul IV. Susceptibilitatea tulpinilor de Escherichia coli în perioada 1990-1994

	Sensibil (%)	Intermediar (%)	Rezistent (%)
Ciprofloxacina	96,98	1,57	1,45
Ofloxacina	96,84	1,64	1,52
Norfloxacina	95,97	2,18	1,85
Ceftriaxonă	92,31	2,48	5,21
Amikacina	91,19	4,60	4,21
Colistină	87,18	9,91	2,91
Gentamicina	87,01	4,80	8,19
Neomicina	85,21	5,38	9,41
Acid nalidixic	84,96	7,37	7,67
Ceftazidimă	83,01	5,45	11,54
Nitrofurantoină	82,90	6,20	10,90
Rifampicină	82,86	14,28	2,86
Eritromicina	82,50	10,00	7,50
Tobramicina	82,41	3,02	14,57
Kanamicina	79,06	7,38	13,56
Cloramfenicol	74,14	7,09	18,77
Vancomicina	64,29	28,57	7,14
Cotrimoxazol	59,97	3,87	36,16
Ticarcilina	59,26	14,81	25,93
Penicilina	50,00	36,36	13,64
Lincomicina	50,00	20,00	30,00
Streptomycină	49,39	12,35	38,26
Amoxicilina + acid clavulanic	47,23	8,94	43,83
Sulfonamide	47,18	1,21	51,61
Doxiciclină	39,68	9,52	50,80
Tetraciclină	34,49	10,13	55,38
Cefalotină	31,86	1,77	66,37
Oxacilina	30,77	30,77	38,46
Ampicilina	27,24	10,28	62,48

Tabelul V. Susceptibilitatea tulpinilor de Escherichia coli în perioada 2000-2002

	Sensibil (%)	Intermediar (%)	Rezistent (%)
Imipenem	100,00	0,00	0,00
Colistină	97,96	2,04	0,00
Meropenem	97,78	2,22	0,00
Cefotaximă	95,83	0,00	4,17
Netilmicină	93,94	0,00	6,06
Ceftazidimă	92,59	0,00	7,41
Ceftriaxonă	90,32	3,23	6,45
Ceftibuten	88,89	11,11	0,00
Gentamicina	85,71	2,86	11,43
Tobramicina	83,87	9,68	6,45
Cefuroximă	83,34	9,26	7,40
Ciprofloxacina	82,35	0,00	17,65
Norfloxacina	78,85	1,92	19,23
Amikacina	75,00	15,38	9,62
Acid nalidixic	70,49	4,92	24,59
Nitrofurantoină	67,65	23,53	8,82
Amoxicilina + acid clavulanic	57,69	15,39	26,92
Cefalotină	50,00	10,00	40,00
Cefoperazonă	50,00	18,75	31,25
Cotrimoxazol	48,89	0,00	51,11
Ampicilina + sulbactam	42,86	14,28	42,86
Ampicilina	27,78	0,00	72,22
Amoxicilina	10,71	78,58	10,71

Tabelul VI. Studiul comparativ al chimiosensibilității tulpinilor de *Escherichia coli* în cele două perioade studiate

	1990-1994 %	2000-2002 %	p
Amikacină	91,19	75,00	<0,001
Gentamicină	87,01	85,71	0,973
Tobramicină	82,41	83,87	0,957
Ampicilină	27,24	27,78	0,897
Amoxicilină + acid clavulanic	47,23	57,69	0,420
Acid nalidixic	84,96	70,49	<0,05
Norfloxacină	95,97	78,85	<0,001
Ciprofloxacina	96,98	82,35	<0,05
Nitrofurantoină	82,90	67,65	<0,05
Cotrimoxazol	59,97	48,90	0,191
Colistină	87,18	97,96	<0,05
Cefalotină	31,86	48,89	0,414
Ceftazidimă	83,01	92,59	0,312
Ceftriaxonă	92,31	90,32	0,960

Tabelul VII. Studiul comparativ al rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* în cele două perioade studiate

	1990-1994 %	2000-2002 %	p
Amikacină	4,21	9,62	0,157
Gentamicină	8,19	11,43	0,716
Tobramicină	14,57	6,45	0,343
Ampicilină	62,48	72,22	0,553
Amoxicilină + acid clavulanic	43,83	26,92	0,148
Acid nalidixic	7,67	24,59	<0,001
Norfloxacină	1,85	19,23	<0,001
Ciprofloxacina	1,45	17,65	<0,001
Nitrofurantoină	10,90	8,82	0,921
Cotrimoxazol	36,16	51,11	0,064
Colistină	2,91	0,00	0,924
Cefalotină	66,37	40,00	0,186
Ceftazidimă	11,54	7,41	0,738
Ceftriaxonă	5,21	6,45	0,905

Susceptibilitatea la antimicrobienele luate în studiu a tulpinilor de *Escherichia coli*, în perioada 2000-2002, este redată în tabelul V.

Studiul comparativ al chimiosensibilității tulpinilor de *Escherichia coli* în cele două perioade este redat în tabelul VI.

Studiul comparativ al rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* în cele două perioade este redat în tabelul VII.

DISCUȚII

În concordanță cu datele din literatură^{2, 5, 8, 9, 30}, *Escherichia coli* rămâne agentul microbian cel mai frecvent, distribuția uropatogenilor izolați nemișcându-se semnificativ cu excepția scăderii incidenței tulpinilor de *Klebsiella* și creșterii incidenței tulpinilor de *Streptococcus pyogenes* în perioada 2000-2002.

Analizând sensibilitatea la antimicrobiene a tulpinilor de *Escherichia coli* se remarcă o scădere a sensibilității semnificativă din punct de vedere statistic

față de amikacină, acid nalidixic, norfloxacină, ciprofloxacina și nitrofurantoină; pentru ampicilină, amoxicilină + acid clavulanic, gentamicină, tobramicină, cotrimoxazol, cefalotină, ceftazidimă și ceftriaxonă nu se înregistrează diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Privitor la patternul rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli*, consemnăm o creștere a rezistenței, semnificativă din punct de vedere statistic, față de acidul nalidixic, norfloxacină și ciprofloxacina.

Deși în perioada 2000- 2002 tulpinile de *Escherichia coli* afișează în continuare o sensibilitate crescută față de acidul nalidixic (70,49%), paralel cu scăderea sensibilității de la 84,96% la 70,49%, remarcăm o creștere a rezistenței de la 7,67% la 24,67%, modificări ale susceptibilității care din punct de vedere statistic sunt semnificative. Această modificare a patternului susceptibilității față de acidul nalidixic pare să fie corelată cu utilizarea anterioară, în ambulatoriu, de cele mai multe ori în mod empiric.

Studiul statistic al susceptibilității tulpinilor de *Escherichia coli* față de norfloxacină demonstrează o scădere a sensibilității de la 95,97% la 78,85% paralel cu creșterea rezistenței de la 1,85% la 19,23%, modificări statistic semnificative. Față de ciprofloxacina, fluorochinolona de primă alegere în tratamentul ITU complicate²⁹, se înregistrează o scădere a sensibilității semnificativă din punct de vedere statistic, de la 96,98% la 82,35% și o creștere a rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* de la 1,45% la 17,65%, de asemenea semnificativă statistic. Rezultatele noastre sunt apropiate de observațiile lui Ena și colab. care consemnează o creștere a ratei rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* la ciprofloxacina de la 3,00% la 20,00%, această constatare fiind concomitentă cu triplarea consumului de fluorochinolone.¹⁰ În concordanță și cu alte studii de specialitate¹⁴ putem afirma că utilizarea excesivă în ultima perioadă a chinolonelor crează probleme importante legate de dobândirea rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli*, aceasta fiind asociată cu folosirea frecventă în terapia ITU în ambulatoriu.^{6,11, 14}

În cazul *Escherichie coli*, ca și al altor micro-organisme Gram - negativ, alterările ADN-girazei, enzimă esențială pentru sinteza ADN-ului bacterian, reduc activitatea topoizomerazei II pentru fluorochinolone, scăzând astfel susceptibilitatea germenilor la această clasă de antimicrobiene. Aceste afirmații sunt susținute și de demonstrarea existenței unor mutații la nivelul genelor *gyrA* și *gyrB* unde sunt codate cele două subunități ale ADN-girazei bacteriene, mutații care par să fie răspunzătoare de selecția unor tulpini rezistente la fluorochinolone.¹¹ O susceptibilitate scăzută a fost asociată și cu reducerea acumulării în celula bacteriilor Gram- negativ a fluorochinolonei datorată unor modificări ale membranei celulare,³⁷ modificări care includ pierderea porinelor și alterarea lipopolizaharidelor membranei externe.¹⁹

Deși norfloxacină și ciprofloxacina, comparativ cu alte antimicrobiene (ampicilină, cotrimoxazol, cefalotină și nitrofurantoină) își mențin un grad înalt de

eficacitate (în 78,85% din cazuri pentru norfloxacină, respectiv în 82,35% din cazuri pentru ciprofloxacina), creșterea semnificativă a rezistenței ridică probleme importante. Ca atare, în concordanță cu alte studii de specialitate^{6,39} recomandăm utilizarea chinolonelor ca medicație "de primă alegere" numai în cazurile în care urocultura afișează sensibilitate sau ca medicație "de a doua alegere" în cazurile în care nu s-au înregistrat rezultate.

Chiar dacă rata rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* la nitrofurantoină nu se modifică semnificativ, se înregistrează o scădere a sensibilității de la 82,90% la 67,65%, semnificativ din punct de vedere statistic. Deși unele studii⁴ consemnează o rată a rezistenței la nitrofurantoină de numai 1,00% în anul 2000³⁹ și recomandă reconsiderarea utilizării acesteia în tratamentul ITU necomplicate și în profilaxia de lungă durată a ITU cu *Escherichia coli*, rezultatele noastre ne obligă să recomandăm prudență în cazul utilizării empirice.

Față de ampicilină tulpinile de *Escherichia coli* afișează în continuare o sensibilitate scăzută (27,78%), rata rezistenței crescând de la 62,48% la 77,22%, ne semnificativ din punct de vedere statistic. Această constatare este în concordanță cu datele din literatură care semnalează scăderea sensibilității în mediul spitalicesc la ampicilină și amoxicilină¹⁷ și creșterea rezistenței la ampicilină de la 33,00%³⁰, respectiv 39,10%³⁹ la 43,11% în 2001.³⁰ Chiar dacă unele studii anterioare recomandă reconsiderarea utilizării ampicilinei în tratamentul ITU necomplicate,¹⁴ în baza rezultatelor noastre considerăm că ampicilina nu este recomandată în tratamentul ITU în spital.

Chiar dacă rata rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* la cotrimoxazol nu se modifică semnificativ din punct de vedere statistic, se înregistrează o scădere a sensibilității de la 59,97% la 48,89%, paralel cu o creștere a rezistenței de la 36,16% la 51,11%. Cercetările noastre sunt în concordanță cu alte studii de specialitate care constată dublarea ratei de rezistență a tulpinilor de *Escherichia coli* la cotrimoxazol (de la 9,00% la peste 18,00%) într-o perioadă de 5 ani³⁰, în acord cu o rată a rezistenței de 18,60% constatată în SUA în anul 2000 de către Sahm și colab.³⁹

Privind dobândirea rezistenței la cotrimoxazol sunt studii care confirmă existența unor variații geografice, factorii de risc asociați unei rezistențe crescute a tulpinilor de *Escherichia coli* fiind considerați: utilizarea și spitalizarea recentă, diabetul zaharat și folosirea anterioară a unor antibiotice.³⁹ Dacă în dobândirea rezistenței la ampicilină și amoxicilină pare să fie implicată utilizarea anterioară a acestora indiferent de focarul infecțios, în dobândirea rezistenței la sulfonamide pare să fie implicat numai tractul urinar.^{21,23}

Comparativ cu ampicilina, rezistența la sulfonamide persistă mai mult timp, terapia anterioară cu ampicilină și trimetoprim, în special, fiind considerată factor de risc pentru dobândirea rezistenței omologe.³⁶

Rezistența la trimetoprim pare să fie asociată cu: utilizarea anterioară (în ultimele 6 luni) în tratamentul ITU în ambulator, expunerea anterioară la antibiotice și terapia cu estrogeni sub formă de contraceptive orale sau alte preparate cu estrogeni. Expunerea în ultimele 6 luni la estrogeni se corelează evident cu creșterea rezistenței la trimetoprim, mecanismul care să explice această asociere nefiind cunoscut. Utilizarea corticosteroizilor, spitalizarea recentă și diabetul zaharat nu par să se asocieze cu creșterea rezistenței la trimetoprim.^{18,49}

Unele cercetări de genetică bacteriană³⁸ identifică cea mai frecventă genă asociată rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* la trimetoprim: gena dihidrofolat tip 1 (DHFL).

Patternul susceptibilității tulpinilor de *Escherichia coli* la amoxicilină + acid clavulanic nu suferă modificări semnificative din punct de vedere statistic, diferențele dintre cele două perioade cuprinse în studiu nefiind concluzive. Faptul că tulpinile de *Escherichia coli* afișează sensibilitate în 2000-2002 în numai 57,69% din cazuri, pe baza datelor din literatura de specialitate suntem obligați la unele comentarii privind asocierile cu inhibitorii de beta - lactamază.

S-a constatat faptul că tratamentele anterioare cu amoxicilină + acid clavulanic și expunerea la ampicilină + sulbactam, dar și utilizarea anterioară, indiferent de boală a amoxicilinei sau ampicilinei reprezintă factori de risc independenți, dar semnificativi, pentru selectarea de tulpini de *Escherichia coli* rezistente.^{21,23}

De asemenea, este cunoscut faptul că producția de beta- lactamază conferă rezistență acestor tulpini față de antibioticele beta - lactamice (ampicilină, amoxicilină, etc.) utilizate încă frecvent în tratamentul ITU. Rezistența tulpinilor de *Escherichia coli* la combinațiile cu inhibitori de beta- lactamază (amoxicilină + acid clavulanic și ampicilină + sulbactam) se datorează în primul rând supraproducției de beta - lactamază TEM1, dar și producției de beta - lactamaze rezistente la inhibitori, derivate din TEM1; hiperproducția de beta - lactamază TEM-1 a fost demonstrată în până la 76% din tulpinile microbiene studiate.⁴⁸

Chiar dacă față de amikacină tulpinile de *Escherichia coli* înregistrează o scădere a sensibilității de la 91,19% la 75,00%, ne semnificativ din punct de vedere statistic, ca și în cazul altor aminoglicozide luate în studiu (gentamicină și tobramicină) nu se înregistrează modificări semnificative din punct de vedere statistic în patternul rezistenței.

Cu toate că patternul susceptibilității tulpinilor de *Escherichia coli* la cefalotină nu înregistrează modificări din punct de vedere statistic, remarcăm faptul că *Escherichia coli* afișează sensibilitate în numai 50,00% din cazuri. Ținând cont că un microorganism rezistent în timpul terapiei cu o cefalosporină poate afișa o susceptibilitate redusă la alte antibiotice cu aceeași structură sau din altă clasă,⁷ nu este lipsit de interes faptul că în perioada 2000-2002 40,00% din tulpinile de *Escherichia coli* au fost rezistente la cefalotină.

Față de cefazidimă și ceftriaxonă, cefalosporine de generația a III-a, tulpinile de *Escherichia coli* afișează o sensibilitate crescută de până la 92,59%, respectiv 90,32%, între cele două perioade neînregistrându-se modificări semnificative din punct de vedere statistic al patternului sensibilității.

Față de colistină, polimixină puțin utilizată datorită efectelor secundare, contraindicată în cazul reducerii funcției renale, tulpinile de *Escherichia coli* afișează în continuare o sensibilitate crescută (97,96%), fără să înregistrăm cazuri de dobândire a rezistenței.

CONCLUZII

În distribuția uropatogenilor se constată scăderea semnificativă a incidenței tulpinilor de *Klebsiella spp* și creșterea incidenței speciilor de *Streptococcus*, *Escherichia coli* fiind în continuare uropatogenul cel mai frecvent izolat prin urocultură.

Într-o perioadă de 5 ani se remarcă o scădere semnificativă a sensibilității tulpinilor de *Escherichia coli* față de amikacină, acid nalidixic, ciprofloxacina, nitrofurantoină și norfloxacina.

În aceeași perioadă se înregistrează o creștere semnificativă a rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* față de acidul nalidixic, ciprofloxacina și norfloxacina.

Creșterea semnificativă a rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* față de acidul nalidixic se corelează cu utilizarea anterioară în mod empiric în ambulator.

Utilizarea excesivă în ambulatoriu a norfloxacinei și ciprofloxacinei creează probleme importante legate de dobândirea rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* față de chinolone.

În tratamentul ITU dobândite în spital se recomandă utilizarea chinolonelor ca medicație "de primă alegere" numai în cazurile în care urocultura afișează sensibilitate.

Scăderea semnificativă a sensibilității tulpinilor de *Escherichia coli* față de nitrofurantoină ne obligă să recomandăm prudență în cazul utilizării empirice în tratamentul ITU.

Rata scăzută a sensibilității tulpinilor de *Escherichia coli* la ampicilină ne obligă să nu recomandăm ampicilina ca medicație "de primă alegere" în spital, înaintea rezultatului examenului bacteriologic.

Rata crescută a rezistenței tulpinilor de *Escherichia coli* la cotrimoxazol, dobândită într-o perioadă de 5 ani, ridică probleme privind utilizarea empirică a acestuia în tratamentul ITU.

Faptul că numai 1 din tulpinile de *Escherichia coli* afișează sensibilitate la amoxicilină + acid clavulanic reclamă prudență în prescrierea ca medicație "de primă alegere" în ITU complicate.

Aminoglicozidele rămân în continuare eficiente în ITU cu *Escherichia coli*, dar în prescrierea lor trebuie luate în considerare efectele secundare frecvente asupra funcției renale.

Ceftazidimă și ceftriaxonă rămân antimicrobienele de "primă alegere" în tratamentul ITU complicate în spital, dar această alegere este grevată de creșterea cheltuielilor de spitalizare.

BIBLIOGRAFIE

1. ALLEN UD, MACDONALD N, FUIE L, ET AL. - *Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of Escherichia coli in children.* Can Med Assoc J, 1999;160:1436-1440.
2. ANDRONESCU D, DOGARU G, CALDARARU C, ET AL. - *Urinary tract infections never appear on "blue sky".* Volum de rezumat, Al XXXV-lea Congres de Nefrologie, 1998, 6-9 iunie, Rimini, Italia 1998;186
3. ARPI M, RENNEBERG J, ANDERSEN HK, NIELSEN B, LARSEN SO - *Bacteremia at a Danish university hospital during a twenty-five-year period (1968-1992).* Scand J Infect Dis 1995; 245-251.
4. BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER JMT - *Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years experience.* J Antimicrob Chemother 1998;42:363-371.
5. CIOCAN A, DOGARU GA, CALDARARU CD, ET AL. - *Cercetari privind unele aspecte etiologice in infectiile urinare din Clinica de Nefrologie Dr.Carol Davila Bucuresti.* Revista de Medicina si Farmacie, Targu-Mures 1998;44:45-50.
6. CIZMAN M, ORAZEM A, KRIZAN-HERGOUTH V, KOLMAN J. *Correlation between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of Escherichia coli from urinary tract infections.* J Antimicrob Chemoter 2001;47:502-503.
7. DANCER SJ - *The problem with cephalosporins.* J Antimicrob Chemoter, 2001;48:463-478.
8. DOGARU GA, CALDARARU CD, DOBREANU D, ET AL. - *Aspecte etiologice si patogenetice in infectiile urinare din Clinica Medicala III Targu-Mures.* Revista de Medicina si Farmacie, Targu-Mures 1998;44:39-44.
9. DOGARU GA, CALDARARU CD, DOGARU D, ET AL. - *Aspecte etiologice si patogenetice in infectiile urinare din Clinica de Nefrologie si Dializa Cluj-Napoca.* Revista de Medicina si Farmacie, Targu-Mures 1998;44:51-56.
10. ENA J, LOPEZ-PEREZAGUA MM, MARTINEZ-PEINADO C, ET AL. *Emergence of ciprofloxacin resistance in Escherichia coli isolates after widespread use of fluoroquinolones.* Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30:103-107.
11. EVERETT MJ, JIN YF, PIDDOCK LJV - *Contributions of individual mechanisms to fluoroquinolone resistance in 36 Escherichia coli strains isolated from humans and animals.* Antimicrob Agents Chemoter, 1996;40:2380-2386.
12. FOXMAN B, ZHANG L, TALLMAN P, ET AL. - *Virulence characteristics of E coli causing first urinary tract infections predict risk of second infections.* J Infect Dis (US) 1995;172:1536-1541.
13. FRANZ M, HORL WH - *Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Pathophysiology and diagnostic techniques.* Nephrol Dial Transplant 1999;14:2746-2753.
14. GARAU J, XERCAVINS M, RODRIGUEZ-CARBALLEIRA M - *Emergence and dissemination of quinolone-resistant Escherichia coli in the community.* Antimicrob Agents Chemoter 1999;43:2736-2741.
15. GASTON DE IRIARTE E, CARCAMO VALOR P, DIEZ-ENCISO M, ET AL. - *Cefminox versus cefotaxime in the treatment of complicated urinary tract infection.* Actas Urol Esp, 1995;19:635-641.
16. GRAHAM JC, GALLOWAY A - *The laboratory diagnosis of urinary tract infection.* J Clin Pathol, 2001;54:911-919.
17. GRUNBERG RN - *Changes in urinary pathogens and their antibiotic sensitivities, 1971-1992.* J Antimicrob Chemoter 1994;33, Suppl A:1-8.
18. GUPTA K, HOOTON TM, STAMM WE - *Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections.* Ann Intern Med 2001;135:41-50.
19. HIRAI K, AOYAMA H, SUZUE S, ET AL. - *Isolation and characterization of norfloxacin-resistant mutants of Escherichia coli K12.* Antimicrob Agents Chemoter. 1986;31:582-586.

20. HOOTON TM, STAMM W - *Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults*. Med Clin North Am 1991;75:339-357.
21. KAYE KS, HARRIS AD, GOLD H, CARMELI Y - *Risk factors for recovery of ampicillin-sulbactam-resistant Escherichia coli in hospitalized patients*. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1004-1009.
22. KESSLER RE, FUNG-TOMC J - *Susceptibility of bacterial isolates to beta-lactam antibiotics from U.S. clinical trials over a 5-Year period*. Am J Med 1996;100:6A-13S-6A-19S.
23. LEFLON-GUIBOUT V, TERNAT G, HEYM B, NICOLAS-CHANOINE MH - *Exposure to co-amoxiclav as a risk factor for co-amoxiclav-resistant Escherichia coli urinary tract infection*. J Antimicrob Chemother 2002;49:367-371.
24. LENGHEL Z, LENGHEL V, POPESCU G - *Mecanisme biologice ale producerii rezistente la antibiotice*. Rev Microb Paraz Epid 1973;18:289
25. LEVY M, TOURNOT F, LEDESERT B, ET AL - *Evaluation du dépistage de l'infection urinaire par la technique de la bandelette réactive chez les malades hospitalisés*. La Presse Med 1990;910-914.
26. LINDSAY EN - *Urinary tract infection in adult women*. Curr Op Infect Dis 1994;3-8.
27. LIU YC, HUANG WK, HUANG TS, ET AL - *Detection of antimicrobial activity in urine for epidemiologic studies of antibiotic use*. J Clin Epidemiol 1999;52:539-545.
28. LIVERMORE DM, STEPHENS P, WEINBERG J, ET AL - *Regional variations in ampicillin and trimethoprim resistance in Escherichia coli in England from 1990 to 1997, in relation to antibacterial prescribing*. J Antimicrob Chemother. 2000;46:411-422.
29. LOUIE TJ - *Ciprofloxacin: an oral quinolone for the treatment of infections with gram-negative pathogens*. Committee on Antimicrobial Agents. Canadian Infectious Disease Society. Can Med Assoc J, 1994;150:669-676.
30. MATHAI D, JONES RN, PFALLER MA, The SENTRY Participant Group North America. - *Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1510 hospitalized patients: a report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America)*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2001;40:129-136.
31. MEITERT E, SIMA FL, SAVULIAN C, CHERSULICK E, PETRESCU A-M - *Sensibilitatea la agenti antimicrobieni a unor specii bacteriene izolate din infectii urinare*. Rev Act Virus Paraz Epid 1984;145-154.
32. MENGOLI C, TONIN E, BERTIATO G, ROSSI L, PERACCHI M, SCARIN M. - *Temporal pattern of ++resistance to ciprofloxacin in urinary infections*. G Ital Chemioter, 1991;38:151-152.
33. MIYATA H, KATAOKA S, MORIGUCHI N, ET AL - *Antigenic phenotypes of Escherichia coli in urine from patients with urinary tract infections*. Pediatr Nephrol, 1994;8:267-269.
34. NASTASE N - *Fluorochinolonele in terapia antimicrobiana*. Sibiu Med 1991;21-22.
35. OLESEN B, KOLMOS HJ, ORSKOV F, ORSKOV I, GOTTSCHAU A - *Bacteremia due to Escherichia coli in a Danish university hospital, 1986-1990*. Scand J Infect Dis 1995; 253-257.
36. PEDERSEN G, SCHONHEYDER HC, STEFFENSEN FH, SORENSEN HT - *Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia*. J Antimicrob Chemother 1999;43:119-126.
37. PIDDOCK LJV - *Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of-the-art 1992/1994*. Drugs 1995;49 (Suppl 2):29-35.
38. RONALD A - *The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens*. Am J Med, 2002;113 (1A):14S-19S.
39. SAHM DF, THORNSBERRY C, MAYFIELD D, ET AL - *Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1402-1406.
40. SANDERSON PJ - *Laboratory methods*. In: Brumfit W, Hamilton-Miller JMT, Bailey RR., eds. Urinary Tract Infection. London: Chapman&Hall, 1998.
41. SASARMAN A, SURDEANU M - *Factorul de rezistență la antibiotice (factor R) II*. Rev Microb Paraz Epid 1967a; 12:135
42. SASARMAN A, SURDEANU M - *Factorul de rezistență la antibiotice (factorul R) III*. Rev Microb Paraz Epid 1967b;12:289
43. Sasarman A, Surdeanu M. *Factorul de rezistență la antibiotice (factorul R) IV*. Rev Microb Paraz Epid 1967c;12:397
44. SHARIFI R, GECKLER R, CHILDS S - *Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections*. Am J Med 1996; 100:76S-82S.
45. SIITONEN A - *What makes Escherichia coli pathogenic?* Ann Med, 1994;26:229-231.
46. SINESCU R - *Mecanisme enzimatice de membrană implicate în rezistența bacteriană de tip plasmidial estimată prin iradierea antibioticului cu cimpuri electromagnetice din spectrul vizibil*. Rev Med Chir 1979;639-644.
47. SOTTO A, DEBOEVER CM, FABBRO-PERAY P, ET AL - *Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study*. J Clin Microbiol, 2001;39:438-444.
48. STAPLETON P, WU P, KING A, ET AL.- *Incidence and mechanisms of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother, 1995;39:2478-2483.
49. STEINKE DT, SEATON RA, PHILLIPS G, ET AL - *Prior trimethoprim use and trimethoprim-resistant urinary tract infection: a nested case-control study with multivariate analysis for other risk factors*. J Antimicrob Chemother 2001;47:781-787.
50. TESTORE GP, BERTI F, DI ROSA R, VIGNA L - *Sensibilitatea chemio-antibiotica de ceppi bacterici izolați în corso di infezioni delle basse vie urinarie. Confronto tra 2 casistiche in anni differenti*. Minerva Urol Nefrol, 1994;46:187-190.
51. URSEA N, DOGARU G, COMAN M - *Infectiile tractului renourinar*. București: Ed Fundatiei Romane a Rinichiului, 2000.

Testarea "in vitro" a unui conduct valvulat din pericard stabilizat utilizat pentru înlocuirea valvei pulmonare

D. Iorga¹, H. Suciuc¹, C. Chivu¹, C. Crăciun², C. Rotar³

Realizarea unui aparat cu ajutorul căruia un conduct cu valvă din pericard poate fi testat din punctul de vedere al aspectelor constructive și funcționale înainte de implantarea intracirculatorie.

După confecționare, conductul valvulat din pericard stabilizat cu glutaraldehidă este testat cu aparatul de testare. Acest aparat este astfel conceput încât să testeze funcționarea valvei prin înregistrarea valorilor presiunale instantanee, medii și maxime (la care aceasta se deschide și închide) și afișarea electronică sub formă de curbe de presiune.

Aparatul a funcționat la parametri hemodinamici pentru care a fost proiectat. În urma testărilor efectuate, acest aparat poate fi utilizat pentru testarea conductelor valvulate înainte de implantarea intracirculatorie.

Testarea unui conduct valvulat din pericard stabilizat, utilizând aparatul de testare, permite stabilirea aspectelor de design optim, concepție și funcționale ale conductelor valvulate.

Cuvinte cheie: pericard, stabilizare, conduct valvulat, aparat de testare

To manufacture an assistance device so that the pericardial valve conduit could be tested from the point of view of constructive and functional aspects before intracirculatory implantation.

After the valve conduit is manufactured from glutaraldehyde stabilized pericardium and then tested. The device is so conceived as to test valvular function by continuous, medium and high pressure measurement and in registration on computer.

This device can be utilized for valvular conduits before intracirculatory implantation in similar conditions to those of pulmonary circulation.

Testing of a stabilized pericardium valvular conduit using the hemodynamic testing device allows design and functional decisions to be made regarding valvular conduits.

Keywords: testing device, pericardium, stabilization, valvular conduit

Tratamentul valvulopatiilor degenerative necesită utilizarea unor proteze valvulare confecționate din materiale cu durabilitate crescută în mediul biologic, design biomecanic, ce poate asigura un flux hemodinamic cât mai apropiat de cel natural, biocompatibile, netrombogene și cât mai accesibile.^{1,12,15}

Testarea protezelor valvulare biologice cu un dispozitiv ce simulează funcția cardiacă și condițiile hemodinamice din circulația pulmonară, urmărește stabilirea aspectelor funcționale și constructive esențiale ale unui asemenea aparat.

Ipoteza de lucru de la care am pornit în lucrarea de față este realizarea unui aparat pentru testarea unui

conduct cu valvă utilizat pentru înlocuirea valvei pulmonare și care să simuleze funcția de pompă a ventricolului drept și circulația pulmonară în regim de joasă presiune.

MATERIAL ȘI METODĂ

După confecționarea intraoperatorie a conductului cu valvă acesta va fi montat în aparatul de testare.

Dispozitivul de testare este compus dintr-un recipient (din plastic) de alimentare cu lichid de testare; lichid de testare; două suporturi pe care este fixat conductul cu valvă din pericard; tub de legătură (din plastic) între recipientul de alimentare – pompa peristaltică și conductul cu valvă; tub de legătură (din plastic) între conductul cu valvă și recipientul de alimentare; doi senzori de presiune (MPP 01, firma RS Components Limited Anglia); pompă peristaltică; sistem de cuplaj între pompa peristaltică și motorul electric; motor electric; convertizor de frecvență (firma

¹Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant Tg Mureș, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară

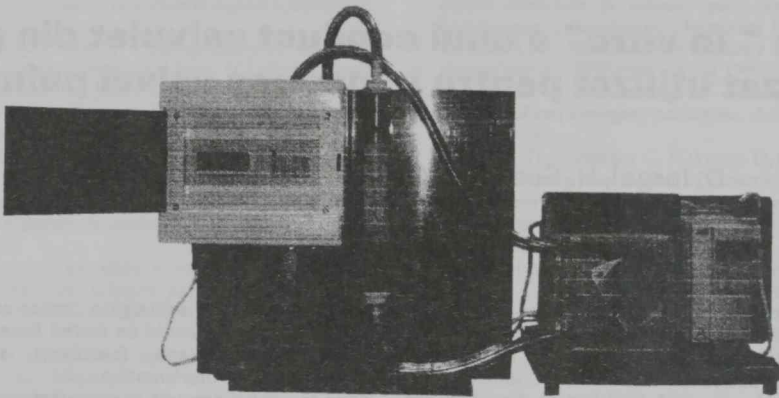
²S.C. Master Produtul S.R.L. Tg. Mureș

³Azomureș, Tg. Mureș

Adresa pentru corespondență: D. Iorga, Institutul de Boli Cardiovasculare și Transplant, Clinica de Chirurgie Cardiovasculară, Str. Gh. Marinescu nr 50, 4300 Târgu-Mureș

ABB Timișoara); aparat de înregistrare a valorilor de presiune (MasterMed 01, fima MasterProdutel Tg-Mureș); computer pentru prelucrarea statistică a datelor

și imprimantă; suport dispozitiv de testare. Conductul este fixat la cele două capete cu două coliere din plastic.



Scopul acestui aparat, este de a realiza o testare de durabilitate a conductelor valvulate. Aceasta presupune: a) supunerea valvei la un regim de uzură îndelungată (ex. 10 zile cu o frecvență de peste 70 pulsații/min și presiuni de peste 30 mmHg); b) analiza modificărilor survenite la nivelul valvulelor (rezistența acestora în punctele de solicitare maximă, etanșeitatea și rezistența suturilor); c) evaluarea competenței valvulare (aparitia insuficienței în urma testării); d) compararea rezultatelor obținute în urma testării diferitelor tipuri de conducte (bi- sau trivalvulate și cu diferite diametre); e) stabilirea unor aspecte de design și construcție a unor conducte valvulate care să reziste cel mai bine testului de durabilitate și care să funcționeze optim în circulația pulmonară de joasă presiune în urma implantării intracirculator.

Pentru a permite o testare cât mai aproape de condițiile reale am folosit un lichid de testare (1000 ml) având vâscozitatea și densitatea similară cu cea a sângelui având următoarea compoziție: 586 ml apă distilată, 312 ml glicerină (reactiv pentru analiză), 9,5 ml alcool etilic absolut (reactiv pentru analiză), 6,5 g NaCl (reactiv pentru analiză). La măsurarea vâscozității lichidului de testare am folosit viscosimetrul Ostwald; densitatea și vâscozitatea fiind măsurate la temperatura de 20°C.

Caracteristicile tehnice ale aparatului de testare.

Pompa peristaltică este o pompă volumică. Aceasta înseamnă că debitul de lichid pompat în circuit depinde de secțiunea tubului prin care trece lichidul și turația axului pompei. Fiind o pompă peristaltică, funcționarea acesteia este pulsatorie, simulând funcția de pompă a ventricolului drept.

Motorul electric de antrenare a pompei este un motor de curent alternativ trifazat, de mică putere. În funcție de frecvența de alimentare a motorului, acesta se rotește cu turație variabilă.

Pornirea sau oprirea motorului, deci și a pompei, se execută de la cele două butoane start-stop de pe convertizor, iar reglarea turației motorului se realizează prin intermediul potențiometrului convertizorului.

MasterMed01 este un aparat electronic care face parte din categoria sistemelor electronice de achiziție de date și este destinat măsurării presiunii din dispozitivul de testare (la care se deschide și se închide valva din pericard): tensiunea de alimentare-220Vc.a. 50Hz; înregistrează în timp real valorile măsurate; temperatura de funcționare (+5°C...+45°C); precizia de măsurare a presiunii $\pm 0,5$ mmHg; dimensiunile aparatului 160x140x60 mm.

Pentru măsurarea presiunii lichidului se utilizează doi senzori de presiune (MPP01) amplasați la cele două capete ale conductului, în orice moment fiind cunoscută presiunea reală din dispozitiv. Senzorii de presiune sunt capabili să transmită valorile măsurate în format digital spre aparatul electronic de măsurare a presiunii pentru înregistrarea și stocarea valorilor presionale la care funcționează valva. Domeniul de măsurare a presiunii 0-50 mmHg; tensiunea de alimentare 15V; semnal de ieșire digital; dimensiuni de 40x30x60 mm.

Acest dispozitiv prezintă câteva avantaje deosebit de importante: rotația motorului se face cu turație variabilă (în funcție de frecvența de alimentare) ajungând până la 300 turații/minut.

Pompa peristaltică are o funcționare pulsatorie.

Convertizorul de frecvență este prevăzut cu potențiometrul de reglare a turației motorului cu posibilitate de setare și memorare a datelor, transformând tensiunea monofazată (220V) în tensiune trifazată pentru alimentarea motorului.

Senzorii de presiune (senzori inteligenți) au sensibilitate crescută, înregistrând (în orice moment) presiunea reală din dispozitiv și transmiterea valorilor

presionale măsurate la aparatul electronic de monitorizare a presiunii.

Aparatul electronic de monitorizare a presiunii este proiectat special pentru această aplicație; afișează simultan (pe display cu cristale lichide) valorile presionale înregistrate; dotat cu memorie internă și memorare în timp real a valorilor presionale (18 min.) + text meniu pentru ștergerea memoriei (poate funcționa și fără memorie) dotat cu interfața pentru conectare la computer, cu înregistrarea valorilor de presiune într-un tabel și afișarea lor sub formă de grafice de presiune. *Măsoară valorile presionale (mmHg) instantanee (una sau două valori /secundă), medii /minut, maxime (valorile maxime înregistrate/min.)* regim de programare – afișare – selectare – calibrare senzori; programare ceas în timp real (minutul/ora/data/zia/săptămâni/luna/anul). *Componentele anexe* ale dispozitivului sunt confecționate din materiale *sterilizabile*.

Principiul de funcționare

Convertizorul de frecvență (prin intermediul potențiometrului de reglare a turației motorului) imprimă motorului electric o turație ce asigură pompei peristaltice o frecvență pulsatorie de 70 pulsații/minut. Pompa peristaltică antrenează în circuit (și prin conductul cu valvă) lichidul din recipientul de alimentare. În momentul trecerii lichidului prin conductul cu valvă, cei doi senzori de presiune măsoară valorile presionale medii, instantanee sau maxime (la închiderea și deschiderea valvei). Presiunile măsurate vor fi înregistrate pe monitorul aparatului de înregistrare a presiunii și afișate sub formă de curbe de presiune la calculator. După ce lichidul a trecut prin conductul cu valvă este colectat în recipient, iar ciclul se repetă (crescând progresiv numărul de pulsații pe minut).

Testarea conductului cu valvă: Introducerea lichidului de testare în recipientul de alimentare; montarea conductului valvulat pe cele două suporturi; conectarea motorului electric și aparatului de monitorizare a presiunii la sursa de curent și programarea acestuia pentru înregistrarea presiunilor dorite (valori medii, instantanee sau maxime); pornirea convertizorului de frecvență și manipularea butonului potențiometrului; pornirea motorului electric ce va pune în mișcare pompa peristaltică și antrenarea lichidului de testare în sistem. Urmărirea etanșeității suturii conductului și monitorizarea valorilor presionale înregistrate (la trecerea lichidului de testare prin conduct).

Dispozitivul de testare *poate fi îmbunătățit* prin extinderea măsurătorilor efectuate la alți parametrii hemodinamici (*viteza de curgere și debitul lichidului etc.*) măsurarea *temperaturii și viscozității lichidului de testare, utilizarea unei pompe de debit crescut, precum și testarea valvelor tisulare.*

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru ca valva să fie competentă, diferențele între valorile de presiune (inițiale) între cele două capete ale

conductului trebuie să fie minime și să se mențină constante, iar curbele de presiune afișate pe monitor să-și mențină configurația inițială (fără oscilații) pe tot parcursul testării. Valvulele să nu prezinte modificări în urma testării de duranță (fără rupturi valvulare, relaxarea sau ruperea suturilor de la nivelul acestora). Monitorizarea modificărilor de presiune induse de o eventuală insuficiență valvulară, de lipsa de etanșeitate a suturilor de la nivelul conductului și de ruptura valvelor în urma testării mecanice.

Prin utilizarea în circuitul aparatului a pompei peristaltice care prin presiunea pe care o transmite lichidului de testare și frecvența ei de lucru, și prin impulsurile pe care le transmite valvei, simulează funcția sistolică a ventricolului drept și fluxul sangvin în circulația pulmonară de joasă presiune.

Problema chirurgiei valvulare este de a alege cea mai bună proteză valvulară care corespunde cel mai bine performanțelor mecanice și hemodinamice pe care trebuie să le îndeplinească „in vivo”. Aceasta are ca obiectiv final creșterea longevității și calității vieții pacienților cu proteze valvulare.^{7,16,17} Testarea „in vitro” a protezelor valvulare oferă posibilitatea comparării diferitelor valve între ele având drept scop de a găsi cea mai potrivită valvă din punctul de vedere al aplicabilității clinice.^{6,7,8,17,18}

Măsurarea presiunii la care valva se deschide și se închide permite evaluarea funcției valvulare.^{6,8,9,13,14}

Spre deosebire de acest aparat, testarea cu puls duplicatorul și testarea în regim de uzură accelerată de 20 de ori a mecanismului valvular (1200 cicluri/minut-echivalentul a 10 ani de funcționare „in vivo”) cu aparatul Rowan Ash, nu pot realiza condițiile hemodinamice din circulația pulmonară și nu sunt adaptate pentru testarea unui conduct valvulat ci doar a valvelor cardiace.⁵

În studiul lui Black M. și colab. privind rezultatele comparative ale performanțelor hemodinamice a valvelor porcine Biocor, cu alte valve în care a folosit puls duplicatorul controlat de un microcomputer construit în acest scop. Parametrii utilizați pentru aprecierea performanțelor valvelor aortice și mitrale au fost măsurătorile de presiune (ca și în cazul dispozitivului nostru), gradului de regurgitare și studii cantitative.^{2,3} Testările „in vitro” reproduc insuficiența valvulară prin abraziune (observabilă clinic) și permit îmbunătățirea designului bioprotezelor.

Studiul lui Menzler F. și colab. a relevat utilizarea unui nou aparat de testare accelerată a protezelor valvulare cardiace capabil să testeze simultan 8 valve la o rată de uzură până la 1250 cicluri/minut. La fel ca și în cazul dispozitivului nostru a fost monitorizată presiunea. De asemenea, debitul de curgere a fost monitorizat individual. O caracteristică a acestui tester este că fiecare cameră de testare valvulară poate fi închisă individual fără să afecteze funcționarea restului dispozitivului dar testarea este limitată doar la valve nu și la conducte cu valvă.¹⁴

Gentle C.R., Swanson W.M., Clark R.E. și colab. apreciază că testarea valvelor mecanice Starr-Edwards

cu bilă prin măsurarea presiunilor de curgere permite stabilizarea rezultatelor obținute prin compararea valvelor cu diferite diametre.^{4,7,10,11,17} Această observație este valabilă și în cazul testării conductelor cu valvă prin monitorizarea presiunilor la nivelul conductelor cu diferite diametre.

CONCLUZII

Testarea conductelor valvulate din pericard constituie o metodă viabilă de realizare a condițiilor hemodinamice similare cu cele "in vivo" ce permite stabilirea aspectelor funcționale și de design a acestora înainte de implantare intracirculatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. BAMHART GR, JONES M, ISHIHARA T et al - *Bioprosthetic valvular failure*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1982, 27:635-640.
2. BLACK M, TINDALE W, VRANDECIC MOP et al - *Comparative hydrodynamic study between Biocor porcine bioprosthesis and available valves*, Journal Cardiovascular Surgery, 1985, 26:104-107
3. BULL C, MACARTNEY FJ, HORVATH P et al - *Evaluation of long-term results of homograft and heterograft valves in extracardiac conduits*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1987, 94:12-19
4. CIARAVELLA JM JR, MCGOON DC, DANIELSON GK et al - *Experience with the extracardiac conduit*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1979, 78:920-930
5. DEAC R, SIMIONESCU D, DEAC D - *New evolution in mitral physiology and surgery, mitral stentless pericardial valve*, Ann Thorac Surg, 1995, 60:S433-S438.
6. DUMESNIL JG, YOGANATHAN AP - *Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic gradients*, Eur J Cardiothorac Surg, 1992, 6:S34-S38.
7. GENTLE CR, LEEFE SE - *A review of the in vitro evaluation of conduit -mounted cardiac valve prostheses*, Med Eng Phys, 1995, 17:497-506.
8. GORMSEN J, MATHAR R, HASENKAM JM et al - *Quantitative determination of heart valve insufficiency*, Life Support Systems, 1983, 1:328-331.
9. GUNDRY SR, RAZZUOK AJ, BOSKIND JF et al - *Fate of the pericardial monocusp pulmonary valve for right ventricular tract reconstruction: early function, late failure without obstruction*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 107:908-913.
10. ICHIKAWA Y - *A new RPV-PA conduit with a natural valve made of bovine jugular vein*, ASAIO J, 1992, 38:266-270.
11. ICHIKAWA Y, KONDO Y, KOSUGE T et al - *Right ventricular outflow tract reconstruction: a one-year animal study*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1997, 114:224-233.
12. IORGA D, SIMIONESCU D, DEAC R et al - *Testarea "in vitro" a unei proteze valvulare cardiace tubulare confecționate din pericard stabilizat*, Revista de Medicină și Farmacie, 1997, 43:143.
13. IORGA D, SIMIONESCU D, SIMIONESCU AGNETA et al - *Utilizarea experimentală a unei proteze tubulare valvulate din pericard autolog stabilizat pentru reconstrucția valvei pulmonare*, Revista de Medicină și Farmacie, 1998, vol rez:70-73.
14. MENZLER F, GLISMANN CC, HWANG NHC et al - *A new device for accelerated prosthetic heart valve (PHV) testing*, Asaio Journal, 1997, 43:23-28.
15. SCHOEN FJ - *Valvular disease*, in: Schoen FJ ed *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology*, Toronto, WB Saunders Co, 1989, 124-160.
16. SIMIONESCU D, SIMIONESCU AGNETA, DEAC R - *Mapping of glutaraldehyde- treated bovine pericardium and tissue selection for bioprosthetic heart valves*, J Biomed Mater Res, 1993, 27:697-704.
17. SWANSON WM, CLARK RE - *Comparative prosthetic valve performance based on power measurements*, Proc 27th Annual Conf Eng in Biology and Medicine, Philadelphia, 1974:117.
18. TROWBRIDGE EA - *Mechanical characteristics of pericardial tissue and their relevance to bioprosthetic design*, Critical Reviews in Biocompatibility, 1989, 5:105-172

A diabeteses láb

Piroska Kelemen, Emese Bálint, Katalin Makó, Réka Márton

Lucrarea de față studiază prevalența, componentele și caracteristicile piciorului diabetic. Importanța studiului constă în faptul că 50% a amputațiilor netraumatice a membrilor inferioare sunt consecința diabetului zaharat și 10% din populația diabetică ajunge la amputația membrilor inferioare din cauza angiopatiei diabetice.

Am inclus în studiu 540 de pacienți cu arteriopatie diabetică confirmat angiografic, care au fost internați în Cl. Medicală II Tg-Mureș în perioada 1982-2002. Am studiat frecvența piciorului diabetic la pacienții diabetici, repartiția în funcție de vârstă și sex, frecvența componentelor: a arteriopatiei, a neuropatiei și a osteoporozei diabetice și caracteristicile modificărilor radiovasculare ale macroangiopatiei diabetice. Am urmărit factorii de risc cardiovasculari asociați (HTA, dislipidemia și hiperuricemia) și importanța lor în prognosticul piciorului diabetic.

Cuvinte cheie: picior diabetic, arteriopatie diabetică, neuropatie diabetică, osteoporoză diabetică

This paper studies the prevalence, the components and the characteristics of the diabetic foot. The importance of this study consists in the fact that 50% of non-traumatic amputations of the lower limbs are due to diabetes mellitus, and to the fact that 10% of the diabetic patients suffers amputation of the lower limbs.

We included in our study 540 patients with diabetic arteriopathy explored angiographically, who were treated in the IInd Department of Internal Medicine in Tg-Mureș, between 1982-2002. We have studied the frequency of diabetic foot in diabetic patients, the distribution by age, by sex, the percentage of the elements (arteriopathy, neuropathy and osteoporosis), and the characteristic radiovascular changes of the diabetic macroangiopathy. We also investigated the cardiovascular risk factors (dyslipidaemia, hypertonia, and hyperuricaemia) associated to their disease, and their importance in the prognosis of the diabetic foot.

Key words: diabetic foot, diabetic arteriopathy, diabetic neuropathy, diabetic osteoporosis

A diabetes mellitus napjaink egyik leggyakoribb krónikus megbetegedése. Jelentősége a cukorbetegség fokozott kardiovaszkuláris morbiditásban és mortalitásban áll. Az American Heart Association ma már a cukorbetegséget az egyik legfontosabb kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek tekinti.⁹

Dolgozatunkban az egyik legkomplexebb krónikus szövődmény, a diabeteses láb előfordulását, összetevőit és jellemzőit tanulmányoztuk klinikánk beteganyagában. A téma fontosságát jelzi, hogy a nem traumás alsóvégtagi amputációk 50%-a diabeteses eredetű és a cukorbetegség kb. 10%-nál kerül sor

alsóvégtagi amputációra avégtagiscaemia miatt. Mivel a diabeteses angiopathia többnyire szimmetrikus, ezért az amputált diabeteses betegek kb. 30 %-a 5 éven belül a másik végtagját is elvesztheti.^{10,11}

A diabeteses láb összetevői a következők:⁴

- diabeteses obliteratív arteriopathia, melynek formái a macro- és a microangiopathia diabetica
- diabeteses peripheriás neuropathia
- diabeteses osteoporosis (osteolysis)

Az alkotóelemek jelentősége nem egyforma a diabeteses láb prognózisában. A macroangiopathia diabetica *négyszer*, az alsó végtag amputációja viszont *harmincszor* gyakoribb cukorbetegéken, mint anyagcsere szempontjából egészséges egyéneken. Ez bizonyítja a *microangiopathia* nagyobb jelentőségét a diabeteses láb kialakulásában.³

ANYAG ÉS MÓDSZER

Dolgozatunk retrospektív tanulmány, melyben feldolgoztuk a klinikánkon 1982-2002 között angiographizált 540 diabeteses arteriopathiás beteg adatait. Ez a szám az össz, angiographiával is igazolt krónikus obliteratív arteriopathiás beteganyag (3130) 16,9 %-át teszi ki.

Az arteriographiákat a II.sz. Belgyógyászati Klinika Angiographiás Laboratóriumában végeztük percután szelektív transzfemorális módszerrel.

A beválasztási kritériumok a következők voltak:

1. Fontaine szerint II.-IV. stádiumú arteriopathia

2. csökkent glükóz tolerancia, 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitus jelenléte

Tanulmányoztuk a beteganyag nem, életkor és a cukorbetegség típusa szerinti megoszlását. A diabetes mellitus típusának a megállapítására a 2002-es diabetológiai ajánlásokat vetjük alapul.²

Felmértük, hogy a diabeteses arteriopathia alkotóelemei milyen arányban fordulnak elő. A macroangiopathia jelenlétét a pulzustapítás és Doppleres nyomsmérés mellett az angiographia bizonyította.

A microangiopathia kimutatására szemfenékvizsgálatot és a microalbuminuria értéket vetjük alapul. Az általunk is használt vizeletfehérje ürítés paramétereit:⁷

-normoalbuminuria: <30mg/24 h

-microalbuminuria: 30-300 mg/24h

-macroalbuminuria >300mg/24h

Tanulmányoztuk a diabeteses láb összetevőinek az arányát. A neuropathiát a szubjektív panaszok és a klinikai vizsgálat mellett 128Hz-en rezgő hangnyílval, a vibrációs érzés meglétének, zavarának ellenőrzésével mutattuk ki.

Az osteoporosis (lisis) és a Mönckeberg sclerosis jelenlétét natív röntgenfelvételen követtük.

Ismert szakirodalmi adat, hogy a többi kardiovaszkuláris kockázati tényező (hypertonia, dyslipidaemia, hyperurikaemia) társulása a cukorbetegséghez fokozott rizikót jelent. Vizsgáltuk ezek előfordulási arányát a tanulmányozott diabeteses arteriopathiás csoportban.

A 140/90 Hgmm fölötti vérnyomásértékeket tekintettük magasnak.

A 2-es típusú diabetesben előforduló dyslipidaemia aterosgén, jelentős szerepe van a macroangiopathia kialakulásában. Objektív okok miatt csak összkoleszterin- és triglicerid-szintet tudunk meghatározni. A biokémiai meghatározások a Megyei Kórház Központi Laboratóriumában standard enzimatis módszerrel határozták meg. A vérsír és húgysav meghatározások a beutalás első napján "a jeun" történtek, 3 hónapos megelőző zsírsökkentő, húgysavcsökkentő kezelés nélkül. Kórosnak tekintettük a 200mg%-nál magasabb összkoleszterin, 150mg%-nál magasabb triglicerid, 7,0 mg-nál magasabb húgysav értékeket.

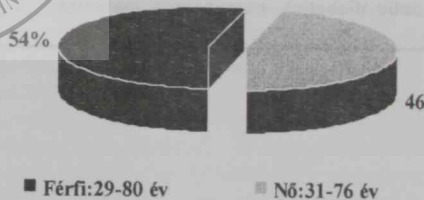
Tanulmányoztuk az angiographiás képeket. Követtük az érintett ereket, az érintettség módját

(szegmentáris elzáródás lokalizációja, száma; elvékonyodó, egyenetlen, "molyrágta érfal"; a kollaterális keringés állapota). Keresztük az összefüggést a súlyosabb angiographiás érelváltozások, a diabetes mellitus időtartama és a halmozottan előforduló kardiovaszkuláris rizikótényezők között.

EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

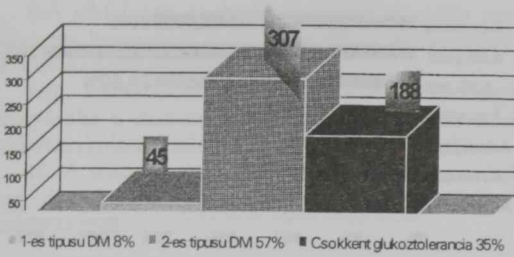
A nem-diabeteses krónikus atherosclerotikus obliteratív arteriopathiával és a thrombangitis obliteranssal szemben, mely főleg a férfiak megbetegedése (80%), a diabeteses arteriopathiában a nemek közötti arány megegyező.⁴ Dolgozatunkban mi is erre a következtetésre jutottunk, a diabeteses arteriopathia férfiaknál 54%-ban, nőknél 46%-ban fordult elő (1. ábra). Ennek magyarázata, hogy cukorbetegségben megszűnik a nők "ösztrogén védelme". Ez a tény felelős az ischaemiás cardiopathia hasonló nem szerinti megoszlásáért is.¹⁴

Fontos megjegyezni, hogy az elváltozások fiatalabb életkorban jelentkeznek, nőknél átlagban 20, férfiakon 10 évvel korábban, mint a nem-diabeteses populációban.⁴ Beteganyagunkban férfiaknál a korhatár 29-80, év (átlagéletkor 54,5 év), nőknél 31-76 év (átlagéletkor 53,5 év) volt (1. ábra). Figyelmet érdemel, hogy legfiatalabb betegeink 30 év körüliek. Cukorbetegségben felgyorsul az atherosclerosis folyamata, amiért az inzulinrezisztencia és a többi kardiovaszkuláris rizikófaktor társulása a felelős.^{10,13}

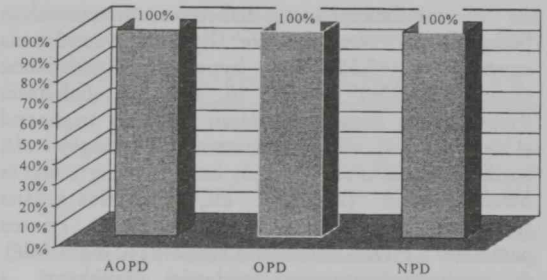


1 ábra. A diabeteses arteriopathiás betegek nem és életkor szerinti megoszlása

A cukorbetegség típusa szerint a diabeteses arteriopathiás betegek a következő megoszlást mutatták (2. ábra): leggyakrabban 2-es típusú DM-hez társul (57%), 35%-ban előfordul már a csökkent glükóztolerancia állapotában és 8%-ban 1-es típusú DM-hoz társul. Szakirodalmi adatok szerint is a macrovascularis szövődmények inkább 2-es típusú, a microvascularis szövődmények inkább 1-es típusú DM-ben fordulnak elő.⁶ Csökkent glükóztolerancia fennállásakor már a hyperglykaemia kifejlődése előtt fokozott a macroangiopathia kialakulásának kockázata. A 2-es típusú diabetes diagnózisának felállításakor a betegek 50%-nak kimutatható kardiovaszkuláris betegsége is van.¹³



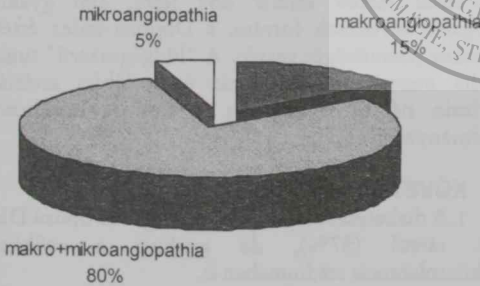
2. ábra. A diabeteses arteriopathiás betegek megoszlása a cukorbetegség típusa szerint (n=540)



4. ábra. Az arteriopathia (AOPD), az osteoporosis (OPD) és a neuropathia (NPD) megoszlása az angiographizált diabeteses betegcsoportban (n=540)

A diabeteses atherosclerosis felgyorsulásának másik fontos oka az endothelium működészavara: az endothelium szintjén felborul az egyensúly a vazoprotektív és az aterogén tényezők között. Az endothel dysfunction feltehetően az egyik legkorábban jelentkező funkcionális érfaí rendellenesség, és ez lehet az összekötő kapocs a diabeteses micro- és macroangiopathiás szövődmények között. Az endothel működészavarának egyik korai indikátora a microalbuminuria, mely összefüggésben áll a fokozott kardiovaszkuláris kockázattal. A microalbuminuria nem csak renalis, hanem szisztémás endothel dysfunctiot jelez.¹³

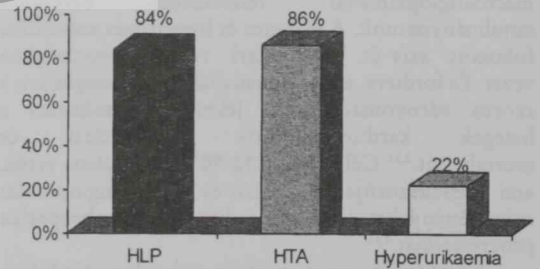
A tanulmányozott beteganyagban az angiopathia típusa alapján a következő megoszlást találtuk (3. ábra): macro- és microangiopathia együttesen 80%-ban, macroangiopathia egymagában 15%-ban, microangiopathia egymagában 5%-ban fordult elő.



3. ábra. A diabeteses arteriopathiás betegek megoszlása az angiopathia típusa alapján (n=540)

A peripheriás neuropathiának sensoros és motoros komponense van. A sensoros komponens révén csökken a fájdalomérzés, a motoros az interoszeus izmok atrophiaját eredményezi. A társuló autonóm neuropathia, melynek következtében a sympathetic rendszer károsodik, fokozott peripheriás véráramláshoz vezet. Fokozódik a csontresorptio, az ízületek kollabálnak, a lábfej deformálódik, új nyomáspontok jönnek létre, amelyek helyét callositas jelzi. Vegéredményben a diabeteses osteoporosis a microangiopathia következtében alakul ki.⁸

Ismert tény, hogy a hypertonia, a diabetes mellitus, a dyslipidaemia és a hyperuricaemia együttes előfordulása fokozott kardiovaszkuláris rizikót jelent. Vizsgáltuk ezek előfordulási arányát a tanulmányozott diabeteses arteriopathiás csoportban: a dyslipidaemia 84,5%-ban, a hypertonia 86,2%-ban, a hyperuricaemia 22,5%-ban fordult elő (5. ábra).



5. ábra. Diabeteses láb, dyslipidaemia, hypertonia és hyperuricaemia társulása (n=540)

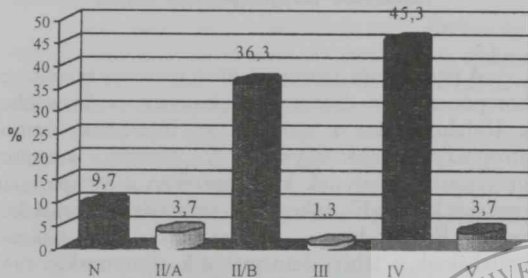
Már 1978-tól ismert tény (Pirart), hogy a microangiopathia és a neuropathia kialakulásáért a tartós hyperglykaemia a felelős.¹² Az euglykaemia biztosítása a szív- és érrelváltozások megelőzésének alapfeltétele cukorbetegségben.

Tanulmányoztuk az arteriopathia (AOPD), az osteoporosis (OPD) és a neuropathia (NPD) megoszlását az angiographizált diabeteses betegcsoportban. A diabeteses láb meghatározásából is adódóan az osteoporosis és a peripheriás neuropathia 100%-ban fordultak elő (4. ábra).

A 2-es típusú diabetesben előforduló dyslipidaemia aterogén, három lipoprotein anyagcseréjének zava jellemző:¹³

- emelkedik a nagyon kis sűrűségű lipoproteinhez (VLDL) kötött trigliceridek szintje;
- zsugorodnak, tömöttebbeké válnak és felszaporodnak a kis sűrűségű lipoproteinhez (small, dens LDL) kötött koleszterint tartalmazó részecskék;
- csökken a nagy sűrűségű lipoproteinhez (HDL) kötött koleszterin szintje.

A tanulmányozott diabeteses arteriopathiás betegcsoport vérszírtükrére hypertriglyceridaemia egymagában (45,3%) vagy hypercolesterinaemiához társulva (36,3%) jellemző (6. ábra). A diabeteses dyslipidaemia kezelési ajánlásai: agresszív triglicerid (150mg% alá), LDL-koleszterin (130mg% alá, kardiovaszkuláris szövődmény esetén 100mg% alá) és összkoleszterin (200mg% alá, kardiovaszkuláris szövődmény esetén 160mg% alá) csökkentés.² Fontos paraméter a HDL-koleszterin emelése (40 mg% fölé). A zsírsanyagcsere zavar rendezése csökkenti a kardiovaszkuláris morbiditást, mortalitást és javítja a túlélést diabeteses populációban is.¹³



6. ábra. Diabeteses arteriopathiás betegek vérszírtükré (n=540)

Szakirodalmi adatok szerint a hipertónia 2-es típusú diabeteshez 60%-ban, 1-es típusú cukorbetegséghez 30%-ban társul.¹⁴ 1-es típusú cukorbetegségben a diabeteses nephropathia egyik jellemző tünete, 2-es típusú diabetesben a metabolikus szindróma része. A dolgozatunkban talált magasabb arány (86,2%) magyarázata, hogy már macroangiopathiával rendelkező betegeket tanulmányoztunk. A diabetes és hypertonia szövődménye fokozott szív-és érrendszeri veszélyeztetettséghez vezet. És fordítva, a 2-es típusú diabeteses betegekben a szoros vérnyomáskontroll jelentősen csökkenti a betegek kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását.^{2,13} Célérték a 130/80 Hgmm alatti érték, ami visszاسzorítja a macro-és microangiopathiás szövődményeket és lassítja a diabeteses nephropathia progresszióját.^{2,13}

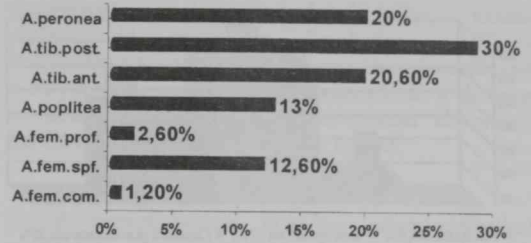
A hyperurikaemiát, mint a metabolikus szindróma részét szintén rendezni kell a kardiovaszkuláris rizikócsökkentés végett.

Tanulmányozva az arteriographiás képeket megfogalmaztuk a diabeteses macroangiopathia radiológiai jellemzőit:

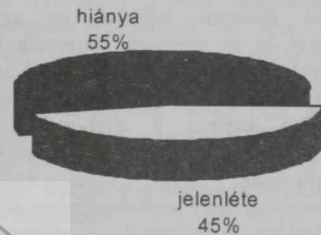
-az érelváltozások gyakran kétoldaliak, pluriszegmentálisak, difúzabbak, többszörös szűkület és oclusio látható, disztálisabbak, mint nem-diabeteses atherosclerotikus arteriopathiában

-dominál az alsó végtag disztális ereinek az érintettsége (a.tibialis anterior, a.tibialis posterior, a.peronea)-(7. ábra).

-a natív felvételen is jól látható Mönckeberg-féle mediasclerosis az esetek 45%-ban van jelen - (8. ábra)



7.grafikon. Az alsó végtag periferiás ereinek érintettsége diabeteses arteriopathiában (n=540)



8.grafikon. A Mönckeberg sclerosis jelenléte a tanulmányozott diabeteses arteriopathiás csoportban

A Mönckeberg-féle mediasclerosis comprimal-hatalapú érrelátalhoz létre, ami gyakori vizsgálati tévedések forrása, a Doppler-index értéke ilyenkor jelentőségét veszíti. A "lúdgégszerű" tunica media meszesedés a lábszár és a lábfej artériáin oclusio nélkül is jelentős véráramlás csökkenést eredményez.¹¹

KÖVETKEZTETÉSEK

1.A diabeteses arteriopathia főleg 2-es típusú DM-hoz társul (57%), de gyakori a csökkent glukóztolerancia stádiumában is.

2.A nemek közötti arány megközelítőleg megegyező (F:46%, N:54%).

3.Fiatalabb életkorban jelentkezik, mint a nem-diabeteses atherosclerotikus arteriopathia.

4.Macro- és microangiopathia együttesen 80%-ban, macroangiopathia egymagában 15%-ban, microangiopathia egymagában 5%-ban fordult elő a tanulmányozott betegcsoportban.

5.Periferiás diabeteses neuropathia és diabeteses osteoporosis 100%-ban társult a diabeteses angiopathiához beteganyagunkban.

6.Az érelváltozások az atheroscleroticus elváltozásokhoz hasonlóak, de pluriszegmentálisak, difúzabbak, disztálisabbak és gyorsabban progresszióznak, mint nem-diabeteses arteriopathiában.

7.A Mönckeberg-féle media-sclerosis 45%-ban volt jelen.

8. A lábfeji erei gyakrabban nyitottak, mint nem diabeteses betegeknel (gangrenás lábujj jól tapintható art.dorsalis pedis mellett).

9. A radiovascularis elváltozások súlyosságát befolyásolja a diabetes mellitus időtartama és több kardiovaszkuláris rizikófaktor együttes előfordulása.

10. A diabeteses láb kórjósolata több tényezőtől függ, de döntően a közepes és nagy erek állapota határozza meg.

KÖNYVÉSZET

1. Angiológiai kollégium. *A diabeteses láb.* (Módszertani levél), Orv Hetil, 1993, 134:1167-1168
2. Anyagcsere – Endokrinológia Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve – *A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban*, 2002, május, különszám, 7-36
3. BILD DE, SELBY JV, SINNOCK P et al – *Lower extremity amputation in people with diabetes. Epidemiology and prevention*, Diabetes Care, 1999, 12:24-31.
4. BRASSAI Z - *Kardiológia és angiológia*, Springer Orvosi Kiadó Kft, Budapest, 1999, 235-237
5. *Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care 7 8 April 1999*, Boston Massachusetts, ADA, Diabetes Care, 1999, 22:1354-1360
6. DCCT Research Group: *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*, Update, Diabetes Care, 1999, 13:427-433
7. DECKERT T, KOFOED-ENEVOLDSEN A, NORGAARD K et al – *Microalbuminuria implications for micro and macrovascular disease*, Diabetes Care, 1992, 15:1181
8. EDMONDS ME, FOSTER AVM - *The Diabetic Foot*. In: *Chronic complications of diabetes*, Eds Pickup JC, Williams G - Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994, 231-239
9. GRUNDY SM, BENJAMIN IJ, BURKE GL et al – *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*, Circulation, 1999, 100:1134- 1146
10. KRISTÓF V- *A diabetes perifériás érszövődései*, Praxis, 1998, 7:65-68
11. MESKÓ É - *A diabeteses láb*, Praxis, 1998, 7:51-56
12. PIRART J – *Diabetes mellitus and its degenerative complications, a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973*, Diabete Metab, 1977, 3:97-107
13. SPANHEIMER RG - *A kardiovaszkuláris kockázat csökkentése cukorbetegségben*, Postgraduate Medicine, 2001, 4É33-43
14. ZIMMET P, SEJENTSON S – *The epidemiology of diabetes mellitus and its relations with cardiovascular disease*, Diabetes Rev, 1998, 5:22-25



Tehnici chirurgicale laparoscopice în tratamentul endometriozei asociate infertilității

L. Pușcașiu

Literatura de specialitate a ultimilor ani înregistrează un volum impresionant de lucrări dedicate endometriozei asociate sterilității și diverselor metode de tratament. Între acestea laparoscopia operatorie ocupă un loc de prim rang. Scopul lucrării noastre este acela de a prezenta rezultatele reproductive ale unui lot de paciente sterile la care laparoscopia diagnostică a decelat endometrioza ca factor etiologic al sterilității și la care s-a practicat în continuare cura chirurgicală a afecțiunii pe cale laparoscopică. Rezultatele exprimate prin rata cumulativă a sarcinilor ne permit să recomandăm tratamentul prin abord laparoscopic al endometriozei în stadii incipiente la pacientele cu sterilitate.

Cuvinte cheie: endometrioza, laparoscopie operatorie

Endometriosis is a prevalent gynecologic disease affecting women in their reproductive years with an incidence reported to range from 7% to 50% of menstruating women. Because endometriosis is often found in women with otherwise unexplained infertility, it is commonly implicated as a cause. Therapy for this progressive disease has undergone significant changes over the years. This is a retrospective study designed to evaluate the results of treatment of endometriosis by operative laparoscopy. The study group consisted of 31 infertile patients with all stages of endometriosis treated by operative laparoscopy. Cumulative pregnancy rates are calculated using life-table analysis and we concluded that in infertile patients with minimal and mild endometriosis laparoscopic surgery is the method of choice.

Key words: endometriosis, operative laparoscopy

Literatura de specialitate alocă un volum important endometriozei însă opiniile sunt frecvent contradictorii reflectând imposibilitatea descifrării aspectelor fundamentale ale etiopatogeniei.^{7,9,18,20,24,29,30,31,38,40,43,51}

Cele mai frecvent întâlnite leziuni sunt cele caracteristice endometriozei minime și moderate reprezentate de implantate peritoneale sau ovariene și de aderențe laxe la nivelul trompelor uterine sau ovarelor.⁵

Legătura de cauzalitate între aceste leziuni și sterilitate este mult discutată în prezent, la fel și valoarea rezecției sau ablației acestor leziuni ca tratament în sterilitate.^{4,6,21,23,27,30,34,45,48}

Tratamentul chirurgical al endometriozei are drept scop ablația completă și excizia țesutului endometriotoc activ precum și corectarea modificărilor anatomice induse de aderențele și de leziunile chistice. Acest tratament trebuie să fie obținut cu minim de daune tisulare.^{2,10,14,25,41,42}

În ultimii ani chirurgia laparoscopică a fost recunoscută ca o alternativă valabilă față de chirurgia convențională, față de care prezintă evidente avantaje.^{1,13,15,32,35,36}

În fiecare caz trebuie identificată patologia iar tehnica chirurgicală trebuie astfel aleasă încât să fie cea mai potrivită pentru localizarea leziunilor, pentru pacientă, în vederea rezultatelor post operatorii optime: ameliorarea durerii, sarcina intrauterină sau ambele.^{39,44,46,47,50}

Tratamentele medicale și chirurgicale au indicații particulare, luând în calcul limitele fiecărei metode. Astfel tratamentele medicale nu au efect asupra aderențelor pelviene importante, în timp ce endometrioza peritoneală microscopică nu poate fi tratată chirurgical.^{22,25}

În ciuda dezvoltării chirurgiei laparoscopice, care este pe cale de a deveni tratamentul de referință pentru endometrioză, mai multe probleme rămân nerezolvate: activitatea implantelor, formarea noilor aderențe post operatorii sau recurența endometriozei.^{37,47}

Chirurgia endoscopică are unele avantaje față de laparotomie prin diminuarea stresului fizic, evitarea inciziei peretelui abdominal ducând la spitalizare, convalescență și costuri de spitalizare mai reduse.

În plus, laparoscopia evită uscarea peritoneului, reducând traumatismul care ar conduce la apariția aderențelor.

Reușita unui tratament cu rezultate optime este însă condiționată de folosirea principiilor microchirurgiei.¹³

Deocamdată nu există studii care să ateste superioritatea unui instrument sau a unei anumite tehnici endoscopice; din fericire (sau din nefericire) experiența și competența operatorului sunt mai importante. Acesta trebuie să utilizeze toate instrumentele și tehnicile adaptate la talia, localizarea și grosimea implantului endometriotic, în funcție de rezultatul postoperator pe care îl urmărește.¹⁹

Scopul acestei lucrări este acela de a prezenta tehnicile chirurgicale laparoscopice utilizate de noi la pacientele sterile la care am diagnosticat endometrioza ca agent etiologic al sterilității, rezultatele reproductive obținute și factorii care au influențat aceste rezultate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pacientele

În perioada 1 decembrie 1997-1 octombrie 2001, în Clinica Obstetrică-Ginecologie nr.1 din Târgu-Mureș s-a practicat laparoscopie diagnostică cu probă de permeabilitate tubară la un număr de 204 paciente internate în clinică cu diagnosticul de sterilitate.

Dintre aceste paciente, diagnosticul de endometrioza a fost pus la un număr de 31 de paciente, reprezentând 15,2% din totalul lotului.

În momentul în care laparoscopia diagnostică standard a relevat endometrioza, stadializarea s-a făcut utilizând recomandările American Fertility Society²⁰: conform acestor recomandări se acordă un număr de puncte implantelor endometriale în funcție de poziția, diametrul și adâncimea acestora, aderențele fiind clasificate după localizare, densitate și gradul de extindere. Un total al acestor puncte, cuprins între 1 și 5, corespunde endometriozei minime, între 6 și 15 puncte - endometriozei reduse, între 16-40 - endometriozei moderate, iar peste 40 de puncte - endometriozei severe.

Datele au fost extrase din foile de observație clinică, registrele operatorii și din contactele ulterioare cu aceste paciente în ambulator și au fost introduse într-o bază de date (Microsoft Excel/Office 97), de unde au fost apoi analizate.

Pacientele la care s-au identificat alte cauze posibile de sterilitate (inclusiv ale partenerului) nu au fost incluse în studiu.

Spermograma a fost considerată normală dacă concentrația spermatozoizilor a fost mai mare de 20 de milioane/ml, motilitatea grad A egală sau peste 25, iar motilitatea A+B peste 50%, cu o morfologie în care peste 30% din celule au forma capului normală. La acestea se adaugă un volum seminal mai mare sau egal

cu 2,0 ml, pH-ul între 7,2-7,8 cu mai puțin de 1 milion de leucocite/ml și sub 1000 de bacterii/ml.

În studiu au fost incluse doar pacientele cu ciclu menstrual ovulator definit ca apariție regulată la 24-35 de zile, cu o valoare a progesteronului plasmatic recoltat în ziua a XXI-a de la debutul sîngerării menstruale de peste 4 ng/mL și cu o curbă bifazică a temperaturii bazale.

Permeabilitatea tubară a fost documentată fie printr-o histerosalpingografie efectuată cu 6 luni preoperator fie în timpul laparoscopiei diagnostice cu probă de permeabilitate tubară.

Pacientele din acest lot nu au mai fost niciodată tratate medical sau chirurgical pentru endometrioza.

Diagnosticul de endometrioza a fost pus dacă am decelat cel puțin o leziune tipică de endometrioza pigmentată brună, neagră sau albastru închis. Pacientele la care s-au decelat doar leziuni endometrioze atipice (nepigmentate, roșii sau leziuni veziculare) nu au fost incluse în lotul urmărit.²⁸

Pacientele au fost programate pentru intervenția chirurgicală începînd cu ziua a VI-a postmenstrual, fiind internate cu o zi înainte de intervenție, respectiv externate în medie la 2,6 zile postoperator.

Nu am înregistrat complicații operatorii imediate sau tardive care să reclame reintervenție, instituirea de tratament antibiotic suplimentar sau reinternare în clinică.

În 2 din cazurile de endometrioza severă (stadiul 4 AFS) după laparoscopia diagnostică procedura operatorie s-a abandonat și s-a recurs la conversia la laparotomie, operatorul considerînd că aceasta este atitudinea optimă în cazul respectiv, extinderea și localizarea leziunilor fiind considerate periculoase pentru abordul laparoscopic. Aceste 2 cazuri au fost excluse din urmărire.

Tehnica

Poziționarea pacientei

Ca în orice metodă chirurgicală o bună expunere este cheia unui tratament optim, cu atât mai mult în cazul laparoscopiei și endometriozei.

Pacienta este plasată pe masa de operație culcată și cu picioarele flectate ușor la 15-20 de grade și în abducție, pentru a forma un unghi de 45 de grade. Această poziție permite manipularea uterului, examinarea în cursul intervenției, cu acces ușor la vagin și la rect și o plasare corectă a tocanelor.

Brațul stîng (de partea operatorului) este fixat de-a lungul corpului pacientei.

Pneumoperitoneul este esențial pentru o bună vizibilitate și se recomandă totdeauna plasarea unei canule intrauterine care permite o anteflexie uterină precum și alte manopere de mobilizare ale uterului în funcție de necesitățile intraoperatorii.

Poziția Trendelenburg la un unghi de 10 grade se utilizează pentru a facilita mobilizarea anselor intestinale din pelvis:

-cu ajutorul unei pense atraumatice se îndepărtează intestinele și epiploonul

-mărirea obținută de sistemul optic al laparoscopului ne permite să inspectăm fundurile de sac căutând focare mici, atipice

-trompele și ovarele sunt mobilizate și se lizează aderențele

-pentru a diagnostica endometrioame ovariene este necesară o ovarioliză completă²³

-ligamentele largi și suprafața anterioară a ovarelor sunt inspectate

-dacă este deschis un endometriom ovarian, cavitatea peritoneală se spală din abundență, interiorul chistului este examinat și biopsiat pentru a exclude orice urmă de malignitate și a diferenția endometrioamele de chistele funcționale ciocolatii.

-partea superioară a cavității abdominale este examinată cu atenție la cec, apendice, diafragm.^{11,26}

Odată identificate, focarele vor fi îndepărtate prin excizie și coagulare (mono și bipolară).

Excizia se va realiza cu foarfecele simplu sau cu pensele ciupitoare tip papagal.

Coagularea se va realiza cu ajutorul baghetelor și penselor mono- și bipolare.

Modalitatea de alegere a acestora este legată de profunzimea și localizarea focarelor.

Focarele profunde, pe o adâncime mai mare de 3 mm se recomandă a fi îndepărtate prin excizie și apoi patul rămas se va coagula.¹⁷

Dacă zona interesată are o localizare în preajma intestinelor, vezicii urinare, ureterelor sau vaselor mari se va utiliza cu maximă precauție curentul bipolar (niciodată curentul monopolar a cărui profunzime de penetrare nu poate fi controlată).

Într-o manieră simplă implantele de endometrioză pot fi tratate prin excizie sau prin distrucție in situ, efectuată prin coagulare sau vaporizare.

Cu toate că excizia pare mai periculoasă, leziuni ale ureterelor sau rectului se pot produce și în timpul coagulării sau vaporizării.

Endometrioza fiind o patologie invazivă, odată leziunea endometrioică tratată ablația este la fel de periculoasă și invazivă ca și excizia.

Un tratament complet impune trecerea retroperitoneal, adesea în proximitatea rectului, ureterelor sau vaselor uterine.

Independent de tehnica utilizată, identificarea prealabilă a leziunilor și a planurilor tisulare în care acestea sunt localizate reprezintă cheia unei chirurgii sigure.

O coagulare sau o vaporizare fără identificarea prealabilă a localizării este un gest orb, periculos. Identificarea se face prin inspecție în cazurile simple sau prin disecție simplă cu foarfecele sau prin hidrodisecție.

O hemostază riguroasă și lavajul peritoneal frecvent și abundent sunt mereu necesare. Pentru a obține o mai bună vizibilitate disecția se face de jos în sus și dinapoi spre înainte, de așa manieră încât sîngerările induse de primele etape să nu ducă la obturarea câmpului operator.

Chirurgia endoscopică trebuie să urmeze principiile microchirurgiei astfel:

-mărirea, obținută când endoscopul este plasat aproape de țesut,

-irigarea constantă a câmpului operator,

-prehensiunea minimă și fină a țesuturilor evitînd traumatismele,

-o disecție tisulară precisă,

-o hemostază meticuloasă cu ajutorul pensei bipolare evitîndu-se lezarea termică a țesuturilor sănătoase adiacente.

-traumatismele peritoneale, zonele deperitonizate, suturile și drenajele post-operatorii trebuie evitate.

Adezioliza

Adezioliza este etapa cea mai dificilă și mai limitantă în tratamentul laparoscopic al endometriozei. Aderențele nu trebuie secționare decît puse în tensiune. Se începe cu aderențele cele mai simple pentru a continua apoi cu cele complexe.

Adezioliza laparoscopică se realizează prin hidrodisecție sau foarfeci și pense atraumatice.

Mai întîi se disociază țesuturile apoi se face excizia aderențelor. Dacă disecția este dificilă foarfecele curbe sunt de preferat.

Secționarea mecanică este la fel de eficace ca și cea electrică dar nu induce efecte termice.

Hidrodisecția este utilă pentru inițierea clivajului planurilor chirurgicale puțînd genera suficientă presiune pentru disocierea țesuturilor normale, nu și a celor fibroase și a vaselor de sînge.

Tratamentul implantelor peritoneale superficiale

Excizia.

Limitele leziunilor sunt identificate și delimitate cu foarfecele cu sau fără coagularea prealabilă a peritoneului normal adiacent. Implantul este apucat cu o pensă atraumatică și separat de țesutul sănătos subiacent prin disecție și secționare. Excizia poate fi facilă sau dimpotrivă foarte dificilă în funcție de localizarea, grosimea și talia implantului.

Vaporizarea

Vaporizarea vizează pasajul rapid al apei în stare de vapori, ducînd la transformarea energiei termice în energie mecanică și provocînd astfel disocierea țesuturilor precum și o mare cantitate de fum.

Vaporizarea este precisă și se realizează fără carbonizare.

Coagularea

Coagularea se produce la energii mai mici, rezultînd o temperatură mai redusă în țesuturi. Între 60-80 de grade Celsius albirea se obține prin pierderea apei intracelulare și coagularea proteinelor.

Utilizînd coagularea este aproape imposibil să controlezi profunzimea efectului tisular. Chiar dacă efectul de albire pare limitat, distrugerile termice ale țesuturilor adiacente pot să se producă dacă se

utilizează instrumente ce permit contactul îndelungat și pe suprafața mare. Albirea de la suprafața leziunilor negre nu garantează distrugerea completă a leziunii.

Pe de altă parte, pentru a trata leziunile superficiale albirea se obține eficient prin coagulare sau cu pensa bipolară. Aceste instrumente trebuie mînuite destul de rapid pentru a evita leziunile termice.

Tratamentul endometriozei ovariene

Tratamentul endometriozei ovariene are în vedere 4 scopuri:

1. excluderea unui cancer ovarian, ca în cazul tuturor tumorilor ovariene
2. excizia întregului endometru ectopic de la nivelul ovarului.
3. reducerea la minimum a traumatismului asupra ovarului în scopul prezervării foliculilor.
4. reducerea aderențelor post-operatorii sau a reformării lor, în măsura în care aderențele sunt frecvente după chirurgia ovarului.

Majoritatea endometrioamelor sunt localizate pe fața anterioară a ovarului și adesea aderente la ligamentul larg. Ovarul trebuie mai întîi eliberat de orice aderență pentru a permite disecția completă a chistului.

Frecvent endometriomul se deschide spontan în timpul ovariolei, ca și cum chistul ar fi fixat la ligamentul larg. În consecință chistul nu poate fi excizat în totalitate fără o ovarioliză completă și fără o incizie pe fața anterioară a ovarului.^{8,12}

O eventuală incizie posterioară nu permite un tratament complet și poate induce aderențe într-o zonă în care acestea de obicei nu se formează. Chistectomia ovariană, vaporizarea sau excizia au fost utilizate pentru tratarea endometrioamelor ovariene.

Chistectomia intraperitoneală este esențială pentru obținerea unei bune aproximări a marginilor ovarului după disecție. Cînd chistul nu se rupe cu ocazia adeziolizei ovarul este incizat pe marginea sa antimezială; cînd chistul se deschide accidental la eliberarea ovarului din aderențe se practică o incizie verticală anterioară cu începere de la locul de ruptură.

Aderențele potențiale după această incizie se vor localiza într-o zonă unde prezența lor este de obicei o regulă. De asemenea, această incizie trebuie să fie destul de largă pentru a evita dificultățile care pot apare în timpul disecției.

Cortexul ovarian poate fi atît de subțire încît planul de clivaj să nu poată fi identificat. În aceste cazuri o rezecție parțială a cortexului ovarian sau o incizie mai largă sînt necesare pentru a identifica planul de clivaj.

Capsula chistului și cortexul ovarian sînt prinse cu pense atraumatice și planul de clivaj se degajează trăgînd ușor de aceste pense, în direcții opuse. Pensele trebuie frecvent repositionate în apropierea planului de clivaj pentru a permite controlul vizual permanent al disecției și pentru a preveni ruperea țesutului cu sîngerare ulterioară.

În cazurile mai dificile sînt necesare trei trocace suprapubiene: cu două pense de prehensiune se expune

planul creat cu foarfeca, hidrodisecția sau coagularea bipolară. Dificultăți de disecție pot apare atît la endometrioamele mici sau mari și ele trebuie identificate timpuriu pentru a evita distrugerii inutile în masa ovarului.

Odata disecția finalizată se realizează hemostaza complementară cu ajutorul pensei bipolare.

În cazul în care în care excizia chistului nu a putut fi completă zonele restante vor fi distruse prin coagulare bipolară.

Analiza statistică a rezultatelor

Rezultatele reproductive au fost analizate utilizînd metoda tabelor de supraviețuire curbile fiind estimate după metoda Kaplan-Meier iar analiza impactului diferiților factori asupra acestor rezultate s-a făcut prin compararea acestor curbe cu ajutorul testului log-rank considerînd semnificativ $p < 0,05$.^{16,49,52}

Rezultatele au fost exprimate prin rata cumulativă a sarcinilor.

Punctul de start al urmării a fost considerat ziua operației iar punctul final prima zi a ultimei menstruații care a precedat instalarea unei sarcini intrauterine pentru pacientele care au rămas însărcinate.

Pentru pacientele care nu au obținut o sarcină durată maximă a urmării a fost de 36 de luni, respectiv cea minimă de 6 luni, de la data operației.

Durata medie a urmării pentru întreg lotul a fost de 16 luni.

REZULTATE

Lotul nostru a fost alcătuit din 31 de paciente cu sterilitate la care laparoscopia diagnostică a decelat endometrioză, din care la 29 s-a practicat laparoscopie operatorie în continuare, cele 2 paciente la care s-a decis conversia la laparotomie fiind excluse din studiu. Vârsta medie a pacientelor a fost de 29,3 ani cu extremele între 20 și 38 de ani și deviația standard de 3,8 ani. Durata medie de sterilității 5,8 ani cu extremele între 3 și 17 ani, deviația standard 2,9 ani. Stadiulizarea endometriozei pe lotul nostru a dus la următoarele rezultate: stadiul I - 5 cazuri (16%); stadiul II - 7 cazuri (23%); stadiul III - 12 cazuri (39%); stadiul IV - 7 cazuri (23%).

Ratele cumulative ale sarcinilor pentru pacientele infertile cu endometrioză stadiile I și II au fost la 6, 12 și 24 de luni de 8%, 25% și 69%. La pacientele cu endometrioză stadiul III ratele cumulative ale sarcinilor la 12 și 24 de luni au fost de 11%, respectiv 38%. Diferențele între aceste valori nu sînt statistic semnificative ($p=0,14$) (Figura 1).

La pacientele infertile cu endometrioză severă (stadiul IV) pe lotul nostru nu s-a înregistrat nici o sarcină pînă la încheierea studiului nostru. În cazul pacientelor care au rămas însărcinate intervalul mediu între operație și concepție a fost de 13,7 luni. Rata avortului spontan a fost de 18% (reprezentînd 2 cazuri din 11); nu am înregistrat nici un caz de sarcină ectopică.

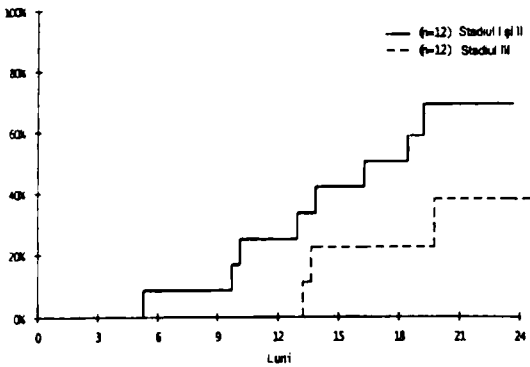


Figura 1. Rata cumulativă a sarcinilor după tratamentul laparoscopic al endometriozei în stadiile I, II și III

Efectul vârstei asupra rezultatelor reproductive

Studiul efectului vârstei pacienților asupra rezultatelor reproductive s-a făcut comparând curbele ratelor cumulative ale sarcinilor la două grupe de pacienți obținute prin divizarea lotului nostru: un grup cu vârsta sub 30 de ani (13 pacienți) și celălalt cu vârsta egală sau mai mare de 30 de ani (16 pacienți). Ratele cumulative ale sarcinilor la 12 și 24 de luni în primul grup au fost 15% și 60% iar în grupul al doilea de 9% și 38%.

Chiar dacă rezultatele reproductive sunt superioare în grupul pacienților mai tineri aceste diferențe nu sunt statistic semnificative ($p = 0,38$).

Efectul tipului și duratei sterilității asupra rezultatelor reproductive

În lotul analizat de noi 15 pacienți au avut sterilitate primară iar 14 pacienți sterilitate secundară. Compararea curbelor rezultatelor reproductive în funcție de tipul sterilității arată rezultate superioare la paciențele cu sterilitate primară față de cele cu sterilitate secundară la 24 de luni (57%, respectiv 35%). La 12 luni însă paciențele cu sterilitate secundară au înregistrat un număr mai mare de sarcini. Aceste diferențe nu sunt însă semnificative statistic ($p = 0,79$).

Evaluarea impactului pe care durata sterilității o are asupra rezultatelor reproductive după tratamentul laparoscopic al endometriozei s-a făcut împărțind lotul studiat de noi în două grupe astfel: paciențe cu durata sterilității mai mică de 6 ani (17 paciențe) și paciențele cu durata sterilității mai mare de 6 ani (12 paciențe).

Rezultatele exprimate prin rata cumulativă a sarcinilor la 12 și 24 de luni indică rezultate superioare la paciențele cu durată mai redusă a sterilității: 13% și 52% în cazul primului grup comparativ cu 10% și 44% la cel de-al doilea, dar diferențele nu sunt statistic semnificative ($p = 0,83$).

DISCUȚII

Laparoscopia rămâne metoda de elecție în diagnosticul și stadializarea endometriozei, neputând fi încă înlocuită de nici o altă metodă clinică, paraclinică sau de laborator. Mărirea adusă de sistemul optic al

laparoscopului aduce un diagnostic mai atent și mai precoce al focarelor tipice și atipice de endometrioza.

De la introducerea în practica curentă a laparoscopiei diagnosticul de endometrioza este mult mai frecvent. Sunt cazuri la care intralaparoscopic se constată focare de endometrioză cu sau fără relevanță în simptomatologie.

Leziunile tipice de endometrioză sunt acele focare brune ("praf de pușcă") sau leziuni papulare negricioase. La acestea se adaugă arii de hipervascularizație, zone de hiperpigmentare galben-brune, leziuni parietale roșii sângerânde, buzunare parietale și aderențe în mod particular în fosa ovariană.

Diagnosticul laparoscopic este o procedură esențială de stadializare care trebuie realizată ținând cont de implantele peritoneale atipice, tipice și de cele profunde invazive.^{2,3,10,33} Puncția de rutină a ovarelor crescute în volum a fost de asemenea recomandată.¹² Dacă se descoperă endometrioză ovariană, este necesară biopsia ovariană pentru excluderea unui cancer și pentru diferențierea endometrioamelor de chistele funcționale.³³

Procentul de 15,2% înregistrat pe lotul de 204 pacienți sterile analizat de noi se încadrează în limitele extrem de largi (15-25%) citate în literatură,^{4,6,15,24,45} la fel și repartizarea pe stadii ale bolii.³

Succesul tratamentului în endometrioză se definește ca obținerea unei sarcini viabile și diminuarea acuzelor dureroase.

Estimarea ratelor de succes ale diverselor metode de tratament în endometrioză este greu de făcut din mai multe motive: existența unor sisteme diferite de clasificare și stadializare; lipsa unor studii prospective randomizate; utilizarea ca parametru de succes a ratei sarcinilor; lipsa studiilor de control.

Existența mai multor sisteme de clasificare a endometriozei impune studii randomizate în care la paciențele cu diferite stadii de gravitate a endometriozei să se aplice toate metodele de tratament existente, în fiecare din aceste stadii, și abia apoi se poate trage o concluzie valabilă.

În plus, literatura folosește rata sarcinilor ca metodă de evaluare a succesului tratamentului, obținută prin împărțirea numărului de paciențe care au obținut o sarcină la numărul total de paciențe tratate. Folosirea acestui parametru duce la situația în care cu cât perioada de urmărire este mai lungă cu atât numărul de sarcini raportate este mai mare, comparativ cu studiile în care perioada de urmărire este mai scurtă. Astfel se poate ca studiile retrospective să genereze rezultate diferite exclusiv din această cauză.

Pentru a compensa acest lucru în prezent literatura de specialitate tinde să folosească și să promoveze utilizarea ratei cumulative a sarcinilor și rata fecundității lunare.¹⁵

Noi am utilizat această metodă tocmai pentru a putea compara rezultatele noastre reproductive cu cele din literatură, obținând rezultate similare pentru stadiile I și II ale endometriozei.^{2, 4,14,22,23,32,35}

Rata cumulativă a sarcinilor la 24 de luni în endometrioza stadiul III a fost în lotul nostru de 38%, inferioară dar comparabilă cu rata de 42,1% raportată la 18 luni de urmărirea de Nezhart.³⁵

Diferența apare însă în cazurile de endometrioza severă (stadiul IV) în care pe lotul studiat de noi nu am înregistrat nici un succes pe perioada de urmărire, spre deosebire de unele studii care raportează rate importante de succes³⁵, diferența fiind foarte probabil datorată în primul rând experienței operatorului apoi tehnologiei laparoscopice disponibile și caracteristicilor lotului studiat.

Studiul nostru și-a propus studierea factorilor care ar putea influența rata de succes după tratamentul laparoscopic al endometriozei asociate sterilității, urmărind rolul gravității afecțiunii, al vârstei și al tipului și duratei sterilității.

Astfel, chiar dacă ratele de succes au fost mai ridicate la pacientele sterile cu endometrioza stadiile I și II comparativ cu stadiul III, diferența nu a fost semnificativă statistic, asemeni datelor din literatură.

2,6,14,22,32,35

Chiar dacă pacientele mai tinere, cu o durată mai redusă a sterilității și care nu au mai fost însărcinate au șanse mai mari să obțină o sarcină după tratamentul laparoscopic al endometriozei asociate cu sterilitatea, pe lotul studiat de noi aceste diferențe nu s-au dovedit statistice semnificative.

Intervalul mediu între operație și concepție a fost de 13,7 luni pe lotul studiat de noi, ceea ce se suprapune peste rezultatele altor studii care afirmă că 70-88% din sarcini se instalează între 6 și 12 luni de la operație.^{22,32,35,39,44,46,47,48,50}

CONCLUZII

1. Rolul chirurgiei laparoscopice în corectarea modificărilor generate de endometrioza a crescut în ultimii ani, odată cu creșterea experienței chirurgilor precum și prin creșterea siguranței acestor operații odată cu introducerea electrocoagulării și a chirurgiei laser.

2. Esențial în tratamentul endometriozei nu pare a fi modalitatea de realizare a ablației (prin excizie, endocoagulare, electrocauterizare sau laser), ci identificarea corectă și completă a tuturor focarelor de endometrioza cu multiplele lor aspecte morfologice urmată de completarea ablației.

3. Limitele abordului laparoscopic sunt generate de lipsa percepției în profunzime, de imposibilitatea palpării directe a țesuturilor, de distanța relativ mare dintre mâna chirurgului și câmpul operator și de manevrarea instrumentarului. Gradul de extindere al modificărilor anatomice date de endometrioza este deasemenea un factor esențial, stadiile severe fiind asociate cu o rată mai mare de conversie la laparotomie.

4. Tratamentul laparoscopic oferă o serie de avantaje comparativ cu alte formule de tratament utilizate în endometrioza: astfel, în comparație cu tratamentul medicamentos pacienta nu mai trebuie să aștepte o perioadă de timp pentru ca tratamentul frenator

să-și facă efectul și apoi să se reia ciclurile ovulatorii, iar efectele secundare specifice acestui tratament medicamentos nu mai intră în discuție. Nu în ultimul rând trebuie considerată și problema costurilor ridicate pe care le comportă tratamentul cu danazol sau cu agoniști de Gn-RH. Tratamentul laparoscopic oferă deasemenea o reducere importantă a duratei de spitalizare și a perioadei de recuperare, comparativ cu abordul prin laparotomie.

5. Laparoscopia operatorie în endometrioza poate fi practică în continuarea laparoscopiei diagnostice pentru sterilitate.

6. Rezultatele noastre conduc la recomandarea de a efectua rezecția sau ablația leziunilor endometriale detectate cu ocazia laparoscopiei diagnostice.

7. Ratele cumulative ale sarcinilor obținute după tratamentul laparoscopic al endometriozei sugerează că distrugerea implantelor endometriale și liza aderențelor nu anulează toți factorii care generează sterilitate la pacientele cu endometrioza.

BIBLIOGRAFIE

- ADAMSON GD, HURD SJ, PASTA DJ et al - *Laparoscopic endometriosis treatment: is it better?*, Fertil Steril, 1993, 59:35-44.
- ADAMSON GD, PASTA DJ - *Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis*, Am J Obstet Gynecol, 1994, 171:1488-1504.
- AMERICAN FERTILITY SOCIETY - *Revised American Fertility Society classification for endometriosis*, Fertil Steril, 1985, 43:351-2.
- BANCROFT K, VAUGHAN WILLIAMS CA, ELSTEIN M - *Minimal/mild endometriosis and infertility - A review*, Br J Obstet Gynaecol, 1989, 96:454-560.
- BATT RE, WHEELER JM - *Endometriosis: surgical consideration; advanced diagnostic laparoscopy; advanced laparoscopic surgery*, In: Hunt RB (ed): Atlas of female infertility surgery, Mosby-Year Book, Chicago-New York, 1992, 405-453.
- BERUBE S, MARCOUX S, LANGEVIN M et al - *The Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility*, Fertil Steril, 1998, 69:1034-1041.
- BROSENS IA - *Endometriosis*, in: Brodens IA, Gordon AG (eds): Tubal infertility, JB Lippincott Company/Gower Medical Publishing, Philadelphia, London, New York, 1990, 3.2-3.17.
- BROSENS IA - *Endoscopic exploration and classification of the chocolate cysts*, Hum Reprod, 1994, 9:2213-2214.
- BROSENS IA - *Is mild endometriosis a progressive disease?*, Hum Reprod, 1994, 9:2209-2211.
- BROSENS IA - *New principles in the management of endometriosis*, Acta Obstet Gynecol Scand, 1994, 159:18-21.
- BROSENS IA, Donnez J, Benagiano G - *Improving the classification of endometriosis*, Hum Reprod, 1993, 8:1792-1795.
- CANDIANI GB, VERCELLINI P, FEDELE L - *Laparoscopic ovarian puncture for correct staging of endometriosis*, Fertil Steril, 1990, 53:994-997.
- CANIS M, MAGE G, MANHES et al - *Laparoscopic treatment of endometriosis*, Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl, 1989, 150:15-21.
- CHONG AP, KEENE ME, THORNTON NL - *Comparison of three models of treatment for infertility patients with minimal pelvic endometriosis*. Fertil Steril, 1990, 53 407-410.

15. COOK AS, ROCK JA - *The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis*, Fertil Steril, 1991, 55:663-680.
16. CRAMER DW, WALKER AM, SCHIFF I - *Statistical methods in evaluating the outcome of infertility therapy*, Fertil Steril, 1979, 32:80-86.
17. CROSIIGNANI PG, VERCELLINI P - *New clinical guidelines are needed for the treatment of endometriosis*, Hum Reprod, 1994, 9:2205-2206.
18. DAVIES JA - *Endometriosis: a scientific and clinical challenge*, Br J Obstet Gynaecol, 1994, 101:267-268.
19. DMOWSKI WP - *Pitfalls in clinical, laparoscopic and histologic diagnosis of endometriosis*, Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl, 1984, 123:61-68.
20. DMOWSKI WP, RADWANSKA E - *Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis*, Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl, 1984, 123:29-33.
21. DMOWSKI WP, RADWANSKA E - *Endometriosis and infertility*, Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl, 1984, 123:73-78.
22. FAYEZ JA, COLLAZO LM, VERNON C - *Comparison of different modalities treatment for minimal and mild endometriosis*, Am J Obstet Gynecol, 1988, 159:927-932.
23. GANT NF - *Infertility and endometriosis: comparison of pregnancy outcome with laparotomy versus laparoscopic techniques*, Am J Obstet Gynecol, 1992, 166:1072-1081.
24. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELL' ENDOMETRIOSI - *Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric italian study*, Hum Reprod, 1994, 9:1158-62.
25. GUZICK DS, ROCK JA - *A comparison of danazol and conservative surgery for treatment of infertility due to mild or moderate endometriosis*, Fertil Steril, 1983, 40:580-584.
26. HOSHAI H, ISHIKAWA M, SAWATARI Y et al - *Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis*, Am J Obstet Gynecol, 1993, 169:714-719.
27. HUGHES EG, FEDORKOW DM, COLLINS JA - *A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility*, Fertil Steril, 1993, 59:963-970.
28. JANSEN RPS, RUSSELL P - *Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition*, Am J Obstet Gynecol, 1986, 155:1154-1159.
29. KONINCKX PR - *Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?*, Hum Reprod, 1994, 9:2202-2211.
30. KONINCKX PR, IDE P, VANDERBROUKE W et al - *New aspects of the pathology of endometriosis and associated infertility*, J Reprod Med, 1980, 24:257-262.
31. KONINCKX PR, MEULEMAN C, DEMEYERE S et al - *Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain*, Fertil Steril, 1991, 55:759-765.
32. MARCOUX S, MAHEUX R, BERUBE S - *The Canadian Collaborative Group on Endometriosis: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis*, N Engl J Med, 1997, 337:217-222.
33. MARTIN DC, HUBERT GD, VAN DER ZWAAG - *Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis*, Fertil Steril, 1989, 51:63-67.
34. MATORRAS R, RODRIGUEZ F, PIJOAN JI et al - *Epidemiology of endometriosis in infertile women*, Fertil Steril, 1995, 63:34-38.
35. NEZHAT C, CROWGEY SR, NEZHAT F - *Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility*, Fertil Steril, 1989, 51:237-240.
36. NEZHAT C, CROWGEY SR, GARRISON CP - *Surgical treatment of endometriosis via laser laparoscopy*, Fertil Steril, 1986, 45:778-782.
37. NEZHAT C, NEZHAT F, NEZHAT CH et al - *Improving the classification of endometriotic ovarian cysts*, Hum Reprod, 1994, 9:2212-2216.
38. NEZHAT F, NEZHAT C, ALLAN CJ et al - *Clinical and histologic classification of endometriosis: implications for a mechanism of pathogenesis*, J Reprod Med, 1992, 37:771-776.
39. NOWROOZI K, CHASE JS, CHECK JH et al - *The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women*, Int J Fertil, 1987, 32:442-445.
40. OLIVE DL, SCHWARTZ LB - *Endometriosis*, N Engl J Med, 1993, 328:1759-1769.
41. OLIVE DL, LEE KL - *Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility*, Am J Obstet Gynecol, 1986, 154:613-619.
42. OLIVE DL, PRITTS EA - *Tratamentul chirurgical al endometriozei*, în: Peltecu GC (ed): Chirurgie laparoscopică ginecologică: principii și tehnici. Editura BIC ALL, București, 2001, 92-99.
43. OLIVE DI, SILVERBERG KM - *Endometriosis and adenomiosis*. In: Copeland LJ (ed): Textbook of gynecology, WB Saunders Company, Philadelphia, 1993, 481-504.
44. OLIVE DL, MARTIN DC - *Treatment of endometriosis-associated infertility with CO2 laser laparoscopy: the use of one- and two-parameter exponential models*, Fertil Steril, 1987, 48:18-22.
45. RĂDULESCU C - *Endometrioza și sterilitatea*, în: Rădulescu C (ed): Ginecologie, vol II, Editura Medicală, București 1995, 624-629.
46. REICH H, MCGLYNN F - *Treatment of ovarian endometriomas using laparoscopic surgical techniques*, J Reprod Med 1986m 31:577-580.
47. SEILER JC, GIDWANI G, BALLARD L - *Laparoscopic cauterization of endometriosis for fertility: a controlled study*, Fertil Steril, 1986, 46:1098-1103.
48. TULANDI T, MOUCHAWAR M - *Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy in women with minimal and mild endometriosis*, Fertil Steril, 1991, 56:790-791.
49. TULANDI T, CHERRY N - *Clinical trials in reproductive surgery: Randomization and life-table analysis*, Fertil Steril, 1989, 52:12-14.
50. TULANDI T, AL-TOOK S - *Reproductive outcome after treatment of mild endometriosis with laparoscopic excision and electrocoagulation*, Fertil Steril, 1998, 69:229-231.
51. WEBSTER BW, WENTZ AC, MAXON WS - *Endometriosis*, in: DeCherney AH, Polan ML (eds): Reproductive surgery, Year Book Medical Publisher Inc, Chicago 1987, 221-242.
52. WINGO PA, HIGGINS JE, RUBIN GL et al - *Life-table Analysis*, in: Wingo PA, Higgins JE, Rubin GL (eds): An epidemiologic approach to reproductive health. WHO/HRP/EPI, Geneva, 1994, 471-480.

Valoarea tratamentului hormonal cu Medroxiprogesteron în ameliorarea ratelor de supraviețuire în cancerul de endometru localizat

Carmen Rădulescu, F. Colțescu, Carmen Popa, O. Gârbovan

Administrarea de Medroxiprogesteron acetat pe cale orală în primele 6-12 săptămâni postoperator la pacienți cu cancer de endometru în stadiile I și II, ar crește ratele de supraviețuire la 3 și 5 ani și ar reduce numărul recidivelor.

Au fost selectate 127 pacienți cu cancer de endometru în stadiile I și II care au fost internate la Clinica Ginecologie II din Tg. Mureș în intervalul 1983-1997. Acestea au fost împărțite în 2 loturi: lotul A a cuprins 96 pacienți la care s-a administrat Medroxiprogesteron acetat (MPA) în doze de 120 mg/zi per os în 3 prize, imediat postoperator după stabilirea tranzitului intestinal și în continuare timp de 6 săptămâni la pacientele cu stadiul IAG, și 12 săptămâni la celelalte substadii. Lotul B a cuprins 31 de pacienți la care singurul tratament a fost intervenția chirurgicală. Operația standard a fost histerectomia totală extracapsulară cu anexectomie bilaterală și coleret vaginal în excepția a 6 pacienți cu risc operator major la care histerectomia a fost vaginală. Urmărirea pacientelor s-a făcut prin examene clinice și unele exploarări paraclinice din 3 în 3 luni în primii 2 ani și de două ori pe an în următorii 3 ani.

Pentru lotul cu MPA ratele de supraviețuire la 3 ani au fost de 92,70% (7 decese) iar pentru lotul fără MPA a fost de 83,87% (5 decese), dar diferența nu este semnificativă ($p=0,1435$); la 5 ani ratele de supraviețuire pentru lotul cu MPA a fost tot de 92,70% iar la lotul fără MPA de 74,19% (8 decese), diferența este semnificativă ($p=0,0054$).

Cu toate că numărul pacientelor a fost mic din studiul nostru pe loturi bine selectate privind tipul histologic, stadiul și gradul de malignitate, MPA ameliorează rata supraviețuirilor pacientelor cu cancer endometrial localizat.

Cuvinte cheie. MPA, rate de supraviețuire

The oral administration of Medroxiprogesterone acetate (MPA) in the first 6-12 postoperative weeks in patients with carcinoma of endometrium in stages I and II could increase the survival rate 3 to 5 years and reduce the number of recurrences.

There were selected 127 patients with carcinoma of endometrium in stage I and II who were hospitalized in the Gynecological Clinic no.2 of Tg.Mureș during the interval of 1983-1997. They were divided into two groups: group A including 96 patients who were administrated orally a dose of 120 mg/day MPA, 3 times/day immediately postoperatory after the recovery of the intestinal transit and then for 6 weeks in patients with stage IAG, and 12 weeks in other substages; group B including 31 patients whose only treatment was a surgical intervention. The standard operation was extracapsular total hysterectomy with bilateral oophorectomy and vaginal coleret, excepting 6 patients with major operator risk who underwent vaginal hysterectomy. The patients' follow up was performed through clinical and some paraclinical examinations every 3 months in the first 2 years and twice a year in the next 3 years.

The survival rate for the group which had MPA after 3 years of follow up was of 92,70% (7 deaths) and for the group without MPA was of 83,87% (5 deaths) but the difference wasn't significant ($p=0,1435$). After 5 years the survival rate for the group with MPA was of 92,70% and for the group without MPA of 74,19% (8 deaths), the difference being significant ($p=0,0054$).

Although the number of patients was small in our studied selected group including histological type, stage and histological grade, MPA improves the survival rate in localized carcinoma of endometrium.

Key words: MPA, survival rate

In cancerul de endometru tratamentul cu Medroxiprogesteron acetat (MPA)^{4,5,12} a fost utilizat preoperator per os sau i.m. (Depo-Provera), cu dispozitive intrauterine cu silastic și mai ales în recidive unde au fost observate răspunsuri obiective în 30-50% din cazuri cu rate de supraviețuire peste 5 ani în formele recidivante de peste 19%. Virtual, MPA însă presupune demonstrarea prezenței receptorilor de progesteron

(ReP⁺) la fiecare pacientă sau testarea sensibilității tumorii transplantaată la șoarecele nud și supusă tratamentului cu MPA. Demonstrarea tumorii cu ReE⁺ și ReP⁺ presupune laboratoare bine utilizate și tehnici laborioase care întârzie decizia adoptării unei conduite într-un caz particular.

Deoarece formele de cancer de endometru (CE) înalt diferențiate și moderat diferențiate (G₂) s-au dovedit a fi hormonal dependente,^{5,10,12} în ipoteza noastră, tratamentul profilactic al recidivelor imediat postoperator ar putea ameliora ratele de supraviețuire și durata acestora. Actul chirurgical poate produce prin

manipulările mecanice în timpul intervenției diseminarea celulelor tumorale pe cale canaliculară și limfatică precum și însăși bontul vaginal.¹⁴ De aceea pentru profilaxia recidivelor noi am asociat un tratament cu MPA imediat postoperator după stabilirea tranzitului intestinal, tratament pe care l-am continuat timp de 6-12 săptămâni după intervenție.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost selectate 127 de paciente cu cancer de endometru localizate, în stadiile I și II, care au fost internate în Clinica Obstetrică- Ginecologie nr. II din Târgu- Mureș în intervalul 1983-1997. Au fost excluse din studiu pacientele care pe lângă tratamentul chirurgical au beneficiat de radioterapie pre sau postoperatorie. Au fost de asemenea excluse din studiu pacientele cu adenocarcinoame papilare seroase, cu celule clare, mixte, epidermoide, adenoepidermoide precum și cele cu grad de malignitate III (G₃) care în general s-au dovedit lipsite de receptori de progesteron.¹²

Cele 127 paciente au fost împărțite în 2 loturi: lotul A, format din 96 paciente la care s-a administrat MPA în doze de 120 mg/zi per os în 3 prize imediat postoperator după stabilirea tranzitului intestinal timp de 6 săptămâni la paciente cu stadiu IA G₁ și timp de 12 săptămâni în celelalte substadii și grade de malignitate (G₁, G₂). Lotul B a cuprins 31 de paciente la care singurul tratament a fost intervenția chirurgicală și care a constituit lotul martor ca într-un studiu dublu orb.

Stadializarea preoperatorie s-a făcut prin examene clinice, biopsie fracționată și examene ecografice.^{2,6} Stadializarea a fost completată cu ocazia explorării chirurgicale diagnostice intraoperatorii^{11,13}, unele examene citologice când a fost prezent exudat în Douglas și a fost definitiv stabilită prin examenul histopatologic a piesei operatorii care a precizat penetrația miometrială și invazia canalelor limfatice.

Operația standard a fost o histerectomie totală extracapsulară cu aneختomie bilaterală și coleret vaginal pe cale abdominală la 114 paciente, la alte 3 în stadiul II (2 din lotul A și una din lotul B) la care invazia cervicală a fost stabilită preoperator s-au efectuat histerectomii lărgite cu limfadenectomie pelvină; la alte 6 paciente din lotul A și la 4 din lotul B cu risc operator major (obezitate, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, diabet zaharat) s-au efectuat colpohisterectomii pe cale vaginală. Tabelul I ilustrează tipul de tratament chirurgical la care au fost supuse bolnavele din cele două loturi.

Tabelul I. Tratamentul chirurgical aplicat celor două loturi

Lot A	Histerectomie extracapsulară cu aneختomie bilaterală și coleret vaginal	88 cazuri
	Histerectomie vaginală	6 cazuri
	Limfadenohisterocolpectomie lărgită	2 cazuri
	Histerectomie extracapsulară cu aneختomie bilaterală și coleret vaginal	26 cazuri
Lot B	Histerectomie vaginală	4 cazuri
	Limfadenohisterocolpectomie lărgită	1 caz

Pentru evaluarea rezultatelor au fost comparați mai mulți factori de risc prezenți în cele două loturi. Din tabelul II se observă că loturile sunt comparabile în ceea ce privește obezitatea, hipertensiunea arterială (HTA), nuliparitatea și sindromul de ovare polichistice ($p > 0,05$), diferența fiind semnificativă numai în ceea ce privește diabetul zaharat, dar numărul bolnavilor diabetice a fost mic.

Tabelul II. Factori de risc

Factorul de risc	Cu MPA	Fără MPA	p
Obezitatea	85	26	0,495
Tratament cu estrogeni	3	2	0,407
Diabet zaharat	3	4	0,038
Hipertensiunea arterială	50	18	0,051
Nuliparitatea	19	4	0,386
Sindrom de ovare polichistice	4	2	0,602

De asemenea, nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta, data menarhei și menopauzei între cele 2 loturi (Tabelul III).

Tabelul III. Vârsta, data menarhei și menopauzei

	Cu MPA	Fără MPA
Vârsta medie	57,68	58,64
P.M. medie	13,89	14,62
U.M. medie	49,40	49,12

Gruparea pe stadii și grading tumoral s-a făcut conform clasificării FIGO din 1990; se observă că gruparea pe stadii și grading a fost comparabilă între cele două loturi, pe fiecare substadiu și grading de adenocarcinom endometrioid localizat ($p > 0,05$) (Tabelul IV).

Tabelul IV. Gruparea pe stadii și grading tumoral

Stadiul Grading-ului	Cu MPA	Fără MPA	p
IA - G ₁	31	8	0,496
IA - G ₂	10	2	0,511
IB - G ₁	12	3	0,672
IB - G ₂	20	5	0,431
IC - G ₁	0	0	-
IC - G ₂	4	0	0,248
II A - G ₁	8	5	0,213
II A - G ₂	4	3	0,242
II B - G ₁	2	0	0,417
II B - G ₂	5	5	0,049

După externare pacientele au fost reexamine la 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală și apoi ritmic prin examene clinice și paraclinice din 3 în 3 luni în primii 2 ani și de 2 ori pe an în următorii 3 ani.

REZULTATE

În tabelul V și figura 1 sunt prezentate ratele de supraviețuire la 3 și 5 ani pe cele 2 loturi cu MPA și fără MPA.

Tabelul V. Rata supraviețuirii la 3 și la 5 ani

Total cazuri	Până la 1 an			Până la 2 ani			Până la 3 ani			Până la 4 ani			Până la 5 ani			
	D	T	p	D	T	p	D	T	p	D	T	p	D	T	p	
Cu MPA	96	2	94	0,22	2	92	0,24	3	89	0,14	0	89	0,018	0	89	0,005
Fără MPA	31	2	29		1	28		2	26		2	24		1	23	

Ratele de supraviețuire

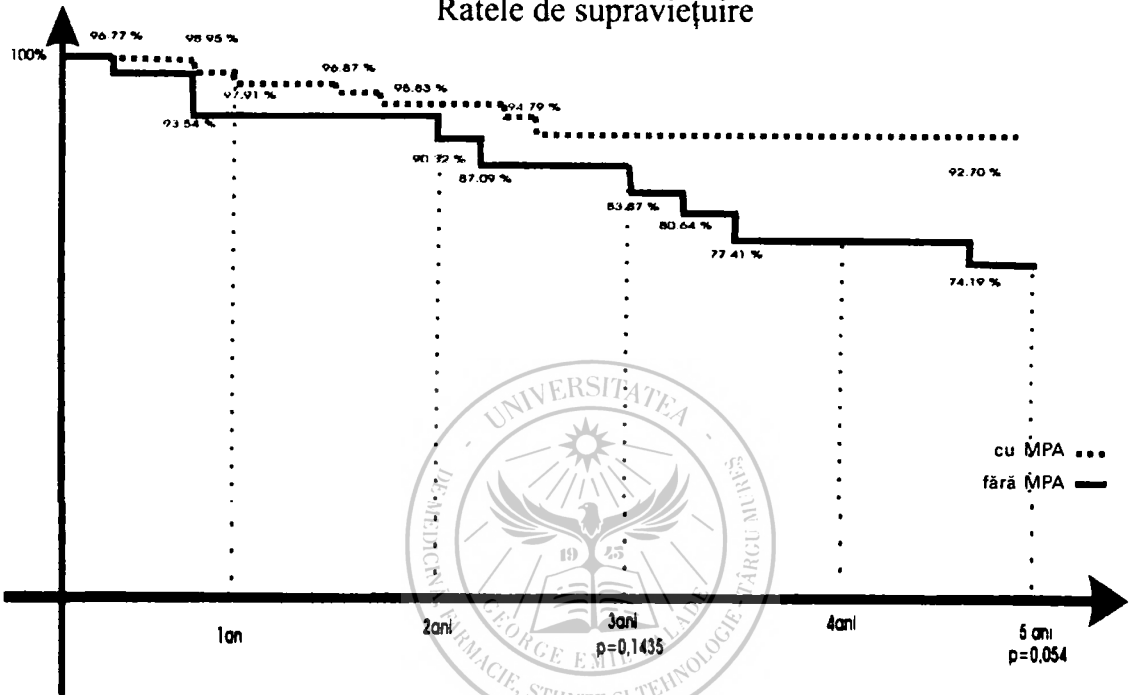


Figura 1. Rata de supraviețuire a bolnavilor din cele două grupe

Pentru lotul cu MPA ratele de supraviețuirii la 3 ani au fost de 92,70% (7 decese) și pentru lotul fără MPA de 83,87% (5 decese) dar diferența nu este semnificativă ($p=0,1435$). La 5 ani însă ratele de supraviețuirii la lotul cu MPA au fost de 92,70% iar la lotul fără MPA în care s-au mai produs încă 3 decese, ratele de supraviețuirii au fost numai de 74,19% (8 decese), diferența fiind semnificativă ($p=0,0054$).

DISCUȚII

Tratamentul cu MPA are o bază rațională deoarece practica curentă a arătat atrofia endometrelor hiperplazice^{4,12} și chiar dispariția unor adenocarcinoame de endometru hormonal sensibile după administrarea acestuia.

Apariția adenocarcinomului endometrial (ACE) hormonal sensibil este în relație cu o stimulare estrogenică prelungită, nebalansată de progesteron pe perioade îndelungate, ca la pacientele nulipare cu anovulație și cele cu SOP;^{5,8} după menopauză, prin conversia androstendionului suprarenal în estrogeni la pacientele obeze, adipocitele având echipament

enzimatic de aromatizare. De asemenea, stimularea proliferativă a endometrului de către estrogeni neconjugați a fost pusă în relație și cu scăderea SHBG consecutivă tulburărilor metabolice hepatice. Scăderea SHBG duce la creșterea estradiolului liber care-și exercită efectele proliferative. Estradiolul (E_2) induce fenomene hiperplazice endometriale dar și producerea de receptori de progesteron; acest fapt explică de ce cancerul de endometru ReE^+ și P^+ răspund cel mai bine la tratamentul cu MPA.

Administrarea prelungită de estrogeni naturali sau sintetici nebalansată cu progesteron sau progestative pentru combaterea tulburărilor de menopauză sau a osteoporozei a crescut RR (riscul relativ) de cancer endometrial hormonal sensibil la 4,1 la sub 5 ani și 11,6 când tratamentul a fost de peste 10 ani. Aceste carcinoame însă sunt sensibile la tratamente cu progestative.

După E.Gurpide⁷ care a studiat pătrunderea în citoplasmă și nucleu a bestradiolului (E_2) și estronei (E_1) cu hormoni marcați, a demonstrat că pătrunderea acestora se face cu ușurință prin membrana celulară

endometrială în citoplasmă unde sunt interconvertibili prin 17β hidroxisteroid-dehidrogenază (17HSD). Stimularea sintezei enzimei 17HSD este de 10 ori mai mare în faza secretorie maximă față de cea proliferativă și care transformă E_2 în E_1 iar complexul receptor-estronă nu pătrunde prin membrana nucleară.

Raportul estradiol/estronă este de 14/1 pe un endometru proliferativ și numai de 2/1 în endometru secretor. Progesteronul și progestativele stimulează sinteza 17HSD și scade pătrunderea complexului ReE în nucleu, inhibă inducerea unui ARN-mesager estradiol dependent care exercită efecte proliferative asupra endometrului și posibil și oncogene direct sau prin carcinogeni asociați (oncogene de stimulare sau de depresie, factori virotici, chimici etc).^{5,12}

Progesteronul ar avea și efecte directe de impermeabilizare a membranei nucleare pentru estradiol (E_2) sau complexul ReE_2 .

Studiul receptorilor endometriali se face însă din materialul obținut la biopsie sau din piesa operatorie și receptivitatea poate fi modificată în anumite zone endometriale iar acest fapt ar putea explica reducerea parțială a masei tumorale dar și selectarea unor zone de hiperplazie eventual și de proliferare anarhică care fac ca după un răspuns favorabil la progestative să apară clone tumorale rezistente la progestative (E. Kistner).⁸ În carcinoame ReE și ReP unii autori (Carlson³ și Kleine⁹) au încercat tratamentul cu Tamoxifen pentru inducerea ReE_2 și consecutiv și ReP la care tratamentul asociat cu MPA a produs regresie tumorală și creșterea ratelor de supraviețuire.

Studiul ReE și ReP justifică o terapie rațională cu progestative dar momentul administrării, căile și dozele au fost foarte variat aplicate după diverse lucrări. Administrarea preoperatorie este justificată când sunt prezenți ReP , altfel întârziem aplicarea tratamentului radical chirurgical, administrarea perioperatorie crește riscul bolii tromboembolice și a accidentelor vasculare deoarece MPA se fixează și pe receptorii de corticoizi și androgeni. Administrarea postoperatorie a fost studiată mai ales în recidive și nu în profilaxia recidivelor ca în studiul nostru.

CONCLUZII

Cu toate că numărul pacientelor a fost mic din studiul nostru pe loturi bine selectate privind tipul histologic, stadiul și gradul de malignitate, MPA ameliorează rata supraviețuirilor pacientelor cu cancer endometrial localizat.

BIBLIOGRAFIE

1. BLOSS JD, BERMAN ML, BLOSS LP et al - *Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient*, Gynecol Oncol, 1991, 40:74-77.
2. BOURNE TH, CAMPBELL S, STEER CV et al - *Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report*, Gynecol Oncol, 1991, 42:253-259.
3. CARLSON AJ, ALLEGRA CJ, DAY G et al - *Tamoxifen and endometrial carcinoma: alteration in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia*, Am J Obstet Gynecol, 1984, 149:149.
4. COSA-NZ-UK - ENDOMETRIAL CANCER STUDY GROUPS: *Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high risk endometrial cancer*. Int J Gynecol Cancer, 1998, 8: 387-390.
5. DiSAIA PJ, CREASMAN WT - *Adenocarcinoma of the uterus* in Clinical Gynecologic Oncology, Sixth Ed, Mosby, Inc. 2002, 137-172
6. GRANBERG S, WIKLAND M, KARLSSON B et al - *Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality*, Am J Obstet Gynecol, 1991, 164:47-52.
7. GURPIDE E, TSENG L, GUSBERG BS - *Estrogen metabolism in normal and neoplastic endometrium*, Am J Obstet Gynecol, 1977, 129:809-816.
8. KISTNER WR - *Gynecology, Principles and practice*, Third edition, Year Book Medical Publisher, 1979, 255-273.
9. KLEINE W, FUCHS A, PFEIDERER A - *The importance of gestagen, tamoxifen and steroid receptors in the therapy of endometrial cancer*, Acta Obstet Gynecol Scand, 1982, 61:449.
10. NOVAK - *Cancerul de endometru*, în: Ginecologie, Editura Medicală, 1999, 31:1057-1110.
11. ORR JW JR, HOLLOWAY RW, ORR PF et al - *Surgical staging of uterine cancer: an analysis of perioperative morbidity*, Gynecol Oncol, 1991, 42:209-216.
12. RADULESCU C - *Cancerul de endometru*, în: Ginecologie 2, Editura Medicală, 1995, 516-544.
13. VARDI JR, TADROS GH, ANSELMO MT et al. - *The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the New International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging*, Obstet Gynecol, 1992, 80:204-208.
14. WOLFSON AH, SIGHTER SE, MARKOE AM et al. - *The prognostic significance of surgical treatment for carcinoma of the endometrium*, Gynecol Oncol, 1992, 51:1705-1709.

Polarografia nitronelor

I. Stabilirea condițiilor optime de lucru. Analiza polarografică a nitronelor

Gabriela Suci, B. Tóké

Nitronele – substanțe studiate și până acum pentru larga lor aplicabilitate în diverse domenii industriale, devin mai importante și prin rolul pe care îl joacă în organismul uman (în metabolismul medicamentelor, ca inhibitori ai reacțiilor de oxidare, în captarea radicalilor liberi).

Ținând seama de aceste observații, am urmărit comportarea lor polarografică, din punct de vedere analitic, structural și al mecanismului de reacție.

Nitronele au fost obținute pe cale electrochimică din fenilhidroxilamina substituită sau nu (obținută din reducerea nitroderivatului corespunzător), tratată cu substanțe conținând gruparea carbonil (II). Paralel s-a sintetizat nitrona (I) și pe o cale chimică cunoscută, și s-au studiat comparativ pe cale electrochimică, urmărindu-se variația potențialului de semiundă ($E_{1/2}$) și a curentului limită (i_l) în funcție de diverși parametri (concentrație, pH, înălțimea coloanei de mercur etc.). S-a stabilit comportarea identică a celor două nitrone care au potențialul de semiundă $E_{1/2} = -0,840$ V, prezentând un curent limită mixt – de difuziune și cinetic – procesul de electrod fiind ireversibil.

Cuvinte-cheie: polarografie, nitrone

Nitrones – substances studied up to present since their wide employment in diverse industrial fields – have become more important because of biological and pharmacological role of these compounds (in drug metabolism, as inhibitors of oxidative processes, as free radical traps).

Due to their importance, we have followed the polarographic behaviour of these combinations, from analytical, structural and reaction mechanism point of view.

Nitrones were obtained electrochemically from substituted or unsubstituted phenylhydroxylamines, synthesized by reduction of the suitable nitro-derivatives and treated with carbonyl compounds. In the same time, nitrones were synthesized by a well-known chemical method, too, and studied polarographically measuring the dependence of the half-wave potential ($E_{1/2}$) and of the limiting current (i_l) on diverse parameters (concentration, pH, mercury pressure etc.). It was established the identical behaviour of the both nitrones, having $E_{1/2} = -0,840$ V, a mixed diffusional and kinetic limiting current and an irreversible electrode process.

Key words: polarography, nitrones

Nitronele sunt substanțe cu largă aplicabilitate în chimia organică de sinteză, în industria petrolieră, fotografică și în farmacie, domenii în care se utilizează ca reactanți sau intermediari de reacție.^{1,10,14} De relativ mult timp (≈ 80 ani) gruparea oxiazometinică a fost încorporată în sinteza substanțelor biologice active (efedrina și derivații ei),^{3,7} iar clordiazepoxidul, primul tranchilizant benzodiazepinic introdus în terapie, conține gruparea nitronă. Compușii nitronici joacă însă un rol important și în metabolismul medicamentelor,⁵ frecvent produsul unui compus biologic activ este o nitronă, sau acesta se formează în una din etapele intermediare. Acești compuși afectează starea de oxidare a celulei și a sistemelor enzimatice oxidative,^{2,4,5,8,12,13} ei opunându-se oxidării (inhibă reacțiile de oxidare) prin abilitatea lor de a capta foarte rapid radicalii liberi, care vor fi mult mai stabili și mai puțin toxici din punct de vedere biochimic decât fragmentele moleculare originale.

In vivo, nitronele pot genera oxid de azot, care exercită acțiuni diverse în specii filogenetic îndepărtate cât și efecte opuse în sisteme biologice înrudite și a fost descris ca fiind mesagerul principal în sistemul cardiovascular, imunitar și nervos.¹²

Dată fiind importanța acestei grupe de substanțe se impune o cunoaștere detaliată a acestora atât analitic, calitativ și cantitativ, cât și din punct de vedere al cineticii, structurii și mecanismului de reacție de formare sau la care participă.

Studiul polarografic presupune urmărirea variației mărimilor caracteristice: potențialul de semiundă ($E_{1/2}$) și intensitatea curentului electric (i_l). Calitativ, depolarizantul este caracterizat de potențialul de semiundă ($E_{1/2}$), iar pentru procesele reversibile se calculează după relația:

$$E = E_{1/2} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{i_d - i}{i}$$

Când procesul decurge ireversibil, numitorul celui de al doilea termen al egalității se modifică la αnF , în care α este coeficientul de transfer al electronului.

Din punct de vedere cantitativ mărimea utilizată în polarografie este intensitatea curentului limită (i_l) și dacă se iau precauții pentru îndepărtarea curenților de convecție și migrare, valoarea lui se va datora numai proceselor de difuziune. El se poate calcula după formula propusă de Ilkovič:

$$i_{d,l} = 607 n_i D^{1/2} m^{2/3} t_1^{1/6}$$

care stă de altfel la baza posibilității de aplicare la analiza cantitativă a metodei polarografice.

Aceste două mărimi sunt influențate de diverși factori legați de natura soluției de bază și de concentrația depolarizantului, parametrii capilare, temperatură, pH.

Pentru că s-a obținut un număr relativ mare de astfel de informații, și care abordează domenii diferite, interpretările date de noi vor constitui obiectul mai multor lucrări.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru determinări am utilizat un polarograf RADIOMETER POL 110 asistat de un calculator Intel Pentium II. Ca electrod de referință s-a folosit electrodul de Hg/Hg₂SO₄, K₂SO₄ 1M, iar ca electrod de lucru s-a utilizat un electrod picător de mercur a cărei perioadă de picurare a fost reglată în funcție de problema ridicată, între 0,25 și 2,8 s.

Temperatura a fost menționată constantă $\pm 0,05$ °C de un ultratermostat U10.

Soluția de bază a fost apă – etanol 20% și acid sulfuric 1M.

Substanțe utilizate

Combi-națiile din seria de depolarizanți (nitroderivați și aldehide) folosite pentru determinări ca și restul substanțelor chimice utilizate au fost de calitate pro anal. Nitronele au fost sintetizate după metoda lui Tănăsescu¹¹ iar puritatea lor a fost controlată prin verificarea punctului de topire.

Tehnica de lucru

Înregistrarea polarogramelor și măsurarea potențialului de semiundă. Pentru a obține o reproducibilitate satisfăcătoare, de $\pm(0,002-0,005)V$, polarogramele au fost înregistrate pe o scală de tensiune extinsă (25-50 mV pe diviziune de abscisă): una în direcția potențialelor pozitive spre cele negative și una în direcție opusă. S-a măsurat, folosind metodele cunoscute din literatura polarografică, potențialul de semiundă al ambelor trepte și s-a calculat valoarea medie aritmetică. În acest fel am eliminat erorile sistematice datorită histerezei galvanometrului, respectiv a aparatului de înregistrare. Pe baza

potențialelor astfel măsurate, am aplicat corecția asupra potențialului de semiundă al treptelor înregistrate în mod obișnuit pentru ceilalți membri ai seriei. Aceste corecții au fost mici, în general 3-4 mV. Pentru a putea înregistra trepte corecte, interpretabile cu o precizie potrivită, am reglat viteza de variație a potențialului la o valoare relativ mică, de regulă 100 mV/minut. Deoarece intensitățile de curent înregistrate au fost de ordinul μA , iar rezistența celulei de electroliză în condițiile de lucru a variat între 10 -10³ ohmi, nu am aplicat nici o corecție – corespunzătoare produsului IR-asupra treptelor polarografice, aceasta rămânând în limita erorilor de înregistrare (10⁻⁶-10⁻³ V). Lucrând cu solvenți micști (etanol-apă) în timp ce electrodul de referință a fost preparat cu o soluție apoasă de sulfat de potasiu, s-a ridicat problema eliminării potențialului de difuziune. potențialele de semiundă din seriile de reacție au fost măsurate în condiții identice astfel că prin comparare, influența factorului comun (potențialul de difuziune) se elimină de la sine.

Aceeași constatare este valabilă și pentru scăderea ohmică IR în soluție. De altfel, Schwabe a arătat că potențialul de difuziune este mic, chiar și la joncțiunea soluțiilor alcoolice neapoase cu electrozi de referință apoși, dacă forța ionică a soluției de electrolit din acest electrod nu diferă prea mult de forța ionică a soluției din celula de lucru.

Oxigenul dizolvat a fost îndepărtat în toate cazurile, barbotând gaz metan purificat prin soluții timp de 10 minute înainte de începerea măsurătorii. Purificarea metanului s-a efectuat folosind patru vase de spălare, conținând următoarele soluții:

1. acid sulfuric concentrat: oxidează componenții reducători ai gazului, absoarbe mercaptanii, hidrocarburile nesaturate.

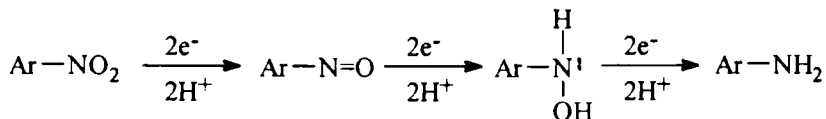
2.20 ml soluție de clorură de cadmiu 10%, 2,5 ml carbonat de sodiu 1N și 35 ml apă distilată: această soluție absoarbe mercaptanii și hidrogenul sulfurat.

3.12 g pirogalol dizolvate în 80 ml soluție de hidroxid de potasiu, 20%, servind la îndepărtarea oxigenului

4. soluția de bază identică cu cea folosită la studiul polarografic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Nitronele se pot obține prin diverse metode, una dintre ele pornind de la hidroxilaminele N-substituite, tratate cu substanțe care conțin grupare carbonil. Cercetările noastre s-au axat pe nitrona (II) obținută din fenil-hidroxilamină și aldehida benzoică, produs care s-a format direct în vasul de electroliză. Fenilhidroxilamina s-a obținut din nitrobenzen care prin reducere polarografică formează fenil-hidroxilamina după reacția de mai jos:



În condițiile de lucru date, nitrobenzenul prezintă două trepte polarografice la $E_{1/2} = -0,610V$ corespunzător grupei nitro și respectiv la $E_{1/2} = -1,190V$ pentru gruparea de hidroxilamină. După adăugarea aldehidei benzoice care are un potențial de semiundă $E_{1/2} = -1,300V$ se observă pe polarograma amestecului apariția unei trepte suplimentare situate la $E_{1/2} = 0,840V$ și pe care am considerat-o ca aparținând nitronei formate electrochimic și care se reduce apoi la electrodul de mercur (Reacția 2).

Pentru a ne convinge de valabilitatea acestei ipoteze am sintetizat aceeași nitronă (pe care am notat-o nitrona I) (Figura 1) dar printr-o sinteză chimică și am studiat apoi comparativ parametrii polarografici ai celor doi compuși pentru a demonstra identitatea lor, faptul că electrosinteza reprezintă o cale mai rapidă și mai ușoară pentru obținerea lor.

Influența solventului și a electrolitului de bază

Forma treptei polarografice este influențată de solventul utilizat, care îi determină în mare măsură valoarea și natura curentului precum și valoarea $E_{1/2}$. Deoarece atât nitrona cât și nitroderivatul și aldehida sunt mai ușor solubile în alcool, am utilizat în determinări, ca solvent, amestec de apă-etanol, folosind ca electrolit de bază H_2SO_4 1n. Treptele înregistrate în această soluție au o formă bună, cu creșterea concentrației de alcool $E_{1/2}$ se deplasează spre valori mai negative, această deplasare fiind relativ mică (~70 mV) dacă concentrația alcoolului se mărește de la 10%-80% (Tabelul I), iar schimbarea forței ionice provoacă un efect de ordinul a 40 mV, dacă se mărește de 200 ori. În aceste condiții înălțimea treptelor suferă modificări mici, fiind mai mare la concentrații mici de alcool, până la 20 % după care se menține la o valoare constantă.

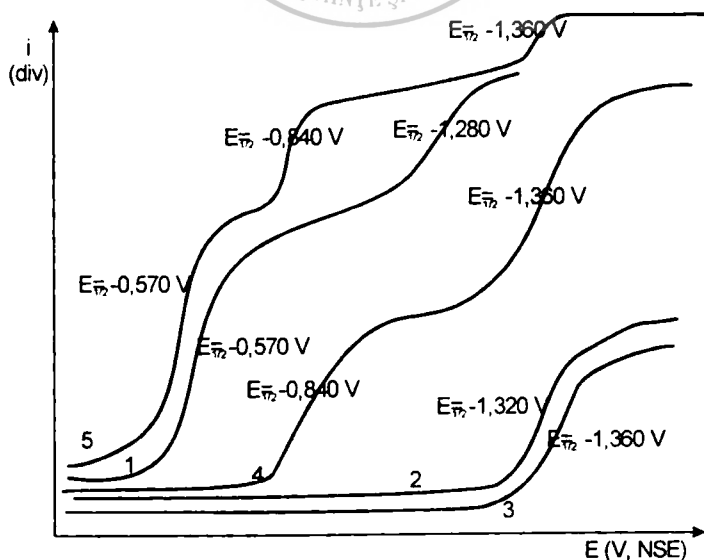
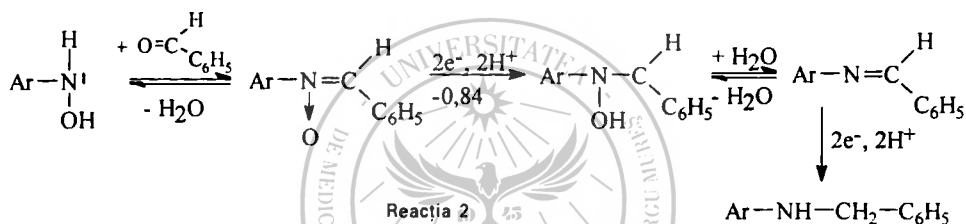


Figura 1. Polarogramele compușilor ce participă la formarea nitronelor și ale produșilor rezultați prin metodele chimice respectiv electrochimice. Notație: (1) nitrobenzen; (2) fenilhidroxilamină; (3) benzaldehidă; (4) nitronă obținută chimic; (5) nitronă sintetizată electrochimic

Influența înălțimii coloanei de mercur

Studiind variația intensității curentului în funcție de înălțimea coloanei de mercur se constată că coeficientul unghiular al liniei de regresie se abate de la valoarea 0,5 caracteristică curentului de difuziune pură, deci curentul studiat are un caracter mixt de difuziune și cinetic.⁶

$$\text{I. } \lg i = (0,2279 \pm 0,0090) \lg h + (0,865 \pm 0,168)$$

$$n = 7 \quad r = 0,997 \quad S_0 = \pm 0,004$$

și

$$\text{II. } \lg i = (0,379 \pm 0,052) \lg h + (0,788 \pm 0,094)$$

$$n = 7 \quad r = 0,956 \quad S_0 = \pm 0,023$$

Influența parametrilor capilare

Potențialul de semiundă al treptelor ireversibile depinde de constanta de viteză a procesului de electrod și de perioada de picurare a electrodului de mercur.

$$E_{1/2} = \frac{RT}{\alpha n_a F} \ln \frac{0,886 k^0}{D^{1/2}} + \frac{RT}{2\alpha n_a F} \ln t_1$$

Deci dependența $E_{1/2}$ de perioada de picurare este un indiciu al ireversibilității procesului de electrod, iar din dependența $E_{1/2} - \lg t_1$ se poate calcula produsul αn_a , care exprimă cantitativ acest caracter. Efectuând aceste măsurători asupra nitronelor I și II, menținând constantă viteza de scurgere a mercurului $m = 1,30$ mg/s, potențialul de semiundă se deplasează cu t_1 , punctele fiind distribuite de-a lungul unei drepte reflectată de ecuația:

$$\text{I. } E_{1/2} = (0,029 \pm 0,000) \lg t_1 - (0,858 \pm 0,000)$$

$$n = 4 \quad r = 1,000 \quad S_0 = 0 \text{ și respectiv}$$

$$\text{II. } E_{1/2} = (0,033 \pm 0,001) \lg t_1 - (0,850 \pm 0,004)$$

$$n = 4 \quad r = 0,997 \quad S_0 = \pm 0,007 \text{ V}$$

Din literatură⁷ se cunoaște că transferul de electroni este $n = 2$, astfel încât din panta drepte se va obține pentru a valoarea 0,44. Din efectul perioadei de picurare asupra intensității curentului limită se pot trage concluzii asupra naturii acestuia.

În cazul curenților controlați numai de difuziunea depolarizantului, intensitatea curentului limită variază conform ecuației lui Ilkovič liniar cu $t_1^{1/6}$. Pentru curenții de adsorbție exponentul este $-1/3$, iar la curenții pur cinetici este $1/2$. În caz general deci:

$$i_l = At_1^a$$

Pe baza analizei logaritmice a treptelor polarografice am obținut următoarele ecuații correlative:

$$\text{I. } \lg i = (0,390 \pm 0,023) \lg t_1 + (0,4194 \pm 0,0086)$$

$$n = 4 \quad r = 0,996 \quad S_0 = \pm 0,008 \text{ și}$$

$$\text{II. } \lg i = (0,301 \pm 0,046) \lg t_1 + (0,401 \pm 0,017)$$

$$n = 4 \quad r = 0,980 \quad S_0 = \pm 0,017, \text{ din care}$$

am calculat valoarea exponentului ($a = \frac{\Delta \lg i}{\Delta \lg t_1}$) acesta având pentru nitrone valoarea de 0,355, respectiv 0,312, adică curentul are un caracter mixt cu preponderență cinetică.⁶

Dependența de pH

Potențialul de semiundă al nitronei în soluții acide și neutre depinde considerabil de pH-ul soluției: cu

mărirea acestuia el se deplasează spre valori mai negative. Dependența $E_{1/2} - \text{pH}$ are în domeniul de pH studiat un caracter liniar, coeficientul $\Delta E_{1/2} / \Delta \text{pH}$ având următoarele valori:

$$E_{1/2} = -(0,0650 \pm 0,0058) \text{ pH} - (0,455 \pm 0,030)$$

$$n = 8 \quad r = 0,967 \quad S_0 = \pm 0,034 \text{ V}$$

$$E_{1/2} = -(0,0547 \pm 0,0055) \text{ pH} - (0,495 \pm 0,020)$$

$$n = 8 \quad r = 0,977 \quad S_0 = \pm 0,025 \text{ V}$$

Dependența potențialului de semiundă de pH indică participarea protonilor la etapa determinată de potențial a procesului de electrod.

CONCLUZII

1. Nitronele prezintă o treaptă polarografică a cărei înălțime variază liniar cu concentrația, verificându-se valabilitatea ecuației lui Ilkovič, în intervalul de concentrații $5 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-2}$ m.

2. Din comportarea treptelor polarografice în funcție de diferiți factori experimentali rezultă că procesul de reducere este ireversibil. Curentul limită are un caracter mixt de difuziune și cinetic.

3. Rezultatele permit elucidarea unor detalii ale mecanismului complex de electroreducere. Protonii participă la etapa determinată de viteză a reacției de electrod.

BIBLIOGRAFIE

- BELIGNI MV, SAMATTINA L - Nitric oxid in plants. *The history is just beginning*, Plant Cell, 2001, 24:267-268
- BEKER DA - Diagnostic on therapeutic applications of azulenil nitrone spin traps, Cell Mol Life Sci, 1999, 56:626-633
- CORDERO FM, GENSINI M, GOTI A et al - Stereoselective approach to hydroxyindolizidines: protection/deprotection of the nitrone functionality via cycloaddition/retrocycloaddition, Org Lett, 2000, 2:2475-2477
- GOLDSTEIN S, LESTAGE P - Chemical and pharmacological aspects of heteroalil-nitrones, Curr Med Chem, 2000, 7:1255-1267
- HEMSLEY K et al. - Nitrone-based free radical traps as neuroprotective agents in cerebral ischemia and other pathologies, Int Rev Neurobiol, 1997, 40:299-303
- KÉKEDY L, KÉKEDY NAGY L - Műszeres kémiai analízis, 1999, Erdélyi Múzeum Egyesület Kiadó, Cluj-Napoca
- KLIEGEL V - Nitrones in pharmaceutical chemistry, Pharmazie, 1978, 33:331-335
- KOTAKE Y - Pharmacologic properties of phenyl-tert butil nitrone, Antioxid Redox Signal, 1999, 1:481-483
- SUCIU G - Teză de doctorat: Studiul polarografic al reacției unor nitroderivați aromatici cu aldehide prin formare de nitrone, 1979, Universitatea Babeș Bolyai, Cluj-Napoca
- TAMURA O et al. - Design, synthesis and 1-3 dipolar cycloaddition of [5R] - [and(5S)] 5,6 dihidro-5 phenil-2H-1,4 oxazin-2-one N oxides as chiral (E) geometry - fixed alpha alkoxycarbonilnitrones, J Org Chem, 2000, 65:8544
- TANASESCU I - Lucrări practice de chimie organică, 1974, Ed Tehnică, București
- TARCHEVSKY I A, CHERNOV V M - Molecular aspect of photoimmunity, Nikol Fitopatol, 2000, 34:1-10
- VALENZA S et al - Regio- and stereoselective cyclodextrins of cyclic nitrones of the maleic diamide formed in a peptide: synthesis of a potent ligands of human MK - 2 receptor, J Org Chem, 2000, 65:4003
- ZOSIMO-LANDOLFO G et al - Hydroxyamino sugar nitrones: sugar nitrones, Farmaco, 1998, 53:623.

Trombangeita obliterantă - studiu clinic

Monica Szabo, L. Farkas, Marta Gherman-Sallo

Trombangeita obliterantă este o boală nonaterosclerotică, inflamatorie a arterelor și venelor mici și medii care apare mai les la bărbații tineri fumători. Etiopatogenia bolii este obscură, deși terenul genetic, cu anumite variații geografice, fumatul, autoimunitatea, stări de hipercoagulabilitate, infecții cronice, condiții socioeconomice, de muncă pot fi incriminate în acest sens. Studiile genetice sugerează o înrudire cu vasculitele sistemice a vaselor mari. Am propus să studiem pe un lot de 53 de bolnavi cu boala Buerger confirmate, cu vârsta medie de 44,89 ani, cu o vechime medie a bolii de 8 ani, anumite caracteristici anamnestică clinice, cum ar fi distribuția sexului, vârsta de debut, prezența sindromului Raynaud, a degerăturilor, gangrenei, amputațiilor, împărțirea stadială a bolii, distribuția simptomatologiei de debut, distribuția în funcție de ocupația inițială și actuală. S-a observat o vârstă tânără de debut a bolii, o prevalență crescută a sindromului Raynaud, și a amputațiilor, toate acestea în comparație cu literatura de specialitate, cât și o proastă calitate de viață reflectată prin inactivitate în 63%.
Cuvinte cheie: trombangeita obliterantă, sindrom Raynaud, vasculită sistemică

Thromboangiitis obliterans is a nonaterosclerotic, inflammatory disease of the middle-sized vessels, which appears mostly by young, smoking men. The pathogenesis of the disease is not well known, also genetic factors, geographic variation, smoking, autoimmunity, infectious diseases, prothrombotic states, poor socio-economic status are possible contributors. Genetic studies show a correlation with large vessel systemic vasculitis. We studied 53 patients with confirmed Buerger disease, mean age 44,89 years, mean duration of the disease 8 years, some clinical data, like age of the appearance of the disease, sex distribution, presence of Raynaud phenomena, frozen leg, gangrene, amputation, radial distribution, distribution after the initial symptoms, initial and present occupation. It was observed a young mean age at the beginning of the disease, a higher prevalence of Raynaud phenomena, and amputation, compared to literature, and very poor quality of life, with 63% of inactivity.

Key words: Thromboangiitis, Raynaud phenomena, systemic vasculitis

Trombangeita obliterantă este o boală nonaterosclerotică, inflamatorie a arterelor și venelor mici și medii cu manifestări în precădere la nivelul membrului inferior și superior, afecțiune mai frecventă la bărbații tineri fumători. Deși este de natură inflamatorie, nu atinge peretele vascular în întregime¹, ci doar endoteliul și adventicia, iar reacții de fază acută (VSH, proteina C reactivă, etc.) sunt negativi. Este prezent un tromb ocluziv, cu multe celule inflamatoare. Prevalența bolii în Europa Centrală este relativ scăzută, în jur de 5-7/100000 locuitor.¹⁶ Shionoya recomandă ca și criteriile de diagnostic următoarele: individ fumător, debut înainte de 50 de ani, ocluzie arterială infrapopliteală sau flebită migratorie sau involucarea arterelor membrului superior, absența celorlalți factori de risc aterosclerotici.¹³

Evenimentul cheie în istoria trombangeitei a fost publicarea de către Buerger în 1908 a unui articol despre observațiile făcute pe 11 indivizi, tineri fumători, internați în Spitalul Mount Sinai, cu membre inferioare și superioare amputate pentru tromboză și cu tromboflebite migratoare, la care examenul histopatologic a descris un proces vascular inflamator a vaselor mici, medii.²

Etiopatogenia bolii este obscură, deși terenul genetic, iar fumatul participă sigur la declanșarea simptomatologiei. Au fost incriminate în acest sens în declanșarea bolii și autoimunitatea, stări de hipercoagulabilitate¹, infecții cronice, etc. Studiile genetice sugerează o înrudire cu vasculitele sistemice ale vaselor mari.¹⁵

Condiții socio-economice, de muncă, pot să aibă un rol, boala fiind observată mai frecvent la muncitorii care lucrează afară, muncă fizică mai grea.⁸ Virusul hepatitei B și rickettsiile ar putea contribui la dezvoltarea bolii, lucru nedemonstrat pe deplin.

Având în vedere că boala, din punct de vedere genetic, clinic și al prevalenței prezintă anumite particularități geografice, etnice⁴, pentru o mai bună înțelegere a ei și pentru studiul particularităților locale, am elaborat un studiu crossecțional în care am urmărit mai mulți parametri anamnestici și clinici referitori la boală.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am inclus în studiu un număr de 53 de bolnavi cu trombangieită obliterantă documentată clinic, paraclinic și prin arteriografie, internați în Clinica Medicală V și Clinica de Recuperare Cardiovasculară, Tg-Mureș între 1998-2001, cu vârsta cuprinsă între 26 și 58 de ani, medie de 44,69 de ani, cu o durată medie a bolii de 8 ani (1-25 de ani), 89% din ei fiind bărbați. Considerăm că acest lot de bolnavi, având în vedere prevalența scăzută a bolii în Europa Centrală, este reprezentativ din punct de vedere numeric. La pacienții cu trombangieită obliterantă au fost înregistrate prin anamneză directă vârsta, vârsta de debut, sexul, stadiul bolii, ocupația inițială și ocupația prezentă, simptomatologia de debut, prezența sindromului Raynaud, a degerăturilor, statusul de fumător. Menționăm că la debutul bolii toți pacienții au fost fumători. Stadializarea s-a făcut conform stadializării Fontaine.

S-a făcut analiza statistică și grafică a datelor.

REZULTATE

În tabelul 1 prezentăm câteva din caracteristicile lotului studiat.

Tabelul 1. Caracteristicile lotului studiat

Caracteristicile lotului n=53	Valori	Intervale
Sex (% bărbați)	89%	
Vârsta (ani)	44,17±1,07 [^]	26-58
Durata bolii (ani)	8,08±1,05 [^]	1-25
Vârsta de debut (ani)	35,78±1,08 [^]	21-53
Sindrom Raynaud**	64%	
Degerătură **	19%	
Fumător în prezent	24%	
Gangrenă*	44%	
Amputații	24%	

* prezintă sau au prezentat în cursul evoluției

** procentul celor care au prezentat acest simptom

[^] standard errors of the mean

Se remarcă un procent relativ mare de femei suferind de boala Buerger, fapt care nu contrazice literatura de specialitate. Vârsta de debut este în medie 35,78 ani, ceea ce nu diferă de observațiile altor autori, vârsta minimă de apariție a bolii fiind 21, iar cea maximă de 53 de ani. În lotul studiat procentul sindromului Raynaud a fost de 64%. De menționat este faptul că 24% dintre bolnavi nu au abandonat fumatul, în ciuda progresiei bolii. Procentul bolnavilor cu gangrenă în decursul evoluției bolii a fost de 44%, procentul amputațiilor a fost 24%. Anamnestic, un procent de 19% din pacienți au prezentat degerături. Procentul celor care nu au abandonat fumatul, în ciuda cunoașterii riscurilor, a fost de 23%.

Pacienții au fost grupați în funcție de stadiile evolutive ale bolii în momentul interogatoriului. În lotul nostru au lipsit cei de stadiu 3, în schimb un procent de 30% au prezentat gangrenă, ulcerații (Figura 1).

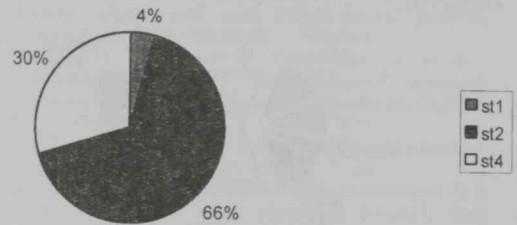


Figura 1. Distribuția pe stadii Fontaine a pacienților cu boala Buerger

Distribuția simptomatologiei la debutul bolii este reprezentată grafic în figura 2. Sub termenul de claudicație am grupat acei bolnavi care au avut dureri la nivelul picioarelor, gambelor, mâinilor, eventual parestezii supărătoare. Se observă un procent relativ mare (de 10%) a tromboflebitei superficiale ca și primul simptom; în 15% boala a demarat deja cu gangrenă, în 15% a fost prezentă numai simptomatologia sindromului Raynaud. Menționăm că 2 dintre bolnavi (4%) au semnalat artralgiile, care au precedat debutul bolii, fără să aibă în schimb modificări de tip inflamator.

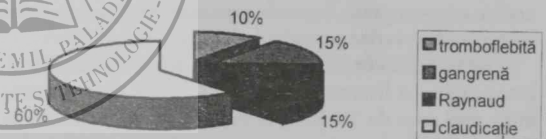


Figura 2. Distribuția simptomatologiei de debut

Am urmărit și situația profesională a bolnavilor atât înaintea bolii, cât și în momentul culegerii datelor. Se observă că un procent mare (52%) de pacienți se află în pensie de boală și 11% sunt șomeri, deci 63% (aproape 2/3) sunt inactivi (Figura 3).

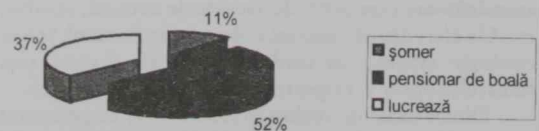


Figura 3. Ocupația bolnavilor studiați

Din punct de vedere al profesiei de bază, cel mai mare procent a fost reprezentat de muncitorii calificați, care au terminat școala profesională (strungar, zugrav, etc) și dintre aceștia aproape 2/3 au fost mecanici auto.

Muncitorii necalificați au reprezentat doar 13% din lotul nostru de pacienți. 24% au avut studii medii, dintre acestea aproape jumătate au fost ofițeri. Având în vedere procentul mai mare de ofițeri, i-am reprezentat separat. Doar un pacient a avut studii superioare (3%) (Figura 4)

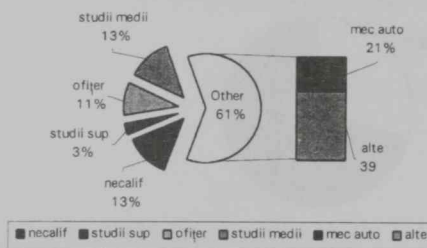


Figura 4. Distribuția pacienților în funcție de ocupație

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Pe lotul studiat am observat o distribuție de 9:1 bărbați:femei, în concordanță cu ceea ce se semnalează în ultimul deceniu în literatura de specialitate, dovadă că această boală nu este rezervată exclusiv sexului masculin. Vârsta de debut a bolii a fost de 38,71 de ani, o medie de vârstă joasă, cu valori de la 21 până la 53 de ani. Sasaki și colaboratorii², pe un studiu efectuat pe 850 de bolnavi, au găsit un procentaj asemănător al femeilor, o vârstă medie de debut mai mare (56 de ani). Manifestările au fost identice în studiul lui la femei și la bărbați¹⁰, fapt observat și în studiul nostru. În cazul nostru nu s-au putut formula precizări statistice în acest sens având în vedere numărul mic (5) al femeilor.

64% din bolnavi au prezentat sindrom Raynaud; menționăm că literatura mondială indică un procentaj mult mai mic: de 10-30% la autorii japonezi³, 50% la autorii cehi¹³, fenomen interesant de menționat. De asemenea, un procentaj mare (de 15%) a prezentat sindromul Raynaud ca și prima manifestare a bolii. În comparație, doar 19% au avut în antecedente degerături, ceea ce denotă o corelație mai puțin evidentă între boală și acest simptom.

Toți bolnavii incluși în studiu au fost fumători în momentul declanșării bolii. Menționăm că literatura acceptă într-un procent mic (de până la 5%) și nefumători, dar probabil în aceste situații nu avem de-a face cu boala Buerger veritabilă, ci de manifestări asemănătoare care pot fi declanșate de cocaină, canabis, etc. Un sfert din pacienți nu a abandonat fumatul, factor etiologic evident, în ciuda faptului că abandonarea fumatului oprește, respectiv încetinește evoluția bolii.

Dintre pacienții incluși în studiu 44% au prezentat gangrenă în cursul evoluției bolii. Datele din literatură variază între 12-42%-72%¹³ în acest sens. Diferențele se corelează și cu nivelul de îngrijire și conștientizare a factorilor de risc, a abordării terapeutice timpurii corespunzătoare. Menționăm că la un procent de 15% gangrena a reprezentat primul simptom al bolii, ceea ce diferă statistic semnificativ de arteriopatiile

aterosclerotice la care doar în 4-8% din cazuri debutul este reprezentat de gangrenă. În schimb, față de literatura de specialitate (15% la 5 ani), acești bolnavi au avut un procent foarte crescut de amputații (practic la un sfert din pacienți era nevoie de intervenția mutilantă). Menționăm că doar la doi bolnavi (15%) dintre aceștia a fost nevoie de amputație înaltă, ambii fiind la o evoluție de peste 15 ani a bolii. În rest nu s-a putut stabili o relație între vechimea bolii și frecvența amputațiilor. Boala evoluează în pusee de acutizare cu perioade de remisie relativ lungi. Evoluția quo ad vitam este bună și contrastează cu intensitatea durerii și procentul de amputații necesare.¹²

Distribuția pe stadii a relevat procent mare (30%) de Fontaine IV. Un studiu japonez¹¹ în schimb a relevat deja la prima consultație un procent de 38,4% a celor de stadiu IV. și 23,9% de stadiul III, Fontaine I 8%, Fontaine II 29,6%. În studiul nostru nu am putut încadra în momentul crossecțional nici un pacient în stadiul III. Acest fenomen se poate explica prin faptul că în momentul apariției ischemiei critice, care cauzează durerea de repaus, trecerea la gangrenă survine rapid, aproape obligatoriu.

Am studiat simptomatologia de debut, observând un procent mare de cazuri de sindrom Raynaud (15%), respectiv gangrenă (15%) la debut, cu un procent de tromboflebită superficială de 10%. Menționăm că doi dintre pacienți au prezentat artralгии severe la debut, în paralel cu simptomatologia caracteristică. Acest fenomen a fost semnalat și de literatură, fiind descrise debuturi de trombangeită cu manifestări reumatismale⁶, de exemplu 2 cazuri de poliartrită și unul de sindrom de tunel carpian. Aceste manifestări reumatologice sunt rare, dar pot fi inaugurale. Aceste episoade au fost monoarticulare, acute, trecătoare, migratoare, neerozive, atingând articulațiile mari, cu semne locale de inflamație. Dispariția semnelor articulare a fost urmată de apariția semnelor ischemice. Aceste manifestări fac ca boala Buerger să semene mai mult cu vasculitele sistemice⁷. Într-un studiu efectuat de Shionaya¹³ pe 255 de pacienți (dintre care 98% au fost bărbați), prevalența simptomelor în momentul diagnosticului a fost următoarea: parestezie, senzație de frig, cianoză 37%, gangrenă sau ulcer 18%, claudicația labei piciorului 15%, claudicație la nivelul gambei 16%, durere de repaus 10%, tromboflebită 3%. Într-un studiu efectuat de clinicienii cehi, în 95% din cazuri au găsit ca și factor declanșator fumatul și vârsta de debut a fost sub 50 de ani, claudicația a fost prezentă în 72% din cazuri, durerea de repaus, și gangrena sau ulcerările în 68%, în 53% din cazuri s-a asociat tromboflebita migratoare, și în 50% sindromul Raynaud.¹⁴

Am urmărit gradul profesional și ocupația inițială și actuală a bolnavilor. Se observă o preponderență a celor cu pregătire profesională medie, absența aproape totală a celor cu pregătire superioară și un procent mic (13%) de muncitori necalificați. Ocupațiile care sunt reprezentate printr-un procent relativ mare sunt mecanicii auto și ofițeri. Deși s-a sugerat posibilitatea

expunerii mai mari la frig și umezeală, din anamneza bolnavilor nu a reieșit acest element.

Se observă că în momentul anamnezei 63% din pacienți au fost inactivi, 52% fiind în pensie de boală (toți fiind pensionați din cauza tromboangeitei obliterante). Faptul este cu atât mai grav și surprinzător cu cât vârsta medie a pacienților a fost de 44, 49 ani, cu vârsta maximă de 58 de ani, deci practic toți bolnavii au fost de vârstă activă, respectiv procentul celor cu stadiul 4 a fost de doar 30%.

CONCLUZII

Unele concluzii ce se pot formula referitor la datele obținute sunt următoarele:

Lotul de pacienți studiat are o vârstă medie de debut a bolii scăzută.

Se observă un procent foarte crescut a sindromului Raynaud, mai ales comparativ cu acele regiuni geografice (Orientul Îndepărtat) unde prevalența bolii este de 70 de ori mai mare și unde se știe că determinantul genetic diferă oarecum. 24% din bolnavi nu au fost complianți pentru abandonarea fumatului

Un sfert din pacienți au suferit cel puțin o amputație în decursul evoluției bolii.

Calitatea vieții acestor bolnavi este foarte proastă, reflectată prin procentul mare al acelor care sunt în stadiul IV Fontaine, de amputații și mai ales de inactivitatea profesională.

Distribuția ocupațională arată o preponderență a celor cu pregătire profesională medie (prin școli profesionale) sau studii medii.

BIBLIOGRAFIE

1. BRODMANN M, RENNER W, STARK G et al - *Prothrombotic risk factors in patients with thromboangiitis obliterans*, *Thromb Res*, 2000, 99:483-486
2. BUERGER L - *Thromboangiitis obliterans: study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene*, *Am J Med Sci*, 1980, 136:567-580
3. KIM EJ, CHO BS, LEE TS et al - *Morphologic change of the internal elastic lamina in Buerger's disease*, *J Korean Med Sci*, 2000, 15:44-48
4. KIMURA A, KOBAYASHI Y, TAKAHASHI M et al - *MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease*, *Int J Cardiol*, 1998, 66:107-113
5. KURATA A, FRANKE FE, MACHINAMI R - *Thromboangiitis obliterans: classic and new morphological features*, *Virchows Arch*, 2000, 436:59-67
6. LAMBOTTE O, CHAZERAIN P, VINVIGUERRA C et al - *Thromboangiitis obliterans with inaugural rheumatic manifestations. A report of three cases*, *Rev Rhum Engl Ed*, 1997, 64:334-338
7. OLIN JW - *Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*, *N Engl J Med*, 2000, 343:864-869
8. RENY JL, EMMERICH J - *Physiopathologie et traitements de la maladie de Buerger: quels niveaux de preuve?*, *Sang Thrombose Vaisseaux*, 1999, 11:596-602
9. SASAKI S, SAKUMA M, YASUDA K - *Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*, *Int J Cardiol*, 2000, 75:175-181
10. SASAKI S, SAKUMA M, KUNIHARA T - *Current trends in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in women*, *Am J Surg*, 1999, 177:316-320
11. SASAKI S, SAKUMA M, KUNIHARA T - *Distribution of arterial involvement in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): results of a study conducted by the Intractable Vasculitis Syndromes Research Group in Japan*, *Surg Today*, 2000, 30:600-605
12. SHIGEMATSU H, SHIGEMATSU K - *Factors affecting the long-term outcome of Buerger's disease (thromboangiitis obliterans)*
13. SHIONOYA S - *Diagnostic criteria of Buerger's disease*, *Int J Cardiol*, 1998, 66:243-245
14. STVRTINOVA V, AMBROZY E, LESNY P - *90 years of Buerger's disease—what has changed?*, *Bratisl Lek Listy*, 1999, 100:123-128
15. TANAKA K - *Pathology and pathogenesis of Buerger's disease*, *Int J Cardiol*, 1998, 66:237-242
16. WYSOKINSKI WE, KWIAKOWSKA W, SAPIAN-RACZKOWSKA B - *Sustained classic clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)*, *Angiology*, 2000, 51:141-150

Rolul educației pacientului în asistența astmului bronșic la copil

Mária Tarczali

Tratamentul de fond al astmului conceput pe baza recomandărilor elaborate de International Pediatric Asthma Consensus Bethesda, are ca obiectiv preîntâmpinarea exacerbărilor acute și asigurarea copilului astmatic un regim de viață cât mai apropiat de normal. Cu ajutorul medicamentelor disponibile astăzi s-ar putea asigura controlul optim pe termen lung al astmului dacă pacientul și familia acestuia ar deține cunoștințele corespunzătoare privind regimul de viață și folosirea unei tehnici corecte de medicație. Din 81 de bolnavi dispensarizați cu astm bronșic la Spitalul Municipal Tg-Secuiesc am selectat 49 de bolnavi, pe care i-am repartizat în două grupe de vârstă: 7-11 ani și 12-16 ani. Au urmat un curs teoretic despre astm, o oră/săptămână cu durată de 6 săptămâni. În cursul programului de educație bolnavii au avut la dispoziție un vast material didactic selectiv corespunzător vârstei. La începutul și sfârșitul programului au rezolvat un chestionar pentru evaluarea cunoștințelor teoretice despre astm. S-a pus un accent deosebit pe însușirea corectă de tehnică de medicație. Pentru aprecierea eficienței programului s-a urmărit parametrii: cunoștințele despre boală, autoaprecierea gravității astmului și date de morbiditate. Rezultatele obținute sunt convingătoare: toți copiii și-au îmbunătățit atât performanțele teoretice cât și tehnica inhalatorie. Programul educațional constituie o modalitate eficientă pentru realizarea unei complianțe adecvate, indispensabilă pentru asistența copilului astmatic.

Cuvinte cheie: astm bronșic, educația pacientului, complianță

The basic treatment of asthma devised according to the elaborated recommendations of The International Pediatric Asthma Consensus Bethesda, has the goal of preventing acute exacerbations and to ensure asthmatic children a relatively normal life conditions.

With the help of the available drugs today a perfect control of asthma could be assured if the patients and their families had the adequate knowledge of the correct medication techniques and life conditions.

Out of 81 childrens with bronchial asthma from Tg-Secuiesc Town Hospital 49 were selected and divided into two age-groups: 7-11 and 12-16 years old. They took part in a theoretical course about asthma, one hour weekly during a 6 weeks period. In our educational programme the patients had a vast amount of selected didactic material adequate for their age. At the beginning and at the end of the programme they solved a test for the evaluation of their theoretical knowledge about asthma. A particular stress was laid on the correct learning of the medication techniques. For the estimation of the efficiency of the project the following parameters were targeted: knowledge about the asthma, self estimation of the seriousness of asthma, and dates of morbidity. The results obtained are quite convincing: all these children improved both their theoretical knowledge and inhalation technique. The educational programme is really useful for us to realize an adequate compliance indispensable for the assistance of asthmatic children.

Key words: asthma bronchiale, education programme, compliance

Primele informații despre astm sunt furnizate bolnavilor și familiilor acestora de către medicul specialist care pune diagnosticul și evaluează rezultatele investigațiilor efectuate. Aceste informații sunt relativ sumare, se adresează în primul rând părinților și cuprind date esențiale despre boală și medicația prescrisă. Pentru bolnavii cu astm intermitent aceste sfaturi pot fi chiar suficiente, ele repetându-se în caz de apariția exacerbărilor.² Bolnavii astmatici din treptele II, III și IV de severitate au nevoie însă de mult mai multe informații pentru a antrena familia în

îngrijirea corectă a copilului astmatic și a-l menține în echilibru timp mai îndelungat.¹¹

Complianța exprimă funcționalitatea unei comunicații între medic și pacient. Gradul ei depinde în mare măsură de capacitatea medicului de a determina pe pacient ca acesta să accepte tratamentul în care se implică în mod activ.^{9,10} Complianța copilului în cazul unei boli cronice (de exemplu astmul) variază în funcție de vârsta pacientului, gradul de severitate, capacitatea copilului de a înțelege noțiunile pe care vrem să i le transmitem în legătură cu boala. Cu trecerea timpului complianța se poate modifica atât datorită schimbărilor fiziologice survenite (dificultăți în pubertate), cât și eșecurilor terapeutice în cursul evoluției bolii.⁵

În activitatea complexă de asistență copilului astmatic medicul curant trebuie să se angajeze pentru:³

1. Educația continuă a pacientului, cu accent deosebit pe prima întâlnire după stabilirea diagnosticului;

2. Asigurarea unui material informativ scris privind modul de viață, tehnica inhalatorie corectă, folosirea peakflow-metrului;

3. Învățarea copilului să-și monitorizeze astmul prin notarea zilnică a simptomelor și măsurarea valorilor PEF;

4. Înțelegerea diferenței dintre medicația cu "acțiune rapidă" și medicația "pe termen lung";

5. Recunoașterea de către bolnav a semnelor de exacerbare ale astmului, pentru a ști când să se adreseze medicului și când să apeleze la serviciul de urgență;

Scopul principal al educației pacientului este de a-l determina pe bolnav să ia decizii corecte privind calitatea vieții și tratamentul corect.

MATERIAL ȘI METODĂ

În anii 1996-2000 am luat în evidență secția de pediatrie al Spitalului Municipal Tg-Secuiesc 81 de bolnavi cu diagnosticul de astm bronșic. Monitorizarea bolnavilor din punct de vedere clinic și funcțional respirator a făcut posibilă includerea lor în diferite grade de severitate. Astfel, am urmărit 34 de cazuri de astm intermitent, 32 de cazuri de astm ușor persistent, 13 cazuri de astm moderat persistent și 2 cazuri de astm sever. Dintre bolnavii dispensarizați am selectat două grupe de vârstă: grupa A: 28 de bolnavi în vârstă de 7-11 ani și grupa B: 21 de bolnavi în vârstă de 12-16 ani.

Cele două grupe de studiu au urmat un curs teoretic despre astm, o oră pe săptămână, cu durată de 6 săptămâni. Tematica orelor de astm a cuprins:

1. Noțiuni de bază:
 - structura căilor aeriene și respirația fiziologică
 - patogenia și simptomele astmului bronșic
 - investigațiile efectuate în spital
 - factorii declanșatori ai crizei
2. Principiile tratamentului medicamentos:
 - folosirea corectă a medicamentelor
 - diferența între medicamentele bronhodilatatoare și cele preventive
 - semnele unei exacerbări în astm
 - măsuri care trebuie luate în caz de exacerbare a bolii

3. Regimul de viață al copilului astmatic.

Grupele de lucru relativ mici ne oferă posibilitatea unui cadru adecvat pentru o discuție deschisă, fără stres și de adresare directă. Copiii se angajează să-și prezinte boala, evenimentele neplăcute în cursul evoluției, motivele lor de teamă legate de boala cronică. Avem disponibil un material didactic selectiv pentru cele două grupe de vârstă inclusiv un chestionar pe care îl rezolvăm la începutul și sfârșitul programului de educație.^{4,8,14}

Un accent deosebit îl acordăm însușirii tehnicii corecte de utilizarea aerosolului dozat precum și a celorlalte dispozitive de dozare a medicamentelor: nebulizerul și turbobalerul. În cadrul instruirilor practice bolnavii însușesc tehnica peakflow-metriei și

modul de consemnare a simptomelor în fișa de monitorizare la domiciliu. Pentru aprecierea eficienței programului am urmărit următorii parametri:

1. Cunoștințe despre boală:

a. Dacă copilul este capabil de a distinge medicamentul bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune de medicamentul preventiv (ventolinul față de budesonid)

b. Dacă copilul cunoaște simptomele pentru care trebuie să se adreseze medicului

2. Autoaprecierea gravității astmului (ușor, moderat sau sever față de o boală gravă cunoscută de el), folosind o scară analog-vizuală de la 1-100 diviziuni.

3. Date de morbilitate

a. Absenteism școlar, zile pe semestru,

b. Internări în spital sau asistența crizei de astm în ambulatoriu.

Evaluarea rezultatelor obținute s-a realizat după 6 săptămâni, pentru pregătirea teoretică și practică; ceilalți parametri i-am urmărit în cadrul controalelor periodice.

REZULTATE

Dintre bolnavii dispensarizați am selectat 49 de copii pe care i-am împărțit în două grupe pe criteriul de vârstă: 28 de copii în vârstă de 7-11 ani și 21 de copii între 12-16 ani (Tabelul I).

Tabelul I. Structura lotului de bolnavi astmatici participanți la programul educațional

	Grupa A	Grupa B
Nr. Bolnavi	28	21
Vârsta medie (ani)	9.25 (7-11)	14.28 (12-16)
Vechimea astmului (ani)	2.96 (1-8)	4.38 (1-9)

Fiecare dintre bolnavi s-a dovedit cooperant în program și și-a însușit cunoștințele teoretice elementare despre boală. Grupa A - la începutul pregătirii a realizat 42% din procentajul maxim posibil, rezultat care a fost îmbunătățit substanțial la sfârșitul programului (62%). Grupa B cuprinzând pacienți între 12-16 ani a rezolvat chestionarul într-un procent de 60% la început, ajungând la 82% la final (Figura 1, Tabelul II).

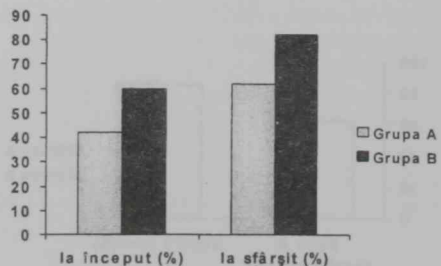


Figura 1. Cunoștințe teoretice despre astm (la începutul și sfârșitul programului educațional)

Tabelul II. Rezultatele obținute la chestionarul despre astm bronșic exprimat în % față de procentajul maxim posibil

Program	La început (%)	La sfârșit (%)
Grupa A	42±11	62±5
Grupa B	60±12	82±8

Tabelul IV. Însușirea tehnicii corecte a medicației bronhodilatatoare

	După terminarea programului		După 3 luni	
Grupa A	n=23	62±12%	n=28	85±10%
Grupa B	n=20	75±15%	n=21	88±5%

Am analizat în fiecare caz în parte dacă copilul este capabil de a diferenția medicamentul bronhodilatator de cel preventiv. La începutul programului din grupa A numai 17%, iar din grupa B 24% a reușit această diferențiere. După instruirii practice din grupa A: 68%, iar din grupa B: 87% au reușit diferențierea netă între cele două grupe de medicamente ($p < 0,001$) (Figura 2, Tabelul III).

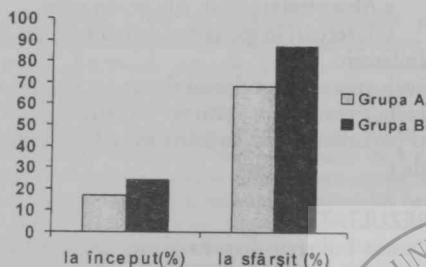


Figura 2. Diferențierea medicației bronhodilatatoare de cea preventivă (la începutul și sfârșitul programului educațional)

Tabelul III. Raportul bolnavilor care pot deosebi corect medicația bronhodilatatoare de cea preventivă

Grupa de bolnavi	La început (%)	La sfârșit (%)
Grupa A (7-11ani)	n=23 17±21	n=28 68±10
Grupa B (12-16ani)	n=15 24±20	n=21 87±5

Tehnica corectă a utilizării medicației inhalatorii a fost apreciată respectând secvențele folosirii flaconului inhalator: scoaterea capacului, agitarea flaconului, poziția flaconului, expirația, așezarea piesei bucale, sincronizarea apăsării flaconului cu inspirația, reținerea respirației, clătirea gurii după administrare de corticoid inhalator. După 6 săptămâni punctajul obținut a fost între 62-75% în cele două grupe de studii. Utilizarea medicamentelor pe cale inhalatorie după 3 luni a fost mult mai eficientă (85-88%) (Figura 3, Tabelul IV).

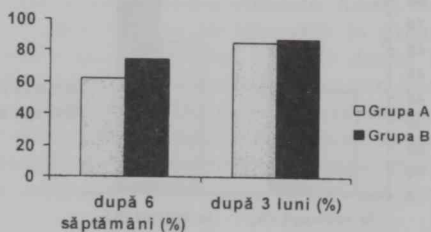


Figura 3. Tehnica inhalatorie corectă (după programul educațional de 6 săptămâni și la 3 luni)

DISCUȚII

Astmul bronșic este cea mai frecventă boală cronică a copilului, prevalența ei fiind în continuă creștere. Asistența copilului astmatic nu poate fi realizată numai prin creșterea cantitativă a sistemului sanitar competent în domeniu, ea va cere o relație de parteneriat medic-bolnav-părinți.^{2,3,9,13}

Educația bolnavului și a familiei acestuia constituie parte integrantă a programului complex de asistență a astmului bronșic la copil. Educația are drept scop conștientizarea bolnavului asupra necesității participării în mod activ la procesul de tratament. Vârsta la care obținem anamneza proprie a bolnavului este în jurul vârstei școlarizării. Aceeași vârstă corespunde și pentru educarea pacientului astmatic.¹³

Factorii care influențează în mod negativ complianța bolnavilor sunt numeroși.

Cunoștințele bolnavului despre boală diferă în funcție de vârstă: școlarul mic poate percepe noțiuni elementare despre boală, dar nu realizează o conexiune logică între starea clinică și efectele terapeutice ale medicamentelor. Copilul mare și adolescentul pot supraestima unele mijloace terapeutice mai puțin importante.

Non-complianța activă constă în faptul că bolnavul participă aparent activ în ce privește îngrijirea astmului, el poate decurge la metodele alternative de tratament (acupunctură, medicină naturalistă), îi este teamă de efectele nedorite ale medicamentelor, poate crea o serie de teorii proprii asupra bolii.⁵

Copiii astmatici trăiesc în medii sociale extrem de diferite. Asigurarea unui trai decent, un microambiant adecvat cu evicțiunea alergenilor și a noxelor nu poate fi realizat la o bună parte a pacienților. Costurile medicamentelor antiastmatice devin din ce în ce mai mari, metodele terapeutice ca înotul, cura heliomarină și salină nu se practică la majoritatea astmaticilor.

Prescripția medicamentelor poate fi multiplă, respectarea prescripțiilor anterioare, conștientizarea importanței tratamentului preventiv sunt primordiale în astmul bronșic. Rezultatele tratamentului nu arată întotdeauna o corelație corespunzătoare cu complianța bolnavului. Unii bolnavi, deși respectă prescripția și tehnica de administrarea a medicamentelor, au totuși simptome iar ceilalți, mai puțin cooperanți, sunt asimptomatici perioade lungi.^{12,13}

Programul nostru educativ a contribuit în mare măsură la creșterea responsabilității copilului astmatic în activitatea complexă de îngrijire și tratament.

După pregătirea teoretică și practică a bolnavilor (6 săptămâni) majoritatea copiilor a însușit noțiunile teoretice despre astm, tehnica de medicație și au considerat astmul ca o boală mai puțin gravă decât anterior. Acest rezultat a fost îmbunătățit în decursul următoarelor luni datorită prezentării la controalele periodice. Absențele de la școală au scăzut cu peste 65%, calculate pe semestru, iar exacerbările au devenit mult mai rare. Acestea din urmă pot fi explicate în primul rând printr-un tratament corespunzător stadiului clinic de boală.

Copii s-au dovedit foarte cooperanți în însușirea cunoștințelor teoretice privind boala. Ne-am ocupat în cadrul instruirilor practice de modul de administrare a medicamentelor pe cale inhalatorie, punând un accent deosebit pe diferențierea medicamentului bronhodilatator de cel preventiv. Experiența clinică arată că o parte din bolnavi necesită timp mai îndelungat și o instruire individuală pentru însușirea unei tehnici corespunzătoare de medicație. Dintre bolnavii aflați sub corticoterapie o parte arată complianță mai bună la turbohaler.^{1,6,7}

Copilul trebuie pregătit să descopere și să trateze împreună cu părinții momentele de exacerbare ale bolii, să știe exact când să solicite serviciul de urgență în caz de criză de astm.³ În cursul evoluției în ultimii doi ani s-a redus numărul zilelor de spitalizare pentru exacerbări, majoritatea cazurilor fiind asistate în ambulatoriu.

În managementul astmului se poate realiza școala copilului astmatic și în serviciul ambulator de specialitate. În anii 1998-2000 am obținut o experiență foarte utilă din programul educațional pentru copilul astmatic, cuprinzând 49 copii dispensarizați.

CONCLUZII

Educația continuă a pacientului și familiei prin diverse mijloace cu scopul obținerii unei cooperări optime duce la îmbunătățirea calității rezultatelor obținute în asistența bolnavului cu astm bronșic.

BIBLIOGRAFIE

1. AMIRAV I, GOREN A, PAWLOWSKI NA – *Clinical aspects of allergic disease – What do pediatricians in training know about the correct use of inhalers and spacer devices?*, J Allergy Clin Immunol, 1994, 94:669-675
2. BERTA GY – *Patient Education 2000 - Kongresszusi Beszámoló*, Medicina Thoracalis, 1994, 47:321-323.
3. BÍSCA NICOLETA – *Asistența copilului astmatic, Ghid practic*, Boehringer Ingelheim, București, 1998, 7-50
4. GLÁNYI P – *Az asztmáról nemcsak kicsiknek (munkafüzet)*, "A mosdósi asztmás gyermekekért", Alapítvány kiadványa, Mosdós, 1994
5. MILGROM H – *Noncompliance and treatment failure in children with asthma*, J Allergy Clin Immunol, 1996, 98:1051-1057
6. PEDERSEN S, MORTENSEN S – *Use of different inhalation devices in children*, Lung, 1990, 168:653-657
7. PEDERSEN S – *Inhalers and nebulizers: which to chose and why?*, Respiratory Medicine, 1996, 90:69-77
8. RÓNAI Z, ROMHÁNYI K – *Fűűjűd el! Segűdanyag asztmás gyermekek oktatóprogramjához*, Gyermekgyógyászat, 1993, 44(melléklet).
9. RÓNAI Z – *Az asztma ma*, Konzulta, Kaposvár, 1998, 109-159
10. RÓNAI Z – *Meddig ér el az orvos keze? Gondolatok az asztmás beteg compliance-ról*, Medicina Thoracalis, 1995, 48:193-197
11. RÓNAI Z, GILÁNYI PIROSKA, GYÓDI A – *A betegoktatás szerepe a gyermekkori asthma bronchiale gondozásában*, Gyermekgyógyászat, 1995, 46:350-360.
12. STOENESCU M – *Copilul alergic*, Ed Med București, 1991
13. SZILÁGYI IBOLYA, MAJOR T – *Asztma-klub-betegoktatás pulmonológiai osztályon*, Medicina Thoracalis, 49:78
14. THØRESEN C, KIRMIL-GRAY K – *Self-management psychology and the treatment of childhood asthma*, J Allergy Clin Immunol, 1983, 72:596-606

Calitatea apei de suprafață, principala sursă de aprovizionare cu apă potabilă a orașului Târgu-Mureș

Ramona Ureche, Monica Dănilă

Deteriorarea continuă a surselor de apă reprezintă o gravă problemă de calitate a apei, în special în zonele urbane și acolo unde există multiple surse de poluare a acesteia, cum sunt infiltrațiile de ape fecaloid menajere sau industriale.

Scop: Evaluarea dinamicii valorilor medii multianuale ale principalilor indicatori de calitate a apei brute a râului Mureș, în perioada 1995-1999.

Metodologie: Am investigat, pe parcursul celor cinci ani, valorile a trei indicatori de calitate a apei brute a râului Mureș (oxigenul dizolvat, consumul chimic și biochimic de oxigen), în șase puncte de recoltare a apei de pe tronsonul Tg. Mureș-Cipău.

Rezultate: Oxigenul insuficient, aportul mare de substanțe organice și consumul biochimic de oxigen pentru descompunerea acestora include apa râului Mureș în categoria a II-a a surselor de suprafață, necorespunzătoare aprovizionării cu apă potabilă a unui număr mare de populație, ceea ce impune măsuri suplimentare de tratare și dezinfecție a apei.

Concluzii: Multe probleme pot fi evitate prin pastrarea calității apei brute și a reziduurilor deversate, prin controlul permanent al tratării și distribuției apei la uzina de apă, supravegherea calității apei brute și tratate, precum și prin educarea personalului implicat și al consumatorului.

Cuvinte cheie: igiena apei, calitatea apei, potabilitate

The continuous deterioration of the surface water's quality it becomes a major problem for urban areas where are various sources of pollution, especially organic and industrial origin.

Aim: Monitoring the variation of principal quality parameters of Mureș water, from 1995 to 1999.

Methodology: We have investigated during five years, data from three major Mureș water quality parameters (dissolved oxigen, oxidability and biochemical oxigen demand), from six points of water collection, in the area Tg. Mureș-Cipău.

Results: The low values of dissolved oxigen, high rates of organic compounds and biochemical oxigen demand, shovened that Mureș water is included in second water quality group, improper for drinking water use, that's why it request suplimentary interventions in treatment and desinfection.

Conclusion: Many potential problems can be prevented by safeguarding the integrity of the raw water source and its watershed, by proper maintenance and inspection of the treatment plant and distribution system, by the training of managers and plant personnel and by consumer education.

Key words: water sanitation, drinking-water quality

Viața și activitatea omului sunt strâns legate de prezența apei în mediul ambiant. Apa potabilă se obține din surse subterane și din surse de suprafață.

În orașul Târgu-Mureș, apa potabilă furnizată prin instalația centrală de aprovizionare cu apă este preluată din râul Mureș, iar apa freatică, din primul strat subteran de apă recoltată prin izvoare și fântâni.^{6,7}

Apa râului Mureș, utilizată pentru prelucrarea apei potabile la Uzina de apă Târgu-Mureș, are principalul avantaj dat de cantitatea suficientă. Apa freatică,

obținută de la cele nouă izvoare captate pe raza orașului, precum și din fântânile individuale, corespunde aproape în totalitate standardului 1342/91¹¹ (care stabilește condițiile de potabilitate a apei), dar este insuficientă cantitativ.

Tratarea apei râului Mureș pentru caracteristicile de potabilitate se face după metoda clasică, în următoarele etape: captare-deznisipare-coagulare-decantare-reglare pH-filtrare-dezinfecție.^{6,7}

Pentru ca o sursă de apă de suprafață să fie utilizată pentru prelucrarea apei potabile, ea trebuie să se încadreze în categoria I de calitate, conform STAS 4706/1988¹². Apele de suprafață de categoria I servesc pentru:

- alimentarea centralizată cu apă potabilă;
- alimentarea centralizată cu apă a unităților de creștere a animalelor;
- alimentarea centralizată cu apă a întreprinderilor din industria alimentară precum și alte activități ce necesită apă de calitate a celei potabile;
- alimentarea cu apă a culturilor de legume irigate, ce necesită apă de categoria I de calitate;
- reproducerea și dezvoltarea salmonidelor, precum și alimentarea cu apă a amenajărilor piscicole salmonicole;
- zone naturale amenajate pentru înot (ștranduri);
- baze nautice amenajate.^{2,3}

Deteriorarea continuă a surselor de apă reprezintă o gravă problemă de calitate a apei, în special în zonele urbane și acolo unde există multiple surse de poluare a acesteia, cum sunt infiltrațiile de ape fecaloide menajere sau industriale.

Scopul lucrării a fost evaluarea dinamicii valorilor medii multianuale ale principalilor indicatori de calitate a apei brute a râului Mureș, în perioada 1995-1999.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am investigat, pe parcursul celor cinci ani, valorile a trei indicatori de calitate a apei brute a râului Mureș (oxigenul dizolvat, consumul chimic și biochimic de oxigen), în șase puncte de recoltare a apei de pe tronsonul Târgu-Mureș-Cipău.

Indicii de calitate luați în studiu conform standardului 4706/88 sunt:^{9,10,12}

- oxigenul dizolvat în apă (O_2), exprimat în mg/dm^3 , valoare minimă acceptată 6;
 - substanțele organice, determinate prin metoda cu permanganat de potasiu (CCO) și exprimate în mg/dm^3 , cu valoare maximă 10;
 - consumul biochimic de oxigen, timp de 5 zile la $20^\circ C$ și întuneric (CBO_5), mg/dm^3 , cu valoare maximă 5;
- Determinările efectuate pentru cei trei indicatori, în intervalul de timp 1995-1999, au fost făcute din apa brută a râului Mureș, recoltată în șase puncte de recoltare: 1=Târgu-Mureș zăgaz; 2=Mureș în amonte de Cristești; 3=Cristești I; 4=Cristești II; 5=Ungheni; 6=Cipău.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele determinărilor indică faptul că valorile oxigenului, CCO și CBO_5 sunt indicatori fideli ai gradului de poluare organică a apei râului Mureș (Tabelul I, II și III).

Tabelul I. Valorile medii multianuale ale concentrației oxigenului dizolvat în apă (mg/dm^3), în perioada 1995-1999

Puncte de recoltare	1995	1996	1997	1998	1999
1	6	8	7	2	8
2	6,5	9	8	7	5
3	3	2	5	4	2
4	4	3	2	3	3
5	4	6	7	5	5
6	5	8	9	6	7

Tabelul II. Valorile medii multianuale ale concentrației substanțelor organice din apă (cco, mg/dm^3), în perioada 1995-1999

Puncte de recoltare	1995	1996	1997	1998	1999
1	17	13	15	11	18
2	16	18	20	17	19
3	86	97	100	131	79
4	69	93	109	56	36
5	24	32	18	26	40
6	14	12	22	30	29

Tabelul III. Valorile medii multianuale ale consumului biochimic de oxigen (cbo_5 , mg/dm^3), în perioada 1995-1999

Puncte de recoltare	1995	1996	1997	1998	1999
1	6	5	7	4	8
2	7	8	9	8	10
3	26	52	12	10	11
4	20	40	21	11	10
5	6	7	9	7	6
6	7	7	8	9	8

Oxigenul din apă insuficient, aportul mare de substanțe organice și consumul biochimic de oxigen pentru descompunerea acestora crescut nu se încadrează în STAS 4706/88 ce caracterizează sursele de apă de suprafață de categoria I.

Conform indicatorilor chimici urmăriți, apa râului Mureș se încadrează în surse de suprafață de categoria a II-a, necorespunzătoare alimentării cu apă fără o tratare suplimentară și costisitoare.^{6,7}

Este evident că problema luată în discuție prezintă un complex de parametri și că nu se poate absolutiza relația cauză-efect decât în contextul unui mare număr de factori: debitul râului, temperatura aerului și a apei, volumul deversărilor reziduale, compoziția acestora, fenomenele meteorologice (ploi torențiale, topirea zăpezilor), compoziția solului riveran (eventuala prezență de îngrășăminte artificiale sau de pesticide), deversări neorganizate de ape reziduale în localitățile fără canalizare etc.^{4,5}

După cum se observă, dintre acești parametri, singurii care pot fi controlați sunt reprezentați de volumul și compoziția deversărilor reziduale. În acest sens trebuie să se acționeze pentru diminuarea gradului de poluare cu substanțe organice a râului Mureș, pentru că altfel este îngreunată foarte mult activitatea Uzinei de apă, care este obligată să furnizeze apă potabilă la parametrii fixați de STAS nr. 1342/91, deci să se corecteze calitățile apei de suprafață până la nivelul cerințelor unei ape potabile.^{8,9}

În aceste condiții, prelucrarea apei de suprafață ce nu se încadrează în apele de categoria I-a până la normele de potabilitate este mult mai laborioasă și mai costisitoare din punct de vedere economic.^{1,2,4}

CONCLUZII

Multe probleme pot fi evitate prin pastrarea calității apei brute și a reziduurilor deversate, prin controlul permanent al tratării și distribuției apei la uzina de apă, supravegherea calității apei brute și tratate, precum și prin educarea personalului implicat și al consumatorului.

BIBLIOGRAFIE

1. ARNELL N, OANCEA V, OBERLIN G – *Point source of pollution in the Danube Basin*, Country technical reports, Hungary and Romania, vol III, Water and Sanitation for Health Project, USAID, Washington DC, 1992
2. LAZA V, IONUȚ C - *Sănătatea mediului*, ed Medicală Universitară Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca, 2001
3. MĂNESCU S – *Tratat de Igienă*, Ed Medicală, București, 1984, vol I
4. NEGULESCU M, VAICUM L, PĂTRU C – *Protecția mediului înconjurător*, Ed Tehnică, București, 1995, 37
5. STUMM W – *Water, and endangered ecosystem, assessment chemical pollution*, Journal of Environmental Engineering, 1992, 118:466-472
6. URECHE R, ABRAM Z – *Indicatori indirecți ai poluării apelor de suprafață*, Revista de Medicină și Farmacie, Tg Mureș, 1993, 39:64-67
7. URECHE R, DANILA M, CANDEA E - *Studiu privind utilizarea ozonului ca metodă de dezinfecție a apei potabile*, Revista de Igienă și Sănătate Publică, București, 1999, vol. XLIX, 1-2:84-87
8. *** UNITED NATIONS – *Groundwater in Eastern and Northern Europe*, Natural Resources/Water Series, no. 24, UN, New-York, 1990
9. *** OECD – *Environmental indicators*, in Dept. analysis of individuals indicators: intensity of use of water resources, OECD Secretariat, Group of the State of the Environment, Paris, 1992
10. *** CEC – *Research and technological development for the supply and use of freshwater resources*, SAST Project, no. 6, Commission of the European Communities, Brussels, 1992
11. *** STAS nr. 1342/1991 – *Apa potabilă - condiții tehnice de calitate*
12. *** STAS nr. 4706/1988 – *Caracteristici de calitate ale apelor de suprafață*



Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszerészeti 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, stadii 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 Universității 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, tablele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), prenumele și numele autorilor, locul de muncă al autorilor, adresa autorilor responsabili pentru corespondență.

TITLUL ARTICOLULUI va conține cel mult 100 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 tablele, 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.

FIGURILE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre arabe; graficele vor fi executate fără fundal, în nuanțe alb/negru/gri.

Se acceptă o figură și un tabel la fiecare 400 cuvinte. Figurile și tablele 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 fotografiile 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.

MULTUMIRI. 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 întocmas (tip de caracter, 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:

Chung DR, Yang WS, Kim SB et al – *Treatment of hepatitis B virus associated glomerulonephritis with recombinant human alpha-interferon*, Am J Nephrol, 1997, 17: 112-117

-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*, in Shenasa M, Borggreff 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).

CONTROLUL MANUSCRISELOR

Nu mai manuscrisele care vor respecta 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.

