

P 111 696

Revista de Medicină și Farmacie

Vol. 51
2005/1

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem



U.M.F. Târgu-Mureș



0132802537

Publicație a

Universității de Medicină și Farmacie
din Târgu Mureș
University Press

ISSN 1221-2229

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38, 540139 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotoiu
Rector

Prof. dr. Ōrs Nagy
Conf. dr. Klara Brānzaniuc
Prorectori

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

Prof. dr. Gyōngyi Dudutz
Prof. dr. Galafeon Oltean
Prof. dr. Dezső Kovács
Secretari științifici

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Carmen Căldăraru
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider - Timișoara
Prof. dr. Toru Shimizu - Sendai
Prof. dr. Nicole Berger - Lyon
Prof. dr. Benedek Gyōrgy - Szeged

Angela Borda
Radu Deac
Dan Dobreanu
Grigore Dogaru
Imre Egyed
Ștefan Hobai
Silvia Imre
Monica Monea Pop
Ioan Muntean
Béla Szabo
Tibor Szilágyi
Camil E. Vari
Redactori

Tehnoredactare Deák Vasile

Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

REFERATE GENERALE

Sindromul respirator acut sever
Monica Sabău, Monica Tarcea 1

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Analiza spectrală în infraroșu a unor analgezice-antipiretice
Veronica Avrigeanu, Silvia Imre, Eleonora Mircia 8

ARTICOLE ORIGINALE

Sinteza și caracterizarea unor polioxometalați
ce conțin Se (IV)
Victoria Aldea, Valentina Uivaroși, Mihaela Dinu 16

Hemoragiile digestive superioare: aspecte etiologice,
clinice și terapeutice
Ligia Ariana Bancu, Simona Bătagă, D. Georgescu 19

Chirurgia percutanată pentru litiaza coraliformă.
Experiența personală
R. Boja, V. Oșan, O. Golea, L. Vass, Corina Golovei, I. Negruț 22

Studiul interacțiunii tramadolului cu unele antidepresive în testul
plăcii încălzite și testul de contorsionare
Sorina Cucuiet, Gh. Feszt, Judit Bodor 29

Complecși cu efect antimicotic ai derivaților sulfamidici cu metale
tranzitionale (Zn și Ag)
Gyōngyi Dudutz, Mária Kincses Ajtay, Edit Biszak 35

Estimarea dozei fluorurii zilnice a copiilor preșcolari prin
monitorizarea fluorurii urinare de 16 ore
Zita Fazakas, Melinda Székely, Șt. Hobai 42

Aspecte clinico-epidemiologice ale bolilor transmisibile sexual în
județul Mureș în ultimii 10 ani
Roxana Ilcuș, Diana Șerban 45

Managementul controlului național de calitate la bioproduse de uz uman efectuat în cadrul Laboratorului de Microbiologie Specifică din Agenția Națională a Medicamentului Alexandra Dana Panait, M. Neguț, M. Zamfirescu, Felicia Toma	49
Implicarea etiologică în infecții umane și comportamentul față de antifungice a tulpinilor levurice Felicia Toma, Monica Dănilă Tarcea	54
Determinarea norfloxacinii din comprimate prin cromatografie de lichide de înaltă performanță Valentina Uivaroși	58
Date comparative asupra conținutului în nitriți și nitrați a apelor de suprafață și freatice Ramona Ureche, Monica Dănilă-Tarcea, L. Szasz	61



Sindromul respirator acut sever

Monica Sabău¹, Monica Dănilă-Tarcea²

Sindromul respirator acut sever (SARS) este o afecțiune emergentă, care recunoaște o extindere rapidă manifestându-se epidemic, afecțiune cu evoluție gravă și serioase implicații sociale și economice. Este cauzat de un coronavirus, distinct de coronavirusurile umane sau animale cunoscute. Izbucniri epidemice de SARS au fost înregistrate în 2002-2003 în mai multe zone ale globului (China, Vietnam, Hong-Kong, Singapore, Canada) fiind emisă ipoteza originii animale a afecțiunii. Virusul a fost inițial transmis de la animale sălbatice folosite ca hrană, la om, ulterior apărând transmiterea interumană. Infecția nosocomială a fost cea mai importantă cauză a transmiterii persoană-persoană. Existența unui rezervor animal, persistența infecției în laborator sunt condiții care în viitor ar putea conduce la reemergența bolii. În lipsa unui vaccin, respectiv a unei medicații specifice, principalele măsuri de control sunt măsuri epidemiologice generale de identificare a cazurilor și de întrerupere a transmiterii virale. În cadrul unei bune strategii de control este nevoie de un sistem rapid de comunicare a informațiilor despre boală, de educare și informare corectă a populației în general și a cadrelor medico-sanitare în special privind aspectele epidemiologice ale SARS; de o cooperare între unități de sănătate publică, unități spitalicești și organisme guvernamentale.

Cuvinte cheie: SARS, agent etiologic, epidemiologie, control

Severe acute respiratory syndrome (SARS) is a new disease which suddenly appears and spreads in population (emergent disease) leading to important social and economic consequences. The aetiological agent is a coronavirus (SARS-associated coronavirus), distinct from that of other human and animal coronaviruses. Several observations from the areas in which the outbreak of disease was notified in 2002-2003 (China, Vietnam, Hong-Kong, Singapore, Canada) support the hypothesis of animal origin for the disease. The virus was first transmitted through games used for food to humans, with subsequent person-to-person transmission. Nosocomial infection in hospital settings was the most important cause responsible for person-to-person transmission. The existence of an original animal reservoir of virus, the persistence of infection in laboratory conditions may be the cause for re-emergence of SARS in the future. In the absence of a vaccine, effective drugs or natural immunity to SARS-CoV, the key to controlling disease is based of case identification and containment, associated with cessation of transmission. Control strategy of SARS needs a system for rapid transmission of information about SARS; education and training of public health personnel, especially care workers about epidemiological aspects of SARS, co-operation among public health, health care or other units at all governmental levels.

Key words: SARS, aetiological agent, epidemiology, control

Succesele obținute în combaterea și profilaxia bolilor infecțioase, mai ales cele din secolul XX au condus la afirmația că ele nu mai reprezintă decât probleme minore de sănătate publică.

Emergența și reemergența unor afecțiuni virale, bacteriene sau parazitare, fenomene înregistrate în ultimul timp, au contrazis aceste prognoze optimiste.

Între bolile emergente, boli necunoscute sau neidentificate până la apariția lor brutală, se numără și sindromul respirator acut sever (SARS), prima afecțiune pandemică a secolului XXI.^{20,21}

Boala a debutat în noiembrie 2002 în provincia Guangdong din China.²⁴ Cazul index, un bărbat de 46 de ani, comerciant care a călătorit frecvent în Asia de

Sud-Est, a transmis infecția la 75 persoane, 65 cadre medicale și 10 pacienți din spitalul unde a fost internat.²⁵ În luna februarie 2003, Ministerul Sănătății din China a informat OMS de existența unei epidemii (305 cazuri cu 5 decese) de pneumopatie atipică severă.

În aceeași lună erau semnalate cazuri asemănătoare în Hong-Kong. Punctul de plecare al acestei epidemii a fost un medic din Canton, care prezenta semnele bolii, urmare a îngrijirilor acordate unui pacient cu pneumopatie gravă.

La rândul său, medicul a infectat 17 persoane care au locuit cu el la același etaj al unui hotel din Hong-Kong²⁶ și care, la rândul lor, au transmis infecția în Vietnam (63 cazuri cu 5 decese), Singapore (238 cazuri cu 33 decese), SUA (33 cazuri), Canada (251 cazuri cu 41 decese).^{3,7,26,34,37}

Datorită tendinței de epidemizare și pandemizare a infecției, OMS a emis în martie 2003 un avertisment tuturor țărilor privind riscul de îmbolnăvire și a început supravegherea epidemiologică la scară mondială.

¹Disciplina Epidemiologie - Medicină Preventivă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

²Disciplina Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

Adresa de corespondență: prof.univ.dr. Monica Sabău, Disciplina de Epidemiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

De asemenea, în cadrul unei colaborări multicentrice, OMS a reușit într-un interval scurt de timp să identifice agentul cauzal, un coronavirus (SARS-associated coronavirus).^{11,22,36,42,61}

Coronavirusurile aparțin familiei Coronaviridae, denumire ce derivă de la aspectul de "coronă solară" al virusurilor, aspect vizualizat prin microscopia electronică. Serotipurile 229 E, OC₄₃, B₁₁₄ au fost izolate de la persoane cu infecții acute ale tractului respirator superior. Coronavirusurile au fost izolate de asemenea și de la diverse specii animale, inclusiv de la păsări.³⁶

Virusul implicat în izbucnirile epidemice de pneumonie atipică severă (SARS-CoV), aparține familiei Coronaviridae, prezentând caracteristicile generale ale coronavirusurilor.

Particula virală are un diametru de 40nm, prezintă un înveliș extern prevăzut cu spiculi.

Nucleocapsida de aspect helicoidal conține genomul viral (ARN monocatenar cu polaritate pozitivă și cu o lungime de 30 kb) și glicoproteina nucleocapsidă.

Glicoproteina "S" din spiculi de pe suprafața virusului are funcție de receptor de legare și de mediere a fuziunii dintre virus și membrana celulară. Joacă în acest sens rol în patogenizarea infecției, în răspunsul imun antiviral, în virulență, fiind în același timp și regiunea cea mai hipervariabilă.¹⁹

Analiza secvențelor genomice a dovedit că SARS-CoV este distinct de coronavirusurile umane și animale cunoscute³¹, fiind probabil un mutant al coronavirusurilor umane care a dobândit noi factori de virulență³¹, un mutant al coronavirusurilor animale care poate infecta celulele umane sau este rezultatul combinării între două coronavirusuri, unul uman și altul animal.³⁸

A fost emisă și ipoteza conform căreia SARS-CoV este un coronavirus nou, necunoscut până în prezent, provenind de la o gazdă neumană și care, în anumite circumstanțe, a obținut abilitatea de a infecta omul.¹⁹

Virusul a putut fi identificat prin microscopie electronică din lichidul culturilor de celule Vero E₆ inoculate cu lavaj bronșic, spăătură nazală provenite de la bolnavi sau cu fragmente de plămân, intestin, rinichi obținute la necropsie.

Rolul etiologic al acestui virus în inducerea SARS a mai fost documentat de reproducerea experimentală a bolii pe cynomolgus macaque cu posibilitatea de reizolare a virusului de la animalele infectate, respectiv decelarea anticorpilor specifici.²³

Deoarece aproximativ jumătate din persoanele cu SARS din provincia Guangdong erau implicate în creșterea sau prelucrarea produselor de origine animală, s-a suspectat legătura între infecția la animale și la om.^{13,39,58}

Analiza secvențelor genomice ale izolatelor recoltate de la animale sau din produsele animaliere comercializate în piețele alimentare a indicat o analogie de până la 99% cu secvențele genomice ale virusului izolat de la bolnavi.¹³

Emergența noului coronavirus în partea de sud a Chinei ar putea fi legată de obiceiurile culinare din această zonă, de consum ca delicatessă a cărnii crude. Pentru satisfacerea cerințelor de carne s-a apelat la vânarea animalelor sălbatice sau la creșterea acestora în captivitate.³⁴

S-a emis astfel ipoteza originii animale a bolii.³² Depășind bariera de specie, de la animale virusul s-a transmis la om probabil prin alimente sau contact direct.^{20,39,50} Ulterior, prin selecție și recombinare genetică a apărut o variantă mai virulentă care s-a adaptat la om făcând posibilă transmiterea interumană.³⁹

Animalele din acest areal geografic au reprezentat surse și pentru alte infecții virale emergente, spre exemplu pentru infecția gripală cu subtipul H₅N₁.

Epidemia de SARS în această zonă a permis emiterea ipotezei conform căreia partea de sud a Chinei ar putea fi în viitor punctul de plecare a unor boli emergente cu tendințe de pandemizare.³⁷

SEMNELE CLINICE DE RECUNOAȘTERE A SARS

Coronavirusul asociat SARS manifestă un tropism pentru celulele epiteliale ale tractului respirator și digestiv producând manifestări mixte respiratorii și intestinale.

Incubația bolii variază între 4-6 zile, invazia se caracterizează printr-un debut marcat de febră, cefalee, mialgii, frisoane.^{9,20,27,38,44}

Manifestările respiratorii apar la 2-7 zile după instalarea febrei și se caracterizează prin tuse neproductivă, dispnee, rinoree, dureri la deglutiție. Semnele obiective respiratorii de tip raluri sunt prezente la mai puțin de o treime din cazuri, severitatea clinică nu se corelează întotdeauna cu modificările radiologice.³⁶

Astfel, radiografia pulmonară poate fi de aspect normal în 30% din cazuri, mai ales la debutul bolii, computertomografia putând indica modificări la 2/3 din pacienții cu radiografii normale.^{3,9,22,26} La aproximativ 8-10 zile de la declanșarea bolii^{26,33,44} pot să apară semne radiologice de infiltrat pneumonic uni apoi bilateral.

Existând și localizarea epidemiologică intestinală a virusului, în 20-25% din cazuri pot apare fenomene digestive: greață, vărsături, diaree profundă.

În studiul de cohortă – retrospectiv efectuat în Choi⁷ este menționată creșterea marcată a numărului de persoane cu fenomene digestive, cu diaree în special, de la 15% la internare la 53% după spitalizare. Pacienții cu diaree au avut în 85% evidențe serologice de infecție cu SARS-CoV.

Modificările hematologice se traduc prin limfopenie, trombocitopenie, prelungirea timpului de tromboplastină, creșterea valorilor lactat-dehidrogenazei, alanin și aspartat aminotransferazelor, fosfokinazei, creatininkinazei și proteinei C reactive.^{7,33,56}

Reducerea numărului de limfocite TCD₄ observată la toți pacienții cu SARS este frecvent asociată și cu reducerea nivelului circulant al limfocitelor TCD₄, B și

NK.⁴⁹ Nivelul scăzut al limfocitelor TCD₄ și TCD₈ este considerat factor agravant al bolii, indicând în același timp un prognostic defavorabil.

A fost investigat și rolul citokinelor în mecanismul patogenetic al bolii. Modificările la nivelul alveolelor pulmonare, splinei sau hemofagocitoza, fenomene care apar în SARS, sugerează rolul pe care citokinele proinflamatorii îl joacă în patogeniza bolii.

Manifestările clinice ale SARS nu permit un diagnostic diferențial cu alte afecțiuni virale ale aparatului respirator, exceptând severitatea bolii, motiv pentru care este nevoie de coroborarea datelor clinice cu evidențierea agentului etiologic, respectiv cu datele epidemiologice.^{32,34,37}

Diagnosticul virusologic constă în detectarea ARN-viral în tehnica RT-PCR⁴; cultivarea virusului pe culturi de celule, completată cu imunofluorescență indirectă; examenul histopatologic; clonarea și secvențierea genomică.²²

Standardul de referință pentru confirmarea virusologică retrospectivă a infecției cu SARS-CoV rămâne punerea în evidență a anticorpilor specifici (tehnica ELISA – adaptată), titrurile maxime fiind înregistrate după 3 săptămâni de la debut.^{7,36,61}

Concomitent se procedează la excluderea agenților etiologici ai unor afecțiuni respiratorii, virusurile gripale A, B; paragripale 1, 2, 3; adenovirusurile, VRS; coronavirusurile umane cunoscute 229E, OC₄₂, B₁₉.³⁶

Precizarea simptomatologiei clinice și a metodelor de diagnostic virusologic a condus la încercări de formulare a definiției de caz.

Astfel, se consideră caz "suspect" conform definiției emise de OMS la 1 aprilie 2002⁵⁹:

- persoană care după 1 noiembrie 2002 a prezentat febră peste 38°C, tuse, dificultăți respiratorii, care a avut contact cu o persoană suspectă de SARS cu mai mult de 10 zile înainte de debutul bolii sau care a călătorit în zone afectate de boală;

- persoană cu afecțiune respiratorie soldată cu deces până la 1 noiembrie 2002, care a avut contact cu mai mult de 10 zile cu un caz suspect sau probabil a fi SARS, sau care a călătorit, respectiv este rezident în zone afectate.

Cazul probabil este considerat:

- un caz suspect de SARS, care la examenul radiologic prezintă infiltrat de tip pneumonie uni sau bilaterală și care conduce la pneumopatie severă demonstrată eventual și necroptic

Diferențierea între cazurile "suspect" și "probabil" se face în accepțiunea OMS⁵⁹ pe baza prezenței infiltratului pulmonar pentru cazul probabil, respectiv pe baza severității simptomatologiei respiratorii după CDC – Atlanta.⁶⁰

Având în vedere faptul că nu toți pacienții cu SARS prezintă semne clinice și radiologice specifice infecțiilor respiratorii, de asemenea faptul că nu există încă teste rapide de stabilire a diagnosticului și contagiozității bolii, definiția de caz ar putea suferi în viitor modificări.⁶¹ Studiul prospectiv efectuat pentru

aprecierea exactității definiției de caz a OMS a evidențiat o sensibilitate de numai 26%, motiv pentru care este necesară îmbunătățirea acestui parametru.⁶⁰

PROCESUL EPIDEMIOLOGIC

Sursa de virus este reprezentată de omul bolnav care poate infecta 2-4 alte persoane, conform unui model matematic.⁴¹

Purtătorii virali, respectiv persoanele infectate cu virus dar fără manifestări clinice de SARS au fost considerați posibile surse de virus.

O serie de dovezi fac puțin plauzibilă existența unui rezervor uman de virus. Între aceste dovezi menționăm:

- transmiterea redusă a virusului prin contact persoană – persoană în afara unităților spitalicești ceea ce nu permite persistența virusului în populația generală;

- durată relativ scurtă a contagiozității (aproximativ 10 zile de la dispariția febrei);

- inexistența recăderilor și a infecțiilor cronice.

Absența cazurilor pentru mai mult de 5-6 luni este o evidență clară că nu există un rezervor uman de virus.³⁰

În studiul serologic întreprins de Xu³⁰ pe un lot de 574 cadre medicale fără semne de boală, numai 29 de probe au fost pozitive în PCR, imunofluorescență indicând însă titruri virale foarte mici. Seropozitivitatea fiind apreciată la 0% (0% - IC 95% - 0,6%) nu s-a făcut dovada existenței surselor de virus reprezentate de purtători sănătoși sau de persoane cu infecții subclinice și nici a posibilității de transmitere a bolii în asemenea situații.

Laboratoarele în care se lucrează cu SARS-CoV pot constitui surse de infecție, așa cum s-a întâmplat accidental în Singapore.³⁰

Rezervorul animal de virus poate contribui la transmiterea bolii, fapt dovedit de epidemia din provincia Guangdong, unde 42% din persoanele cu SARS au fost implicate în comercializarea de carne pentru hrana populației, carne provenită de la diverse specii animale, inclusiv animale sălbatice.³⁴

Anchetele serologice au demonstrat prezența anticorpilor anti-SARS-CoV sau anti-SARS-CoV-like în proporții neglijabile în serurile adulților sănătoși din Hong-Kong, seruri stocate în băncile de sânge cu 2 ani înainte de izbucnirea epidemiei.

Datele existente sugerează că SARS ar fi putut fi transmis periodic de la animale la om în trecut, virusul devenind mai recent patogen la om și adaptat pentru transmiterea interumană.

Riscul de transmitere de la bolnavi la persoanele receptive este mare (OR=7-22) în a doua săptămână de boală, când încărcătura virală atinge nivelul maxim în secrețiile tractului respirator.³⁷

Suportul material al transmiterii este asigurat de picăturile septice precum și de aerosoli, stabilitatea virusului la condițiile din mediu ambiental facilitează transmiterea.^{28,52,55}

Implicații în transmiterea virusului pot fi și aerosolii generați de anumite proceduri medicale, intubația traheală, bronhoscopia, etc., extinderea infecției este în aceste situații predominantă în anumite secții de spital, ponderea cea mai mare de cazuri fiind înregistrată în serviciile de urgență.⁶

Transmiterea în mediul spitalicesc a fost considerată factorul major de amplificare a epidemiei.^{26,47}

Riscul de contaminare este foarte ridicat pentru persoanele implicate în îngrijirea bolnavilor, pentru persoanele care au un contact direct cu aceștia.

Ho¹⁸ notează pe parcursul a numai 6 săptămâni la un spital cu 529 paturi, apariția SARS la 40 cadre medicale, incidența cumulată fiind 8% la asistentele medicale, 5% la medici și 4% la surori.

Urmărind posibilitățile de transmitere a SARS la 720 cadre medicale implicate în îngrijirea a 224 pacienți confirmați cu SARS și a 72 pacienți suspecți doar clinic de a avea boala, Li²⁹ demonstrează că 7,2% din pacienții internați cu SARS au fost cadre medicale. Persoanele din departamentele de urgență, cu precădere asistentele medicale și surorile au făcut boala, gradul de afectare al cadrelor sanitare fiind însă inferior celui găsit de alți cercetători.

Cea mai mare parte din investigații au demonstrat faptul că personalul medical este grupul supus riscului maxim de contaminare, ponderea infecției fiind estimată între 19,3% și 26,6%.^{13,24,27,32}

Transmiterea de colectivitate, deși posibilă, nu are importanță epidemiologică deosebită, cu toate că au fost notate cazuri secundare de boală la contactii de la locul de muncă sau din avioane.

Virucopia, consecință a localizării și probabil multiplicării virusului la nivel gastrointestinal, sugerează posibilitatea de transmitere a SARS-CoV și fecal-oral. În favoarea acestei supoziții au venit rezultatele pozitive de izolare a virusului în culturi de celule folosind ca inocul fragmentele de țesut gastrointestinal obținute la necropsie, respectiv detectarea genomului viral (SARS-CoV ARN) în fecale prin tehnica RT-PCR. Cu toate că virusul a putut fi decelat în materiile fecale mai mult de 1 lună de la debutul bolii, transmiterea nu a mai fost dovedită după 10 zile de la scăderea febrei.

O altă dovadă a posibilității de transmitere prin fecale a virusului este adusă de faptul că enzima de conversie (ACE), considerată receptor funcțional pentru SARS-CoV, este exprimată nu numai în țesutul pulmonar, inimă, rinichi ci și în țesutul gastrointestinal.³⁹

De altfel, în epidemia din Hong-Kong, 25% din pacienți prezentau diaree profuză și alte simptome gastro-intestinale.³⁵

Transmiterea verticală sau perinatală nu a fost documentată.

Receptivitatea la infecție este generală, segmentul de vârstă 20-40 de ani fiind cel mai afectat.^{13,47}

Bolile asociate, infecțiile duale sau chiar multiple cu alți patogeni respiratori sunt factori amplificatori ai bolii, iar sistemul HLA-B 4601 este un posibil factor de risc pentru apariția cazurilor severe de boală.

Afecțiunea a apărut sub formă de izbucniri epidemice, îmbracând apoi caracteristicile de epidemie cu tendință de pandemizare.

În octombrie 2003 au fost raportate 8437 cazuri "probabile" de SARS în 32 de țări²⁸, cele mai numeroase cazuri (5327) în China, 1755 în Hong-Kong, 218 cazuri în Taiwan, 161 în Singapore, 151 în Canada, câte 4 cazuri în Anglia și Franța^{31,34,68} și au fost înregistrate 813 decese.²⁴ La sfârșitul lunii iulie 2003, epidemia a fost pusă sub control.³⁵ În China însă au mai apărut două izbucniri epidemice (sfârșitul lunii decembrie 2003 și ianuarie 2004 și martie – mai 2004), cu extindere limitată, evenimente care au fost rapid puse sub control.³⁵

Analiza secvențelor genomice ale izolatelor obținute de la bolnavi, majoritar cadre medicale din Hong-Kong, Vietnam, Singapore, Taiwan și Canada a indicat o înrudire și potrivire (match) cu secvențele genomice ale izolatelor provenite de la pacienții din provincia Guangdong.^{13,45} Acest fapt conduce la concluzia că fiecare din aceste izbucniri epidemice au fost direct sau indirect legate de personalul medical.

Pentru aprecierea trăsăturilor epidemiologice și a factorilor de risc asociați SARS, He¹³ a analizat retrospectiv 1511 cazuri confirmate cu SARS din Guangdong, incidența globală fiind estimată la 17,7‰, mortalitatea la 0,07‰, iar fatalitatea (indicator al gravității bolii) la 3,84‰. În 19,38% din cazuri au fost implicate cadre de spital și în 12,04% contacti de familie sau de colectivitate.

Incidența SARS în districtul Haidian-Beijing a fost estimată de Wang⁴⁷ la 18‰, cu o rată de fatalitate de 6,7‰. Trei sferturi din pacienți (72,7%) au fost expuși infecției în spital.

Rata de fatalitate, care variază cu vârsta, a fost estimată în distribuție normală la 13,2% pentru pacienții sub vârsta de 60 de ani și la 43,3% pentru cei cu vârsta peste 60 de ani. Prin metode nonparametrice rata de fatalitate a indicat valori între 6,8% și 55%.⁹

Fatalitatea mai poate fi direct condiționată de momentul spitalizării pacienților, orice întârziere ducând la creșterea simptoare a acestora.

Făcând o analiză comprehensivă a epidemiei din Hong-Kong, Leung²⁷ a calculat media de timp scursă între două evenimente. Astfel, media timpului scurs între semnele de debut ale bolii și izolarea prin spitalizare a fost apreciată la 2-8 zile; între debut și deces la 23,7 zile (cu limite de 22 și 25,3 zile); între debut și externarea pacientului la 26,5 zile (25,8 zile – 27,2 zile).

Vârsta înaintată, sexul masculin, simptomele atipice de boală, patologia asociată, nivelul ridicat al lactat dehidrogenazei, spitalizarea tardivă sunt principalii factori care cresc riscul de evoluție letală.^{17,32}

Decesele sunt atribuite sindromului de detresă respiratorie, insuficienței renale, complicațiilor tromboembolice, infecțiilor supraadăugate, șocului septic.⁷

Sezonalitatea de anotimp rece nu a fost confirmată, cu toate că este în general o caracteristică a infecțiilor respiratorii. Vârful maxim al epidemiei de SARS în China a fost înregistrat în luna aprilie.³⁷

COMBATAREA ȘI PREVENȚIA

Rolul major în combaterea și profilaxia SARS revine măsurilor clasice, generale.^{1,25,28,29,43,46:}

- identificarea precoce a cazurilor;
- confirmarea lor pe baza definiției de caz;
- precizarea și caracterizarea momentului infectant;
- spitalizarea cu izolare de "tip respirator" în camere separate sau în unități adaptate pentru SARS
- declaraarea obligatorie și de urgență a cazurilor
- întreruperea transmiterii realizabilă prin decontaminare, prelucrarea sanitară a unităților unde sunt internați bolnavii; utilizarea corectă a echipamentului de protecție de către personalul medical sau alte persoane contacte cu bolnavul.

Într-un studiu caz-martor, Telean⁴³ a demonstrat un risc mărit de contagiune ($OR=6,9$, $p=0,02$) la contactul cu secrețiile respiratorii ale bolnavilor. În același timp subliniază posibilitatea de a contracara transmiterea infecției prin îngrijirea igienică a mâinilor ($OR=0,06$, $p=0,03$) și purtarea corectă a echipamentului de protecție, în special a măștii ($OR=0,1$, $p=0,001$).

La aceleași concluzii privind posibilitatea de protejare a contactilor cu persoana bolnavă au ajuns și alți cercetători.^{29,34,37,46:}

- instituirea carantinei cu restricționarea regimului de activități a persoanelor expuse contactului infectant;
- instruirea sanitară și antiepidemică destinată bolnavilor, contactilor, persoanelor expuse infecției prin apartenența lor la unele colectivități cu risc (personalul medico-sanitar). Instruirea va viza probleme legate de aspectele clinice ale bolii (semne de recunoaștere clinică, perioada de incubație), modalități de transmitere a agentului cauzal, disponibilități de prevenție existente, măsuri concrete de protecție. Din 1836 persoane care au răspuns la chestionarul emis călătorilor sosiți în aeroportul internațional din Doha și persoanelor care au frecventat unități de asistență primară din zona urbană și împrejurimile Qatarului, 79,4% aveau cunoștințe generale despre SARS, dar numai 8% cunoșteau simptomatologia clinică a bolii. Un procent relativ mare (73%) au admis caracterul contagios ridicat al bolii, 69,9% au cunoscut importanța contactului direct persoană-persoană în transmiterea bolii, 60,8% admiteau că boala este tratabilă, 60,1% își exprimau teama de a mai călători recunoscând posibilitatea de contaminare prin traficul aerian.² În opinia autorilor, nivelul de cunoștințe despre SARS a fost modest, doar 31,7% din chestionați având cunoștințe complete.

Se insistă, ca de altfel și în alte studii, pe necesitatea de inițiere și extindere a unor programe de instruire legate de SARS.²⁸

-supravegherea sanitară a frontierelor este o altă măsură care, în condiții epidemiologice speciale, poate contribui la prevenirea extinderii bolii.

Prevenția specială prin administrarea de chimioterapice, imunoglobuline sau interferon nu a fost verificată, aceste preparate fiind folosite mai ales în terapia SARS.

Referitor la măsurile speciale de prevenție, succesele obținute în cunoașterea secvențelor genomului viral au permis obținerea unor vaccinuri candidate, sursa de imunogeni fiind proteina "S". Domeniul S_1 al acestei proteine conține receptorii de legare care se unesc cu enzima de conversie asigurând penetrarea virusului în celule.

Anticorpii apăruți față de această proteină sunt anticorpi neutralizanți, cu acțiune de blocare a pătrunderii virusului în celula țintă, fenomen documentat pe animalele folosite ca modele de imunizare (șoareci, iepuri, maimuțe verzi, nevăstuica).^{16,48,63,64}

Actualmente sunt în experiment mai multe generații de vaccinuri candidate:

- vaccinuri inactivate cu betapropilactonă^{16,47};
- vaccinuri recombinante obținute prin inginerie genetică, pentru inserarea genei care codifică proteina S au fost folosiți variați vectori: virusul parainfluenzae 3, virusul vaccinia (Ankara), virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic^{16,48};
- sunt speranțe și pentru obținerea de vaccinuri subunitare¹⁷ și vaccinuri vii atenuate.⁴

Cu toate că s-au inițiat studii clinice de apreciere a eficienței unor vaccinuri pe voluntari umani, ele se rezumă la un număr restrâns de persoane.⁴⁰ Extinderea lor necesită totodată și elucidarea unor fenomene colaterale, reacții inflamatorii hepatice, observate pe modelul animal.^{41,64,48}

Etapele necesare de parcurs până la aplicarea largă a vaccinului ca măsura profilactică majoră necesită timp.

"Dacă virusul cauzator al SARS se mișcă mai repede decât cercetările, ne vom găsi într-o lungă și dificilă cursă care deja a început. Obstacolele nu sunt puține iar finalul nu poate fi prevăzut" afirmă Julie Gerberding.⁴²

Ca și alți peste 30 de noi patogeni recunoscuți în ultimele 3 decenii, SARS-CoV are origine animală, s-a adaptat la om, ca urmare există posibilitatea reemergenței bolii.^{13,28,41}

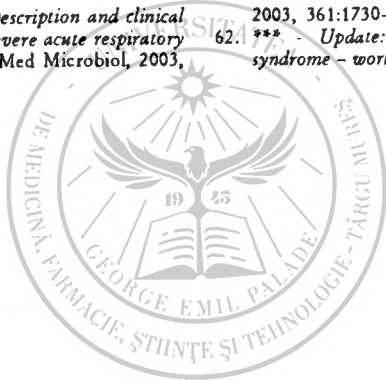
Se impun în asemenea circumstanțe măsuri sporite de combatere și prevenire care presupun:

- existența unor sisteme de supraveghere epidemiologică activă la nivele naționale și internațional;
- schimburi de informații colectate și transmise pe baza unui sistem rapid de comunicare;
- dezvoltarea unor sisteme eficace de raportare a cazurilor;
- cooperare între unitățile medicale, de sănătate publică și organisme guvernamentale și nonguvernamentale.

BIBLIOGRAFIE

1. ANDERSON RM, FRASER C, GHANI AC et al - *Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic*, Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2004, 359:1091-1105
2. BENER A, AL-KHAL A - *Knowledge, attitude and practice towards SARS*, J R Soc Health, 2004, 124:167-170
3. BOOTH CM, MATUKAS LM, TOMLINSON GA et al - *Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area*, JAMA, 2003, 289:2801-2809
4. BRANSWELL H - *SARS vaccine caused liver damage in animal testing*, CNEWS - Canada, november 2004
5. CERNESCU C - *Sindromul respirator acut sever - SARS în căutarea agentului etiologic*, St Cerc Virusologie, 2003, 33:9-12
6. CHAN PK, TO WK, NG KC et al - *Laboratory diagnosis of SARS*, Emerg Infect Dis, 2004, 10:825-831
7. CHOI KW, CHAU TN, TSANG O - *Outcomes and prognostic factor in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong-Kong*, Ann Intern Med, 2003, 139:715-723
8. DENISON MR - *Severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis, disease and vaccines: an update*, Pediatr Infect Dis J, 2004, 23:S207-S214
9. DONNELLY CA, GHANI AC, LEUNG GM et al - *Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*, Lancet, 2003, 361:1761-1766
10. DREXLER I, STAIB C, SUTTER G - *Modified vaccinia virus Ankara as antigen delivery sistem: how can we best use its potential?*, Curr Opin Biotechnol, 2004, 15:506-512
11. DROSTEN C, GUNTHER S, PREISER W et al - *Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome*, N Engl J Med, 2003, 348:1967-1976
12. GERBERDING JL - *Faster...but fast enough? Responding to the epidemic of SARS*, N Engl J Med, 2003, 348:2030-2031
13. GUAN Y, ZHENG BJ, HE YQ et al - *Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China*, Science, 2003, 302:276-278
14. GUIHOT A, BRICAIRE F, LI T et al - *Syndromul respiratoric acut sever: o epidemie singulică de pneumonie virală*, Presse Med, 2004, 33:344-351
15. HE JF, XU RF, YU DW et al - *Severe acute respiratory syndrome in Guangdong Province of China: epidemiology and control measures*, Emerg Infect Dis, 2003, 9:1037-1041
16. HE Y, ZHOU Y, SIDDIQUI P et al - *Inactivated SARS-CoV vaccine elicits high titers of spike protein-specific antibodies that block receptor binding and virus entry*, Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325:445-452
17. HE Y, ZHOU Y, LIV S et al - *Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine*, Biochem Biophys Res Commun, 2004, 324:773-781
18. HO AS, SUNG JJ, CHAN-YENG M - *An outbreak of severe acute respiratory syndrome among hospital workers in a community hospital in HongKong*, Ann Intern Med, 2003, 139:564-567
19. HOLMES KV - *SARS-associated coronavirus*, N Engl J Med, 2003, 348:1948-1951
20. HUI DS, CHAN MC, WU AK et al - *Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology and clinical features*, Postgrad Med J, 2004, 80:373-381
21. IVAN A, AZOICAI D - *Sindromul respirator acut sever. Boală transmisibilă emergentă*, Rev Med Chir Soc Med Nat, Iași, 2003, 107:250-252
22. KSIAZEK TG, ERDMAN D, GOLDSMITH C et al - *A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome*, N Engl J Med, 2003, 348:1953-1966
23. KUIKEN T, FOUCHIER RAM, SCHUTTEN M et al - *Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome*, Lancet, 2003, 362:263-270
24. LAU JT, TSUI H, LAU M et al - *SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong*, Emerg Infect Dis, 2004, 10:587-592
25. LAU JT, YANG X, TSUI H et al - *SARS preventive and risk behaviours of Hong Kong air travellers*, Epidemiol Infect, 2004, 132:727-736
26. LEE N, HUI D, WU A et al - *A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*, N Engl J Med, 2003, 348:1986-1994
27. LEUNG GM, HEDLEY AJ, HO LM et al - *The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients*, Ann Intern Med, 2004, 141:662-673
28. LI RW, LEUNG KW, SUN FC et al - *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and GDP: Epidemiology, virology, pathology and general health issues*, Br Dent J, 2004, 197:77-80
29. LI L, CHENG S, GU J - *Analysis of medical workers suffered from SARS*, Emerg Infect Dis, 2003, 9:294-303
30. LOW DE, MCGREE A - *SARS-one year later*, N Engl J Med, 2003, 349:2381-2382
31. MARRA MA, JONES SJM, ASTELL CR et al - *The genome sequence of the SARS - associated coronavirus*, Science, 2003, 300:1399-1404
32. NG SK - *Possible rol of an animal vector in the SARS outbreak in Amoy Gardens*, Lancet, 2003, 362:570-572
33. NICOLAOU S, MÜLLER NJ - *Radiologic manifestation of SARS*, N Engl J Med, 2003, 348:2006-2007
34. PARASHAR UD, ANDERSON LJ - *Severe acute respiratory syndrome: review and lessons of the 2003 outbreak*, Int J Epidemiol, 2004, 33:628-634
35. PEIRIS JSM, CHU CM, CHENG WCC et al - *Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study*, Lancet, 2003, 361:1767-1772
36. PEIRIS JSM, LAI ST, POON LLM et al - *Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome*, Lancet, 2003, 361:1319-1325
37. PEIRIS JSM, PHIL D, YUEN KY et al - *The Severe Acute Respiratory Syndrome*, N Engl J Med, 2003, 349:2431-2441
38. POUTANEN SM, LOW DE, HENRY B et al - *Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada*, N Engl J Med, 2003, 348:1995-2005
39. POUTANEN SM, LOW DE - *Severe acute respiratory syndrome: an update*, Curr Opin Infect Dis, 2004, 17:287-294
40. RAINER TH, CAMERON PA, SMIT D et al - *Evaluation of WHO criteria for identifying patients with severe acute respiratory syndrome out of hospital: prospective observational study*, BMJ, 2003, 326:1354-1358
41. RILEY S, FRASER C, DONNELLY CA et al - *Transmission dynamics of the etiologic agent of SARS in Hong Kong: impact of public health intervention*, Science, 2003, 300:1961-1966
42. STÖHR K - *World Health Organization Multicentre Collaborative Network for SARS Diagnosis: A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome*, Lancet, 2003, 361:1730-1733
43. TELEMAN MD, BOUDVILLE IC, HENG BH et al - *Factors associated with transmission of severe acute respiratory syndrome among health-care workers in Singapore*, Epidemiol Infect, 2004, 132:797-803
44. TSANG KW, HO PL, OOI GC et al - *A cluster of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*, N Engl J Med, 2003, 348:1977-1985
45. TSUI SK, CHIM SS, LO YM - *Coronavirus genomic-sequence variation and the epidemiology of severe acute respiratory syndrome*, N Engl J Med, 2003, 349:187-188

46. WALLINGA J, TEUNIS P - *Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures*, Am J Epidemiol, 2004, 160:509-516
47. WANG C, DUN Z, ZHAN SY et al - *Epidemiological characteristics of 403 patients with severe acute respiratory syndrome in Haidian district, Beijing*, Emerg. Infect Dis, 2003, 9:372-375
48. WEINGARTL H, CZUB M, CZUB S et al - *Immunization with modified vaccinia virus Ankara - based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets*, J Virol, 2004, 78:1272-1276
49. WONG RS, WU A, TO KF et al - *Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis*, BMJ, 2003, 326:1358-1362
50. XU RH, HE JF, EVANS MR et al - *Epidemiologic clues to SARS origin in China*, Emerg Infect Dis, 2004, 10:1030-1037
51. XU D, ZHANG Z, CHU F et al - *Genetic variation of SARS coronavirus in Beijing Hospital*, Emerg Infect Dis, 2004, 10:789-794
52. YU IT, SUNG JJ - *The epidemiology of the outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong - what we do know and what we don't*, Epidemiol Infect, 2004, 132:781-786
53. ZHAO Z, ZHANG Z, XU M et al - *Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome in Guangzhou, China*, J Med Microbiol, 2003, 52:715-720
54. ZHONG NS, ZHENG BJ, LI YM et al - *Epidemiological and aetiological studies of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) from Guangdong in February 2003*, Lancet, 2003, 362:1353-1358
55. ZHONG NS, WONG GW - *Epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): adults and children*, Paediatr Respir Rev, 2004, 5:270-274
56. ZUCKER-FRANKLIN D - *The effect of viral infection on platelets and megakaryocytes*, Semin Hematol, 1994, 31:329-337
57. *** - Centers for Disease Control and Prevention - *Severe acute respiratory syndrome - Singapore*, 2003, MMWR, 2003, 52:405-411
58. *** - Centers for Disease Control and Prevention - *Prevalence of IgG antibody to SARS - associated coronavirus in animal traders - Guangdong province, China*, MMWR, 2003, 52:986-987
59. *** - World Health Organization - *Case definition for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS)*, Geneva, 2003
60. *** - Centers for Disease Control and Prevention - *Updated interim US case definition for SARS*, Atlanta, 2003
61. *** - World Health Organization - *A multicenter collaboration to investigate the cause of SARS*, Lancet, 2003, 361:1730-1733
62. *** - *Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome - worldwide 2003*, MMWR, 2003, 52:241-248



Analiza spectrală în infraroșu a unor analgezice-antipiretice

Veronica Avrigeanu, Silvia Imre, Eleonora Mircia

În comparație cu analiza chimică, metodele spectroscopice au următoarele avantaje: aplicabilitate largă, sensibilitate ridicată, reproductibilitate perfectă a rezultatelor, rapiditate a determinărilor, etc. În plus, unele informații privind structura compușilor organici cum sunt detaliile de configurație, conformație, echilibre tautomere, etc., sunt posibile de obținut aproape exclusiv prin intermediul acestor metode. Spectroscopia în IR furnizează în principal informații despre prezența grupelor funcționale în molecule, dar și unele date referitoare la scheletul atomic. Lucrarea de față își propune să ofere o interpretare cât mai completă a spectrelor în infraroșu a unor analgezice-antipiretice, substanțe medicamentoase comune în terapie, precum și investigarea spectrală a purității unor loturi de acid acetilsalicilic și acetanilidă sintetizate experimental în laborator.

Cuvinte cheie: analgezice-antipiretice, puritate, metode spectroscopice

In comparison with chemical analysis, spectral methods have the following advantages: applicability, high sensitivity, reproducibility, rapidity of determinations, etc. Some information regarding organic compounds structure such as details of configuration, conformations, tautomers equilibrium, etc., are obtained almost by this kind of methods. IR spectroscopy offers mainly information about functional groups in molecules and also about atomic skeleton. The present work intends to offer as much as possible a complete interpretation of IR spectra of some analgesic-antipyretic medicinal substances and of two substances obtained in laboratory, acetylsalicylic acid and acetanilide.

Key words: analgesic-antipyretic drugs, purity, spectroscopic methods

Aplicarea metodelor fizice în domeniul investigării structurii și reactivității compușilor organici, identificării substanțelor medicamentoase de natură organică, a dus în scurt timp la rezultate spectaculoase în elucidarea pe o cale simplă și elegantă a unor probleme subtile privitoare la structura moleculară, configurația, conformația sau reactivitatea moleculelor respective.^{1,3,8,10,13}

Importanța cunoașterii structurii chimice nu poate fi rezumată numai la necesitatea caracterizării univoce a compușilor, elucidarea structurii îndeplinește și un rol aplicativ important. Fiind cunoscută o structură chimică și proprietățile fizico-chimice ale acesteia, se pot stabili relații între structură și diferite alte proprietăți dintre care cele mai importante sunt, pentru substanțele medicamentoase, cele farmacologice.

Conformația și proprietățile electronice sunt puncte cheie legate de activitatea farmacologică a substanțelor și, în consecință, studierea acestor aspecte este necesară și obligatorie atunci când o substanță nou sintetizată, cu potențială acțiune biologică, se dorește a fi introdusă în studii pre-clinice și clinice în vederea descoperirii unui nou medicament.⁹ Predicțiile teoretice rezultate din modelare structurală computerizată sunt demonstrate practic prin variate tehnici instrumentale.

În comparație cu analiza chimică, metodele spectroscopice au următoarele avantaje: aplicabilitate largă, sensibilitate ridicată, reproductibilitate perfectă a rezultatelor, rapiditate a determinărilor, etc. În plus, unele informații privind structura compușilor organici cum sunt detaliile de configurație, conformație, echilibre tautomere, etc., sunt posibile de obținut aproape exclusiv prin intermediul acestor metode.^{5,13,16}

Dintre metodele spectroscopice cel mai des utilizate în analiza structurală organică sunt: spectroscopia în ultraviolet și vizibil (UV-VIS), spectroscopia în infraroșu (IR), spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și spectroscopia de masă (SM).

Spectroscopia în IR furnizează în principal informații despre prezența grupelor funcționale în molecule, dar și unele date referitoare la scheletul atomic.

Interpretarea completă a unui spectru în infraroșu este dificilă și practic imposibilă. Chiar și obținerea pe această cale a numai anumitor informații structurale necesită foarte multă practică și se realizează plecând de la tabele cu frecvențe de absorbție caracteristice și spectre de referință.

În ceea ce privește importanța cunoașterii detaliilor spectrale vibraționale în cazul substanțelor medicamentoase, unul din cele mai importante aspecte se referă la calitatea acestora, prin calitate înțelegând identitate și puritate. Puriitatea și stabilitatea chimică a substanței medicamentoase pot fi monitorizate prin analiză spectrală IR, urmărind schimbările benzilor de

absorbție caracteristice grupelor susceptibile la reacții chimice nedorite, precum și apariția unor picuri suplimentare.

Spectrometria în IR, instrument de rutină al cercetătorului în domeniul sintezei chimice, permite ca prin corelarea poziției, intensității și formei benzilor de absorbție să se desprindă valoroase concluzii cu privire la existența unor grupări funcționale sau unități structurale, la natura legăturilor chimice din vecinătatea grupărilor respective, efectul grupărilor învecinate, conjugări electronice, interacțiuni intra- și intermoleculare, etc., și de aici stabilirea unor relații structură-activitate farmacologică, obiectiv de bază al cercetării medicamentului.

Metoda spectrofotometrică de absorbție în infraroșu este aplicată la identificarea substanțelor medicamentoase de natură organică oficializate în farmacopei, inclusiv în Farmacopeea Română ediția X-a (FRX). Identificarea spectrală în IR se prevede în FRX la un număr de 150 de substanțe medicamentoase (antibiotice, alcaloizi, derivați barbiturici, steroizi, sulfonamide, antiinflamatoare nesteroidice, etc.). În general se prevede pentru identificare compararea spectrelor substanțelor de analizat cu cele ale substanțelor de referință corespunzătoare și, uneori, sunt date și vibrațiile de grup caracteristice.^{18,20}

Scopul lucrării este în primul rând de informare generală și unitară în specialitate și de completare a unor cunoștințe referitoare la aplicabilitatea analizei spectrale de vibrație și de stabilitate chimică și configurațională.

Lucrarea de față își propune să prezinte o interpretare cât mai completă a spectrelor în infraroșu a unor analgezice-antipiretice, substanțe medicamentoase comune în terapie, precum și investigarea spectrală a purității unor loturi de acid acetilsalicilic și acetanilidă sintetizate experimental în laborator.¹⁷

Dacă pentru paracetamol, ibuprofen, diclofenac și indometacină sunt prevăzute în FRX identificări și prin spectrometrie IR, pentru salicilamidă, salicilat de fenil, acid acetilsalicilic și piroxicam nu există astfel de precizări.

Spectrele în infraroșu au fost înregistrate cu un Spectrofotometru FT-IR Jasco 470 Plus, rezoluție 4 cm⁻¹, în domeniul 4000-400 cm⁻¹, prin tehnica pastilării în KBr.

Acetanilida a fost sintetizată în laborator prin acetilarea anilinei cu clorură de acetyl (η=89%) iar acidul acetilsalicilic prin acetilarea acidului salicilic cu anhidrida acetică (η=93%), purificarea făcându-se prin recristalizare din apă.^{3,17}

Structura moleculară și puritatea celor doi compuși sintetizați au fost confirmate prin analiza spectrală în IR.

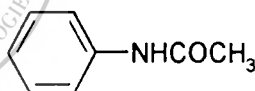
Substanțele medicamentoase:

- Diclofenac sodic Seria:2002221112-1
- Ibuprofen Seria:IBU0211902
- Indometacin Seria:T01-196
- Piroxicam Seria:20020014

au fost obținute prin amabilitatea S.C. Terapia SA Cluj-Napoca, iar salicilamida, salicilatul de fenil și paracetamolul prin amabilitatea Departamentului de Chimie Farmaceutică a Facultății de Farmacie din Târgu-Mureș.

Interpretarea spectrelor în IR s-a realizat pornind de la principiile de bază ale interpretării spectrelor în IR și pe baza tabelor cu frecvențe de vibrație existente în literatura de specialitate.^{3,6,7,11,12,14,18}

1. Acetanilida



Spectrul IR al acetanilidei (fenilacetamidei) evidențiază o bandă intensă atribuită vibrației de valență a grupei carbonil (banda amidă I), la 1658,5 cm⁻¹ și o bandă de absorbție atribuită vibrației de deformare δ_{N-H} a legăturii N-H (banda amidă II), la

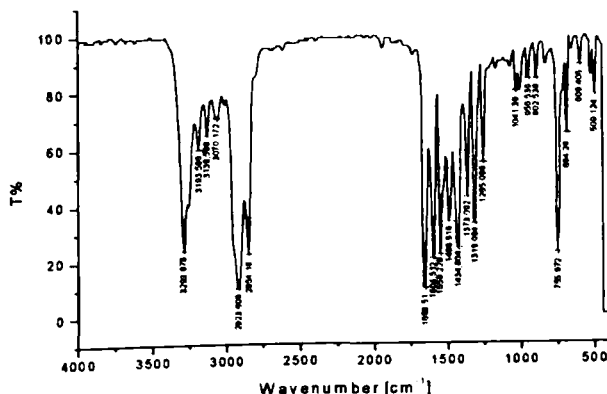


Figura 1. Spectrul în IR al acetanilidei

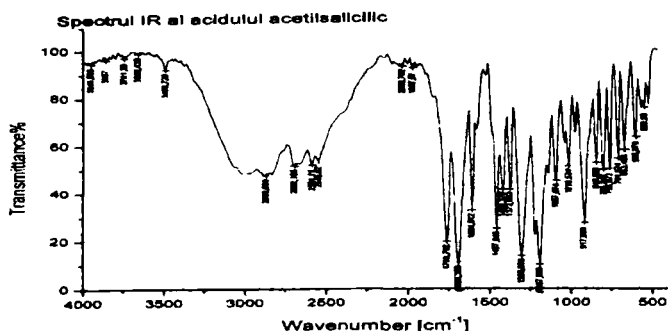


Figura 2. Spectrul în IR al acidului acetilsalicilic sintetizat

1558 cm^{-1} (Figura 1). Banda de absorbție datorată vibrației de valență a legăturii N-H ($\nu_{\text{N-H}}$) apare în spectru la 3293,8 cm^{-1} .

Nucleul aromatic monosubstituit se recunoaște prin prezența a două benzi distincte atribuite vibrațiilor de deformare în afara planului inelului, a legăturilor C-H aromatice ($\gamma_{\text{C-H}}$), la 756 cm^{-1} și respectiv 694 cm^{-1} .

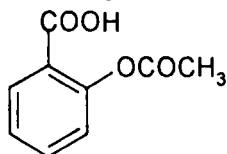
Vibrațiile de valență datorate legăturii C-H aromatice dau două benzi de absorbție la 3139 cm^{-1} și 3070 cm^{-1} , iar cele de valență C-C, benzi caracteristice vibrațiilor în plan ale nucleului aromatic, la 1604,5 cm^{-1} , 1496,5 cm^{-1} și 1435 cm^{-1} .

Grupa metil prezintă două benzi distincte, una la 2854 cm^{-1} caracteristică vibrației de valență C-H simetrice (ν_{sim}) și alta la 2923,6 cm^{-1} atribuită vibrației de valență C-H asimetrice (ν_{asim}).

Nu s-au pus în evidență benzi de vibrație caracteristice materiilor prime și solvenților folosiți.

Se constată o puritate avansată a produsului de sinteză obținut.

2. Acidul acetilsalicilic



Influența reciprocă a grupelor C=O și O-H din carboxil, mai ales datorită conjugării p- π , are consecințe nu numai asupra comportării chimice ci și asupra proprietăților spectrale ale acidului acetilsalicilic (acidului 2-acetoxibenzoic).

Banda vibrației de valență a grupei OH, deplasată cu aproximativ 100 cm^{-1} mai jos decât banda corespunzătoare alcoolilor saturați, apare ca o bandă largă, care se întinde pe domeniul 3300 – 2546 cm^{-1} ($\nu_{\text{O-H}}$), grupa OH fiind implicată într-o puternică legătură de hidrogen (Figura 2). Peste această bandă se suprapun benzile datorate vibrațiilor de valență ale legăturilor C-H aromatice (3100-3000 cm^{-1}) și legăturilor C-H din grupa metil (3000-2800 cm^{-1}).

Banda de absorbție corespunzătoare vibrației de valență a grupei C=O din grupa carboxil, bandă

intensă, apare la 1689 cm^{-1} , la numere de undă mai mici decât în cazul acizilor saturați aciclici, datorită conjugării grupei carboxil cu nucleul aromatic (crește densitatea de electroni la atomul de carbon al grupei carboxil, scade deci ordinul legăturii C=O).

Absorbțiile caracteristice grupei ester din moleculă sunt banda $\nu_{\text{C=O}}$ de la 1758,8 cm^{-1} a esterului fenolic, deplasată spre numere de undă mai mari decât în esterii alcoolici saturați (la efectul -I al oxigenului adăugându-se și efectul de conjugare al electronilor neparticipanți ai oxigenului cu restul aromatic, constanta de forță a legăturii C=O crește) și banda datorată vibrației de valență a legăturii C-O din restul acil-oxigen, bandă intensă la 1187,9 cm^{-1} .

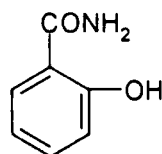
Vibrațiile de valență C-O și de deformare O-H dau absorbții la 1419 – 1373 cm^{-1} și, respectiv, 1303,6 cm^{-1} .

În domeniul 1604,5 – 1457,9 cm^{-1} sunt absorbțiile caracteristice vibrațiilor în plan ale nucleului aromatic, vibrațiilor de valență C-C.

În ultimele domenii enunțate, adică între 1470 – 1350 cm^{-1} și 1380 – 1365 cm^{-1} , sunt și absorbțiile datorate vibrațiilor de deformare ale legăturii C-H din grupa metilen, respectiv de forfecare simetrice în care toți atomii de hidrogen se depărtează și se apropie în fază, de axa grupei; cele de forfecare asimetrice, în care doi atomi de hidrogen se deplasează spre interior, iar al treilea spre exterior și invers, dând o absorbție la aproximativ 1460 cm^{-1} .

Și în acest caz se constată obținerea unui produs de sinteză pur.

3. Salicilamida



Salicilamida (o-hidroxibenzamida), prezintă în spectrul său IR absorbțiile caracteristice grupei amidă ne substituită (Figura 3). Vibrația de valență a grupei carbonil (banda amidă I) dă o bandă de absorbție la 1674,8 cm^{-1} , iar vibrația de deformare a legăturii N-H



Vibrațiile de valență ale legăturilor C-H aromatice dau absorbții în regiunea 3100 – 3000 cm^{-1} , cu o bandă ascuțită slabă la 3058,5 cm^{-1} , iar ale legăturilor C-C aromatice la 1589 cm^{-1} , la 1492 cm^{-1} și 1447 cm^{-1} .

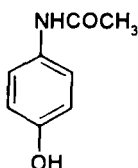
Oc1ccccc1C(=O)OC(=O)c2ccccc2

Din cauza slăbescii legăturii O-H) banda $\nu_{\text{O-H}}$ se observă la 3188,7, deplasată spre numere de undă mai mici decât în cazul O-H-ului neasociat.

Absorbțiile datorate vibrațiilor de valență ale legăturilor C-H aromatice au un maxim la $3060,5\text{ cm}^{-1}$. Nucleul aromatic monosubstituit din moleculă are două absorbții caracteristice vibrațiilor de deformare în afara planului inelului ale legăturilor C-H la 748 cm^{-1} , bandă ascuțită intensă, iar la 694 cm^{-1} o bandă ascuțită de intensitate medie. Peste banda de absorbție de la 748 cm^{-1} se suprapune și absorbția caracteristică vibrațiilor de deformare ale legăturilor C-H din nucleul aromatic o-disubstituit din molecula salicilatului de fenil.

În domeniul $1615 - 1462\text{ cm}^{-1}$ apar benzile caracteristice vibrațiilor de valență ale legăturilor C-C aromatice.

5. Paracetamol



Grupa amidă monosubstituită, din molecula paracetamolului (p-acetilaminofenolului) se recunoaște în spectrul IR (Figura 5) prin următoarele benzi

caracteristice: o bandă ascuțită intensă la $1654,6\text{ cm}^{-1}$ (banda amidă I) datorată $\nu_{\text{C=O}}$ și o bandă ascuțită intensă la 1563 cm^{-1} (banda amidă II) datorată vibrației de deformare a legăturii N-H.

Vibrația de valență N-H dă o absorbție la $3325,6\text{ cm}^{-1}$ iar cea a legăturii OH asociat apare ca o bandă lată cu un maxim la $3161,7\text{ cm}^{-1}$.

Benzile caracteristice vibrațiilor în plan ale nucleului aromatic sunt în domeniul $1600 - 1450\text{ cm}^{-1}$, observându-se două benzi de intensități medii la 1610 cm^{-1} și la 1506 cm^{-1} . Nucleul aromatic p-disubstituit se recunoaște prin banda de absorbție ascuțită de intensitate medie de la 837 cm^{-1} .

Grupa metil prezintă, datorită vibrațiilor de valență C-H, o bandă de absorbție de intensitate slabă, caracteristică vibrației de valență simetrică, la 2879 cm^{-1} și o alta de intensitate foarte slabă, atribuită vibrației de valență asimetrică, la aproximativ 2950 cm^{-1} . Vibrația de deformare (d) a legăturii C-H din grupa $-\text{CH}_3$ prezintă două benzi: banda de absorbție asimetrică care apare la $1440,5\text{ cm}^{-1}$, iar cea simetrică la 1370 cm^{-1} . Vibrația de forfecare (notată tot cu d) se suprapune în acest caz peste banda de deformare asimetrică.

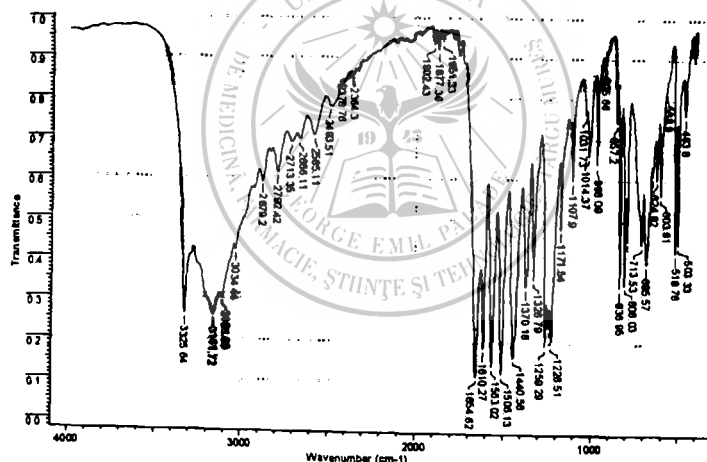


Figura 5. Spectrul în IR al paracetamolului

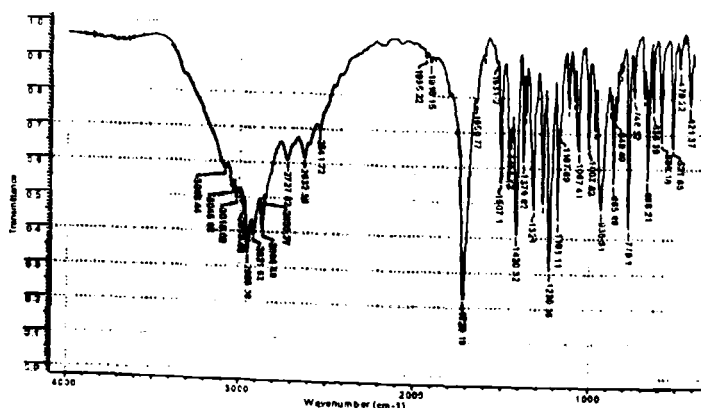
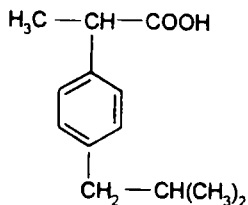


Figura 6. Spectrul în IR al ibuprofenului

6. Ibuprofen



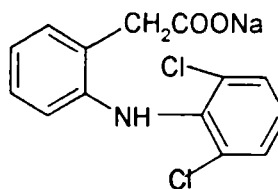
Ibuprofenul (acidul 2-(p-izobutilfenil)-propionic) prezintă în spectrul său IR o bandă de absorbție intensă, ascuțită la 1720 cm^{-1} , datorată vibrației de valență a grupe C=O din carboxil, care apare la numere de undă mai mici decât în cetone sau aldehide, ca urmare a conjugării p-p din grupa carboxil (Figura 6).

În domeniul $3088 - 2850\text{ cm}^{-1}$ se observă o bandă lată cu un maxim de absorbție la 2955 cm^{-1} . În acest domeniu se suprapun absorbțiile datorate vibrațiilor de valență ale legăturilor C-H din grupele $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH=}$, cât și cele ale legăturilor C-H aromatice.

Vibrația de valență a O-H-ului asociat din grupa carboxil, apare ca o bandă largă, de intensitate medie, pe domeniul $2700 - 2500\text{ cm}^{-1}$, cu două vârfuri de absorbție la $2727,8\text{ cm}^{-1}$ și la 2632 cm^{-1} . Banda puternică de la 1230 cm^{-1} este datorată vibrației de deformare a legăturii O-H, iar cea de la 1379 cm^{-1} , ceva mai slabă ca intensitate, este datorată vibrației de valență a legăturii C-O.

În domeniul $1531 - 1420\text{ cm}^{-1}$ apar benzile caracteristice vibrațiilor în plan ale nucleului aromatic, vibrațiile de valență C-C. Nucleul aromatic p-disubstituit se recunoaște prin banda de absorbție de la 779 cm^{-1} , datorată vibrațiilor de deformare în afara planului ($\gamma_{\text{C-H}}$) a atomilor de hidrogen rămași la inelul aromatic.

7. Diclofenac



Principalele elemente structurale ale moleculei de diclofenac (orto-[(2,6-diclorfenil)-amino]-fenilacetat de sodiu), dau absorbții caracteristice în spectrul IR, conform datelor din literatură (Figura 7).

Astfel, banda cea mai intensă din spectru, puțin lătită, apare pe domeniul $1603,5 - 1557\text{ cm}^{-1}$ cu un maxim de absorbție la $1574,6\text{ cm}^{-1}$ este datorată vibrațiilor de valență asimetrică ale celor două legături echivalente carbon-oxigen din anionul carboxilat. Tot în acest domeniu este și absorbția datorată vibrațiilor de deformare ale legăturii N-H din grupa amină secundară ($1650 - 1550\text{ cm}^{-1}$) precum și absorbția datorată vibrațiilor în plan ale nucleului aromatic.

Vibrațiile de valență simetrică ale legăturilor echivalente carbon-oxigen din anionul carboxilat dau benzi de absorbție în domeniul $1453 - 1400\text{ cm}^{-1}$.

Banda de absorbție datorată vibrației de valență a legăturii N-H, de intensitate medie și ascuțită, este la 3386 cm^{-1} .

O bandă destul de intensă care apare ca dublet cu două maxime de absorbție, la 1304 cm^{-1} și la 1282 cm^{-1} , este datorată vibrației de valență a legăturii C-N. Această bandă apare la numere de undă mai mari decât în cazul aminelor secundare alifaticе datorită conjugării electronilor neparticipanți ai azotului cu electronii p ai nucleului aromatic, ceea ce are drept urmare mărirea ordinului legăturii.

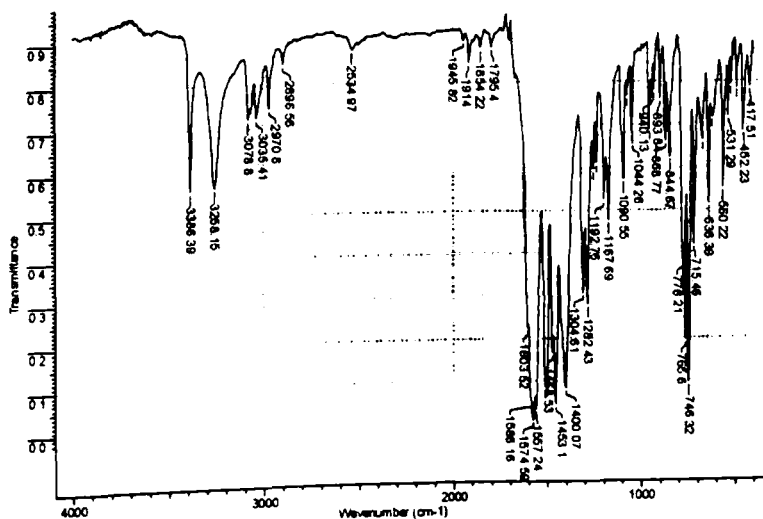
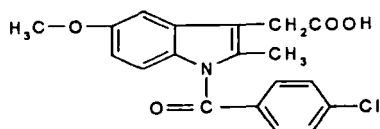


Figura 7. Spectrul în IR al diclofenacului sodic

Grupa metilen prezintă două benzi caracteristice vibrațiilor de valență simetrice și asimetrice ale legăturii C-H, la $2896,5\text{ cm}^{-1}$ și respectiv $2970,8\text{ cm}^{-1}$. Alături sunt alte două benzi, la 3035 cm^{-1} și 3078 cm^{-1} , datorate vibrației de valență a legăturii C-H aromatice.

Un grup de benzi de absorbție din domeniul $715 - 776\text{ cm}^{-1}$, cu un maxim la 746 cm^{-1} , sunt datorate vibrațiilor de valență ale legăturii C-Cl dar și a celor de deformare în afara planului ale legăturilor C-H din nucleele aromatice di- și trisubstituite.

8. Indometacina



Absorbțiile datorate vibrațiilor de valență ale grupelor C=O din carboxil și grupa amidă disubstituită, se suprapun într-o bandă ușor lăpătată, intensă, un dublet cu cele două maxime la 1717 cm^{-1} și respectiv 1692 cm^{-1} (banda amidă I).

Grupa metoxi din molecula indometacinei (acidului 1-(p-clorbenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolilacetic) dă o bandă de absorbție destul de intensă, datorată $\nu_{\text{C-O}}$, la 1067 cm^{-1} .

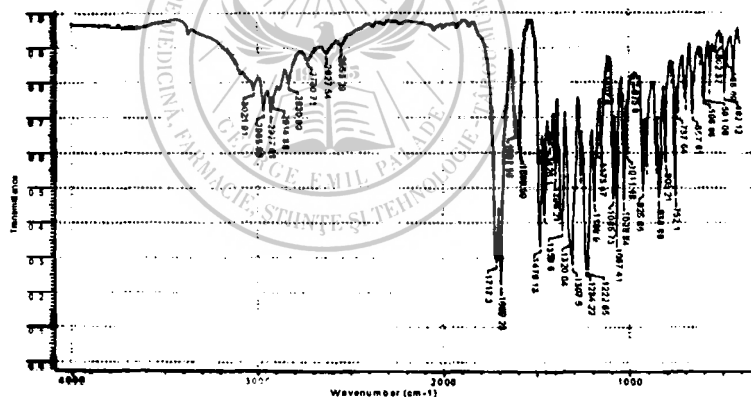


Figura 8. Spectrul în IR al indometacinei

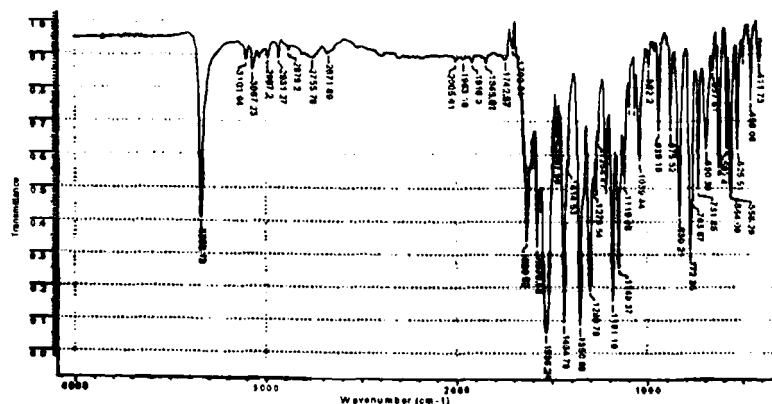
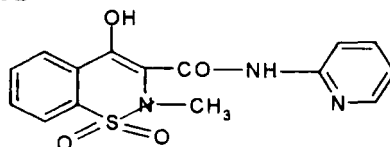


Figura 9. Spectrul în IR al piroxicamului

cm^{-1} și datorită vibrațiilor de valență ale legăturii C-H din grupa $-\text{CH}_3$, dă benzi de absorbție pe domeniul $3000 - 2800\text{ cm}^{-1}$. În acest ultim domeniu, unde se observă o bandă lată, se suprapun mai multe benzi, sunt și absorbțiile vibrațiilor de valență ale legăturilor C-H din grupa $-\text{CH}_2-$ și nucleele aromatice.

Banda vibrației de valență O-H din carboxil apare ca o bandă largă ce se întinde de la $3300 - 2500\text{ cm}^{-1}$ (OH asociat), unde se suprapun, cum am arătat anterior, vibrațiile de valență C-H alifatic (aprox. 2900 cm^{-1}) și aromatice ($3100 - 3000\text{ cm}^{-1}$).

9. Piroxicam



În spectrul IR al piroxicamului (N-(2-piridil)-3,4-dihidro-2-metil-4-hidroxi-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamidă-1,1-dioxid), banda amidă I atribuită vibrației de valență a grupe C=O apare la $1630,5\text{ cm}^{-1}$, iar banda amidă II, ascuțită intensă, atribuită vibrației de deformare a legăturii N-H, la 1530 cm^{-1} (Figura 9).

Benzile de absorbție atribuite grupei sulfonil – SO_2 - din moleculă, sunt cea a vibrației de valență asimetrică de la $1299,7 \text{ cm}^{-1}$, respectiv simetrică de la 1149 cm^{-1} , ambele intense, iar poziția lor nu este influențată de natura substituenților.

Absorbția intensă de la 3338 cm^{-1} este datorată vibrației de valență a O-H -ului asociat. Grupa metil din moleculă prezintă două benzi de absorbție, la 2879 cm^{-1} caracteristică vibrației de valență simetrice (bandă foarte slabă) și la 2931 cm^{-1} atribuită vibrației de valență asimetrice. Vibrațiile de valență C=C și C=N din nucleul piridinic dau două benzi de absorbție, conform datelor din literatură, la 1576 cm^{-1} și, respectiv, $1434,7 \text{ cm}^{-1}$.

CONCLUZII

1. Spectrometria în IR este una din metodele utilizate pentru identificarea substanțelor organice, inclusiv medicamentoase, fără distrugerea integrității moleculelor.

2. Absorbțiile în IR sunt atât de caracteristice pentru unele grupări funcționale, legături și unități structurale, încât spectrul în IR poate fi considerat ca o amprentă a moleculei studiate, ceea ce ușurează deducerea unor detalii de structură și recunoașterea lor.

3. Structura moleculară a compuşilor organici sintetizați, dedusă din ecuațiile reacțiilor chimice de sinteză și puritatea acestora a fost confirmată prin analiza spectrală în IR.

4. Analiza spectrală IR a unor analgezice-antipiretice (salicilamidă, salicilat de fenil, paracetamol*, ibuprofen*, diclofenac*, indometacină*, piroxicam) confirmă structura lor moleculară și se constituie ca un document bibliografic important pentru cercetări ulterioare ce vizează monitorizarea anumitor detalii structurale ca în studiile de stabilitate.

*Substanțe medicamentoase în ale căror monografii din FRX este prevăzută identificarea prin spectrometrie IR.

BIBLIOGRAFIE

1. AVRIGEANU V - *Chimie organică. Hidrocarburi*, University Press, Tg-Mureș, 2002, 178-187.
2. AVRIGEANU V - *Cercetări spectrale în clasa tereftaldiamidelor III. Studiul spectral în IR și UV al unor tereftaldiamide substituie la azot*, Clujul Medical, 2002, LXXV, 4: 695-699.
3. AVRIGEANU V, IMRE S - *Aplicații practice de chimie organică*, Litografia UMF, Tg-Mureș, 2003, 89-92.
4. AVRIGEANU V, MUNTEAN D, IMRE S - *Studii comparative de structură ale unor noi tereftaldiamide mono- și disubstituie la azot prin spectrofotometrie în infraroșu*, Farmacia, 2002, L, 5 : 29-35.
5. AVRAM M, MATEESCU GHD - *Spectroscopie în infraroșu, aplicații în chimia organică*, Editura Tehnică, București, 1968, 187-292, 498-507.
6. BALABAN AT, BANCIU I, POGANY I - *Aplicații ale metodelor fizice în chimia organică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1983, 13-29.
7. BALOESCU C, STERESCU M - *Metode spectrofotometrice de absorbție aplicate la controlul medicamentelor*, Editura Medicală, București, 1975, 419-450.
8. BOJITA M, SANDULESCU R, ROMAN L et al - *Analiza și controlul medicamentelor*, vol. 2, Editura Intelcredo, 2003, 353-366.
9. DOGARU MT, VARI CE - *Compendiu de farmacologie generală*, Editura University Press Târgu Mureș, 2003, 97-104.
10. GRAHAM SOLOMONS TW - *Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 2000, 649-650.
11. GYERESI A - *Analiza spectrală în infraroșu a substanțelor medicamentoase*, Litografia UMF, Tg-Mureș, 1996, 3-26.
12. HESSE M, MEIER H, ZEEH B - *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997, 29-65.
13. IOVU M - *Chimie organică*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1993, 52-55.
14. MAGER S - *Analiză structurală organică*, Editura Științifică și Enciclopedică, București, 1979, 226-336.
15. PAVIA DL, LAMPMAN GM, KRITZ GS - *Introduction to spectroscopy*, Saunders College Publishing, 1996, 14-15.
16. SKOOG DA, HOLLER FJ, NIEMAN TA - *Principles of instrumental analysis*, 5-th Edition, Saunders College Publishing, 1998, 330-335.
17. VAIDA R - *Analiza calitativă prin spectrometrie în IR a unor analgezice antipiretice*, lucrare de diplomă, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, 2004.
18. ZAHARIA V - *Chimie organică experimentală*, Editura Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca, 2003, 64-65, 152-167, 203-204.
19. *** - *Farmacopeea Britanică*, 2002, (format electronic).
20. *** - *Farmacopeea Română*, editia a -X-a, Editura Medicală, București, 1993.

Sinteza și caracterizarea unor polioxometalați ce conțin Se (IV)

Victoria Aldea, Valentina Uivarosi, Mihaela Dinu

Au fost sintetizați și caracterizați noi heteropolioxometalați cu seleniu. A fost testată acțiunea compușilor asupra rădăcinilor embrionare de *Triticum vulgare*.
Cuvinte cheie: seleniu, heteropolioxometalați

*New heteropolyoxometalates with selenium have been synthesized and characterized. The action of the newly obtained compounds was tested on embryonic roots of *Triticum vulgare*.*

Key words: selenium, heteropolyoxometalates

Seleniul este un oligoelement esențial, component al glutatinoxidazei, enzimă care intervine în procesul de prevenire a degradării oxidative a membranelor celulare. S-a constatat că seleniul, împreună cu alți antioxidanți prezenți în hrană (acidul ascorbic, retinolul, alfa-tocoferolul) au un efect sinergic în prevenirea cancerului și că pacienții cu cancer prezintă invariabil o concentrație scăzută a seleniului seric.^{1,2,3,4,5} Dintre combinațiile anorganice ale seleniului, selenitul de sodiu, Na_2SeO_3 , s-a dovedit util terapeutic. Administrat în cursul radioterapiei la pacienții cu tumori, acesta s-a comportat ca un agent de protecție al celulelor normale.⁶ A fost studiată toxicitatea unui conjugat al cisplatin, $(\text{NH}_4)_2\text{Pt}(\text{SeO}_4)_2$, constatându-se efecte genotoxice și citotoxice mai puternice asupra limfocitelor comparativ cu cisplatin și oxaplatin.⁷ Compusul are însă un efect toxic mai redus decât cisplatin asupra funcției plachetelor sanguine.¹⁰

Studii recente au demonstrat că unii heteropolioxometalați au acțiune antivirală și antitumorală, manifestată inclusiv asupra leucemiei, sarcomului și virusului HIV.^{3,7}

Premisa studiului realizat a fost că includerea Se (IV) într-o structură de tip polioxometalat ar putea conduce la obținerea unor compuși cu toxicitate redusă sau chiar absență asupra celulelor normale.

MATERIAL ȘI METODĂ

Reactivi:

- molibdat de amoniu;
- wolfram de amoniu;
- dioxid de seleniu;
- acid clorhidric 37%.

Toți reactivii utilizați au fost de puritate analitică.

Sinteza compușilor: la o soluție saturată de molibdat de amoniu, respectiv wolfram de amoniu se adaugă o soluție saturată (la cald) de dioxid de seleniu. După aducerea soluțiilor rezultate la pH 1-2 prin adăugare de acid clorhidric, acestea se concentrează la cald, apoi se răcesc lent, la temperatura camerei. Se formează precipitate galben-verzui, microcristaline, care se separă prin filtrare la vid, se spală cu apă distilată și se usucă în exsicator de vid, la temperatura camerei, în absența luminii.

Spectrele IR au fost înregistrate la un spectrofotometru Perkin-Elmer 16 PC-FTIR, folosind metoda pastilării în bromură de potasiu, pe intervalul 4000-400 cm^{-1} .

Spectrele UV-VIS au fost înregistrate cu un spectrofotometru UV-VIS Specord 40, în cuve de cuarț cu grosimea de 1 cm.

Determinarea elementelor: N-procedul Kjeldahl; Se, Mo-spectrometrie de absorbție atomică; W-gravimetric, precipitare cu cinconină, calcinare la WO_3 .⁶

Testarea acțiunii compușilor pe celula vegetală

S-a testat activitatea compușilor pe rădăcinile embrionare de *Triticum vulgare*, prin metoda Constantinescu⁸, urmărind timp de 5 zile consecutiv modificările macroscopice produse de fiecare substanță studiată la concentrații diferite, comparativ cu un martor (apa).

Concentrațiile soluțiilor apoase de selenopolioxowolfram de amoniu utilizate sunt: $5,5 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_1), $3,66 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_2), $2,75 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_3), $1,83 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_4), $0,91 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_5) și $0,36 \times 10^{-5} \text{M}$ (W_6).

Concentrațiile soluțiilor apoase de selenopolioxomolibdat de amoniu utilizate sunt: $9 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_1), $6 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_2), $4,5 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_3), $3 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_4), $1,5 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_5) și $0,6 \times 10^{-5} \text{M}$ (Mo_6).

Tabelul I. Rezultatele obținute la analiza elementală a compușilor

Compusul	N %		Se %		Mo %		W %	
	Calc.	Găsit	Calc.	Găsit	Calc.	Găsit	Calc.	Găsit
Selenopolioxomolibdat de amoniu	5,01	5,22	14,13	14,26	42,93	42,45	-	-
Selenopolioxowolfram de amoniu	6,09	6,15	4,3	4,24	-	-	60,09	60,23

Tabelul II. Benzi prezente în spectrele IR ale compușilor sintetizați și atribuirea acestora

Selenopolioxowolfram de amoniu		Selenopolioxomolibdat de amoniu	
Maxim (cm ⁻¹)	Atribuire	Maxim (cm ⁻¹)	Atribuire
3449	ν_{OH} (apa de rețea)	3474	ν_{OH} (apa de rețea)
3126; 1401	$\nu_{NH_4^+}$	3126; 1400	$\nu_{NH_4^+}$
1607	δ_{N-OH} (apa de rețea)	1618	δ_{N-OH} (apa de rețea)
962	ν_{W-O}	942	ν_{Mo-O}
796	ν_{W-O-W}	804	$\nu_{Mo-O-Mo}$
	ν_{W-O}	680	ν_{Mo-O}
520	$\nu_{S-W-O-W}$	522	$\nu_{S-Mo-O-Mo}$
432	ν_{Se-O}	422	ν_{Se-O}

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinarea compoziției compușilor sintetizați s-a realizat prin analiză elementală și spectrală.

Analiza elementală

Rezultatele obținute în urma analizei elementelor din compoziția compușilor obținuți sunt prezentate în tabelul I.

Spectre FTIR

Spectrele IR ale compușilor obținuți sunt prezentate în figurile 1 și 2, iar atribuirea benzilor prezente este redată în tabelul II.

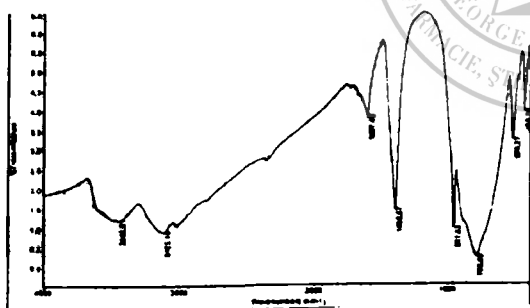


Figura 1. Spectrul IR al selenopolioxowolframului de amoniu

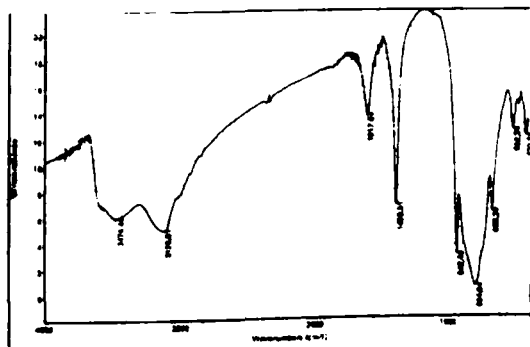
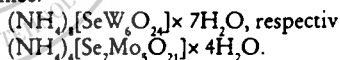


Figura 2. Spectrul IR al selenopolioxomolibdatului de amoniu

Spectre UV

Spectrul UV al selenopolioxowolframului de amoniu prezintă două maxime de absorbție, la lungimile de undă 207 nm și 293 nm, ce corespund tranzițiilor electronice din legăturile W=O, respectiv W-O-W. În spectrul UV al selenopolioxomolibdatului de amoniu este prezent un maxim la lungimea de undă $\lambda=214$ nm, determinat de tranziții electronice din legăturile Mo=O și un umăr la 250 nm, corespunzător tranzițiilor electronice din legăturile Mo-O-Mo.

Pe baza datelor furnizate de analiza elementală și spectrală, am atribuit compușilor obținuți formulele chimice:



Testarea acțiunii compușilor pe celula vegetală

Modificările macroscopice produse de substanțele studiate, în soluție apoasă de concentrații diferite, asupra alungirii radiculare au fost urmărite timp de cinci zile consecutiv, comparativ cu apa (martor). Rezultatele obținute au fost prelucrate și reprezentate sub formă de diagrame (Figurile 3, 4). În figurile 5 și 6 este prezentat aspectul rădăcinilor de Triticum în ultima zi a testului.

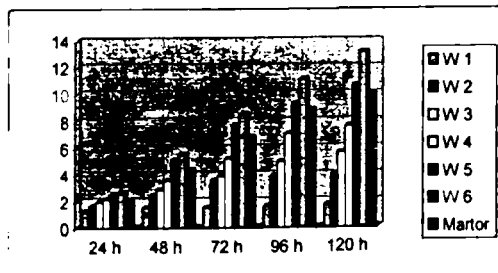


Figura 3. Alungirea radiculară zilnică în prezența soluțiilor de selenowolfram de amoniu de diferite concentrații

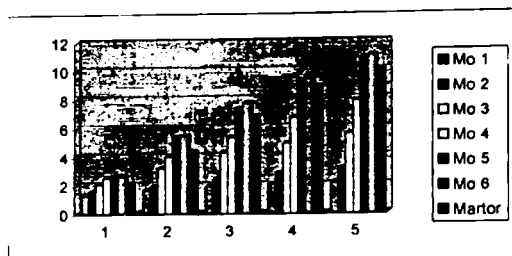


Figura 4. Alungirea radiculară zilnică în prezența soluțiilor de selenomolibdat de amoniu de diferite concentrații

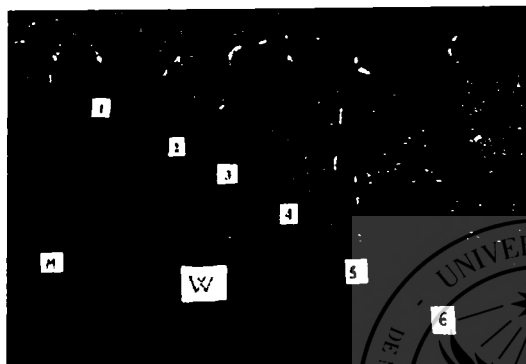


Figura 5. Influența soluțiilor apoase de selenowolfram de amoniu asupra alungirii radiculare

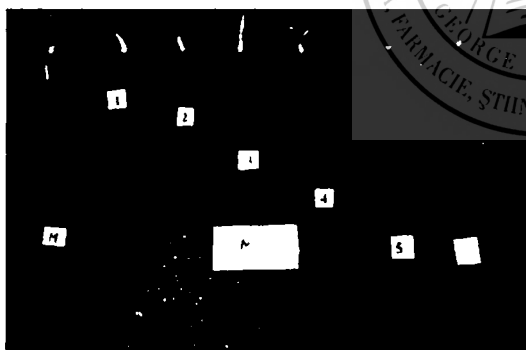


Figura 6. Influența soluțiilor apoase de selenomolibdat de amoniu asupra alungirii radiculare

Testarea acțiunii compușilor sintetizați asupra alungirii rădăcinilor embrionare de *Triticum* a pus în evidență efectul inhibitor al selenopolioxowolframului de amoniu (comparativ cu martorul) la concentrații mai mari de $1,83 \times 10^{-5} M$, respectiv efectul inhibitor al selenopolioxomolibdatului de amoniu la concentrații mai mari de $3 \times 10^{-5} M$. La concentrații mai mici de $0,91 \times 10^{-5} M$ (selenowolframul) și respectiv $1,5 \times 10^{-5} M$ (selenomolibdatul), compușii studiați prezintă un efect de stimulare a creșterii, comparativ cu martorul.

CONCLUZII

Au fost sintetizați și caracterizați prin analiză elementală și spectrală doi noi compuși din clasa polioxometalaților, $(NH_4)_4[SeW_6O_{24}] \times 7H_2O$ și $(NH_4)_4[Se_2Mo_5O_{21}] \times 4H_2O$.

Testarea acțiunii acestora asupra alungirii rădăcinilor embrionare de *Triticum* a pus în evidență efectul de stimulare a creșterii la concentrații mai mici de $0,91 \times 10^{-5} M$ (selenowolframul) și respectiv $1,5 \times 10^{-5} M$ (selenomolibdatul), demonstrând că sub aceste concentrații compușii obținuți nu au o acțiune toxică asupra celulei vegetale.

BIBLIOGRAFIE

1. ALAEJOS MS, DIAZ ROMERO FJ, DIAZ ROMERO C - *Selenium and cancer: some nutritional aspects*, Nutrition, 2000, 16 :376-383.
2. BLASIAK J, KOWALIK J, MALECKA-PANAS E et al - *DNA damage and repair in human lymphocytes exposed to tree anticancer platinum drugs*, Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis, 2000, 20:119-131.
3. COMBS GF jr, CLARK LC - *Can dietary selenium modify cancer risk?*, Nutrition Rev, 1985, 43:325-331.
4. CONSTANTINESCU GD ET AL - *Biologia moleculară a celulei vegetale*, Ed. Medicală, București, 1983
5. GRESLEY NM, GRIFFITH WP, PARKIN BC et al - *The crystal structure of $[NMe_4]([Me_2AsO_2]MoO(O_2)_2)_2$, $[NH_4]([Ph_2PO_2]MoO(O_2)_2)_2$, $[NBu_4]([Ph_2PO_2]WO(O_2)_2)_2$, $[NH_4]([Ph_2PO_2]Mo(O_2)_2(H_2O))$ and their use as catalytic oxidant*, J Chem Soc Dalton Trans, 1996, 2039.
6. MARCU G, RUSU M - *Chimia polioxometalaților*, Ed Tehnică, București, 1997.
7. POPE MT, MULLER A - *Polyoxometalates: from platonic solids to antiretroviral activity*, Kluwer, Dordrecht, Boston, Londra, 1994.
8. RAICH PC, LU J, THOMPSON HJ et al - *Selenium in cancer prevention: clinical issues and implications*, Cancer Invest, 2001, 19:540-553.
9. SCHLEICHER UM, LOPEZ COTARELO C, ANDREPOPOULOS D et al - *Radioprotection of human endothelial cells by sodium selenite*, Medizinische Klinik, 1999, 94:35-38.
10. WACHOWICZ B, OLAS B - *Comparative cytotoxicity of cisplatin, sodium selenite and sodium-cisplatin conjugate $[(NH_3)_2Pt(SeO_3)]$; changes of blood platelet activation*, General Physiol Biophys, 1997, 16:263-272.
11. YU MW, HORNG IS, HSU KH et al - *Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection*, Am. J Epidemiol, 1999, 150:367-374.

Hemoragiile digestive superioare: aspecte etiologice, clinice și terapeutice

Ligia Ariana Bancu¹, Simona Bătagă², D. Georgescu²

Hemoragiile digestive superioare (HDS) reprezintă urgențe majore medico-chirurgicale. Scopul studiului este evaluarea complexă a cazurilor de HDS. Material și metodă: Din 7769 de endoscopii digestive superioare (EDS) efectuate în Laboratorul de Endoscopie Digestivă al spitalului Județean de Urgență Mureș, în perioada 2003-2004, au fost selectate cazurile de HDS, s-a analizat etiologia hemoragiei, aspectul endoscopic, gravitatea acesteia, prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* (HPY) și în cazurile indicate, eficiența metodelor de hemostază endoscopică. Rezultate: În perioada menționată am avut 838 de cazuri de HDS, predominant la grupele de vârstă 40-75 ani, cele mai frecvente date de ulcere duodenale (26,81%) și gastrice (17,28%). Prevalența infecției cu HPY: 55%, forma cea mai frecventă de exteriorizare: melena. Au predominat formele ușoare de HDS (80%). Metodele de hemostază endoscopică și-au dovedit eficiența în 85% în ulcerile hemoragice și 90% în hemoragiile prin efracție variceală. Concluzii: Predominanța HDS din ulcere duodenale și gastrice, a formelor ușoare, în formele grave crește prevalența infecției cu HPY, eficiența hemostazei endoscopice.

Cuvinte cheie: Hemoragia digestivă superioară, etiologie, hemostază

*Upper digestive hemorrhage (UDH) is a major medical and surgical emergency. The aim of our study is a complex evaluation of UDH cases. Material and methods: From 7769 upper digestive endoscopies performed in the Digestive Endoscopy Laboratory of County Hospital Mures in 2003-2004, we selected the cases with UDH, analysed the etiology, the endoscopic findings, the severity of UDH, presence of *Helicobacter pylori* (Hp) and when indicated, the efficiency of endoscopic hemostasis. Results: In the above mentioned period we observed 838 cases with UDH, more prevalent in the group of age 40-75 years, the most frequent causes were duodenal ulcers (26,81%) and gastric ulcers (17,28%). Hp infection was present in 55%. The most frequent manifestation was melena and in 80% of cases we noticed mild forms of hemorrhage. Endoscopic hemostasis was efficient in 85% of duodenal bleedings and 90% of sclerotherapy for variceal bleedings. Conclusion: The predominance of UDH from peptic ulcer, of the mild forms, in severe forms the prevalence of Hp is higher and the endoscopic hemostasis has good results.*

Key words: Upper digestive hemorrhage, etiology, hemostasis

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este un sindrom clinic deseori cu evoluție severă. Etiologia HDS are la bază ulcerile (duodenal și gastric), cancerul gastric, ciroza hepatică, varicele esofagiene, consumul de AINS, gastrita erozivă, etilismul cronic, duodenita, sindromul Mallory-Weiss etc.

SCOPUL STUDIULUI

Evaluarea frecvenței cazurilor de HDS care s-au prezentat în laboratorul de Endoscopie Digestivă a Spitalului Clinic Județean de Urgență – Mureș în perioada 2003-2004. Analiza acestor cazuri din punct de vedere al etiologiei, al prevalenței infecției cu *Helicobacter pylori*, a eficienței unor metode endoscopice de hemostază (injectare cu alcool absolut în ulcerile hemoragice și scleroterapia varicelor esofagiene), și a severității hemoragiei în funcție de

parametrii hemodinamici ai pacientului: tensiunea arterială, pulsul, hemograma.¹

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 838 de cazuri. Eșantionul a fost reprezentativ pentru județul Mureș.

S-au evaluat aspectele endoscopice și cauzele HDS, afecțiunea care a stat la baza acestui sindrom clinic sever. S-a prelucrat prevalența HDS pe grupe de vârstă și pe sexe.

Pentru HDS s-a luat în considerare gradul hemoragiei (ușoară, medie, gravă) după cantitatea de sânge pierdut și forma de exteriorizare (hematemeză și/ sau melena) (Tabelul I).

Endoscopic sângerările la orice nivel au fost clasificate după clasificarea FORREST. Ca factor de risc pentru HDS s-a luat în considerare infecția cu *Helicobacter pylori* (HPY).⁶ Infecția cu HPY a fost confirmată din fragmentele endobiopsice din mucoasa antrală, prin test rapid cu uree și prin prelucrări histopatologice, folosind colorația Giemsa sau cu Hematoxilina eozină.

¹Clinica Medicală II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Clinica Medicală I, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Dr. Ligia Bancu, Bd 1 Decembrie 1918, nr 43/5, 540061 Tg Mureș

Tabelul I. Aprecierea severității hemoragiilor digestive superioare

Grad	Clinic, Puls, TA	Laborator	Cantitatea de sânge pierdut
Ușoară	Fără manifestări clinice	Ht.=35%, Hb=60%	500 - 700ml.
Medie	Puls accelerat în jur de 100/min.; TA-tendință la hipotensiune în ortostatism. Puls =120/min.; hipoTA; astenie,	Ht.<35%, Hb = 40-60%	1000 - 1500ml.
Gravă	agitatie, anxietate, obnubilare	Ht. < 25%, Hb < 20-30% ureea > 40mg/100ml	Peste 1500ml
Extremă	Colaps circulator	Ht. < 20%, Hb <30%	Peste 2000ml.

În cazurile indicate, s-a efectuat hemostaza endoscopică, prin injecții locale de alcool absolut în ulcerile hemoragice sau prin scleroterapie cu polidocanol 0,5-1% în efracțiile varicelor esofagiene.

REZULTATE

Din cele 7769 de endoscopii digestive efectuate în anii 2003 -2004 în Laboratorul de Endoscopie Digestivă, 838 (10,77%) de cazuri au fost diagnosticate cu HDS dintre care 285 (34%) de cazuri sunt de sex feminin și 553(66%) de sex masculin.

Repartiția cazurilor de HDS pe grupe de vârstă a înregistrat o creștere bruscă începând de la vârsta de 40 de ani și un vârf în jurul vârstei de 60 de ani, după care incidența scade iarăși spre nesemnificativ după 75 de ani (Tabelul II).

Spectrul etiologic al HDS în studiul nostru este redat în tabelul III.

Tabelul II. Repartiția cazurilor de HDS în funcție de vârstă

Grupe de vârstă (ani)	Frecvența	Procente
10 la 19	3	0,36%
20 la 29	43	5,13%
30 la 39	75	8,95%
40 la 49	122	14,56%
50 la 59	201	23,99%
60 la 69	212	25,30%
70 la 79	145	17,30%
80 la 89	33	3,94%
90 la 99	4	0,48%
Total	838	100%

Tabelul III. Spectrul etiologic al HDS

Cauze HDS	Procente
Ulcer duodenal	26,81%
Ulcer gastric	17,29%
Ciroză hepatică	16,54%
Varice esofagiene	9,77%
Cancer gastric	9,39%
AINS	8,64%
Rezecție gastrică	4,88%
Etilism	3,38%
Gastrită	3%
Hepatită	2,25%
Ulcer gastro-duodenal	1,13%
Sdr. Mallory-Weiss	0,75%

Din punct de vedere al formei de exteriorizare, a predominat melenă în 46,78% din cazuri, melenă+

hematemeză la 31,30%, pacienții care s-au prezentat numai cu hematemeză fiind în procent de 21,90%.

Din totalul de 838 de bolnavi cu HDS, 461 au fost infectați cu HPY. (55%) Repartiția pe sexe a cazurilor infectate a demonstrat o prevalență a infecției statistic semnificativă, de trei ori mai mare în cazul sexului masculin (74,8%) față de (25,2%) cel feminin.

Prevalența infecției cu HPY în funcție de etiologia HDS este următoarea:

- Ulcer duodenal hemoragic: 93,22%
- Duodenite hemoragice: 67,24%
- Ulcer gastric hemoragic: 61,66%
- Hemoragii după rezecții gastrice : 19,5%
- Cancer gastric hemoragic 17,64%

Evaluarea severității hemoragiei în funcție de parametrii hemodinamici ai pacientului (TA, puls, hemogramă) ne arată că majoritatea HDS sunt hemoragii ușoare (80%), 12% sunt hemoragii medii, iar 8% sunt hemoragii severe.

După clasificarea Forrest a severității hemoragiei am obținut următoarele date la examinarea endoscopică:

- IA)-Hemoragie activă intensă - 7%
- IB)-Hemoragie activă de mică intensitate- 8-10%
- IIA)-Vas vizibil nesângerând - 8%
- IIB)-Cheag aderent - 13%
- IIC)-Crater ulceros cu spoturi hemoragice 12%
- III)-Ulcer cu crater curat - 30%

Eficiența unor metode de tratament endoscopic a arătat un succes general 75-90%. Injectarea cu alcool absolut (95-98%) în ulcerile hemoragice cu sângerări de clasa Forrest I-A sau II-A produce hemostaza definitivă în peste 85% din cazuri. Scleroterapia ca metodă de hemostază în varicele esofagiene reușește să controleze sângerarea în 90% din cazuri. În acest procedeu se injectează în varice unul din agenții sclerozanți: moruat de sodiu 5% (intravariceal), polidocanol 1% (intra/perivariceal) și alcool absolut 98%.¹

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Hemoragiile digestive superioare (HDS) reprezintă pierderi de sânge, produse de leziuni localizate în tubul digestiv superior până la nivelul unghiului Treitz. Este important să diferențiem hemoragiile digestive superioare de hemoragiile digestive inferioare (HDI) provenite de la nivelul colonului (valvula ileocecală – anus) manifestate de obicei prin emisiuni de sânge nedigerat, precum și de

hemoragiile digestive mijlocii cu sursa de sângerare la nivelul intestinului subțire (de la unghiul Treitz la valvula ileocecală), manifestate de obicei prin „enteroragii” sau hematochezie.³

Hemoragiile oculte reprezintă o formă de manifestare a sângerării digestive de orice proveniență de la nivelul esofagului până la rect.

Prevalența HDS este de 50-80 la 100.000 de locuitori, iar aproximativ 65% din pacienți au vârstă peste 60 de ani. Din HDS 50% au etiologie boala ulceroasă, 30-40% se datorează utilizării medicației antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), 4% se datorează rupturii de varice esofagiene etc.^{3,8}

În studiul nostru, din largul spectru etiologic al hemoragiei digestive superioare cele mai frecvente cauze s-au dovedit a fi ulcerul duodenal și ulcerul gastric. Un mare procent al HDS este cauzat de ciroza hepatică, hipertensiunea portală și varicele esofagiene, acești pacienți având în antecedente etilism cronic și/ sau infecția cu virusul hepatic B sau C. Cancerul gastric și consumul de antiinflamatoare nesteroidiene se găsesc în procent aproape egal printre cauzele importante de HDS.⁷ Deși în literatura de specialitate gastrita erozivă ocupă un loc important în spectrul etiologic, în laboratorul nostru s-a găsit în procent destul de mic. Celelalte cauze de HDS găsite în laboratorul nostru (sindrom Mallory-Weiss, ulcer dublu gastro-duodenal, rezecția gastrică în antecedente, hepatita) nu ocupă un loc însemnat în prevalența HDS. În 11% din cazuri nu s-a putut stabili cauza hemoragiei prin endoscopie digestivă.

Cercetările efectuate până în prezent au inclus și bacteria *Helicobacter pylori* în categoria factorilor de risc.^{2,6}

Endoscopia digestivă superioară este, după echilibrarea hemodinamică a pacientului, prima și cea mai urgentă manoperă indicată, atât în scop diagnostic cât și terapeutic.^{3,10} Hemostaza endoscopică, asociată cu administrarea de droguri hemostatice, este salutară adeseori pentru salvarea vieții pacientului.⁹

Concluziile desprinse din studiul nostru sunt următoarele:

1. Incidența HDS a fost crescută la sexul masculin.
2. Repartiția cazurilor de HDS pe grupe de vârstă a înregistrat o creștere bruscă începând de la vârsta de 40-50 de ani și un vârf în jurul vârstei de 60-70 de ani.
3. Din spectrul etiologic al HDS cele mai frecvente cauze s-au dovedit a fi ulcerul duodenal și ulcerul

gastric, iar în 11% din cazuri nu s-a putut stabili cauza hemoragiei prin endoscopie digestivă.

4. Prevalența infecției cu HPY la pacienții cu HDS, 55%, este apropiată de prevalența din populația generală în zona noastră geografică.

5. În funcție de forma de exteriorizare a hemoragiei a predominat melena.

6. În HDS de origine duodenală, prevalența infecției cu HPY a fost de 93,22% pentru ulcerul duodenal, asemănătoare cu cea din ulcerile duodenale nehemoragice.

7. Evaluarea eficienței unor metode de tratament a arătat un succes general al terapiei endoscopice de 75-90%.

8. Injectarea cu alcool absolut (95-98%) în ulcerile hemoragice cu sângerări de clasa Forrest IA sau IIA produce hemostază definitivă în peste 85% din cazuri.

9. Scleroterapia ca metodă de hemostază în varicele esofagiene reușește să controleze sângerarea în 90% din cazuri.

10. În funcție de gradul hemoragiei a predominat forma ușoară (80%).

BIBLIOGRAFIE

1. ALEKBERZADE AV, LIPNITSKI EM - *Endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer*, Kirurgüa, 2004, 6:63-66.
2. BANCU LA - *Infecția cu Helicobacter pylori în practica medicală*, Ed Univ Petru Maior, 2004, 110-122.
3. BASS NM, SOMBERG KA - *Portal hypertension and gastrointestinal bleeding*, in: Sleisenger and Fordtran Gastrointestinal and liver disease, 6th ed, WB Saunders ed, Philadelphia, 1998, 1284-1309.
4. BRITT RC, COLLINS JN, COLE FJ et al - *Duodenal ulceration into the cystic artery with resultant massive hemorrhage*, Am Surg, 2004, 70:999-1001.
5. BUREAU C - *How to prevent first variceal bleeding*, Gastroenterol Clin Biol, 2004, 2:44-52.
6. CASTRO-FERNANDEZ M, SANCHEZ-MUNOZ D, GARCIA-DIAZ H et al - *Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with bleeding ulcer disease: influence of endoscopic signs and simultaneous corporal and antral biopsies*, Rev Esp Enferm Dig, 2004, 96:599-602.
7. GASSAYE D, ATIPO IBARA BI, NDOLO-MPIKA AB et al - *Digestive bleedings and anti-inflammatory drugs*, Bull Soc Pathol Exot, 2004, 97:323-324.
8. LECKREIRE S, FIORE FD, MERLE V et al - *Acute Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients with Liver Cirrhosis and in Noncirrhotic Patients*, J Clin Gastroenterol, 1995, 39:321-327.
9. MANNUCI PM - *Drug therapy: hemostatic drugs*, N Eng J Med, 1998, 339:245-253.
10. MAYER G, LINGENFELSER T, ELL C - *The role of endoscopy in early postoperative hemorrhage*, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004, 18:799-807.

Chirurgia percutanată pentru litiaza coraliformă. Experiența personală

R. Boja, V. Oșan, O. Golea, L. Vass, Corina Golovei, I. Negruț

Chirurgia percutanată este o metodă sigură și eficientă în tratamentul litiazei coraliforme. Obiective: Analiza experienței noastre în tratamentul percutanat al litiazei coraliforme într-o perioadă de 14 ani (1988-2001), în care practic nu am mai operat deschis nici un pacient cu litiază renală și ureterală superioară. Material și metodă: Dintr-o serie de peste 5049 de pacienți cu litiază renală și ureterală superioară rezolvați endoscopic în intervalul 1988-2001, am operat percutanat 751 pacienți cu litiază coraliformă (7 au fost copii; 12 pacienți au avut litiază coraliformă bilaterală). Rezultate: Timpul operator a fost în medie de 115 minute, durata medie a spitalizării postoperatorii de 17,5 zile. Rata "stone free" la terminarea intervenției a fost de 633/763 (82,97%). Am avut complicații la 91/751 (12,12%) pacienți și 3/751 (0,40%) decese prin hemoragie și șoc toxico-septic. Concluzii: Pentru rezolvarea percutanată cu succes a unui calcul coraliform este necesară o bună cunoaștere a anatomiei tridimensionale a rinichiului, traiecte de NP bine alese și corect efectuate, antrenament, experiență și o bună tehnicitate în endourologia aparatului urinar superior.

Cuvinte cheie: Litiaza coraliformă, N.L.P.

Percutaneous surgery is a safe and efficient method in the treatment of staghorn calculi. Objectives: The analysis of our experience in the percutaneous treatment of staghorn calculi over a period of 14 years (1988-2001). During this time we have practically performed no open surgery on any patient with renal and upper ureteral calculi. Materials and method: In a number of over 5049 patients with renal and upper ureteral calculi treated with the endoscopic method, between 1988-2001, we have performed percutaneous surgery on 751 patients with staghorn calculi (7 of them were children; 12 patients had bilateral staghorn calculus). Results: The average surgery time was 115 minutes, the average post surgery hospital care time was 17,5 days. The "stone free" rate after the surgery was 633/763 (82,97%). In 91/751 (12,12%) cases our patients developed complications and in 3/751 (0,40%) cases the patient deceased due to haemorrhage and toxico-septic shock. Conclusions: For the successful treatment of a patient with staghorn calculus using the percutaneous technique it is necessary a good knowledge of the 3D anatomy of the kidney, well chosen and correctly executed NP trajectories, training, experience and good technical skills in the endourology of the upper urinary tract.

Key words: staghorn calculi, PNL

Mult timp calculii coraliformi au avut reputația că sunt bine tolerați și în consecință nu trebuie operați; a fost epoca clasică în tratamentul litiazei coraliforme. Astăzi se cunoaște și se apreciază unanim că litiaza coraliformă, mai ales când este asociată cu infecția tractului urinar, are un potențial agresiv mult mai mare decât se credea.^{1,2,3,4}

Nefrolitotomia anatrofică este o intervenție de mare anvergură, gradul de dificultate sporind evident dacă pacientul a mai avut în antecedente o intervenție deschisă pe rinichiul respectiv. Cicatricea consecutivă vindecării chiar după nefrotomia anatrofică reduce parenchimul funcțional renal.^{2,4,5} În plus, perinefrita sclerolipomatoasă postoperatorie face dificilă, sau chiar periculoasă reintervenția pentru recidiva litiazică. Pe bună dreptate, aforismul lui R.Couvelaire "viitorul bolnavului litiazic este recidiva litiazică pe rinichi unic chirurgical", reflectă o tristă realitate din epoca chirurgiei clasice în tratamentul litiazei.

Metodele terapeutice moderne cum sunt nefrolitotomia percutanată (NLP) și litotriția extracorporeală (ESWL) utilizate ca monoterapie sau asociat, s-au impus definitiv în fața chirurgiei deschise prin eficiență, siguranță, dar mai ales prin reducerea pierderilor parenchimatoase, fiind urmate de o reinserție socio-profesională rapidă a bolnavului.^{1,2,4,7}

Leziunile cicatriceale minime la nivelul traectului parenchimos de nefrostomie percutanată atestate, prin studii de funcție renală, arteriografie și tomografie computerizată, în comparație cu cele după nefrolitotomia anatrofică, confirmă caracterul minim agresiv al chirurgiei percutanate în comparație cu chirurgia deschisă.^{3,4,7}

Deși Goodwin realizează primul acces percutanat intrarenal în anul 1955 au trecut peste 20 de ani până când chirurgia percutanată a ajuns o metodă recunoscută și unanim apreciată în tratamentul litiazei renale.

În anul 1976 Fernstrom extrage pentru prima dată printr-un traect de nefrostomie percutanată preexistent, un calcul renal. În anul 1981 Marberger folosește pentru prima oară un nefroscop cu scopul de a dezintegra ultrasonic un calcul în rinichi.³ Astfel la

începutul anilor '80 chirurgia percutanată a devenit o metodă consacrată în tratamentul litiazei aparatului urinar superior.

Prima încercare de a rezolva percutanat un calcul coraliform datează din anul 1983.⁸ Încetul cu încetul, pe măsura acumulării experienței rata succesului nefrostomiei percutanate a crescut și a scăzut incidența complicațiilor, îndeosebi a celor majore. Astfel, chirurgia percutanată pentru litiaza coraliformă a devenit o metodă unanim acceptată.¹⁰

Până la urmă nici litotriția extracorporală (ESWL), în care se puneau mari speranțe la începutul anilor 1980 nu s-a dovedit a fi metoda cea mai bună ca monoterapie, în tratamentul calculilor coraliformi. Spre deosebire de rezultatele foarte bune în tratamentul calculilor bazinetai, caliceali și ureterali, în cazul calculilor coraliformi există tendința de formare a unor fragmente mai mari după ESWL, care obstruează ureterul, fiind necesare alte proceduri pentru rezolvarea acestei complicații, altfel obișnuită după ESWL.^{1,10,11}

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiența personală în domeniul chirurgiei percutanate numără în intervalul de timp amintit peste 5040 de bolnavi cu litiază reno-ureterală, la care am efectuat un număr de peste 5300 intervenții percutanate: nefrolitotomii, endopielotomii anterograde, ureteroscopii anterograde, etc. Statistica este omogenă, toți pacienții fiind operați de către același operator. Toate intervențiile s-au realizat cu instrumentar produs de firma Storz. Practic din anul 1990 până în prezent nu am mai operat deschis nici un bolnav cu calculi renali, indiferent de număr, sediu, volum sau duritate.

Într-un interval de 14 ani (1988-2001) am operat 751 bolnavi cu litiază coraliformă, dintre care 12 au avut litiază coraliformă bilaterală. Astfel, au fost rezolvați 763 de rinichi cu litiază coraliformă în momentul internării. Alți 25 dintre pacienții noștri au avut litiază reno-ureterală bilaterală, coraliformă de o parte și renală (bazinet, calice), sau ureterală de partea opusă. Rezolvarea litiazei contralaterale calculului coraliform s-a realizat percutanat (NLP sau ureteroscopie anterogradă - URSA), ureteroscopie retrogradă (URSR), sau ESWL, procedee care au precedat, sau succedat NLP pentru litiaza coraliformă.

Intervalul de vârstă al bolnavilor cu litiază coraliformă este foarte larg, fiind cuprins între 5-79 ani. Am operat 7 copii cu litiază coraliformă dintre care 2 au avut litiază coraliformă bilaterală (Tabelul I).

Repartiția pe decade de vârstă a bolnavilor arată că decada a 4-a de vârstă a fost cea mai afectată, urmând în ordine decada a 5-a și a 3-a de viață (Tabelul I).

Raportul dintre sexe B/F arată o diferență nesemnificativă în favoarea femeilor: 341/437. Este cunoscut că incidența mai mare a litiazei coraliforme se întâlnește la femei, datorită frecvenței crescute a infecției urinare față de sexul masculin.¹ Am întâlnit litiaza coraliformă la 449 rinichi pe partea dreaptă și la 302 rinichi pe partea stângă.

Tabelul I. Repartiția cazurilor cu litiază coraliformă pe grupuri de vârstă

Grupa de vârstă	Număr cazuri
71-80	19
61-70	116
51-60	172
41-50	222
31-40	156
21-30	54
11-20	8
0-10	4

Distribuția celor 751 pacienți pe ani arată un număr semnificativ de intervenții pentru litiaza coraliformă după anul 1992, în comparație cu perioada de început. Acest lucru este în legătură directă cu experiența acumulată în chirurgia percutanată. Calculul coraliform fiind cel mai dificil dintre calculi se abordează numai după rezolvarea corectă a întregii game de calculi renali, începând cu calculul bazinetal și terminând cu calculii în diverticul caliceal.

Am clasificat calculii coraliformi în 6 grupe în funcție de formă și raportul cu cavitățile renale, folosind clasificarea Moores și O'Boyle³ (Tabelul II). Pacienții noștri au fost grupați în funcție de această clasificare după cum rezultă din tabelul III.

Tabelul II

Tip calcul coraliform	Număr cazuri	%
A	105	19,20
B	145	26,41
C	161	29,32
D	50	9,10
E	49	8,92
F	39	7,10
TOTAL	549	99,97

Tabelul III

Recurentă	No.	%
Chirurgie deschisă (pielolitomie, ureterolitomie, pieloplastie)	45	8,
PNL	20	3,
ESWL	10	1,
EPT	3	0,
TOTAL	78/539	14

4 bolnavi au avut calculi coraliformi pe rinichi în potcoavă, tip B,C și E, dintre care 2 au avut litiază coraliformă bilaterală. La aceștia, pe lângă dificultățile obișnuite de rezolvare a litiazei coraliforme, se adaugă problemele de abord cunoscute rinichiului în potcoavă, legate de: anomaliile de rotație, vascularizație și structură, specifice acestei anomalii congenitale, în esență o anomalie congenitală complexă.

103/751 pacienți (13,71%) au avut litiază coraliformă recidivată. Am întâlnit o singură recidivă rapidă (după 3 luni) la o pacientă la care inițial am efectuat NLP drept pentru un calcul coraliform, având de partea opusă tot un calcul coraliform de struvit. La această bolnavă am descoperit în cele din urmă o hiperparatiroidie primară, datorită unui adenom paratiroidian.

După rezolvarea adenomului paratiroidian valorile Ca și P sanguin și urinar au revenit la normal. Am efectuat bilateral NLP pentru litiază coraliformă (struvit). Controlul la 3, 6 luni, 1 an arată absența recidivei litiazice.

117/751 dintre bolnavi (15,37%) au avut afecțiuni asociate, dintre care cele mai frecvent întâlnite au fost diabetul zaharat, boala varicoasă și HTA (Tabelul IV).

Tabelul IV

Boli asociate	Nr. cazuri
Diabet zaharat	21
VArta	14
Hipertensiune arterială	11
Obezitate	5
Accident vascular	2
Stricturi uretrale	3
Fibrilo- flutter	2
Alte boli	9
TOTAL	67/539

La aproape jumătate dintre bolnavi am întâlnit infecții urinare preoperator - 369/751(49,13%). Este cunoscut că litiaza coraliformă în cea mai mare parte este infectată.^{14,12} Germenii mai frecvent întâlniți sunt prezentați în tabelul V.

Tabelul V

Agent microbian	Nr.cazuri	%
Proteus m.	90	16,70
E. coli	71	13,17
Enterobacter	59	10,94
Pseudomonas	11	2,04
Staphylococcus aureus	8	1,48
Multiple germ types	30	5,56
TOTAL	269/539	49,90

Tehnică și strategie

Pregătirea preoperatorie este cea obișnuită; am administrat un antibiotic fiecărui bolnav cu calcul coraliform de principiu preoperator i.v. sau i.m.,

indiferent de rezultatul uroculturii, știut fiind faptul că litiaza coraliformă, chiar cu uroculturi sterile, poate fi infectată.

Marea majoritate a pacienților au fost operați în anestezie peridurală. La 3 pacienți am folosit anestezia peridurală continuă. Toți cei 7 copii cu calculi coraliformi au fost operați în anestezie generală cu I.O.T.

Nefrostomia percutanată (NP) s-a efectuat prin puncție percutanată ghidată la început ecografic, apoi fluoroscopic, printr-un calice inferior posterior. Primul traect de NP a fost astfel ales, încât să permită extragerea facilă a celei mai mari părți din calcul. În prima ședință am efectuat de obicei un singur traect și la sfârșit am lăsat o sondă cu balon Foley, cu scopul de a păstra traectul pentru ședințele viitoare, atunci când nu am putut extrage în întregime calculul. Fac excepție doar bolnavii la care am reușit extragerea calculului într-o singură ședință, prin mai multe traecte de NP.

Tehnica de NP este cea universal cunoscută: puncție percutanată ghidată ecografic sau fluoroscopic, cât mai perpendicular pe convexitatea rinichiului, transpapilar, printr-un calice obligator posterior, urmată de dilatarea traectului de NP și inserția nefroscopului.^{4,5,13,14}

Accesul în rinichi

Am extras calculul din 465/763 unități renale (60,94%) printr-un singur traect de NP, la 245/763 unități renale (24,50%) am folosit 2 traecte de NP pentru extragerea completă a calculului. La 156/763 dintre rinichi cu calculi coraliformi foarte complecși (tip A), sau care au avut fragmente dislocate în calice secundare inaccesibile prin traectele de NP create prin calicele principale, am creat traecte de NP suplimentare, unele în "Y", fiind necesare 3,4 sau chiar 5 traecte de NP pentru extragerea completă a calculului (Tabelul VI). Am puncționat deci toate cele 3 grupe caliceale principale și, am efectuat atât traecte de nefrostomie percutanată prin calicele inferior (subcostal), cât și supracostal transtoracic, uneori transpleural, pentru calicele mijlociu sau superior (78/763 - 10,22% din rinichii operați).

Pentru a evita traectul transpleural, acolo unde a fost posibil, am folosit traecte angulate de NP, care mi-au permis pătrunderea în calicele posterior de regulă prin 1 sau chiar 2 spații intercostale mai jos situate.¹⁵

Tabelul VI

Număr traecte nefrostomie	Număr rinichi	%
1	326	59,38
2	128	23,31
3	78	14,20
4	15	2,73
5	2	0,36
TOTAL	549	99,98

Ablația calculului

Pentru fragmentare am utilizat 3 metode, sau le-am combinat, după cum rezultă din Tabelul VII.

Tabelul VII

Litotriție	Nr.cazuri	%
Litotriție ultrasonică (UL)	465	84,70
UL + litotriție mecanică	9	1,64
Litotriție pneumatică (PL)	16	2,91
UL + PL	59	10,74
TOTAL	549	99,99

Cel mai eficient mod de dezintegrare a unui calcul, fie că este vorba de un calcul de oxalat monohidrat sau de acid uric (cei mai duri calculi pe care i-am întâlnit la seria de 751 bolnavi cu calculi coraliformi), constă în combinația dintre litotriția ultrasonică și litotriția pneumatică, ultima am folosit-o mai ales în ultimii 4 ani. Această combinație scurtează mult timpul operator și permite o mai bună protecție a instrumentului optic.

Am extras fragmentele rezultate din litotriție prin trei modalități (Tabelul VIII). Extragerea directă prin traiecul de NP maturat, după cel puțin 7 zile de la crearea lui. Este o variantă deosebit de eficientă, putând fi extrase fără nici un risc fragmente de calcul mult mai mari decât prin tecile Amplatz 28 sau 30 Ch. Este un procedeu eficient, aplicabil numai pentru calculii mai duri: Whewellit, ac. uric, brușit și cistină. Extragerea unui calcul cu compoziția chimică mai sus amintită la un bolnav cu infecție urinară, printr-un traiect de NP maturat, este urmată de vindecarea traiectului de NP fără procese inflamatorii sau supurative locale. La peste 50% din bolnavi am extras fragmentele prin teaca nefroscopului, alteleori am asociat și extragerea prin teci Amplatz 28 sau 30 Ch, traiecul maturat fiind folosit doar la 12,23% dintre pacienți, care au avut calculi voluminoși, cu duritate mare.

Tabelul VIII

Extragerea calculului	Nr.cazuri	%
Teaca nefroscopului (NS)	327	59,56
NS + teci Amplatz (AS) 28-30 Fr	149	27,14
Direct prin traiecul de PN	73	13,29
TOTAL	549	99,99

Rezultate imediate

Scopul lucrării este prezentarea experienței operatorii la 751 pacienți cu calculi coraliformi rezolvați endoscopic, în perioada 1988-2001. Am reușit extragerea completă a calculului într-o singură ședință

operatorie la 524/751 (69,77%) pacienți în timp ce 174/751 pacienți (23,16%) au necesitat o a doua ședință pentru îndepărtarea completă a calculului. În fine, la 53/751 dintre pacienți (7,05%) pentru îndepărtarea completă a calculului au fost necesare 3,4 sau chiar 5 ședințe; aceștia au fost în general calculii cei mai complicați și/sau cei mai voluminoși. Numărul de ședințe a fost mai mare înainte de 1997 când nu am avut posibilitate de litotriție pneumatică. Pentru litotriția cu ultrasunete calculii voluminoși, foarte duri, constituie un handicap, comparativ cu litotriția pneumatică.

Calculul a fost complet extras din 564/763 rinichi (73,91%), sau nu s-au mai identificat fragmente restante pe masa de operație, în schimb la 199/763 (26,08%) rinichi, calculii nu au putut fi complet extrași. 153 dintre bolnavi la care nu s-au extras toate fragmentele au beneficiat de montare de stenturi ureterale, care au favorizat eliminarea completă a fragmentelor restante, fără complicații. 46/199 rinichi au avut fragmente restante de dimensiuni mai mari pentru a putea fi eliminate spontan și au necesitat una sau mai multe ședințe de ESWL, urmate de eliminarea completă a fragmentelor, cu scopul de a evita crearea unor noi traiecte de N.P.

Incidența infecției urinare postoperator a fost de 487/751 (64,84%) față de 369/751 (49,13%) cât a fost preoperator. Acest lucru este explicabil prin procentul crescut al infecției urinare la bolnavii cu litiaza coraliformă, prin numărul mai mare de ședințe operatorii care trebuiesc efectuate pentru calculii coraliformi complecși și/sau voluminoși, cât și datorită conținutului infectat al celor mai mulți calculi coraliformi.

Compoziția chimică a calculilor la cei 751 pacienți este redată în Tabelul IX. Pacienții cu calculi coraliformi bilaterali au avut aceeași compoziție chimică de ambele părți.

Se poate remarca o incidență crescută a litiazei de ac. uric 187/751 pacienți (24,90%) și o incidență mare a calculilor infecțioși.

Timpul operator a fost în medie de 115 minute, iar durata spitalizării postoperator în medie de 17,5 zile (8-29 zile).

Tabelul IX

Compoziție chimică	Nr.cazuri	%
Whewellit	31	5,75
Wheddellit	73	13,54
Acid uric	161	29,87
Cistină	12	2,22
Struvit	102	18,92
Brushit	41	7,61
Calciu apatit	47	8,72
Urat de amoniu	8	1,48
Calculi moi (matrice proteică)	6	1,11
Compoziție mixtă	58	10,76
TOTAL	539	99,98

Rezultate tardive

Intr-o perioadă de 3 ani de urmărire a pacienților cu calculi coraliformi operați percutanat am avut 131/751 (17,77%) pacienți cu recidivă litiazică. 56/131 pacienți au avut un calcul bazinetal recidivat sau ureteral lombar, care s-au rezolvat printr-una sau mai multe ședințe de ESWL.

28/131 pacienți au avut calculi bazinetați voluminoși (cu diametrul peste 2 cm), sau calculi bazinetați și caliceali care au fost rezolvați tot prin NLP. Aceeași metodă a fost folosită și pentru rezolvarea a 27/131 pacienți care au avut calculi coraliformi recidivați. La 20/131 din pacienții cu recidive litiazice, după rezolvarea percutanată a recidivei am efectuat și EPT anterogradă pentru stenoză a JPU care la prima intervenție am interpretat-o a avea un aspect patologic datorită litiazei, în realitate o posibilă cauză a recidivei litiazice.

Am întâlnit infecția urinară după NLP pentru calcul coraliform cu o incidență de 487/751 (64,84%) pacienți, comparativ cu 369/751 pacienți cu infecții urinare la internare. Este bine cunoscută că majoritatea bolnavilor cu calculi coraliformi au infecții urinare care însă pot apare și după mai multe ședințe operatorii la un bolnav cu calcul coraliform.

Am întâlnit aceeași compoziție chimică în cazul calculilor coraliformi bilaterali. Calculii de acid uric (187/751 - 24,90% pacienți) au avut o incidență aproape la fel de mare, ca și calculii infectați.

Complicații

Postoperator imediat am avut complicații la 74/751 (9,89%) pacienți. Nu am inclus aici pacienții care au avut stări febrile, pe care le-am considerat firești postoperator la pacienți cu infecție urinară, sau cu calculi infectați. Cea mai frecventă complicație (Tabelul X) apărută la 37/751 pacienți (4,92%) a fost hemoragia după care hematocritul a fost mai mic de 30%, motiv pentru care pacientul a fost transfuzat. La 2 pacienți (0,26%) a trebuit să efectuăm nefrectomie de hemostază, neputând realiza o embolizare selectivă.

Tabelul X

Complicații	Nr.cazuri	%	Tratament
Hemoragie	26	4.85	Nefrectomie, clamparea tubului de NP, transfuzii
Fistulă urinară lombară	4	0.74	Ureteroscopie retrogradă, anterogradă
Șoc septic	3	0.56	Deces
Pneumo / hemotorace	8	1.49	Pleurotomie minimă, drenaj
TOTAL	41/536	7.64	

La ceilalți bolnavi, clamparea tubului de NP și transfuzia au fost suficiente pentru a stăpâni hemoragia. Am avut 3/751 (0,39%) decese, 2 prin șoc toxico-septic, iar 1 prin hemoragie. 24/751 pacienți (3,19%) au avut fistule urinare lombare după suprimarea tubului de NP, prin migrare de fragmente de calcul în ureter. Fistulele s-au închis spontan după extragerea fragmentelor prin ureteroscopie anterogradă (URSA) din ureterul lombar, sau ureteroscopie retrogradă (URSR) din ureterul pelvin. 11/751 bolnavi (1,46%) au avut pneumotorax prin leziune pleurală, după efectuarea unor traiecte de NP înalte, transtoracice.

DISCUȚII

Pentru a evita traumatizarea parenchimului renal și a căilor excretorii ce pot fi urmate de complicații uneori redutabile, care pun în pericol însăși viața bolnavului, este obligatorie cunoașterea anatomiei tridimensionale a rinichiului. Studiul clișeelor de urografie permite stabilirea preoperator a tehnicii și strategiei pentru fiecare caz în parte. De regulă, abordul unui calcul coraliform necesită crearea unui traiect de NP prin calicele inferior posterior. Acest acces permite extragerea cu succes a prelungirii caliceale și a piesei bazinetale. Uneori, este necesar un traiect suplimentar, în "Y", pentru a putea extrage complet prelungirile din calicele inferior secundar, inaccesibil prin traiectul inițial. După golirea bazinetului, traiectul prin calicele inferior permite (depinde de conformația rinichiului) și abordul prelungirii din calicele superior. Când este posibil, în scop de a evita abordul transtoracic, traiectul de NP poate fi angulat¹⁵, alături însă trebuie realizat transtoracic, deasupra coastei a XII-a^{15,16}, dacă calculul nu poate fi dislocat din calicele superior cu acul de puncție, jet de ser fiziologic introdus prin ac, sau cu ghidul, în bazinet.¹⁶ Dacă manevra este imposibilă piesa se fragmentează și este extrasă prin traiectul de NP nou creat (prin calicele superior). De regulă, pentru rezolvarea unui calcul coraliform de tip A este necesar un alt traiect prin calicele mijlociu în vederea extragerii piesei respective. Acest nou traiect este de regulă transtoracic, chiar transpleural. Numărul de traiecte prin calicele principale poate fi limitat doar atunci când calculul coraliform este însoțit de hidronefroza mai amplă, care permite pătrunderea cu nefroscopul rigid în calicele adiacente.

Dacă pentru rezolvarea unui calcul coraliform prea voluminos și/sau prea complicat sunt necesare alte ședințe operatorii prin traiectul sau traiectele existente se trece o sondă cu balon Foley, care previne dislocarea și pierderea traiectului, și permite maturarea acestuia după 7 zile. Prin traiectul maturat se extrag instrumental, într-o altă ședință, piese mult mai voluminoase decât cele care sunt extrase obișnuit prin tecile Amplatz 28-30 Ch. Avantajele traiectului maturat constau în: vizibilitate perfectă (mediu limpede) ceea ce permite o orientare foarte bună, siguranță, deoarece traiectul de NP nu poate fi pierdut prin dislocarea nefroscopului ca în cazul traiectului proaspăt de NP.

Nu am folosit ghiduri suplimentare de siguranță, acest incident intervenind de 1 sau 2 ori; chiar accesul în calicele secundare anterioare este mai simplu în cazul traiectului maturat și permite extragerea de fragmente sau calculi solitari.¹⁶

Un alt aspect dificil în chirurgia percutanată a calculului coraliform este dilatarea traiectului de NP când calculul mulează și obstruează complet tija calicelui. În această situație, chiar dacă punctia percutanată a calicelui este corectă, capătul flexibil al ghidului nu poate fi introdus în sistemul cavității renal. Extremitatea flexibilă se oprește în parenchim sau extrarenal, făcând imposibilă introducerea dilataatoarelor, fiind urmată mai apoi de pierderea traiectului. Insistența în aceste condiții se poate solda cu leziuni parenchimatoase, urmate de hemoragii importante. În asemenea situații am introdus capătul rigid al ghidului prin acul de punctie până la calcul, manevră care poate fi percepută ca o rezistență. Cea mai ușoară mobilizare a ghidului se percepe ca o zgârietură pe suprafața calculului. După extragerea acului, ghidul trebuie menținut corect în poziție pentru a nu fi dislocat din rinichi, iar bolnavului i se va solicita (anestezie peridurală) să respire superficial. Incizia musculaturii lombare și a fasciei transversului este urmată de manevrele de dilatare, care trebuie executate cu multă precizie și blândețe.^{13,14,17}

O altă dificultate cu care este confruntat operatorul la începutul litotritiei este absența spațiului, datorită calculului care ocupă întreaga tijă caliceală. În aceste situații critice, fragmentarea ultrasonică este superioară oricărei alte metode cunoscute până în prezent. Asocierea fragmentării calculului cu aspirarea concomitentă a fragmentelor mici rezultate, permite pentru moment realizarea unui mic spațiu, (o bătălie câștigată), care se mărește pe măsură ce progresează fragmentarea. În momentul în care se pot extrage și alte fragmente, se crează încet, încet, premisele extragerii complete a piesei caliceale (o primă victorie), după care se accede în bazinet, unde se rezolvă piesa bazinetală.^{3,13,14,16} Urmează apoi a fi rezolvate alte prelungiri caliceale.

Tratamentul percutanat al litiazei coraliforme este superior chirurgiei deschise pentru mai multe motive: agresivitate mai mică, pierderi parenchimatoase mult mai restrânse, convalescență scurtată, ESWL nu a convins până în prezent în tratamentul litiazei coraliforme. Pe de altă parte, inconvenientul major constă în formarea unor fragmente mari de calcul care migrează și obstruează ureterul fiind necesare noi proceduri, sau alte intervenții. Când ESWL se practică pentru calculi coraliformi mari, cantitatea mare de fragmente care se elimină poate duce la apariția Steinstrasse, care necesită noi proceduri de ESWL, sau metode endoscopice pentru rezolvarea acestei complicații (NLP, URSA, URSR). Aceasta înseamnă prelungirea timpului de spitalizare, noi costuri și prelungirea convalescenței.^{12,17,18} Nu sunt de neglijat nici complicațiile renale prin leziuni parenchimatoase la ESWL, cât și complicațiile septică posibile datorită

incidenței crescute a infecției urinare și a calculilor coraliformi infectați.^{1,12}

Astfel ESWL pare să fie mai degrabă o metodă complementară NLP în litiaza coraliformă, decât un tratament de sine stătător ca monoterapie. Asocierea celor 2 metode: NLP pentru extragerea celei mai mari părți din calcul, urmată de ESWL pentru fragmente restante, sau imposibil de extras prin traiectele de NP efectuate prin calicele principale sunt urmate de o rată mărită de "stone free" la terminarea tratamentului, comparativ cu oricare din cele 2 metode ca monoterapie.^{12,16,19}

CONCLUZII

1. NLP s-a impus în tratamentul litiazei coraliforme ca o metodă eficientă, dar mai puțin agresivă în comparație cu nefrolitotomia anatrofică.

2. Pierderile parenchimatoase după NLP sunt mai puțin importante decât după nefrolitotomia anatrofică.

3. NLP pentru litiaza coraliformă necesită o bună tehnicitate și o experiență valoroasă în tratamentul endoscopic al litiazei aparatului urinar.

4. Complicațiile după NLP pot fi însă grave, periclitând chiar viața bolnavului.

5. ESWL pare a fi astăzi mai degrabă o metodă complementară NLP în tratamentul litiazei coraliforme, decât o metodă singulară (monoterapie).

BIBLIOGRAFIE

- ADAMS GW, DUNNICK NR, CARSON CC - *Percutaneous lithotripsy of staghorn calculi*, AJR, 1985, 145:803-807.
- BOJA R, NICOLESCU D, CANTAR C et al - *Tratamentul endoscopic al litiazei coraliforme*, Rev Rom Urol, 1996, 1:39-44.
- BOJA R - *Tratamentul percutanat al afecțiunilor renoureterale*, în: Nicolescu D - *Bazele chirurgiei endourologice*, Timișoara, Editura Eurobit, 1997.
- CLAYMAN RV, SUYRA V, MILLER RP et al - *Percutaneous nephrolithotomy: an approach to branched and Staghorn calculi*, JAMA, 1983, 256:73-75.
- KERLAN RK JR, KAHN RK, LABERGE JM et al - *Percutaneous removal of renal staghorn calculi*, AJR, 1985, 145:797-801.
- KORTH K - *Percutaneous surgery of Kidney Stones*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer Verlag, 1984.
- KORTH K - *Percutane Nierenchirurgie. Punction und dilatation in der Hand der Operateur*, Urologie A, 1985, 25:315-320.
- LEE WJ, SNYDER JA, SMITH AD - *Staghorn calculi: Endourologic management in 120 patients*, Radiology, 1987, 165:85-88.
- MAYO ME, KRIEGER JN, RUND TG - *Effect of percutaneous nephrostolithotomy on renal function*, J Urol, 1985, 133:137.
- MARBERGER M, STACKL W, HRUCY W et al - *Late sequelae of Ultrasonic lithotripsy of renal calculi*, J Urol, 1985, 133:176.
- PROCA E - *Tratat de patologie chirurgicală*, vol VIII/II, București, Editura Medicală, 1984.
- SAXTON HM - *Percutaneous nephrostomy*, Technique Urol Radiol, 1981, 131:2-11.
- SEGURA JW - *Staghorn calculi*, Urol Clin North Am, 1997, 1:71-81.
- SNYDER JA, Smith AD - *Staghorn calculi: percutaneous extraction versus anastrophic nephrolithotomy*, J Urol, 1986, 136:351-354.

15. SCHULTZE H, HERTLE L, KUTTA A et al. - *Critical evaluation of treatment of staghorn calculi by percutaneous nephrolithotomy and extracorporeal shock wave lithotripsy*, J Urol, 1989,141:882-895.
16. SEGURA JW, PATTERSON DE, LE ROY AJ - *Combined percutaneous ultrasonic lithotripsy and extracorporeal shockwave lithotripsy for struvit staghorn calculi*, World J Urol, 1987, 5:245.
17. YOUNG AT - *Percutaneous Nephrostomy*, Special puncture Techniques, in: Amplatz K, Lange PH - *Atlas of Endourology*, Chicago-London, Year Book Medical Publishers, 1986, 149-165.
18. YOUNG A, HULBERT JC, CARDELLA JF et al - *Percutaneous nephrostolithotomy: application to staghorn calculi*, AJR, 1985, 145:1265-1269.
19. WEBB DR, FITZPATRICK JM - *Percutaneous nephrolithotripsy: a functional and morphological study*, J Urol, 1985,134:587.



Studiul interacțiunii tramadolului cu unele antidepresive în testul plăcii încălzite și testul de contorsionare

Sorina Cucuiet, Gh.Feszt, Judit Bodor

În cercetările vizând remedierea principalului dezavantaj al tramadolului – eficacitatea antialgică moderată – autorii au studiat interacțiunea acestui opioid sintetic cu patru antidepresive, având diferite mecanisme de acțiune. Experiențele efectuate pe șoareci albișori au arătat că în testul plăcii încălzite amitriptilina și doxepina, dotate cu efect antinociceptiv propriu au intensificat în măsură semnificativă acțiunea antialgică a tramadolului. În același test reboxetina ca și tianeptina au produs acțiune antinociceptivă numai în asociere cu tramadol în doză slab eficientă și nu au intensificat efectul tramadolului. Fluoxetina tot în acest test a avut efect antinociceptiv propriu la 30' de la administrare, iar în combinație cu tramadol în doză ineficientă a intensificat acțiunea, determinând un efect antialgic semnificativ. În testul de contorsionare atât tramadolul cât și fluoxetina au avut un efect antinociceptiv puternic; în asociere ele au dat un efect antinociceptiv și mai intens, care însă nu s-a deosebit semnificativ de efectul tramadolului, deoarece era apropiat de plafonul maxim. În concluzie, sinergismul se observă atunci când antidepresivele au efect antialgic propriu și este de tip aditiv.

Cuvinte cheie: tramadol, antidepresive, analgezie, testul plăcii încălzite, testul de contorsionare

In order to improve the antinociceptive efficacy of tramadol the authors have studied the interaction of this synthetic opioid with four antidepressants having different mechanisms of action. Our experiences performed on albino mice showed that amitriptyline and doxepine, having their own antinociceptive effect, intensified significantly the antialgic activity of tramadol in the hot plate test. In the same test reboxetine and tianeptine exerted antinociceptive action only in combination with tramadol, but they did not intensify the effect of tramadol. In the writhing test tramadol and fluoxetine produced significant antinociceptive effect and his combination with tramadol in ineffective dose, determined an significant effect. In the writhing test tramadol and fluoxetine both had intense antinociceptive action and in combination they produced a much greater effect, which was not significant superior versus tramadol, because it reached the ceiling effect. In conclusion the synergistic interaction with tramadol is of additive type, appearing in the case when the antidepressant has his own antialgic effect.

Key words: tramadol, antidepressants, analgesia, hot plate test, writhing test

O serie de medicamente antidepresive, pe lângă utilizarea lor în psihiatrie pot fi folosite și în tratamentul unor stări dureroase. În parte pot avea acțiune antialgică în cazuri de dureri neuropatice refractare la opioide sau profilactic în crize migrenoase. Pe de altă parte pot fi aplicate în asociere cu analgezice propriu zise pentru creșterea eficacității acestora în calitate de coanalgetice.^{3,14,19,26,34,39,40, 43}

Studiul interacțiunii unor antidepresive cu tramadolul în cadrul medicației antialgice se impune din mai multe puncte de vedere. Antidepresivele în calitate de coanalgezice ar putea influența sinergic eficacitatea antinociceptivă moderată a tramadolului, care este principalul său dezavantaj. Pe de altă parte, având în vedere că mecanismul de acțiune atât al tramadolului cât și al antidepresivelor implică influențarea neurotransmisiei monoaminergice,^{1,3,6,12,18,24,25} studiul interacțiunii lor ar prezenta interes și sub aspectul aprofundării mecanismului de acțiune. Unii susțin că tramadolul ar avea chiar proprietăți antidepresive.²⁷ Mai este de menționat că în

mechanismul de acțiune al tramadolului, ca și în acțiunea antialgică a antidepresivelor, participă și mecanisme opioide: tramadolul influențează receptorii opioizi miu, iar antidepresivele pot elibera peptide opioide endogene.^{10,13,40}

În literatura de specialitate cercetările cu privire la utilizarea medicației antidepresive în tratamentul durerii au vizat până acum cu precădere antidepresivele triciclice. Există mult mai puține date cu privire la inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei^{11,17,33} și numai date chiar sporadice referitoare la cele atipice mai noi.^{31,36,41} În ceea ce privește interacțiunile antidepresivelor cu medicația antialgică propriu-zisă, acestea au fost cercetate mai ales în relație cu opioidele clasice.^{2,8,21,32} Referitor la influențarea efectului antinociceptiv al tramadolului, datele din literatură sunt extrem de puține.^{11,22}

Plecând de la aceste considerente am întreprins experiențe cu privire la acțiunea antinociceptivă a asocierii tramadolului cu patru antidepresive, și anume doi compuși triciclici – doxepinul și amitriptilina – respectiv cu trei antidepresive atipice, fiecare având mecanism de acțiune fundamental diferit. Reboxetina (Edronax) este un inhibitor selectiv al recaptării

noradrenalinei, tianeptina (Coaxil) este un accelerator al recaptării serotoninei, iar fluoxetina (Fluoxin) este considerată un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei, deși spre deosebire de derivații ISRS mai noi (citalopram, sertralina, paroxetina) inhibă în măsură moderată și recaptarea noradrenalinei. Spre deosebire de acești compuși, antidepresivele triciclice, pe lângă inhibarea recaptării atât a serotoninei cât și a noradrenalinei, mai produc blocarea receptorilor muscarinici, histaminici, alfa 1-adrenergici și a unor serotoninici.¹

MATERIAL ȘI METODĂ

Experiențele au fost efectuate în laboratorul Disciplinei de Farmacologie a Facultății de Medicină, UMF Târgu-Mureș pe șoareci albi masculi adulți, cu testul plăcii încălzite și testul de contorsionare.

Testul plăcii încălzite^{19,42} s-a efectuat la temperatura de 53°C, reacția la durere fiind lingerea lăbuței. S-au selectat animale care prezentau un timp de reacție inițial (TRI) de maximum 25 sec, considerându-se analgezie completă prelungirea acestuia la 60 sec (cut-off time). Modificarea reacției nociceptive s-a urmărit la 30' și 60' de la injectarea medicamentelor. S-au calculat diferențele între timpul de reacție medicamentos (TRM) și cel inițial, în sec $\pm$ eroarea standard a mediei.

Testul de contorsionare l-am efectuat într-o formă modificată², administrând intraperitoneal 0,1 ml/10 g corp soluție de acid acetic 3%, după 20' de la tratamentul medicamentos. După aceea se numără contorsiunile efectuate de fiecare animal, timp de 20 de minute. Efectul se exprimă calculându-se numărul mediu de contorsiuni pe animal la lotul tratat și raportându-l la numărul mediu de contorsiuni de la lotul martor. Diferența dintre numărul mediu de contorsiuni al animalelor martore (A) și al celor tratate (B) se exprimă procentual: Efect antinociceptiv % = $[(A-B)/A] \times 100$. Se consideră efect antinociceptiv semnificativ dacă această valoare atinge 50% (suprimarea completă a contorsiunilor reprezentând efect antinociceptiv 100%).

S-au comparat rezultatele obținute cu asocierea antidepresive + tramadol, față de cele obținute cu tramadol în sine, respectiv cu placebo. Evaluarea statistică a rezultatelor s-a efectuat cu testul t Student cu 2 probe, rezultate statistice semnificative fiind cele în care $p < 0,05$.

Tratamente: tramadol (10 și 20 mg/kgc), s.c. din preparatul Mabron, fiole; amitriptilina (4 mg/kgc) s.c., din preparatul Teperin fiole; doxepina (10 mg/kgc) s.c., din preparatul Doxepin fiole; reboxetina (4 mg/kgc), i.p. după dizolvare din preparatul Edronax compr.; tianeptina (10 mg/kgc), i.p., după dizolvare din preparatul Coaxil compr.; fluoxetina (10 mg/kgc) i.p. după dizolvare, preparatul Fluoxin capsule. În ambele teste loturile martore, au fost injectate subcutanat cu ser fiziologic (0,1 ml/10 g corp).

REZULTATE

După cum reiese din tabelele I - III în testul plăcii încălzite tramadolul în doză de 20 mg/kgc a produs efect antinociceptiv statistic semnificativ la ambele momente ale determinării în 2 experiențe (Tabelul I și II), iar într-una din experiențe (Tabelul III), aceeași doză a prelungit timpul de reacție doar în măsură nesemnificativă comparativ cu placebo. Doza de 10 mg/kgc de tramadol nu a produs efect antinociceptiv (Tabelul IV).

Amitriptilina (4 mg/kgc) a exercitat efect antinociceptiv semnificativ (Tabelul I). Asocierea cu tramadol 20 mg/kgc a crescut efectul antinociceptiv în mod semnificativ ($p < 0,001$) atât față de placebo, cât și față de efectul tramadolului în sine, la ambele determinări.

Doxepina (10 mg/kgc) a produs efect antinociceptiv semnificativ doar la 60' după administrare (tabel II). În combinație cu tramadol (20 mg/kgc) prelungirea timpului de reacție a fost semnificativ mai mare față de placebo atât la 30' cât și 60', intensificarea efectului fiind semnificativă și față de tramadol în sine la 60' de la administrare ($p < 0,05$).

Datele din tabelul III arată că reboxetina (4 mg/kgc) nu a avut efect antinociceptiv în sine, dar a intensificat în oarecare măsură efectul tramadolului (20 mg/kgc), lipsit de efect propriu în această experiență. Combinația reboxetina + tramadol a determinat apariția unui efect antinociceptiv statistic semnificativ ($p < 0,001$ la 30' și $p < 0,01$ la 60') în comparație cu placebo, dar prelungirea nu s-a deosebit semnificativ față de tratamentul simplu cu tramadol.

Tianeptina (10 mg/kgc) nu a avut activitate antinociceptivă când s-a administrat singură, dar în combinație cu tramadolul (20 mg/kgc) a determinat un efect semnificativ comparativ cu placebo ($p < 0,001$ la 30' și $p < 0,02$ la 60') dar nesemnificativ față de tramadol în sine (Tabelul III).

Din tabelul IV se constată că fluoxetina (10 mg/kgc) a avut efect antinociceptiv statistic semnificativ la 60' după administrare. În asociere cu tramadol (10 mg/kgc), ineficace în sine, efectul acestuia s-a intensificat considerabil, în măsură semnificativă față de placebo, la 30' ($p < 0,01$). Combinația a avut efect statistic semnificativ ($p < 0,01$) față de tratamentul simplu cu tramadol în ambele faze ale urmăririi.

În testul de contorsionare (Tabelul V) numărul mediu de contorsiuni la lotul martor (44,5) a scăzut semnificativ atât sub acțiunea tramadolului în doză de 10 mg/kgc (la 11,3) cât și în cazul fluoxetinei 10 mg/kgc (la 13,4), ambele modificări reprezentând efect antinociceptiv foarte semnificativ ($p < 0,001$). Asocierea fluoxetina 10 mg/kgc-tramadol 10 mg/kgc a redus numărul de contorsiuni la 6,5, producând un efect antinociceptiv procentual de 85,6%, nedeosebindu-se statistic semnificativ față de tratamentul simplu.

Tabelul I. Interacțiunea tramadolului cu amitriptilina în testul plăcii încălzite

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. Ani- male	TRI (sec) M ± ES	TRM 30' (sec) M ± ES	TRM 60' (sec) M ± ES	Δ TRM 30' (sec) M ± ES	Δ TRM 60' (sec) M ± ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	20	10,5 ± 0,8	13,8 ± 1,1	16,5 ± 1,3	3,3 ± 0,7	6,0 ± 1,7	-	-
Tramadol 20 + ser fiz	40	11,6 ± 0,5	28,5 ± 2,3	25,6 ± 1,6	16,9 ± 2,3	14,0 ± 1,7	<0,001*	<0,01*
Amitriptilina 4 + ser fiz	20	10,1 ± 0,6	23,2 ± 2,3	34,4 ± 3,8	13,1 ± 2,4	24,3 ± 3,8	<0,001*	<0,001*
Amitriptilina 4 + Tramadol 20	19	10,6 ± 0,7	42,5 ± 3,4	44,4 ± 3,2	31,9 ± 3,5	33,8 ± 3,3	<0,001* <0,001**	<0,001* <0,001**

Tabelul II. Interacțiunea tramadolului cu doxepin în testul plăcii încălzite

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. Ani- male	TRI (sec) M ± ES	TRM 30' (sec) M ± ES	TRM 60' (sec) M ± ES	Δ TRM 30' (sec) M ± ES	Δ TRM 60' (sec) M ± ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	20	10,5 ± 0,8	13,8 ± 1,1	16,5 ± 1,3	3,3 ± 0,7	6,0 ± 1,7	-	-
Tramadol 20 + ser fiz	30	12,4 ± 0,6	27,8 ± 3,0	23,8 ± 1,8	15,4 ± 3,0	11,4 ± 1,9	<0,01*	<0,05*
Doxepin 10 + ser fiz	10	14,1 ± 1,6	27,9 ± 6,8	34,6 ± 6,9	13,8 ± 7,0	20,5 ± 7,1	NS*	<0,05*
Doxepin 10+ Tramadol 20	20	12,2 ± 0,4	24,2 ± 2,3	33,2 ± 3,7	12,0 ± 2,3	21,0 ± 3,7	<0,02* NS**	<0,01* <0,05**

Tabelul III. Interacțiunea tramadolului cu reboxetina și tianeptina în testul plăcii încălzite

Tratament/ Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	TRI (sec) M ± ES	TRM 30' (sec) M ± ES	TRM 60' (sec) M ± ES	Δ TRM 30' (sec) M ± ES	Δ TRM 60' (sec) M ± ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	20	11,6 ± 0,6	17,1 ± 1,1	17,3 ± 1,6	5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,7	-	-
Tramadol 20 + ser fiz	19	9,6 ± 0,7	22,7 ± 4,3	19,0 ± 3,5	13,1 ± 4,3	9,4 ± 3,6	NS*	NS*
Reboxetina 4 + ser fiz	20	11,1 ± 0,5	19,5 ± 1,3	18,3 ± 1,2	8,4 ± 1,4	7,2 ± 1,3	NS*	NS*
Reboxetina 4+ Tramadol 20	40	10,6 ± 0,4	24,2 ± 1,3	22,4 ± 1,1	13,6 ± 1,4	11,8 ± 1,2	<0,001* NS**	<0,01* NS**
Tianeptina 10 + ser fiz	17	12,2 ± 0,7	17,9 ± 2,4	16,3 ± 1,3	5,7 ± 2,5	4,1 ± 1,5	NS*	NS*
Tianeptina 10+ Tramadol 20	38	10,8 ± 0,5	22,5 ± 1,6	23,5 ± 2,3	11,7 ± 1,7	12,7 ± 2,3	<0,001* NS**	<0,02* NS**

Tabelul IV. Interacțiunea tramadolului cu fluoxetina în testul plăcii încălzite

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. ani- male	TRI (sec) M ± ES	TRM 30' (sec) M ± ES	TRM 60' (sec) M ± ES	Δ TRM 30' (sec) M ± ES	Δ TRM 60' (sec) M ± ES	p la 30'	p la 60'
Placebo (0,1ml/10gc)	20	11,6 ± 0,6	17,1 ± 1,1	17,3 ± 1,6	5,5 ± 1,2	5,7 ± 1,7	-	-
Tramadol 10	19	17,0 ± 1,0	22,5 ± 1,6	18,4 ± 1,6	5,5 ± 1,9	1,4 ± 1,9	NS*	NS*
Fluoxetina 10+ Ser fiz	20	15,9 ± 1,3	30,0 ± 2,9	25,2 ± 2,1	14,1 ± 3,0	9,3 ± 2,5	<0,02*	NS*
Fluoxetina 10 + Tramadol 10	20	12,5 ± 1,0	27,8 ± 2,8	22,6 ± 2,3	15,3 ± 3,0	10,1 ± 2,5	<0,01* <0,01**	NS* <0,01**

Legenda tabelelor I-V : TRI – timpul de reacție inițial (sec); TRM 30' - timpul de reacție la 30' de la injectarea farmacilor
 TRM 60' - timpul de reacție la 60' de la injectarea farmacilor; Δ TRM 30' – diferența timpului de reacție la 30'; Δ TRM 60' – diferența timpului de reacție la 60'. ES – eroarea standard; p – probabilitatea
 * - testul t Student versus tratamentul cu placebo, ** - testul t Student versus tratamentul cu tramadol
 NS = nesemnificativ; A – numărul de contorsiuni la lotul martor; B – numărul de contorsiuni la lotul tratat cu medicament

Tabelul V. Interacțiunea tramadolului cu fluoxetina în testul de contorsionare

Tratament /Doza (mg/kgc)	Nr. animale	Nr.mediu de contors pe 20 min M ± ES	Efect antinociceptiv procentual A- B/A x 100	p
Placebo (0,1ml/10gc)	13	44,5 ± 3,6	-	-
Tramadol 10	15	11,3 ± 3,0	74,60%	< 0,001*
Fluoxetina 10	15	13,4 ± 4,1	69,88%	< 0,001*
Fluoxetina 10 + Tramadol10	15	6,4 ± 2,0	85,61%	< 0,001* NS**

DISCUȚII

Rezultatele de față pun în evidență anumite deosebiri marcante între experiențele efectuate cu diferite tipuri de substanțe antidepressiv. La interpretarea acestor constatări ne vom referi la mecanismele farmacodinamice fundamentale implicate în acțiunile farmaconilor studiați.

În acest context reamintim că tramadolul are un mecanism de acțiune complex ca agonist cu afinitate slabă la nivelul receptorilor opioizi μ și κ și ca inhibitor al recaptării neuronale a serotoninei și noradrenalinei, ceea ce crește apreciabil nivelul extraneuronal al acestor monoamine, contribuind ca principal factor la acțiunea analgezică.^{5,6,12,18,24,25} Menționăm că în experiențele de față tramadolul s-a administrat în doze subeficace (10 mg/kgc) și slab eficace (20 mg/kgc) pentru a putea pune în evidență un eventual synergism în urma asocierii cu antidepressiv.

Dintre antidepressivle atipice mai noi, reboxetina este un inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei, iar tianeptina facilitează selectiv recaptarea neuronală a serotoninei.¹ În literatură există date experimentale care atestă că ambele substanțe ar avea acțiune antinociceptivă.^{31,36,41} deși ele nu se folosesc deocamdată în practica algeziologică. Acest efect însă nu s-a constatat în condițiile experienței noastre, respectiv la posologia utilizată. În urma combinării lor cu tramadol (20 mg/kgc) a apărut o acțiune antinociceptivă semnificativă față de placebo, dar nu s-a produs intensificarea statistic semnificativă a efectului propriu al tramadolului. Această constatare este în concordanță cu rezultatele lui Oliva et al (2002)³², care arată că maprotilina – tot un antidepressiv inhibitor al recaptării noradrenalinei – nu a potențat efectul tramadolului. Inexistența unei interacțiuni synergice între reboxetina și tramadol o putem explica în lumina experiențelor recente ale lui Sagata et al (2002)³³. Acești autori, în cercetări efectuate pe celule medulosuprenale, au constatat că tramadolul inhibă recaptarea noradrenalinei la nivelul aceluiași transportor membranar de care se leagă și desipramina, putând să se producă o competiție între tramadol și substanța antidepressivă pentru ocuparea aceluiași sediu de legare. Un fenomen competitiv similar apare, probabil și la nivelul neuronilor sistemului descendent reticulo-spinal adrenergic, inhibitor al nocicepției. Presupunem că, tot

așa, tramadolul fixat de transportorul noradrenalinei interferează cu apariția efectului reboxetinei, prin urmare nu poate avea loc o interacțiune synergică. În cazul tianeptinei, facilitarea recaptării serotoninei interferează oarecum cu acțiunea tramadolului de inhibare a recaptării, ceea ce nu permite nici în acest caz intensificarea efectului antinociceptiv (ΔTRM la 30' fiind chiar mai mic decât după tramadol în sine). În ambele cazuri, alte componente ale mecanismului de acțiune al tramadolului pot rămâne eficiente, producându-se efectul antinociceptiv, dar neputând apare însumarea cu efectul de același sens al medicamentelor asociate.

Dintre antidepressivle triciclice, atât amitriptilina cât și doxepina au exercitat un efect antinociceptiv semnificativ (cum era de așteptat), iar în asocieri cu tramadol au intensificat efectul antialgic al acestuia. Mecanismul acțiunii antinociceptive a triciclicelor este complex, implicând inhibarea recaptării atât a noradrenalinei cât și a serotoninei, în plus mobilizarea de peptide opioide endogene, precum și o acțiune membran-stabilizatoare nespecifică, datorită blocării canalelor de Na^+ , prin care ele produc chiar efect anestezic local de lungă durată^{7,20,37} terapeutic util. Această acțiune din urmă a triciclicelor contribuie ca o componentă nespecifică la potențarea acțiunii analgezicelor opioide.⁴

Numeroase date bibliografice atestă eficacitatea antidepressivelor triciclice, printre care a amitriptilinei și doxepinei în calmarea diferitelor tipuri de dureri. Pe lângă condiții experimentale, ele au fost valorificate clinic în dureri cronice și acute de tip neuropatic, canceroase, fibromialgic, perioperator, etc.^{14,16,34,39,40,43,44} De asemenea, se cunoaște mai demult interacțiunea synergică dintre doxepină și propoxifen³⁸, respectiv amitriptilina și morfină.² În experiențele de față am constatat că amitriptilina și doxepina dotate cu efect antinociceptiv propriu au intensificat semnificativ efectul analgetic al tramadolului, synergismul părăndu-ni-se de tip aditiv. Luând în considerare mecanismele farmacodinamice implicate în efectul antinociceptiv al tramadolului și al antidepressivelor triciclice, observăm că în parte ele sunt comune, în parte deosebite. Astfel, ambele categorii de medicamente interferează cu recaptarea serotoninei și noradrenalinei, dar antidepressivle în plus blochează

diferite tipuri de receptori (alfa-adrenergici, serotoninergici, M-colinergici, histaminergici și canalele de Na⁺). În domeniul opioid tramadolul acționează pe receptori de tip miu, iar antidepressivele pe cei de tip delta, după Gray et al (1998)¹³. Spre deosebire de antidepressive, tramadolul nu blochează canalele de sodiu, neavând efect membran-stabilizator. În cazul asocierii medicamentelor în cauză, toate aceste deosebiri pot să completeze reciproc efectul antinociceptiv rezultat, realizând sinergismul aditiv constat în experiențele de față.

Fluoxetina, primul reprezentant al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotonininei (ISRS) are efect antinociceptiv confirmat în experiențe pe animale^{11,21,30,33}, existând și posibilitatea utilizării clinice în cadrul medicației antialgice.¹⁷ Mecanismul acțiunii antinociceptive a fluoxetinei, care nu este un inhibitor absolut selectiv al recaptării serotonininei^{12,33} se datorează în parte reducerii recaptării noradrenalinei, întrucât citalopramul, un inhibitor foarte selectiv al recaptării serotonininei este lipsit de efect antialgic. În schimb, mecanisme opioide nu participă la antinocicepia realizată de fluoxetină. Interacțiunile fluoxetinei cu analgezicele au fost studiate până în prezent în relație cu morfina, evidențiindu-se un sinergism aditiv.^{11,21} Rezultatele experiențelor de față confirmă și completează datele lui Oliva et al (2002)²² și Feszt et al (2001)¹¹, demonstrând caracterul aditiv al sinergismului, atât în testul termoanalgezic cât și în testul de contorsionare. Menționăm că în acest ultim test antinociceptiv, care este mult mai sensibil, efectul procentual al combinației fluoxetină + tramadol nu s-a deosebit semnificativ față de efectul tramadolului în sine datorită faptului că scăderea numărului contorsionilor s-a apropiat de plafonul efectului maxim.

Din rezultatele prezentate mai sus, se observă că asocierea tramadolului cu antidepressive studiate a dus la o interacțiune sinergică, în cazul în care antidepressivele singure au exercitat acțiune antialgică, adică în combinație cu amitriptilina, doxepina și fluoxetina. În lumina datelor bibliografice citate se poate afirma că în aceste cazuri sinergismul se produce prin însumarea diferitelor componente ale mecanismului acțiunii antialgice a substanțelor combinate, având deci un caracter aditiv.

Sub aspect practic la folosirea unor astfel de combinații în terapia antialgică trebuie ținut cont și de posibilitatea intensificării unor efecte adverse ale substanțelor combinate. Din acest punct de vedere trebuie menționat în primul rând eventualitatea apariției sindromului serotoninergic toxic în urma asocierii tramadolului cu fluoxetina. În ceea ce privește asocierea tramadolului cu antidepressive tricyclice urmează să verificăm dacă intensificarea efectului antialgic nu este cumva însoțită de accentuarea în aceeași măsură a tendinței de scădere a pragului convulsivant.⁹

CONCLUZII

1. Amitriptilina și doxepina dotate cu efect antinociceptiv au intensificat în măsură semnificativă acțiunea antialgică a tramadolului în testul plăcii încălzite.

2. În testul plăcii încălzite, nici reboxetina nici tianeptina – în dozele administrate – nu au avut efect antinociceptiv propriu, în asociere cu tramadol în doză slab eficientă, ele produs un efect semnificativ față de placebo, dar nesemnificativ în comparație cu tramadol.

3. În același test fluoxetina a avut efect antinociceptiv propriu la 30 minute de la administrare. Fluoxetina combinată cu tramadol în doză ineficientă a determinat un efect antialgic semnificativ mai mare față de placebo și față de tramadol.

4. În testul de contorsionare atât tramadolul cât și fluoxetina au avut un efect antinociceptiv puternic; în asociere ele au dat un efect antinociceptiv și mai intens, care însă nu s-a deosebit semnificativ de efectul tramadolului, deoarece acesta din urmă a fost apropiat de plafonul maxim.

BIBLIOGRAFIE

1. BALDESSARINI RJ - *Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety states*, in: Godman and Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics, 10th Ed McGraw Hill New York, 2001, 447-502
2. BOTNEY M, FIELDS HL - *Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system*, Ann Neurol, 1983, 13:160-164.
3. CAMERON LB - *Newpsychotropic drugs as adjuncts in the treatment of cancer pain*, Oncology (Huntingt), 1992, 6:55-72, 77-80
4. CONTRERAS E, TAMAYO L, QUIJADA L - *Effects of tricyclic compounds and other drugs having a membrane stabilizing action on analgesia, tolerance to and dependence on morphine*, Arch Int Pharmacodyn Ther, 1977, 228:293-299.
5. DAYER P, DESMEULES J, COLLART L - *Pharmacology of tramadol*, Drugs, 1997, 53:18-24.
6. DRIESSEN B, REIMANN W - *Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro*, Br J Pharmacol, 1992, 105:147-151.
7. EPSTEIN JB, TRUELOVE EL, OIEND H et al - *Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy*, Oral Oncology, 2001, 37:613-675
8. ERJAVEC MK, CODA BA, NGUYEN Q et al - *Morphine-fluoxetine interactions in healthy volunteers: analgesia and side effects*, J Clin Pharmacol, 2000, 40:1286-1295.
9. FESZT GH, KUN I, LUPIA RI et al - *Îndrumător de lucrări practice de farmacologie*, Institutul de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, 1988:133-134
10. FESZT GH, KUN IZ, LUPIA IR - *The role of opioid mechanisms in the antinociceptive action of some psychotropic drugs*, EME Orv Értésítő, 1994, 67:152-156
11. FESZT GH, PAP E, CUCUIET S - *Fluoxetina (Prozac) în tratamentul durerii*, EME Orv Értésítő, 2001, 74:317-321
12. FRANK MC, HENNIES HH, ENGBERGER W et al - *Influence of tramadol on neurotransmitter systems of the rat brain*, Arzneimittelforschung, 1996, 46:1029-1036
13. GRAY AM, SPENCER PS, SEWELL RD - *The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds*, Br J Pharmacol, 1998, 124:669-674

14. GODFREY RG - *A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes*, Arch Intern Med, 1996; 156:1047-1052.
15. HAMEROFF SR, CORK RC, SCHERER K et al - *Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids*, J Clin Psychiatry, 1982, 43:22-27
16. IACONO RP, SANDYK R, BAMFORD CR et al - *Post-amputation phantom pain and autonomous stump movements responsive to doxepin*, Funct Neurol, 1987, 2:343-348.
17. JUNG AC, STAIGER T, SULLIVAN M - *The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain*, J Gen Intern Med, 1997, 12:384-389.
18. KAYSER V, BESSON JM, GUILBAUD G - *Evidence for a noradrenergic component in the antinociceptive effect of the analgesic agent tramadol in an animal model of clinical pain, the arthritic rat*, Eur J Pharmacol, 1992, 224:83-88.
19. MUNGIU OC (red) - *Tratat de algeziologie*, Polirom, Iași, 2002, 253-269
20. MCCLEANE G - *Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*, Br J Clin Pharmacol, 2000, 49:574-579
21. NAYEBI AR, HASSANPOUR M, REZAZADEH H - *Effect of chronic and acute administration of fluoxetine and its additive effect with morphine on the behavioural response in the formalin test in rats*, J Pharm Pharmacol, 2001, 53:219-225.
22. OLIVA P, AURILIO C, MASSIMO F et al - *The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component*, Eur J Pharmacol, 2002, 445:179-185
23. PRESKORN RH - *Clinical pharmacology of selective serotonin re-uptake inhibitors*, Professional Communications Inc, 1996, 33-62
24. RAFFA RB, FRIDERICH E, REIMANN W et al - *Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic*, J Pharmacol Exp Ther, 1992, 260:275-285
25. RAFFA RB, FRIDERICH E, REIMANN W et al - *Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol*, J Pharmacol Exp Ther, 1993, 267:331-340
26. RICHEIMER SH, BAJWA ZH, KAHRAMAN SS et al - *Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey*, Clin J Pain, 1997, 13:324-329.
27. ROJAS-CORRALES MO, GIBERT-RAHOLA J, MICO JA - *Tramadol induces antidepressant-type effects in mice*, Life Sci, 1998, 63:175-180
28. ROJAS-CORRALES MO, ORTEGA-ALVARO A, GIBERT-RAHOLA J et al - *Pindolol, a beta-adrenoreceptor blocker/5-hydroxytryptamine (1A/1B) antagonist, enhances the analgesic effect of tramadol*, Pain, 2000, 88:119-124
29. SAGATA K, MINAMI K, YANAGIHARA N et al - *Tramadol inhibits norepinephrine transporter function at desipramine-binding sites in cultured bovine adrenal medullary cells*, Anesth Analg, 2002, 94:901-906.
30. SAWYNOK J, ESSER MJ, REID AR - *Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat*, Pain, 1999, 82:149-158
31. SCHULER P, SEIBEL K, CHEVTS V et al - *Analgesic effect of the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine*, Nervenarzt, 2002, 73:149-154
32. SIERRALTA F, PINARDI G, MENDEZ M et al - *Interaction of opioids with antidepressant-induced antinociception*, Psychopharmacologia, 1995, 122:374-378.
33. SINGH VP, JAIN NK, KULKARNI SK - *On the antinociceptive effect of fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor*, Brain Res, 2001, 915:218-226.
34. SPIEGEL K, KALB R, PASTERNAK GW - *Analgesic activity of tricyclic antidepressants*, Annals Neurol, 1983, 13:462-465.
35. STANFORD SC - *Prozac: panacea or puzzle?*, Trends Pharmacol Sci, 1996, 17:150-154.
36. SUCIU R, MONEA M - *Cercetări privind efectul analgezic al unor antidepressive mai noi*, Revista de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, 2003, 49:118-124
37. SUDOH Y, ELLIOTT CAHOON E, GERNER P et al - *Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics*, Pain, 2003;103:49-55
38. TOFANETTI O, ALBIERO L, GALATULAS I et al - *Enhancement of propoxyphene-induced analgesia by doxepin*, Psychopharmacology, 1977, 51:213-215.
39. TOLLISON CD, KRIEGER ML - *Selected tricyclic antidepressants in the management of chronic benign pain*, South Med J, 1988, 81:562-564.
40. TURA B, TURA SM - *The analgesic effect of tricyclic antidepressants*, Brain Res, 1990, 518:19-22.
41. UZBAY IT, CINAR MG, AYTEMIR M et al - *Analgesic effect of tianeptine in mice*, Life Sciences, 1999, 64:1313-1319.
42. VOGEL GH, VOGEL WH - *Drug Discovery and Evaluation*, Pharmacological Assays, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1997, 370.
43. WARD NG, BLOOM VL, FRIEDEL RO - *The effectiveness of tricyclic antidepressants in the treatment of coexisting pain and depression*, Pain, 1979, 7:331-341
44. WORDLICZER J, BANACH M, DORAZIL M et al - *Influence of doxepin used in preemptive analgesia on the nociception in the perioperative period. Experimental and clinical study*, Pol J Pharmacol, 2001, 53:253-261

Complecși cu efect antimicotic ai derivaților sulfamidici cu metale tranziționale (Zn și Ag)

Gyöngyi Dudutz¹, Mária Kincses Ajtay², Edit Biszak

Sulfamidele de zinc și de argint pot fi utilizate cu succes în prevenirea și combaterea infectării arsurilor și a rănilor cu bacterii și ciuperci, în special cu *Candida albicans*. Acești complecși sunt considerați ca o nouă clasă a chimioterapicelor pentru aplicații locale. Scopul lucrării este evidențierea și caracterizarea prin metode fizico-chimice a unor interacțiuni chimice dintre Sulfametoxidiazină (SMD), Sulfatiazol (ST), Sulfanilamidă (SA) și cei doi ioni de metal (Zn^{2+} , Ag^+). Complecșii rezultați sunt interpretați cu ajutorul constantelor de formare, raporturilor molare de combinare, intervalelor de pH, la care se formează, determinându-se și condițiile de izolare. Rezultatele arată că formarea complecșilor are loc între pH 5 - 8,5, și ordinul de mărime al constantelor de formare variază între valori largi (10^2 - 10^{12}). Complecșii metalici rezultați au fost izolați și supuși unui control microbiologic evidențiind efectul lor antimicotic asupra germenului *Candida albicans*. Cuvinte cheie: Sulfamide, complecși cu zinc și cu argint, efect antimicotic

The Zn- and Ag-sulphamides can be successfully used in the prevention and treatment of the infection of wounds with bacteria and Candida albicans. These complexes are considered a new class of chemotherapeutic products with topical effects. The purpose of the present study was to characterise by physico-chemical methods certain chemical interactions between Sulphametoxidiasine (SMD), Sulphatiazol (ST), Sulphanilamid (SA) and the two metal ions (Zn^{2+} , Ag^+). The obtained complexes were interpreted with the aid of the formation constants, combination molar ratios, pH intervals, determining the conditions of isolation too. The results show that complex formation takes place at pH values ranging from 5 to 8.5, and the magnitude of the formation constants varies between large limits (10^2 - 10^{12}). The formed metallic complexes were isolated and microbiologically analyzed proving their antimycotic effect against the Candida albicans.
Key words: Sulfamide, Zn- and Ag-complexes, antimycotic effect

Sulfamidele, grupa cea mai importantă a medicamentelor chimioterapice, în cursul anilor n-au pierdut nimic din importanța lor. Sunt folosite - pe lângă efectul lor antimicrobian - ca medicamente antidiabetice orale și diuretice și sunt cercetate pentru noi domenii de utilizare. Formează complecși stabili cu metale tranziționale. Reacția lor de complexare cu ioni de argint este cunoscută și ca reacție de identificare. De asemenea, în literatura de specialitate sunt descriși mulți derivați sulfamidici folosiți ca liganzi (în formă de bază conjugată, anion) la prepararea complecșilor metalici cu zinc și cu argint.

Sulfadiazina de argint întrunește efectul antimicrobian al sulfadiazinei cu efectul antimicotic al argintului. Descompunându-se încet pe pielea lezată eliberează lent și continuu ioni de argint care se fixează repede pe acidul deoxiribonucleic bacterian, împiedicând creșterea și înmulțirea celulelor agentului

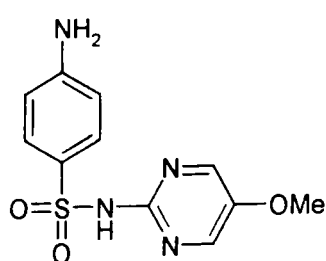
patogen fără a afecta celulele pielii și țesutul subcutanat. Penetrează și în țesutul necrozat și exudat.^{2,3,7}

În ultimii 20 de ani complecșii de zinc-sulfamidă s-au folosit cu succes în profilaxia și tratarea infecțiilor microbiene și micotice ale plăgilor de arsură și par a constitui o alternativă valoroasă pentru rezolvarea problemei de rezistență. Acești complecși s-au dovedit agenți antimicotici efectivi împotriva câtorva specii de *Aspergillus* și *Candida*.^{1,6}

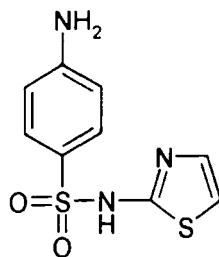
Efectele secundare pot apărea după utilizare îndelungată, mai ales la complecșii de argint, din cauza reacțiilor alergice caracteristice ale sulfamidelor respectiv ale argintului sau a toxicității argintului.³ Superioritatea sulfamidelor de zinc în terapie față de sulfamidele de argint se datorează faptului că au hidrosolubilitate mai bună și penetrează mai ușor în piele și au toxicitate mult mai scăzută.^{1,6}

Cercetările științifice din ultima perioadă arată că sulfamidele complexate cu ioni de zinc și de argint pot fi utilizate cu succes în prevenirea și combaterea infectării arsurilor și ale rănilor cu bacterii și în special cu *Candida albicans*. Acești complecși sunt considerați ca o nouă clasă a chimioterapicelor pentru aplicații locale.

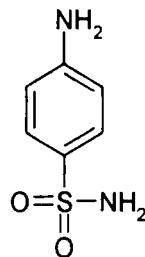
¹Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
²Disciplina de Toxicologie generală și industrială și Biofarmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: Gyöngyi Dudutz, Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș



Sulfametoxidiazină (SMD)



Sulfatiazol (ST)



Sulfanilamidă (SA)

Scopul prezentei lucrări este evidențierea și caracterizarea unor interacțiuni chimice dintre Sulfametoxidiazină (SMD), Sulfatiazol (ST), Sulfanilamidă (SA) și cei doi ioni de metal (Zn^{2+} , Ag^+) prin metode fizico-chimice. Complexii rezultați sunt caracterizați cu constantele de formare, raporturile molare de combinare și intervalele de pH în care se formează. S-au determinat totodată și condițiile de separare ale acestor compuși.

MATERIAL ȘI METODĂ

Metodele cunoscute⁴ în studierea interacțiunilor fizico-chimice în urma cărora rezultă combinații complexe în soluții apoase se bazează pe stabilirea unei funcții între parametrii specificați mai jos:

- concentrația totală și concentrația liberă, neangajată în complex a unuia dintre componenți
- concentrațiile compuşilor rezultați din interacțiune,

- numărul mediu de moli al componentului studiat angajat în interacțiune și concentrația aceluiași component necomplexat la diferite valori de pH

Este suficient să determinăm experimental numai valorile necesare unei singure funcții alese pentru a putea calcula apoi constantele de formare ale compuşilor rezultați.

Datele experimentale sunt furnizate de titrările potențiometrice ale soluțiilor $1 \cdot 10^{-3}$ M ale sulfamidelor studiate cu NaOH $1 \cdot 10^{-3}$ M, $f = 1,000$. Titrările sunt repetate după adăugarea ionului de argint (azotat de argint) respectiv de zinc (sulfat de zinc) în două concentrații diferite, și anume $1 \cdot 10^{-4}$ M și $2 \cdot 10^{-4}$ M. Utilizând metoda formării compuşilor în trepte⁴ din diferențele de consum ale soluțiilor de NaOH determinate din curbele înregistrate la titrările soluțiilor cu și fără ion de metal, constatate la diferite valori de pH, s-au calculat raporturile molare de combinare și constantele de formare ale produşilor rezultați. Forța ionică constantă a fost asigurată în fiecare probă cu azotat de sodiu respectiv clorură de potasiu $1 \cdot 10^{-3}$ M. Raportul molar între concentrația de ion de metal și de sulfamidă în soluțiile titrate cu amestecuri a fost:

- 1 mol ion de metal : 10 moli sulfamidă, respectiv
- 1 mol ion de metal : 5 moli sulfamidă

Volumul soluțiilor luat în lucru a fost întotdeauna 25 ml; titrările s-au efectuat la temperatura de $22 \pm 0.1^\circ C$. Determinările au fost executate cu ajutorul pH-metrului "Radelkis OP 204/1", prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel, etalonat la scara de 4-10.

În cursul interacțiunii sulfamida necomplexată în afară de reacție de protonare nu participă în alte reacții secundare. În condițiile date în fiecare moment al titrării se stabilește echilibru chimic. Din aceste echilibre la diferite valori de pH se deduc numărul mediu de moli de liganzi angajați în complex și concentrația ligandului liber. Pentru calcularea concentrației sulfamidei libere, necomplexate la valorile determinate de pH, avem nevoie de constantele de protonare ale acestora. Constantele de protonare ale sulfamidelor am determinat din datele curbelor de titrare cu metoda curbelor de protonare.⁴

REZULTATE

Valorile constantelor de protonare citite de pe curbele de protonare reprezentate pe figura 1 sunt cuprinse în tabelul I.

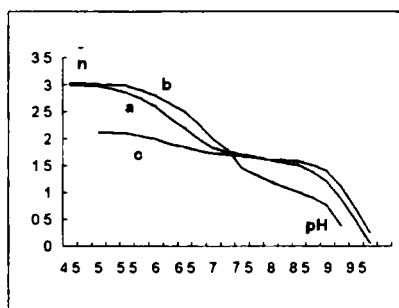
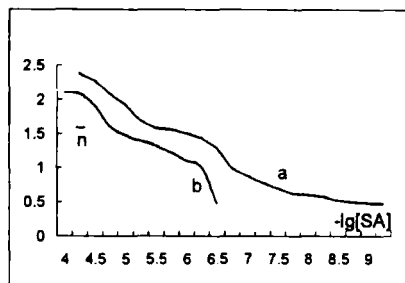


Figura 1. Curbele de protonare ale sulfamidelor studiate
a.) SMD b.) ST c.) SA

Ținând cont de valorile constantelor de protonare, de consumul suplimentar de bază determinat din diferențele dintre curbele de titrare ale sulfamidelor studiate în absența și în prezența ionului de metal, utilizând formula generală (1) necesară calculării concentrației sulfamidei libere, neangajate în complex la pH dat și formula (2) pentru calcularea numărului mediu de moli de ligand angajat în interacțiune, se

Tabelul 1. Constantele de protonare ale sulfamidelor luate în lucru determinate prin metoda curbelor de formare a compuşilor protonați

Substanță	$\bar{n}$	lgK	K
SDM	0,5	9,60	$4,00 \cdot 10^9$
	1,5	8,77	$5,96 \cdot 10^8$
	2,5	6,10	$1,26 \cdot 10^6$
ST	0,5	9,40	$2,52 \cdot 10^9$
	1,5	7,46	$2,9 \cdot 10^7$
	2,5	6,50	$4,5 \cdot 10^6$
SA	0,5	9,56	$3,64 \cdot 10^9$
	1,5	8,50	$3,17 \cdot 10^8$

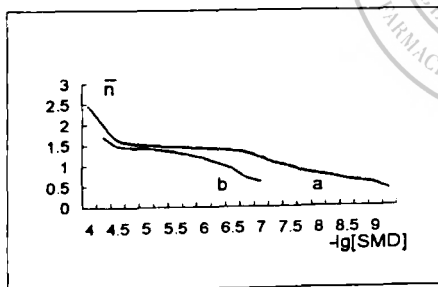
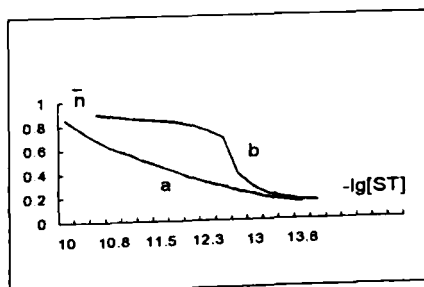
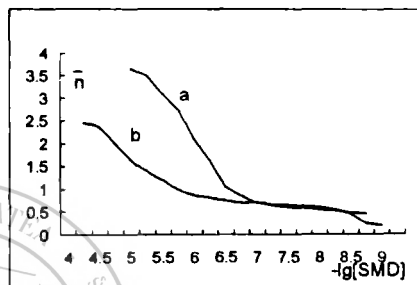
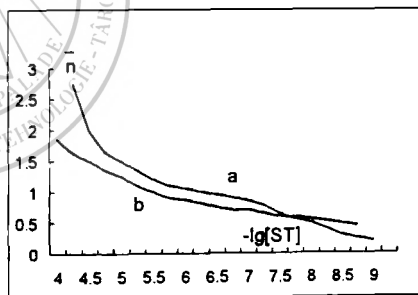
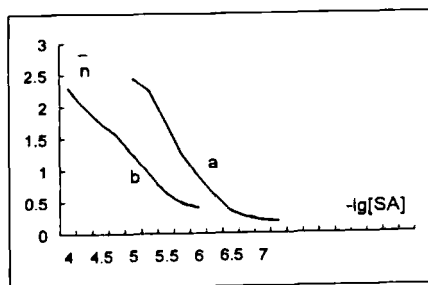

 Figura 4. Curbele de formare ale complexilor SA-Ag⁺
a. 10SA:1Ag⁺ b. 5SA:1Ag⁺

obțin datele necesare trasării curbelor de formare, de pe care la valorile unde $\bar{n} = 0,5; 1,5; \dots$ se citesc logaritmi constantelor de formare.

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

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

S-au reprezentat grafic valorile lui $\bar{n}$ în funcție de logaritmul negativ al concentrațiilor ionilor liberi ai sulfamidelor, obținându-se curbele de formare redată în figurile 2-7.


 Figura 2. Curbele de formare ale complexilor SMD-Ag⁺
a. 10SMD:1Ag⁺ b. 5SMD:1Ag⁺

 Figura 3. Curbele de formare ale complexilor ST-Ag⁺
a. 10ST:1Ag⁺ b. 5ST:1Ag⁺

 Figura 5. Curbele de formare ale complexilor SMD-Zn²⁺
a. 10SMD:1Zn²⁺ b. 5SMD:1Zn²⁺

 Figura 6. Curbele de formare ale complexilor ST-Zn²⁺
a. 10ST:1Zn²⁺ b. 5ST:1Zn²⁺

 Figura 7. Curbele de formare ale complexilor SA-Zn²⁺
a. 10SA:1Zn²⁺ b. 5SA:1Zn²⁺

Tabelul II. Constantele de formare ale complexilor sulfamidelor luate în lucru cu ioni de argint și zinc

System	Interval de pH	Raport molar de combinare	Igk	k
SMD-Zn ²⁺	6,50-8,00	1:1	8,40	2,52.10 ⁸
	7,50-8,50	2:1	6,27	1,90.10 ⁸
	8,00-8,75	3:1	5,22	1,66.10 ⁸
ST-Zn ²⁺	6,00-7,00	1:1	8,31	2,05.10 ⁸
	7,00-8,00	2:1	4,86	7,25.10 ⁴
	8,00-8,50	3:1	3,50	3,20.10 ³
SA-Zn ²⁺	7,00-7,75	1:1	6,13	1,35.10 ⁸
	7,75-8,25	2:1	5,35	2,25.10 ⁸
	8,00-9,00	1:1	8,95	8,92.10 ⁸
SMD-Ag ⁺	5,25-6,25	2:1	4,72	5,32.10 ⁴
	8,00-9,00	1:1	12,09	1,24.10 ¹²
	4,50-5,25	1:1	7,83	6,77.10 ⁷
SA-Ag ⁺	6,25-7,50	1:1	5,57	3,72.10 ⁵
	7,50-8,50	2:1		

Valorile constantelor de formare ale combinațiilor rezultate în urma interacțiunilor citite de pe curbele de formare și raporturile molare de combinare sunt cuprinse în Tabelul II.

Isolarea complexului metal-sulfamidă

S-au preparat soluții de aceeași concentrație molară din sulfamide studiate (A) și din sulfat de zinc respectiv azotat de argint (B).

Soluția A: 0,001 mol sulfamidă dizolvată în 30 ml acetonă

Soluția B: 0,001 mol sare (AgNO₃ sau ZnSO₄) dizolvată în 30 ml apă bidistilată.

După amestecarea soluțiilor A și B se obțin soluții limpede. Complexii rezultați s-au precipitat după ajustarea pH-ului cu ajutorul soluției de amoniac 25%, la valorile corespunzătoare formării complexelor determinate prealabil. Precipitatele filtrate au fost uscate în exicator la temperatura camerei. S-au obținut pulberi albe, fine, cu excepția complexului sulfanilamidă-zinc, care a avut culoare alb-gălbui.

Complexii izolați în formă de pulbere au fost supuși unui control microbiologic utilizând germen patologic *Candida albicans* izolat pe mediul Sabouraud. S-au comparat complexii obținuți cu sulfamide pure, sărurile de argint și de zinc, și din zonele de inhibiție s-a evidențiat net efectul lor antimicrobic.

DISCUȚII

Ionii metalelor tranziționale cu orbitali d saturați cum sunt și ionii de zinc și de argint – sau cu configurație d⁹ pot fi deformați puternic și au tendința de a forma legături covalente.

În general complexii sulfamidă-argint sunt mai stabili decât sulfamidă-zinc, ceea ce demonstrează că legătura ion central – ligand în grupa metalelor

tranziționale cu orbitali d saturați este cu atât mai puternică cu cât metalul este mai nobil.

Sulfamidele studiate în general sunt liganzi polidentari.

Tăria legăturii chimice depinde pe lângă natura ionului central și de natura ligandului. Legătura este cu atât mai puternică cu cât electronegativitatea atomului donor de electron al ligandului este mai mică. În primul rând atomul de azot, apoi atomul de sulf (ST) și oxigen prezintă partea nucleofilă – donor de electroni – a moleculei.

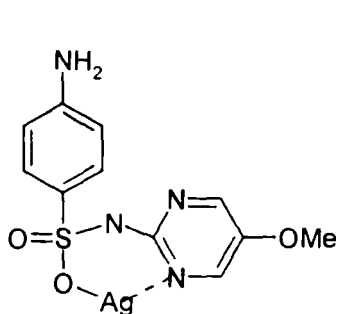
Ionii de argint cu liganzi corespunzători, în care atomul donor de electroni are orbitali d liberi, pot forma și legături donor-pi. Astfel se explică stabilitatea mai mare a complexilor de argint ale sulfamidelor care participă la formarea complexelor cu atomi de sulf – de exemplu sulfatazol-argint (1,24.10¹²).

Formarea complexelor SMD-zinc și ST-zinc în raport molar 3:1 se explică prin faptul, că ionii de zinc cu molecule mai puțin polarizabile formează și complecși cu număr de coordonare șase.

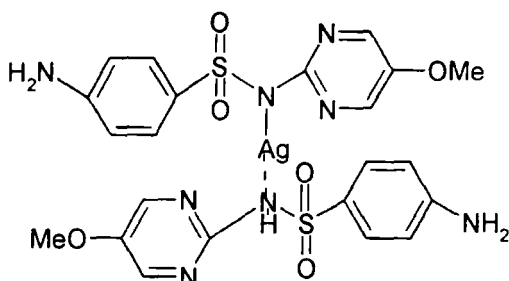
Hidrogenul legat de atomul de azot din gruparea de sulfonamidă este mobil din cauza grupării –SO₂ – atrăgător de electron. Substituenții legați de atomul de azot amidic influențează acest caracter acid. Sulfamidele care conțin ciclu heteroaromatic legat de atomul de azot din grupă amidică – SMD, ST – au caracter acid mai pronunțat (disocierea protonului are loc mai ușor).

Efectul steric influențează atât stabilitatea cât și numărul de coordonare.

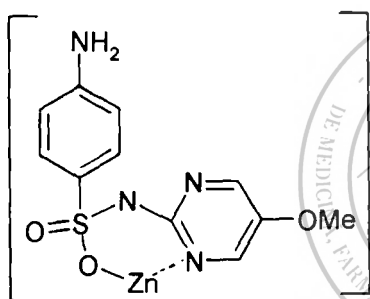
Pe baza interacțiunilor evidențiate luând în considerare raporturile molare de combinare (1:1 și 2:1), constantele de formare determinate, precum și natura legăturilor stabilite la complexare pentru complexii rezultați propunem formulele următoare:



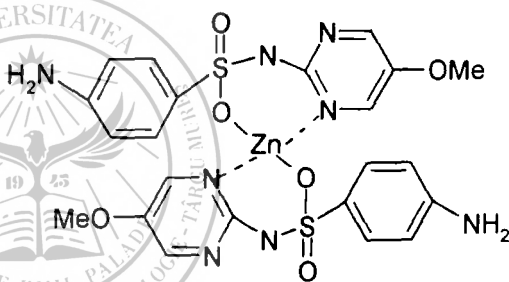
Sulfametoxidiazină (SMD) - Ag^+
1:1 $k_1 = 8,92 \cdot 10^8$



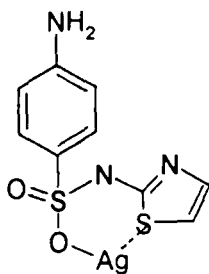
Sulfametoxidiazină (SMD) - Ag^+
2:1 $k_2 = 5,32 \cdot 10^4$



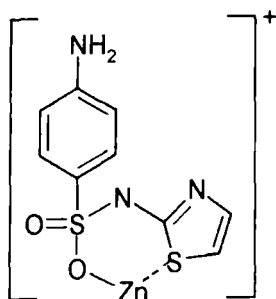
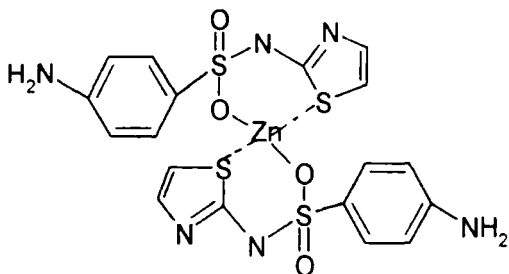
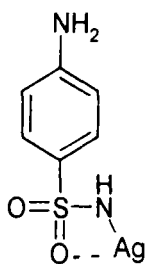
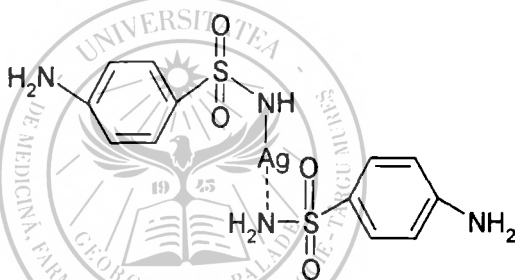
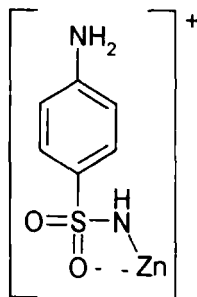
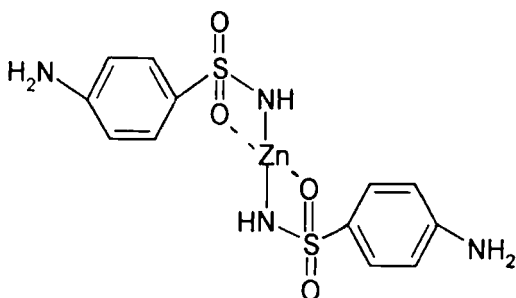
Sulfametoxidiazină (SMD) - Zn^{2+}
1:1 $k_1 = 2,52 \cdot 10^8$



Sulfametoxidiazină (SMD) - Zn^{2+}
2:1 $k_2 = 1,90 \cdot 10^6$



Sulfatiazol (ST) - Ag^+
1:1 $k_1 = 1,24 \cdot 10^{12}$

Sulfatiazol (ST) - Zn^{2+} 1:1 $k_1=2,05 \cdot 10^8$ Sulfatiazol (ST) - Zn^{2+} 2:1 $k_2=7,25 \cdot 10^4$ Sulfanilamid (SA) - Ag^+ 1:1 $k_1=6,77 \cdot 10^7$ Sulfanilamid (SA) - Ag^+ 2:1 $k_2=3,72 \cdot 10^5$ Sulfanilamid (SA) - Zn^{2+} 1:1 $k_1=1,35 \cdot 10^6$ Sulfanilamid (SA) - Zn^{2+} 2:1 $k_2=2,25 \cdot 10^5$

CONCLUZII

Sulfamidele interacționează cu ionii de argint și zinc formând complecși stabili. Rezultatele arată că formarea complecșilor are loc între pH 5 - 8,5 și ordinul de mărime al constantelor de formare variază între valori largi (10^3 - 10^{12}). Sulfamidele studiate fiind liganzi polidentati, în cazul amestecurilor SMD-Zn respectiv SA-Ag la diferite valori de pH am evidențiat compuși cu același raport molar de combinare dar cu stabilitate diferită, ceea ce indică structură diferită. Constantele de formare relativ mari ale unor combinații corespund formării complecșilor chelatici mononucleari sau polinucleari cu diferite structuri posibile. Complecșii de argint și zinc ai sulfamidelor se izolează ușor și au efect antimicotic. Se recomandă formularea unor forme medicamentoase destinate uzului extern utilizând ca substanță activă acești complecși.

BIBLIOGRAFIE

1. FOX CL, RAO TN, GANDHI SS et al - *Comparative evaluation of zinc sulfadiazine and silver sulfadiazine in burns infection I*, Burn Care Rehabil, 1990, 11:112-117.
2. GEAR AJ, HELLWELL TB, WRIGHT HR et al - *A new silver sulfadiazine water soluble gel*, Burns, 1997, 387-391.
3. Hollinger MA - *Toxicological aspects of topical silver farmaceutica*, Crit Rev Toxicol, 1966, 26:255-260.
4. INCZÉDY I - *Komplex egyensúlyok analitikai alkalmazása*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1970, 19-39.
5. KLASSEN HJ - *A historical review of the use of silver in the treatment of burns II. Renewed interest for silver*, Burns, 2000, 26:131-138.
6. LEE AR, HUANG WH - *Zinc sulfadiazines: novel topical antimicrobial agents for burns*, J Pharm Pharmacol, 1995, 47:503-509.
7. LICHTENSTEIN A, MARGALIT R - *Liposome encapsulated silver sulfadiazine (SSD) for the topical treatment of infected burns: thermodynamics of drug encapsulation and kinetics of drug release*, J Inorg Biochem, 1995, 60:187-198.
8. MASTROLENZO A, SCOZZAFAV A, SUPURAN CT - *Antifungal activity of silver and zinc complexes of sulfadruug derivatives incorporating arylsulfonilureoidomoieties*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, 11:99-107.



Estimarea dozei fluorurii zilnice a copiilor preșcolari prin monitorizarea fluorurii urinare de 16 ore

Zita Fazakas¹, Melinda Székely², Șt. Hobai¹

Scopul lucrării este monitorizarea fluorurii urinare de 16 ore pentru a estima doza fluorurii ingerate zilnic, exprimată în $\mu\text{gF/kg/zi}$. Cunoașterea acestei valori este necesară pentru administrarea controlată și corectă a fluorurii zilnice. Pentru măsurarea concentrației de fluorură s-a folosit metoda potențimetrică cu electrod ion-selectiv. Conform rezultatelor noastre, 51,42% dintre copii studiați au eliminat în urină cantități de fluorură sub valoarea optimă din punct de vedere al carioprofilaxiei, iar 5,71% au eliminat cantități mari care prezintă risc de fluoroză dentară. Restul de 42,87% au avut valori optime. Nu se recomandă administrarea suplimentelor de fluorură înainte de a fi consultat un laborator specializat pentru monitorizarea fluorurii urinare.

Cuvinte cheie fluorură urinară de 16 ore, concentrația fluorurii ingerate, carioprofilaxie, fluoroză dentară

The aim of the proposed study is to estimate the urinary fluoride excretion of kindergarten children during 16 hours, in $\mu\text{gF/kg/day}$. The knowledge of these values is important for the correct administration of daily fluoride. For the measurement of fluoride concentration was used an ionmeter with fluoride-sensitive electrode. As a result of the study, 51,42 % from the examined children have had the urinary fluoride excretion below the optimal value, 5,71 % above the optimal values and 42,87% have had optimal values. It is not recommended the administration of fluoride supplementary before the consulting a laboratory specialized in the monitoring of urinary fluoride excretion.

Key words: urinary fluoride of 16 hours, daily fluoride dose, caries prevention, dental fluorosis

Recomandările privind administrarea profilactică a fluorurii trebuie să fie făcute în funcție de riscul pe care îl prezintă pacientul la caria dentară.¹ Cea mai mare de excreție a fluorului este cea renală și dozarea fluorului în urină constituie un bun indicator al dozajului fluorurii ingerate.⁶

SCOPUL LUCRĂRII

Monitorizarea excreției fluorurii din fracțiunile urinare recoltate la copii preșcolari, în vederea administrării controlate a preparatelor fluorizate.

MATERIAL ȘI METODĂ

1. Substanțe:

-Soluția tampon TISAB II (Total Ionic Strength Adjustment Buffer), care elimină efectul interferent dat de diferiți ioni, asigură un $\text{pH} = 5 - 7$ și are compoziția: $\text{CH}_3\text{COOH} - \text{CH}_3\text{COONa} - \text{NaCl} - \text{NaCitrat} - \text{CDTA}$.

-Soluția internă a electrodului de referință.

-2 soluții etalon folosite pentru calibrarea electrodului ion - selectiv pentru fluorură cu concentrație de 1 ppm respectiv 10 ppm. Panta dreptei de etalonare a fost $56 \pm 2 \text{ mV/decadă de concentrație}$.

2. Aparat: electrodul F⁻-selectiv Orion 94-09 conectat la pX-metrul ORION 720A.²

Lotul studiat de noi a fost alcătuit din 35 de copii preșcolari dintr-o grădiniță din Târgu-Mureș, cu vârste între 5 - 7 ani și greutatea corporală între 16 - 36 kg. Acești copii nu beneficiau de preparate fluorizate. Colaborarea noastră cu părinții și cu conducerea grădiniței a fost foarte bună, părinții au fost de acord cu efectuarea acestui experiment.

Determinarea fluorurii urinare s-a realizat conform standardelor OMS.⁶ Dintre metodele de determinare a fluorurii urinare noi am folosit metoda de 16 ore, care include recoltarea fracționată a urinei în două reprize. Aceste fracțiuni au fost recoltate în recipiente din material plastic.

Modul de lucru:

(a) În ziua experimentării părinții nu au recoltat urina de dimineață, ci au notat ora la care s-a făcut prima emisie urinară, ceea ce numim „timpul 0”. De exemplu: ora 8.

(b) În primul recipient s-a recoltat urina copiilor preșcolari pe parcursul timpului petrecut la grădiniță. Noi am notat ora la care copilul a părăsit grădinița. De exemplu, ora 17. Astfel am obținut timpul petrecut în grădiniță, în cazul nostru, 9 h.

(c) Am măsurat pH, volumul și concentrația fluorurii urinare din proba recoltată la grădiniță. De exemplu: $\text{pH}=6,31$, $V=0,38 \text{ l}$, concentrația $\text{F}^- = 0,48 \text{ ppm} = 0,48 \text{ mg/l}$. Proba supusă dozării potențimetriche

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

²Disciplina de Morfologia dinților și arcadele dentare, Tehnologia protezelor dentare și Materiale dentare, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Zita Fazakas, str. G-ral Ion Dumitrache 3/1, 540081 Târgu-Mureș, tel: 0040-721608118, fazyl@rdslink.ro

a fluorurii a constat din 2 ml urină și 2 ml soluție tampon TISAB II. Din aceste date putem calcula concentrația fluorurii existente în urina recoltată la grădiniță. În cazul nostru calculăm concentrația fluorurii de 9 ore: $0,48 \times 0,38 = 0,1824 \text{ ppmF/9h} = 182,4 \text{ } \mu\text{gF/h} = 20,26 \text{ } \mu\text{gF/h}$.

(d) Seara părinții au notat ora la care copilul s-a dus la culcare, nu s-a recoltat urina înainte de culcare. De exemplu, ora 21.

(e) A doua zi dimineața părinții au notat ora primei emisii urinare și au colectat urina de dimineață în al doilea recipient. De exemplu: copilul a avut prima micțiune la ora 6. Deci copilul a dormit 9 ore.

(f) Noi, am măsurat pH-ul, volumul și concentrația fluorurii urinii recoltate dimineața, acasă. De exemplu: $\text{pH}=5,74$, $V=0,15 \text{ l}$, concentrația fluorurii = $1,08 \text{ ppm} = 1,08 \text{ mg/l}$. Din aceste date putem calcula concentrația fluorurii din urina formată peste noapte, cea de 9 ore. De exemplu: $1,08 \times 0,15 = 0,162 \text{ ppmF/9h} = 162 \text{ } \mu\text{gF/9h} = 18 \text{ } \mu\text{gF/h}$.

(g) Pentru a calcula eliminarea fluorurii în timpul în care nu s-a făcut recoltare, calculăm media aritmetică a concentrației de fluorură obținută la punctele (c) și (f). Valoarea obținută se înmulțește cu timpul rămas până la 24h. De exemplu: $(20,26 + 18)/2 = 19,13 \text{ } \mu\text{gF/h}$. Timpul rămas = 6h. Deci, $19,13 \times 6 = 114,78 \text{ } \mu\text{gF/6h}$.

(h) Calculăm eliminarea diurnă a fluorurii (în urina de 24 de ore) prin adunarea celor trei concentrații de fluorură obținute în cele trei reprize. De exemplu: $182,4 + 162 + 114,78 = 459,18 \text{ } \mu\text{gF/24h}$.

(i) Este important să luăm în considerare greutatea corporală a copiilor pentru a estima doza fluorurii ingerate, cu ajutorul ecuației (1) conform propunerii din literatura de specialitate:

Doza $F_{\text{ingerată}} = \text{eliminarea diurnă} / 0,35 / \text{greutatea corporală}$ (1)

De exemplu: greutatea corporală a copilului este 23 kg, astfel cantitatea de fluorură ingerată = $459,18 / 0,35/23 = 57 \text{ } \mu\text{gF/kg/zi}$.

REZULTATE

A. Pe baza modelului de mai sus s-a întocmit tabelul I, care conține datele experimentale ale celor 35 de copii luați în experiment. Tabelul II și figura 1 reprezintă valorile eliminării fluorurii exprimate în două moduri (unități de măsură): mgF/24h și $\text{ } \mu\text{g/kg/24h}$.

Intervalul optim al dozei fluorurii ingerate, la recomandarea OMS, este $40 - 70 \text{ } \mu\text{g/kg/24h}$. Analizând valorile fluorurii ingerate ale celor 35 de copii studiați am obținut următoarele rezultate:

-Toți cei 35 de copii se încadrează la partea inferioară a intervalului optim a fluorurii ingerate recomandat de OMS, deoarece valoarea lor este egală cu $42,87 \pm 22,33 \text{ } \mu\text{g/kg/24h}$ (Tabelul II).

-Atunci când analizăm valoarea dozei fluorurii ingerate a celor 35 de copii *pe grupe de greutate* (Figura 1 și Tabelul III) observăm că numai 25 de copii au valori optime și 10 copii au valori sub intervalul optim.

Tabelul I. Valorile medii ale datelor experimentale ale celor 35 de copii investigați

Parametrii	Valorile medii	min	max
Greutatea corporală (kg)	$22,9 \pm 4,4$	16	35,7
Timpul petrecut în grădiniță (h)	$8,44 \pm 1,0$	5,5	9
PH-ul urinei -grădiniță	$5,79 \pm 0,69$	3,36	7,2
Volumul urinei-grădiniță (l)	$0,198 \pm 0,11$	0,05	0,55
[F] urinar- grădiniță (ppm)	$0,698 \pm 0,157$	0,54	1,46
Timpul nocturn (h)	$9,85 \pm 0,77$	8	11
PH-ul urinei-de dimineață	$5,86 \pm 0,41$	5,26	6,9
Volumul urinei- de dimineață (l)	$0,107 \pm 0,051$	0,03	0,21
[F] urinar-dimineață (ppm)	$1,014 \pm 0,50$	0,60	2,84

Tabel II. Doza ingerată = [F] ingerate /0,35/greutate corporală

Parametrii	Eliminarea diurnă (mgF/24h)	Doza ingerată ($\mu\text{gF/24h/kg}$)
Nr. copiilor	35	35
Valoarea medie	$0,319 \pm 0,182$	$42,87 \pm 22,33$
Valoarea min.	0,132	12
Valoarea max.	1,044	122

Tabel III. Valorile medii ale fluorurii ingerate pe grupe de greutate

Parametrii/Greutatea corporală (numărul copiilor)	16-22 kg (n=15)	22-24 kg (n= 10)	24-36 kg (n=10)
Valoarea medie a dozei ingerate $\pm$ SD ($\mu\text{gF/24h/kg}$)	$40,773 \pm 19,024$	$38,405 \pm 18,458$	$49,443 \pm 29,527$
Valoarea minimă	18,561	18,704	12,325
Valoarea maximă	79,94	76,976	122,485

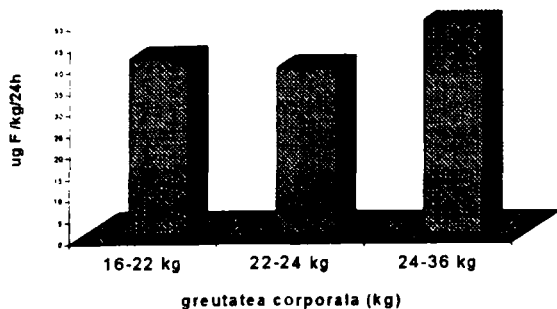


Figura 1. Histograma dozei fluorurii ingerate pe grupe de greutate

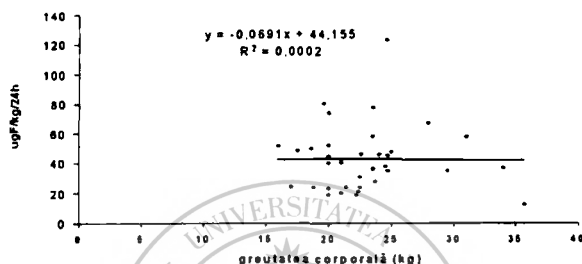


Figura 2. Reprezentarea grafică a fluorurii ingerate în funcție de greutatea corporală a copiilor investigați. Dreapta trasată printre punctele experimentale s-a obținut prin regresie liniară

-Dacă analizăm valorile individuale ale dozei fluorurii ingerate, atunci statistica se schimbă, adică din 35 de copii, numai 15 au valori optime, 18 au valori sub intervalul optim și 2 au peste intervalul optim. Deci observăm importanța parametrilor individuali.

B. În figura 2 am reprezentat grafic corelația dintre doza fluorurii ingerate ($\mu\text{gF/kg/24h}$) și greutatea corporală (kg). Ecuația regresiei lineare s-a calculat cu metoda celor mai mici pătrate. Se observă faptul că eliminarea fluorurii nu este proporțională cu greutatea copiilor, deoarece coeficientul de corelație la pătrat $R^2 = 0,0002$. În consecință este necesară individualizarea monitorizării fluorurii și suplimentării aportului de fluorură a copiilor, deci doza carioprofilactică variază de la caz la caz.

CONCLUZII

-Rezultatele arată că aportul de fluorură pe zi la 51,42% dintre copiii investigați prezintă valori scăzute față de intervalul recomandat de către OMS, dar s-au observat și valori ridicate (5,71%) cu risc de fluoroză dentară.

-Este necesară monitorizarea aportului de fluorură, mai ales la copiii preșcolari, pentru asigurarea carioprofilaxiei prin metodele de fluorizare și evitarea apariției fluorozei dentare prin supradozare.^{3,4,5}

-Evaluarea statistică a rezultatelor nu relevă diferențe semnificative între eliminările fluorurii din organismul copiilor cu greutate corporală diferită.

Nu se recomandă administrarea suplimentelor de fluorură înainte de a fi consultat un laborator specializat pentru monitorizarea fluorurii urinare.⁶

BIBLIOGRAFIE

1. BÁNÓCZY J - A fluoridok szerepe és jelentősége a cariesprevencióban: Nemzetközi és hazai helyzet, InforMed, 1998, 8:30-37
2. EVANS PA, MOODY GJ, THOMAS JD - Studies concerning the Orion 94-09A fluoride sensitive electrode, Laboratory Practice, 1971, 20:644-652
3. FAZAKAS Z, HOBAI ȘT, SZÉKELY M - Determinarea raportului urinar fluorură/creatinină (Q) urinar folosind un electrod cu membrană F-sectiv, Analele Societății Naționale de Biologie Celulară, 2002, 7:250-256
4. FAZAKAS Z, SZÉKELY M, HOBAI ȘT - A vizelet fluorid mennyiségének monitorizálása potenciometriás módszerrel, EME Orv Értésítő, 2002, 75:316-319
5. FAZAKAS Z, SZÉKELY M, HOBAI ȘT - Dozarea potențimetrică a fluorurii în lichide biologice: metodologie și importanță stomatologică, Stomatologia Mureșeană, 2002, 1:32-40
6. MARTHALER TM - Monitoring of renal fluoride excretion in community preventive programmes on oral health, World Health Organisation, Geneva, 1999, 37-39
7. SZÉKELY M, FAZAKAS Z, HOBAI ȘT et al - Urinary Fluoride Excretion in Romanian Pre-School Children, Caries Res, 2002, 36:201
8. VILLA A, ANABALON M, CABEZAS L - The fractional urinary fluoride excretion in young children under stable fluoride intake conditions, Community Dent Oral Epidemiol, 2000, 28:344-355.

Aspecte clinico-epidemiologice ale bolilor transmisibile sexual în județul Mureș în ultimii 10 ani

Roxana Ilcuș¹, Diana Șerban²

Bolile cu transmitere sexuală reprezintă o problemă majoră de sănătate, pe întreg mapamondul, cu un impact deosebit asupra individului, comunității și sistemului sanitar. Sifilisul și gonoreea reprezintă principalele boli cu transmitere sexuală în județul Mureș. Dinamica acestor boli în ultima decadă o reprezintă creșterea incidenței sifilisului și scăderea incidenței gonoreei. În lucrarea de față se prezintă diferite aspecte ale morbidității prin sifilis și gonoree în perioada 1994-2004, prin monitorizarea rețelei județene dermatovenerologice. S-au urmărit diferite aspecte clinice și epidemiologice, incidența cazurilor, factorii care contribuie la menținerea unei incidențe ridicate a bolilor transmisibile sexual în județul nostru.

Cuvinte cheie: sifilis, gonoree, morbiditate

Sexually transmitted diseases represent a major health problem in the whole world, with an important impact upon person, community and health system. Syphilis and gonorrhoea represent the most important sexually transmitted diseases in Mures County. The evolution of these diseases in the last decade, present an increasing level in the incidence of syphilis and a decreasing level in the incidence of gonorrhoea. This paper presents different aspects of morbidity through syphilis and gonorrhoea between 1994-2004 by studying the local Dermato - Venereal system. Different clinical and epidemiologic aspects, incidence, elements that contribute to the maintenance of a high incidence of sexually transmitted diseases in our county were studied.

Key words: syphilis, gonorrhoea, morbidity

Bolile transmisibile sexual (BTS), denumite și boli venerice, constituie un grup de afecțiuni de etiologie bacteriană, virală, fungică și parazitară care se transmit preponderent prin contact sexual și ale căror manifestări primare apar mai ales la nivel genital. Teoretic, au fost clasate în 2 grupe: BTS majore și minore. Din prima grupă fac parte vechile boli venerice admise în majoritatea țărilor (sifilisul, gonoreea, șancrul moale, limfogranulomatoza benignă Nicolas Favre, granulomul inghinal), iar în grupa secundă, noile boli admise, a căror importanță crește prin apariția maladiilor virale cu transmitere sexuală dovedită.² În România, până în anul 2003 bolile cu raportare obligatorie erau sifilisul și gonoreea, din acest an, pe lângă cele două se raportează obligatoriu și infecțiile genitale cu Chlamydia trachomatis.

În prezent sifilisul reprezintă o problemă de sănătate publică pe întreg mapamondul. Conform datelor OMS, în fiecare an sunt depistate aproximativ 12 milioane cazuri noi de sifilis în toată lumea. În țara noastră în anul 2003 au fost înregistrate 9 698 cazuri noi de sifilis (corespunzător unei incidențe de 44,62‰) și 2 526 cazuri de gonoree (corespunzător unei incidențe de 11,62‰). În ciuda progreselor

obținute în domeniul diagnosticului și tratamentului (care în cele mai multe cazuri vindecă boala și/sau întrerupe transmiterea infecției), în multe țări, inclusiv România, incidența bolilor cu transmitere sexuală este în creștere.^{3,4} Interesul pentru sifilis se menține și în prezent din următoarele motive: capacitatea crescută a acestei infecții de a produce epidemii chiar și acolo unde frecvența bolii pare scăzută, capacitatea transmiterii infecției de la mamă la făt, cu consecințe nefaste asupra dezvoltării produsului de concepție, menținerea capacității acestei infecții chiar în condiții terapeutice moderne, de a produce leziuni viscerale grave (cardiovasculare, neurologice), imposibilitatea obținerii eradicării acestei boli.¹ Creșterea aproape explozivă a morbidității prin BTS în general, a sifilisului în special, într-o eră în care se spera eradicarea acestor boli, a alertat serviciile medicale de specialitate și pe cele care se ocupă de sănătatea publică pe plan național și internațional. Acestea și-au reorganizat rețelele de profilaxie și combatere a bolilor transmisibile sexual, corespunzător noii situații.^{5,6}

Obiectivul lucrării l-a reprezentat analiza evoluției incidenței principalelor boli cu transmitere sexuală în perioada ultimilor zece ani în județul Mureș și studiul diferitelor aspecte clinico-epidemiologice în sifilis și gonoree.

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, Ambulator de Specialitate Dermatovenerologie

²Spitalul Municipal Reghin

Adresa corespondență: Dr. Roxana Ilcuș, Ambulator Specialitate, B-dul 1 Decembrie 1918 Nr.28, Târgu-Mureș

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a fost realizat la nivelul Cabinetului Dermatovenerologic din Policlinica 2 Târgu-Mureș prin centralizarea și prelucrarea datelor din rețeaua dermatovenerologică județeană. S-a avut în vedere evaluarea evoluției sifilisului și gonoreei la bolnavi cu boli transmisibile sexual, precum și studierea diferitelor aspecte clinice.

Diagnosticul de sifilis s-a stabilit pe baza examenului clinic general și local venerologic, a testelor serologice (VDRL, RPR, RFLCP, TPHA), coroborate cu datele anchetei epidemiologice. Pentru screeningul sifilisului am utilizat un test netreponemic de tip reacție de fixare de complement (RFLCP, reacția Bordet Wasserman, mai puțin utilizată în prezent), respectiv reacțiile de floculare (Venereal Disease Research Laboratories-testul netreponemic standard, sau varianta macroscopică rapidă, RPR), iar pentru confirmare, un test treponemic de tip hemaglutinare (*Treponema pallidum* haemagglutination assay), cu mare specificitate. Pentru infecția gonococică, diagnosticul s-a stabilit prin examenul clinic general și local, frotiu din secreția uretrală, culturi pe medii speciale. Toate cazurile noi de boală transmisibilă sexual au fost testate HIV.

Sunt studiate diferite aspecte ale morbidității prin sifilis și gonoree privind:

- numărul total de cazuri noi diagnosticate raportat la populația județului
- repartiția pe sex a cazurilor noi de boală
- repartiția pe grupe de vârstă
- mediul de proveniență al bolnavilor
- starea civilă
- ocupația
- formele clinice de boală
- modalitatea de depistare, care poate fi activă (prin investigație epidemiologică, internare pentru alte afecțiuni, control gravide, control căsătorie, controale periodice, control donatori, control angajare, auto) sau pasivă (prin prezentarea spontană a bolnavului la examinarea medicală).
- depisarea surselor și contactilor
- evidențierea unor factori care au influențat evoluția morbidității acestor boli

REZULTATE

În județul Mureș, în perioada 1994-2004, s-au înregistrat în medie 124 cazuri noi de sifilis pe an, sifilisul menținându-se la o incidență crescută cu valori cuprinse între 13,9‰ în 1995 și 36,4‰ în 2001, cu o valoare de 24,7‰ în ultimul an. Morbiditatea prin sifilis a înregistrat valori maxime între anii 2001-2002, dar s-a situat sub cea înregistrată la nivel național.⁷ Evoluția morbidității sifilisului în județul Mureș în perioada 1994-2004 este redată grafic în figura 1. Dinamica este în creștere, dacă se ia ca referință incidența bolii în anul 1989 de numai 5,3‰, de atunci tendința s-a menținut constant crescătoare.

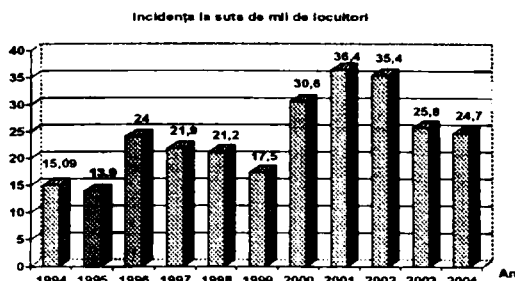


Figura 1. Evoluția morbidității sifilisului în județul Mureș în perioada 1994-2004

Din punct de vedere al aspectelor clinice, se remarcă predominanța formelor latente de sifilis (cazuri fără manifestări clinice specifice, doar cu serologia pozitivă), numărul redus de cazuri diagnosticate în perioada primară seronegativă (datorită insuficienței educației sexuale, automedicației, ignoranței și neadresării la medic), prezența cazurilor de sifilis congenital. Majoritatea cazurilor sunt depistate în faze mai avansate de boală (aproximativ 50% în fază floridă de lues primar seropozitiv, lues secundar). Faptul că un număr mare de cazuri este depistat în faze mai avansate de boală sau de lues latent (peste 40%) influențează evoluția serologiei, cu persistența unui număr ridicat de serologii pozitive la titre ridicate în ciuda tratamentului corect. Repartiția pe forme clinice de boală pentru sifilis este redată în figura 2.

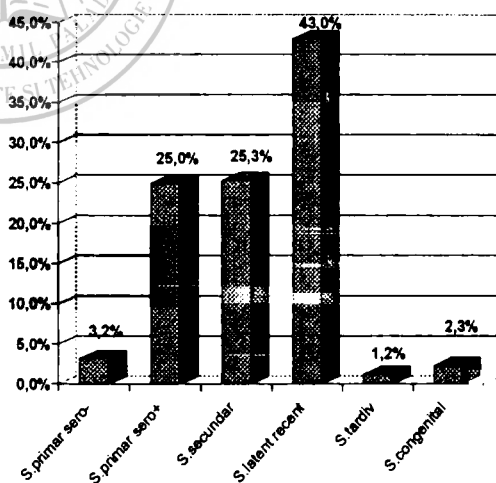


Figura 2. Repartiția pe forme clinice de boală pentru sifilis

Pentru gonoree se înregistrează o scădere marcată a numărului de cazuri noi, de la 1 447 cazuri în perioada 1990-1999, la doar 22 cazuri noi în 2004, cu o incidență în scădere de la 22,32‰ în 1994 la 3,75‰ în 2004. Probabil că incidența scăzută din ultimii ani pentru infecția gonococică nu este cea reală datorită subraportării. Figura 3 redă evoluția morbidității infecției gonococice în ultimii 10 ani în județul Mureș.

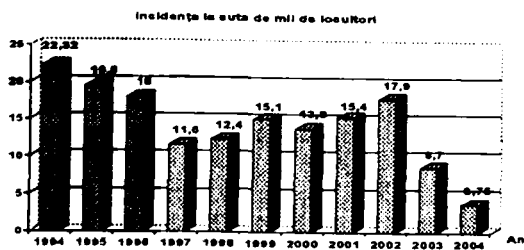


Figura 3. Evoluția morbidității gonoreei în județul Mureș în perioada 1994-2004

Începând cu anii '90 se observă o tendință la reducere a numărului de cazuri de gonoree raportate, determinată de mai mulți factori printre care: introducerea unor scheme terapeutice cu antibiotice deosebit de active, utilizarea pe scară largă a antibioticelor pentru alte boli, supravegherea sensibilității *Neisseria gonorrhoeae* la antibioticele utilizate într-o anumită regiune. Comparativ cu anii '80 cu o incidență a gonoreei de 164‰, scăderea este semnificativă.

Repartiția pe sexe arată o preponderență a bolilor studiate la sexul masculin, aceasta fiind mai evidentă în cazul infecției gonococice (70,7% la bărbați), fapt explicat prin simptomatologia clinică mai evidentă la bărbați (Figura 4).

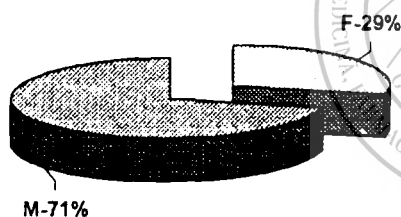


Figura 4. Repartiția pe sexe pentru gonoreea

În cazul sifilisului, repartiția pe sexe apropie sexul masculin de cel feminin, această tendință de egalizare putând fi explicată prin prostituția clandestină, independența economică a femeilor, libertinajul sexual. (Figura 5 redă repartiția pe sexe pentru sifilis).

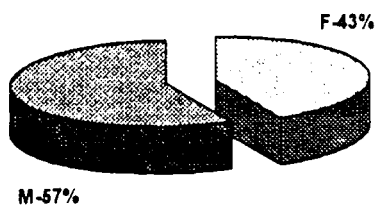


Figura 5. Repartiția pe sexe pentru sifilis

Referitor la mediul de proveniență al bolnavilor, analiza datelor cumulate relevă o predominanță la cei din mediul urban (60,3%), deși se constată în ultimii ani o creștere a morbidității în mediul rural (39,6%).

Studiind aspecte ale îmbolnăvirilor prin bolile menționate, legat de starea civilă, bolile predomină la cei necăsătoriți (42%), dar înregistrăm un procent semnificativ de cazuri și la persoane căsătorite (34,2%) sau care trăiesc în concubinaj (13,5%), datorită promiscuității sexuale din ultimii ani.

Cu privire la ocupația bolnavilor, cazistica înregistrată în ultimul deceniu arată o predominanță în rândul categoriilor de muncitori, casnice, a celor fără ocupație, ca și legat de anumite profesii care obligă muncitorii să lucreze departe de casă (șoferi de cursă lungă, petroliști, marinari, reprezentanți comerciali). Aceste persoane se îmbolnăvesc mai ușor dar și transmit bolile la mare distanță de locul de origine.

Repartiția pe grupe de vârstă a cazurilor noi de boală relevă următoarele aspecte: numărul cel mai mare de îmbolnăviri atât pentru sifilis cât și pentru gonoree este la grupa de vârstă 20-40 ani (66%), a persoanelor active sexual, dar se înregistrează un număr ridicat de cazuri și în rândul adolescenților (9,5%) ca urmare a libertinajului, deficiențelor educaționale și informațiilor pornografice cu mare impact la această categorie. Un fapt alarmant îl constituie existența sifilisului congenital, ca rezultat al unor deficiențe grave privind asistența femeii gravide și organizării rețelei medicale primare.

Legat de modul de depistare, depistarea pasivă prin prezentare spontană este de aproximativ 30,9%, ceea ce relevă un nivel încă scăzut al interesului pentru sănătate la aceste persoane și impactul redus al normelor de educație sanitară privind bolile transmisibile sexual. Depistarea activă s-a făcut în aproximativ 68,1% din cazuri prin ancheta epidemiologică și examinări serologice.

CONCLUZII

-Sifilisul și gonoreea reprezintă principalele boli cu transmitere sexuală în județul Mureș

-Dinamica din ultimul deceniu o constituie creșterea incidenței sifilisului

-Incidența pentru gonoreea a scăzut considerabil (probabil nereal datorită raportării incomplete)

-Morbiditatea în județul nostru s-a situat la valori asemănătoare altor județe din arealul nostru geografic (ex. Alba 24,54‰, dar la valori scăzute comparativ cu alte județe (ex. Constanța 119,41‰, București 75,14‰)

-Afectarea predilectă a vârstelor tinere, din mediul urban, a persoanelor fără ocupație, necăsătorite, cu parteneri sexuali întâmplători

-Persistența cazurilor de sifilis congenital

-Expresia clinică manifestă, de boală floridă într-un procent ridicat de cazuri atât pentru sifilis cât și pentru gonoree, fapt ce permite diagnosticul corect printr-o examinare clinică atentă

-Existența unui număr ridicat de cazuri latente de sifilis, unde examinările serologice au un rol indubitabil în diagnosticarea bolii

-Principalii factori care contribuie la menținerea unei incidențe ridicate a bolilor transmisibile sexual în

județul nostru sunt: modificarea comportamentului sexual mai ales în rândul tinerilor, nivelul scăzut de educație sanitară, ignorarea pericolului BTS, nefolosirea mijloacelor de protecție, prezentarea tardivă la medic, fondurile financiare uneori insuficiente

-Importanța deosebită ce revine profilaxiei și controlului acestor boli prin crearea unei rețele accesibile de diagnostic și tratament pentru BTS, identificarea precoce a bolnavilor, surselor și contactilor acestora, tratamentul corect, urmărirea postterapeutică pentru a verifica vindecarea lor

Bolile cu transmitere sexuală reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, fapt ce impune dezvoltarea de strategii în domeniu, privind profilaxia, diagnosticul și tratamentul corect al acestor afecțiuni, precum și elaborarea unui sistem eficient informațional și legislativ pentru implementarea acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. AMBROS M, MAIER N - *Epidemiologia sifilisului*, Acta Dermatologica Transilvanica, 2002, 3-4:13-21.
2. BUCUR G, GIURCĂNEANU C - *Boli transmise pe cale sexuală*, Ed Celsius, 2000, 3-18.
3. DIACONU JD, POPESCU M, BENEĂ V et al - *Evoluția bolilor transmisibile sexual în România în 2000*, vol. Rezumate, Conferința Națională de Dermatologie, București, 2001, 53.
4. FORSEA D, ȚIPLICĂ S - *Sifilis -aspecte epidemiologice*, Dermatovenerologie, 2000, 3:45.
5. FORSEA D, ȚIPLICĂ S - *Epidemiological, Clinical and Therapeutic Aspects of Syphilis in Romania*, CEEDVA, Bulletin No. 2, 2000.
6. MMWR Sexually Transmitted Diseases, Treatment Guidelines, Atlanta, 2002, vol 51, RR/6, 2 -8.
7. PETRESCU ME, BENEĂ V, GEORGESCU SR et al - *Morbiditatea prin ITS în România în 2002*, Dermatovenerologie, 2003, 3:21.



Managementul controlului național de calitate la bioproduse de uz uman efectuat în cadrul Laboratorului de Microbiologie Specifică din Agenția Națională a Medicamentului

Alexandra Dana Panait¹, M. Neguț², M. Zamfirescu³, Felicia Toma⁴

Una dintre cele mai studiate grupări din bacteriologie o constituie familia Enterobacteriaceae.

Prin implicarea deosebită a acestor bacterii în patologia infecțioasă s-au perfecționat o gamă întreagă de bioproduse de uz uman de diagnostic.

În prezent, pe lângă perfecționarea metodelor clasice, convenționale, biochimice, serologice, de lizotipie și a celor moderne prin studii de genetică microbiană referitoare la supravegherea fenomenului infecțios produs de enterobacterii, s-a impus introducerea sistemului de management al calității pentru bioprodusele de uz uman.

În lucrare sunt prezentate recomandări privind introducerea sistemului de management al calității la următoarele bioproduse de uz uman: antigene, seruri, truse de diagnostic și vaccinuri bacteriene. În laboratorul de microbiologie care efectuează controlul național de calitate al acestor bioproduse. Acest studiu efectuat în ultimii 10 ani are drept scop implementarea conceptului de calitate prevăzut în Normele Internaționale de control al calității, referitoare la controlul național al acestor bioproduse în laboratorul de microbiologie.

Cuvinte cheie: bioproduse, sistemul de management al calității

The family Enterobacteriaceae is one of the most studied groups in the medical bacteriology.

The outstanding role played by these bacteria in infectious pathology lead to the creation of a broad range of diagnostic bioproducts of human use.

Currently, next to the classical, conventional, biochemical, serological, lysotyping methods and the modern microbial genetics studies for the control of the infectious phenomena determined by enterobacteria, there was a need to implement a quality management system for bioproducts for human use.

The paper presents recommendations for the implementation of the quality management system for the following bioproducts: antigens, serums, diagnostics kits and bacterial vaccines in the Microbiological Laboratory responsible with the National Quality Control for the above mentioned bioproducts. This study was conducted over the last 10 years through the implementation of the concept of quality specified in the International Quality Control Norms for bioproducts.

Key words: bioproducts, quality management system

Începând cu 1997 s-a implementat sistemul de management al calității la bioprodusele de uz uman în cadrul controlului național, în laboratorul de Microbiologie Specială și Sterilități.

Reprezentantul managementului calității este desemnat de managementul de la cel mai înalt nivel pentru:

- a se asigura ca procesele sistemului sunt stabilite, implementate și menținute;

- a raporta managementului de la cel mai înalt nivel funcționarea sistemului și necesitățile de îmbunătățire;

-a se asigura că procesele de comunicare în cadrul organizației stabile de managementul de la cel mai înalt nivel sunt implementate și menținute.

MATERIAL ȘI METODĂ

În cadrul Departamentului Control Produse Biologice, în laboratorul „Microbiologie Specială și Sterilități” în calitate de șef de laborator am implementat conceptul de calitate prevăzut în SR EN ISO 9000-2001 sub forma unui ansamblu de caracteristici intrinseci referitoare la cerințele laboratorului de microbiologie.

În acest context m-am ocupat de:

1. Noțiunea - definirea calității în laboratorul „Microbiologie Specială și Sterilități” aplicând SR EN ISO 8402:1995 – ansamblu de caracteristici ale unei entități care îi conferă acesteia aptitudinea de a satisface necesități exprimate și implicate.^{1,2,4}

¹Agenția Națională a Medicamentului, Departamentul Evaluare și Control Produse Biologice
²Institutul Național de Cercetare Dezvoltare de Microbiologie și imunologie Cantacuzino

³Academia de Științe Medicale
⁴Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

Adresă de corespondență: biolog Panait Dana, Agenția Națională a Medicamentului, Departamentul Evaluare și Control Produse Biologice, Str. Splaiul Independenței 103, sector 5, București; telefon: 021-411.21.78/24, 0720 049.005

2. Ne-am ocupat și de asigurarea calității în laboratorul Microbiologie Specială și Sterilități cu ajutorul SR EN ISO 8402:1995, astfel: parte a managementului calității concentrată pe furnizarea încrederii ca cerințele calității vor fi îndeplinite; ansamblul activităților planificate și sistematice implementate în cadrul sistemului calității și demonstrate atât cât este necesar pentru furnizarea încrederii corespunzătoare ca o entitate va satisface condițiile referitoare la calitate.¹⁶

3. Managementul calității în laboratorul Microbiologie Specială și Sterilități utilizând SR EN ISO 9000:2001 prin: activități coordonate pentru a orienta și controla o organizație (laborator) în ceea ce privește calitatea și SR EN ISO 8402:1995 prin: ansamblul activităților funcției generale de management care determină politica în domeniul calității, obiectivele și responsabilitățile și care le implementează în cadrul sistemului calității prin mijloace cum ar fi planificarea calității, controlul calității, asigurarea calității și îmbunătățirea calității.

Cu ajutorul acestui management al calității am urmărit la vaccinurile bacteriene (vaccin tifoidic, vaccin dizenteric), interrelația dintre calea de administrare a acestor vaccinuri bacteriene și imunogenitatea acestor vaccinuri (influența directă a căii de administrare a vaccinurilor în exprimarea imunogenității vaccinurilor bacteriene respective); am urmărit de asemenea acest concept de management al calității și în interpretarea serologică, biochimică, morfoculturală și a reacțiilor enzimatică la antigenelor și serurile de diagnostic cuprinzând tulpinile principalelor genuri, specii și serovaruri (serotipuri) din familia Enterobacteriaceae.^{5,7,8,15,17}

Prezentăm în continuare metodele de analiză, echipamentul, procedurile utilizate în acest studiu astfel:

Metode de analiză:

- Metode standardizate:

-farmacopee

-standarde

- Metode validate

Echipament

- laboratorul trebuie dotat corespunzător

- trebuie utilizat de către personalul autorizat

- trebuie menținute înregistrări referitoare la:

-identitate de echipament și software aferent

-numele producătorului, tipul de echipament și

numărul seriei

-verificările care atestă faptul că echipamentul

este conform cu specificațiile

-amplasarea curentă a echipamentului

-instrucțiunile producătorului și locul în care

pot fi găsite

-datele, rezultatele și copiile rapoartelor și

certificatelor de etalonare, ajustările, criteriile de

acceptare și data următoarei etalonări planificate

-planul de mentenanță (la aparate)

-orice deteriorare, disfuncționalitate,

modificare sau reparație

Trasabilitatea măsurărilor:

- Trasabilitate: proprietatea unui rezultat al unei măsurări care poate fi raportat la standarde adecvate (SI) printr-un lanț neîntrerupt de comparații, cu incertitudine declarată.

- Incertitudinea măsurărilor: un parametru asocial cu un rezultat al unei măsurări care caracterizează dispersia valorilor ce pot fi atribuite analizei efectuate.

- Cum se asigură:

- utilizarea substantelor de referință (RM) trasabile la unități de măsură Sistemul Internațional (SI) sau la materiale de referință certificate (CRM)

- echipamentul trebuie etalonat anterior punerii în funcțiune

- etalonarea echipamentelor trebuie concepută și desfășurată astfel încât măsurările efectuate să fie trasabile la Sistemul Internațional (SI).¹²

Manipularea probelor:

- Laboratorul trebuie să aibă proceduri pentru transportul, recepția, manipularea, protecția, stocarea, conservarea și/sau disponibilizarea probelor.

- Trebuie să existe un sistem de identificare a probelor.

- Dacă probele trebuie stocate în condiții de mediu ambiant specificate, acestea trebuie menținute, monitorizate și înregistrate.

4. Sistemul de management al controlului calității - controlul calității în laboratorul Microbiologie Specială și Sterilități aplicând SR EN ISO 9000:2001 demonstrând faptul că tulpinile bacteriene din familia Enterobacteriaceae din colecția Institutului Cantacuzino și tulpinile internaționale utilizate în compoziția antigenelor, serurilor de diagnostic, reactivilor și truselor de diagnostic precum și a vaccinurilor bacteriene îndeplinesc managementul calității concentrat pe îndeplinirea cerințelor calității acestor tulpini din componența acestor bioproduse ale Institutului Cantacuzino, controlate de mine în perioada 1983-2005.

5. Conceptul de planificare a calității în laboratorul Microbiologie Specială și Sterilități aplicând SR EN ISO 9000:2001, astfel: parte a managementului calității concentrat pe stabilirea obiectivelor calității și care specifică procesele operaționale și resursele aferente necesare pentru a îndeplini obiectivele calității și SR EN ISO 8402:1995 astfel: prin activități care stabilesc obiectivele și condițiile referitoare la calitate precum și condițiile referitoare la aplicarea elementelor sistemului calității.

6. Conceptul de îmbunătățire a calității prin SR EN ISO 9000:2001 în controlul antigenelor, serurilor de diagnostic, reactivilor și truselor de diagnostic, precum și a vaccinurilor bacteriene cuprinzând în componența lor tulpini aparținând principalelor genuri, specii, serovaruri (serotipuri) din familia Enterobacteriaceae astfel: parte a managementului calității concentrată pe creșterea abilității de a îndeplini cerințele ale calității și SR EN ISO 8402:1995 tot în controlul acestor produse

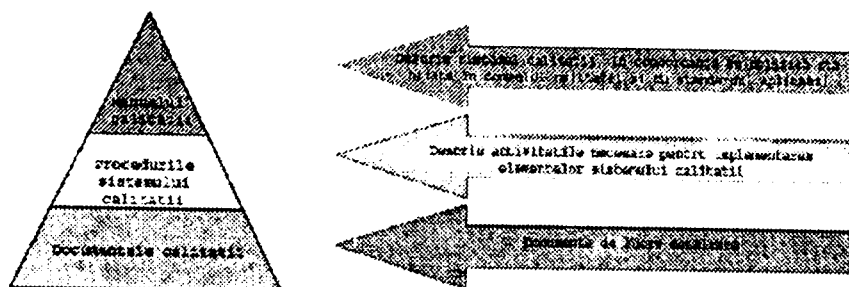


Figura 1. Structura piramidală a documentelor sistemului de management al calității

biologice menționate anterior (antigene, seruri de diagnostic, vaccinuri bacteriene) prin acțiuni întreprinse în laborator pentru creșterea eficacității și eficienței activităților și proceselor din laborator.^{9,10}

7. Aplicarea „Regulilor de Buna Practică în Laborator (GLP)” elaborate de Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică (OECD) pentru bioprodusele de uz uman din Institutul Național de Cercetare Dezvoltare de Microbiologie și Imunologie Cantacuzino controlate în laboratorul Microbiologie Specială și Sterilități pentru antigenelor, serurilor de diagnostic, reactivii și trusele de diagnostic, vaccinurile bacteriene cuprinzând tulpini aparținând principalelor genuri, specii, serovaruri (serotipuri) din familia Enterobacteriaceae.^{19,24}

Începând cu anul 2000 și până în prezent am introdus certificarea sistemului calității; certificarea sistemului calității se referă atât la produsele biologice din Institutul Cantacuzino cât și la procedurile tehnice (metode lucru) abordate în controlul național efectuat în Departamentul Control Produse Biologice din Agenția Națională a Medicamentului.

8. Implementarea „Cerințelor generale pentru competența laboratoarelor de calibrare și testate” prevăzute în ISO/IEC 17025:1999. Aceste cerințe referitoare la competența laboratoarelor de calibrare și testare cuprind următoarele cerințe: generalități; personalul; spațiul și condițiile de mediu; metode de analiză; echipament; trasabilitatea măsurărilor; manipularea probelor; asigurarea calității rezultatelor analizelor; raportarea rezultatelor.^{18,24}

REZULTATE

În documentarea sistemului de management al calității am propus următoarea structură piramidală a documentelor sistemului de management al calității (Figura 1).

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Practic, un sistem de management al calității este definit și există prin intermediul documentelor sale specifice, în consecință, un SMC presupune:

- elaborarea documentelor sistemului
- implementarea efectivă a acestor documente

În concluzie, documentarea sistemului de management al calității cuprinde următoarele aspecte:

A. Elaborarea, Verificarea, Aprobarea și Controlul documentelor

Trebuie stabilit un SOP pentru:

- aprobarea documentelor înainte de emitere;
- analizarea, actualizarea dacă este cazul și reaprobarea documentelor;

- a se asigura că modificările și stadiul reviziilor curente sunt identificate;

- a se asigura că versiunile relevante ale documentelor aplicabile sunt disponibile în locurile de utilizare;

- a se asigura că documentele sunt lizibile și identificabile cu ușurință;

- a se preveni utilizarea neintenționată a documentelor perimate.

A fost desemnată o persoană responsabilă cu difuzarea documentelor calității.

B. Auditul

Auditul Calității: examinare sistematică și independentă în scopul de a determina dacă activitățile referitoare la calitate și rezultatele aferente satisfac dispozițiile prestabilite precum și dacă aceste dispoziții sunt implementate efectiv și sunt corespunzătoare pentru realizarea obiectivelor calității.^{19,24}

Auditurile interne

o S-au efectuat în cadrul Laboratorului de Microbiologie de către personalul abilitat în acest sens, special calificate pentru inspecții pentru a evalua conformitatea SMC implementat prin:

- compararea documentelor sistemului cu referențialul declarat (ISO/IEC 17025);

- compararea situației reale cu cerințele documentelor SMC pentru a constata dacă acestea sunt puse în practică.

Trebuie efectuate de personal care nu are responsabilități directe în zonele aflate în curs de auditare, dar care, de preferință, colaborează cu personalul aferent din aceste zone.

• Verifică toate nivelurile de management.

• Rezultatele auditurilor trebuie înregistrate și aduse la cunoștința conducerii zonei auditate.

• Conducerea zonei auditate trebuie să adopte

acțiuni corective prompte pentru rezolvarea neconformităților consemnate.

Implementarea și eficiența acțiunilor corective sunt evaluate prin acțiuni de urmărire ulterioare (audituri de urmărire).

Spațiul și condițiile de mediu:

- Să se asigure ca propriile condiții de mediu ambiant nu conduc la invalidarea rezultatelor și nu afectează negativ calitatea cerută a oricărei analize executate.

- Să se monitorizeze, controleze și înregistreze condițiile de mediu ambiant potrivit cerințelor din specificațiile, metodele și procedurile relevante, pentru a nu afecta calitatea rezultatelor.

- Să se controleze accesul în zonele care pot afecta calitatea analizelor.

- Să se acorde o atenție specială sterilității biologice, prafului, perturbațiilor electromagnetice, radiațiilor, umidității, alimentării electrice, temperaturii, nivelului de zgomote și vibrații în funcție de activitățile tehnice ce se desfășoară.

Asigurarea calității rezultatelor analizelor:

În calitate de șef de laborator – lab. Microbiologie Specială și Sterilități – începând din anul 2000 și până în prezent m-am ocupat de verificarea calității și a creșterii performanțelor rezultatelor analizelor în cadrul controlului național al produselor biologice de uz uman – antigene, seruri și truse de diagnostic precum și a unor vaccinuri bacteriene produse de Institutul Național de Cercetare Dezvoltare de Microbiologie și Imunologie Cantacuzino.

Laboratorul trebuie să aibă în dotare proceduri de control al calității pentru monitorizarea validității și analizelor executate; datele trebuie înregistrate astfel încât să permită utilizarea tehnicilor statistice pentru prelucrarea rezultatelor; să utilizeze materiale de referință certificate (CRM) sau substanțe de referință secundare (RM) și să participe la instructaje privind protecția muncii.

Raportarea rezultatelor – controlul național de calitate al produselor biologice din laboratorul de Microbiologie.

-Rezultatele fiecărei analize executate trebuie raportate cu: precizie, claritate, obiectivitate conform instrucțiunilor din specificații (farmacopei, specificații tehnice, specificația producătorului) BA - arhivate (recomandarea OMCL - 5 ani)

Introducerea sistemului de management al calității la antigene, seruri, reactivi, truse de diagnostic și vaccinuri bacteriene în cadrul Agenției Naționale a Medicamentului - Departamentul Control Produse Biologice Laboratorul de Microbiologie Specială și Sterilități s-a făcut începând cu anul 2000 prin implementarea ultimelor norme și cerințe internaționale privind calitatea – conceptul de calitate în controlul bioproduselor de uz uman. După 5 ani de activitate intensă, respectând atât organizarea cât și funcționarea acestui tip de laborator conform standardelor europene și internaționale în vigoare am

constatat o creștere a calității controlului național efectuat în paralel cu o pregătire – perfecționare continuă a personalului cu diverse grade de pregătire din laboratorul nostru.^{10,12,16,17}

Introducerea acestui sistem de management al calității în Departamentul Control Produse Biologice este parte integrantă a sistemului de verificare, supraveghere și control național efectuat în Agenția Națională a Medicamentului. În calitate de șef al Laboratorului Microbiologie Specială și Sterilități din Departamentul Control Produse Biologice al Agenției Naționale a Medicamentului, îmi revin următoarele responsabilități:

1. urmăresc implementarea SMC în activitatea laboratorului și colaborez cu responsabilul RMC pentru îmbunătățirea lui;

2. numesc responsabilul pentru fiecare aparat și responsabilul DMM (dispozitive de măsurare și monitorizare);

3. stabilesc necesarul de echipament și mentinerea acestuia la nivelul tehnic corespunzător;

4. urmăresc încadrarea de personal competent, cu studii, instruire, abilități, cunoștințe în domeniu și experiența necesară pentru activitatea de laborator;

5. particip la analiza SMC și la stabilirea măsurilor corective și preventive;

6. răspund de rezolvarea reclamațiilor primite privind activitatea laboratorului;

7. răspund de aplicarea și respectarea prevederilor MC în activitatea de controlul a produselor biologice;

8. verific modul de execuție al analizelor de laborator;

9. verific și avizez documente ale calității;

10. verific și aprob buletine de analiză (B.A.) și modificările acestora;

11. răspund de baza tehnico-materială a laboratorului;

12. răspund de păstrarea în bune condiții a înregistrărilor facute și a buletinelor de verificare metrologica;

13. asigur confidențialitatea probelor și a rezultatelor obținute;

14. planific și îndrum activitatea personalului din subordine.

Normele Uniunii Europene de Asigurare a Calității Produselor Farmaceutice administrabile la om, concretizate în sistemul GMP (Good Manufacturing Practice) au devenit obligatorii și la noi în țară de la 1 ianuarie 2003 prin efectul Legii 336/2002. În același timp, introducerea sistemului GLP (Good Laboratory Practice) de asigurarea calității practicii de laborator a impus exigente noi de lucru atât la utilizatorii dar și la producătorii de bioproduse.

Sistemul de management al calității prezentat în aceasta lucrare este o enunțare de principii care guvernează în prezent controlul bioproduselor în țara noastră.

Noul concept de management are scopul de a adapta activitățile de producere și control ale

bioproduselor profilactice și de diagnostic la cerințele noului sistem de calitate și sub acest aspect am considerat utilă prezentarea lui în aceasta lucrare.

În plus, eforturile de adaptare la noile sisteme de asigurare a calității produselor biologice vor fi importante și ne vor situa în cadrul sistemelor de prevenire și control la nivel european adoptat și de țara noastră sub aspect financiar și logistic. Odată încheiată aplicarea sistemului GMP, aceasta va avea efecte benefice importante asupra disciplinei în lucru, garanției calității și reducerii pierderilor în proces (prevenirea rebuturilor și amplificarea controlului).

În prezent, este relevantă preocuparea forurilor de Sănătate Publică pentru stăpânirea morbidității prin enterobacterioze și este concretizată în obiective prioritare în Programele Naționale și Internaționale.¹⁹⁻²⁴

De asemenea, am avut intenția ca prin această lucrare să scot în evidență o parte în general mai puțin cunoscută chiar și în domeniul medical nespecializat, a eforturilor și preocupărilor de a realiza un sprijin de calitate în profilaxia și diagnosticul bolilor enterice transmise în țara noastră.

Oamenii constituie esența unei organizații (laborator) și implicarea lor totală favorizează utilizarea abilităților lor în beneficiul organizației.

BIBLIOGRAFIE

1. ABBOTT SL, JANDA JM - *Bacterial gastroenteritis. - I. Incidence and etiological agents*, Clin Microbiol Newsl, 1992, 14:17-21.
2. ABBOTT SL, JANDA JM - *Bacterial gastroenteritis. - II. Pathogenesis and laboratory identification*, Clin Microbiol Newsl, 1992, 14:25-28.
3. ALBERT MJ, ANSARUZZAMAN M et al - *An ELISA for Detection of Localized adherent classic Enteropathogenic Escherichia Coli Serogroups*, Infect Dis, 1991, 164:986.
4. ALONSO R, ECHEITA A, ESPINOZA P et al - *Attempts to establish phage typing as an epidemiological marker for Salmonella enteritidis*, Ann Inst Pasteur Microbiol, 1987, 138:579-585.
5. ALOUF JE - *Bacterial Antigens Unit*, Institut Pasteur, Paris, France, Freer JH - *Department of Microbiology*, University of Glasgow, UK. Source book of Bacterial Protein Toxins. Academic Press Limited, oval road, London NW. 7DX, 1991, 117.
6. BANDRY BS, SARAVINO J, VIAL P et al - *A sensitive and specific DNA probe to identify enteroaggregative E.coli, a recently discovered diarrhea pathogen*, J. Infect Dis, 1990, 161:1249-1257.
7. BRENNER DJ, FARMER JJ III, HICKMAN FW et al - *Taxonomic and Nomenclature Changes in Enterobacteriaceae*, DHEW Publication, 1987, 78:8356-8358.
8. BROK RG, BRUIKMAN E, VAN BOXTEL R et al - *Molecular characterization of enterobacterial pld A genes encoding outer membrane phospholipase*, A. Journal of Bacteriology, 1994, 176:861-870.
9. BUTUC TD - *Procesul infecțios. Factori de patogenitate ai bacteriilor*, Bacteriol Virusol Epidemiol Parazitol, 1994, 3-4:205-215.
10. CIUFECU C - *Boala diareică acută infecțioasă-dimensiuni-perspective*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1995, 3-4:187-190.
11. CONSTANTINU S, AMBARUS A - *Noi agenți patogeni enterici*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1989, XXXIV 2: 177-183.
12. DIMACHE G - *Profilaxia specifică în febrele tifoparatifoidice*, Simpozionul salmonelozelor în România, București, 1974.
13. DIMACHE GH, TEODORESCU GH, CROITORU M et al - *Studiul comparativ al unor vaccinuri tifoide preparate pe diferite medii de cultura*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1983, 2:187-191.
14. DIMACHE G, CROITORU M, DIMACHE V et al - *An experimental study of a typhoid vaccine inactivated with β -propiolactone*, Archives Roumaines de Pathologie Experiment et de Microbiol, 1985, 40:355-361.
15. DIMACHE G, BURLACU D, CROITORU M et al - *Studiul unor produse biologice si al unor reactivi de laborator deshidratati prin metoda rapida de desicare directa in vid*, Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 1992, 3-4:33-34.
16. FARMER JJ III, KELLY TM - *Enterobacteriaceae*, in: Balows A, Hausler Jr, Herrman KL, Isenberg HD and Shadomy (ed), Manual of Clinical Microbiology, 5th ed American Society for Microbiology, Washington DC, 1990, 360-383.
17. NEGUT M, MEICA S, BARZOI D - *Toxiinfecțiile alimentare*, Ed Diacon Coresi, București, 1999, 226-381.
18. SOWERS EG, STROCKBINE NA - *A comparison of two commercial agglutination tests identification of E.coli O157:H7*, Astr C, 1991, 281:389, 91st Annu Meet Amer Societ Microbiol.
19. *** - *NORME INTERNE / Institutul Național de Cercetare Dezvoltare de Microbiologie și Imunologie Cantacuzino*, 2004
20. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-Escherichia coli enteropatogen*.
21. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-Escherichia coli enterohemoragic*.
22. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-Salmonella*.
23. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-dizenterice*.
24. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-Proteus*.
25. *** - *Norma internă - Seruri aglutinante anti-Yersinia*.

Implicarea etiologică în infecții umane și comportamentul față de antifungice a tulpinilor levurice

Felicia Toma¹, Monica Dănilă Tarcea²

Numărul infecțiilor fungice este în continuă creștere semnalandu-se în prezent tulpini fungice/levurice rezistente la substanțele antimicotice ceea ce duce la infecții micotice rebele la tratament.

Au fost izolate 114 tulpini fungice/levurice din diferite produse biologice, în perioada 1993-1996. Femeile au prezentat mai frecvent infecții fungice/levurice, cele mai multe tulpini au fost izolate din spută, exsudate faringiene, depozite linguale, probe de biopsie gastrică și secreții vaginale.

A predominat genul *Candida* (83,5% din tulpini) iar ca specie *Candida albicans* (53,2% din tulpinile de *Candida*). Tulpinile din genul *Candida* au prezentat cea mai mare sensibilitate față de flucitosine (95,7%), fluconazol (73,4%) și nistatin (63,8%). Cea mai mare rezistență s-a înregistrat față de clotrimazol (89,4%) și miconazol (87,2%). Cele 5 specii din genul *Candida* au prezentat sensibilitate diferită față de antifungice.

Cuvinte cheie: infecții micotice, femei, bărbați, rezistență, antifungice

The frequency of diagnosed fungal infections is on the increase with the antifungal drug resistant isolates. As a result, most fungal infections are nowadays recalcitrant to antifungal therapy.

In the present study, fungal strains from various pathological samples have been isolated over a period of 3 years, from 1993 to 1996. Fungal infections were more frequent in women. Furthermore, most fungal strains were isolated from sputum, pharyngeal exsudate, lingual deposit, gastric biopsy, and vaginal secretions.

Candida species was the predominant etiologic agent (83,5% of all strains), especially *Candida albicans* (53,2% of *Candida* strains). *Candida* strains were sensible to flucytosin (95,7%), fluconazole (73,4%) and nistatin (63,8%). The highest resistance was shown to clotrimazole (89,4%) and miconazole (87,2%). The five *Candida* species have shown a different degree of sensibility to antifungal agents.

Key words: micotic infections, fungal infections, female, male, resistance, antifungal agents

Progresele înregistrate în domeniul investigațiilor de laborator aduc în atenția specialiștilor numărul tot mai mare de infecții micotice. Acest fapt atrage după sine apariția unui număr tot mai mare de substanțe antifungice care însă difuzează greu în țesuturi, unele fiind chiar toxice.^{3,4,5}

Folosirea îndelungată a antifungicelor în clinici din întreaga lume atrage după sine apariția de tulpini fungice rezistente. În ultimii ani se semnalează din ce în ce mai frecvent cazuri de infecții micotice care nu răspund sau răspund tardiv la tratament.^{2,7,8,9,10,11}

Pornind de la datele din literatura de specialitate ne-am propus să analizăm implicarea etiologică a diferitelor specii levurice în patologia umană precum și sensibilitatea lor față de substanțele fungistatice.

MATERIAL ȘI METODĂ

În perioada 1993-1996 au fost izolate și studiate 114 tulpini levurice și fungice provenite de la 96

persoane (52 femei, 44 bărbați). Repartiția pe grupe de vârstă a persoanelor investigate este redată în figura 1.

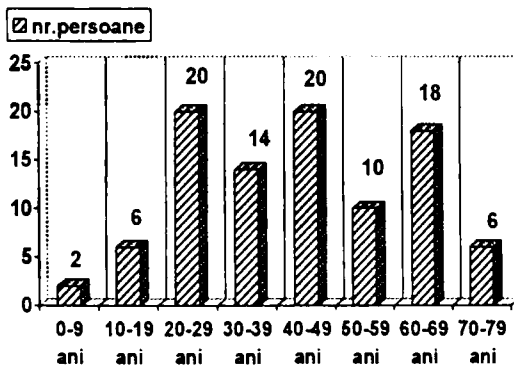


Figura 1. Repartiția pe grupe de vârstă a lotului de persoane cu infecții micotice (96 persoane)

Produsele biologice investigate micologic au provenit de la pacienți internați în clinici de diferite profile și de la pacienți prezentați ambulator la cabinetele de specialitate ale policlinicilor din Tg. Mureș (Tabelul I).

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

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

Adresa de corespondență: Felicia Toma, Disciplina Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș

Tabelul I. Produse biologice examinate micologic

Produs biologic	Nr. probe	Nr. tulpini izolate
Depozit subunghial	4	4
Scuame	4	4
Secreție auriculară	6	6
Urină	6	6
Materii fecale	6	6
Probe de biopsie gastrică	9	14
Secreție vaginală	12	12
Spută	14	22
Depozit lingual	14	19
Exsudat faringian	21	21
Total	96	114

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Se remarcă repartitia aproape egală a celor două sexe (54,2% femei și 45,8% bărbați) și repartitia inegală pe grupe de vârstă a cazurilor de infecții levurice/fungice. Maximum de cazuri a fost înregistrat la grupele de vârstă 20 – 29 ani, 40 – 49 ani și 60 – 69 ani (Figura 1).

Au fost izolate un număr de 114 tulpini levurice/fungice cele mai multe provenind din spută, exsudate faringiene și din depozite linguale (Tabelul I).

Ponderea a fost deținută de specii din genul *Candida* (94 de tulpini) reprezentând 83,5% din totalul tulpinilor izolate (Tabelul III).

Tabelul III. Ponderea diferitelor genuri în etiologia infecțiilor micotice

Genul	Tulpini	
	Nr.	%
<i>Candida</i>	94	83,5
<i>Geotrichum</i>	8	7
<i>Rhodotorula</i>	5	4,4
<i>Torulopsis</i>	4	3,5
<i>Trichosporon</i>	3	2,6
Total	114	100

Însămânțarea produselor biologice s-a făcut pe mediul Sabouraud iar pentru identificarea genurilor și speciilor levurice/fungice s-a utilizat sistemul de identificare standardizată API CANDIDA precum și testul Fungifast I TWIN TRAY.

Antifungigrama s-a efectuat pe mediul Sabouraud utilizând microcomprimate de antifungice (Tabelul II).

Tabelul II. Microcomprimate de antifungice utilizate pentru testarea sensibilității tulpinilor levurice izolate din diferite produse biologice

Denumire	Cod	Concentrație
Clotrimazole	CLO	50 µg
Flucytosine	FLU1	1 mcg
Fluconazole	FLC10	10mcg
Ketoconazole	KET	50 µg
Miconazole	MIC	50 µg
Nystatin	NYS	100 µg

Prelevatele din care s-au izolat cele mai multe tulpini de *Candida* spp. au fost exsudatul faringian, spută, depozit lingual, secreție vaginală (Tabelul IV).

Speciile genului *Geotrichum* au fost izolate din depozite linguale, spută, materii fecale, *Rhodotorula* din spută și materii fecale, *Torulopsis* și *Trichosporon* din probe de biopsie gastrică (Tabelul IV).

Tabelul IV. Agenți cauzali ai infecțiilor micotice

Produs biologic	Nr. probe / Nr.tulpini	Genuri identificate				
		<i>Candida</i>	<i>Geotrichum</i>	<i>Rhodotorula</i>	<i>Torulopsis</i>	<i>Trichosporon</i>
Biopsie gastrică	9 / 14	9	-	-	3	2
Depozit lingual	14 / 19	14	5	-	-	-
Exsudat faringian	21 / 21	20	-	-	-	1
Spută	14 / 22	16	2	4	-	-
Secreție vaginală	12 / 12	12	-	-	-	-
Materii fecale	6 / 6	4	1	1	-	-
Scuame	4 / 4	4	-	-	-	-
Depozit subunghial	4 / 4	4	-	-	-	-
Urină	6 / 6	5	-	-	1	-
Secreție otică	6 / 6	6	-	-	-	-
Total	96 / 114	94	8	5	4	3

Tabelul V. Ponderea speciilor din genul *Candida* implicate în infecții umane

Specia de levură	Tulpini	
	Nr.	%
<i>Candida albicans</i>	50	53,2
<i>Candida krusei</i>	18	19,1
<i>Candida guilliermondii</i>	16	17
<i>Candida tropicalis</i>	6	6,4
<i>Candida rugosa</i>	4	4,3
Total	94	100

Tabelul VI. Sensibilitatea față de antifungice a diferitelor specii de *Candida* izolate din infecții umane

Specia/Nr. tulpini testate	Antifungice testate/ % tulpini sensibile					
	miconazol	nistatin	clotrimazol	ketoconazol	fluconazol	flucytosin
<i>Candida albicans</i> (50)	4%	56%	4%	16%	86%	96%
<i>Candida krusei</i> (18)	22,2%	50%	0%	44,4%	0%	88,9%
<i>Candida guilliermondii</i> (16)	25%	93,8%	50%	25%	100%	100%
<i>Candida tropicalis</i> (6)	33,3%	66,6%	0%	0%	100%	100%
<i>Candida rugosa</i> (4)	0%	100%	0%	0%	100%	100%
Total (94)	12,8%	63,8%	10,6%	21,3%	73,4%	95,7%

Tulpinile din genul *Candida* au fost identificate până la nivel de specie, peste 50% din tulpini fiind *Candida albicans*, urmată de *Candida krusei* (19,1%) și *Candida guilliermondii* (17%) (Tabelul V).

Cele 94 de tulpini aparținând genului *Candida* au fost testate prin antifungigramă. Cele mai eficiente antifungice au fost flucytosin, fluconazol și nistatin (Figura 2).

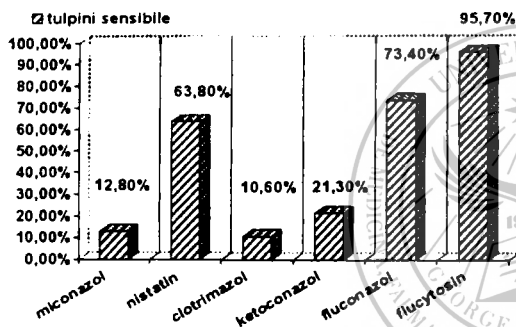


Figura 2. Comportamentul față de antifungice a levurilor din genul *Candida* izolate din diferite infecții umane (94 tulpini testate)

Defalcăt pe specii de *Candida* am constatat următoarele (Tabelul VI):

Toate speciile testate prezentau sensibilitate aproape integrală față de flucytosin. *Candida albicans* era mai puțin sensibilă față de miconazol și clotrimazol, *Candida tropicalis* față de clotrimazol și ketoconazol. Cel mai mare grad de sensibilitate față de antifungicele studiate l-am întâlnit la tulpinile de *Candida guilliermondii*.

Există numeroase studii care atestă rezistența tulpinilor de *Candida* față de antifungice.

Arias și colaboratorii au studiat comportamentul a 545 tulpini aparținând genului *Candida* (din care 342 tulpini de *Candida albicans*) față de amfotericina B, ketoconazol, fluconazol, itraconazol. Studiul a demonstrat că cea mai rezistentă formă a fost *Candida tropicalis*. În timp ce colectivul lui Arias izolează 27,1% tulpini de *Candida tropicalis* rezistente la fluconazol noi nu am avut nici o tulpină rezistentă, în schimb toate tulpinile noastre erau rezistente la ketoconazol în timp ce Arias raportează 2,9% tulpini rezistente față de acest antifungic.¹

Studiind incidența și comportamentul față de antifungice a tulpinilor de *Candida* implicate în vulvovaginite Perera și colab. au identificat în ordinea incidenței *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida kefyr*, *Candida glabrata* și *Candida guilliermondii*. Procentul de tulpini de *Candida albicans* sensibile față de antifungice este mai mare față de studiul nostru: 57,2% față de miconazol, 92% față de nistatin, 87% față de clotrimazol și 74% față de ketoconazol.⁶

Concluziile studiului nostru:

1. Infecțiile fungice apar mai frecvent la femei.
2. Grupele de vârstă mai frecvent afectate de infecții fungice au fost 20-29 ani, 40-49 ani și 60-69 ani.
3. Ponderea etiologică a aparținut genului *Candida*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Torulopsis* și *Trichophyton* fiind mai rar izolate.
4. Specia genului *Candida* mai frecventă în infecțiile micotice a fost *Candida albicans*.
5. Tulpinile din genul *Candida* au prezentat cea mai mare sensibilitate față de flucytosine, fluconazol și nistatin.
6. Cea mai mare rezistență s-a înregistrat față de clotrimazol și miconazol.

Cele 5 specii din genul *Candida* au prezentat sensibilitate diferită față de antifungice.

BIBLIOGRAFE

1. ARIAS A, AREVALO MP, ANDREU A et al - *In vitro* susceptibility of 545 isolates of *Candida* spp to four antifungal agents, *Mycoses*, 1994, 37:285-289.
2. BERENGUER J, FERNANDEZ-BACA V, SANCHEZ R et al - *In vitro* activity of amphotericin B, flucytosine and fluconazole against yeasts causing blood-stream infections, *J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995, 14:362-365.
3. BUTUC D, ZENaida PETRESCU, DOBRESCU AL et al - Trei cazuri de micoze cutanate: o analiză și concluziile care se impun, *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol*, 1995, 40: 25-30.
4. GRYBILL JR, NAJVAR LK, HOLMBERG JD et al - Fluconazole, D0870 and flucytosine treatment of disseminated *Candida tropicalis* infections in mice, *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39:924-929.
5. MILOȘESCU P - *Micozele în otolaringologie - căi aerodigestive și auriculare*, Ed Medicală, București, 1980.
6. PERERA J, CLAYTON Y - Incidence, species distribution and antifungal sensitivity pattern of vaginal yeasts in Sri Lankawomen, *Mycoses*, 1994, 37:357-360.
7. PFALLER MA, BALE M, BUSCHELMAN B et al - *Quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards recommended broth microdilution testing of amphotericin B, fluconazole and flucytosine*, *J Clin Microbiol*, 1995, 33:1104-1107.

8. QUINDOS G, SAN MILLAN R, BURGOS A et al - *Assessment of the sensitivity to antifungal agents of clinical isolates of Candida albicans serotype A and B by the ATB Fungus Method*, Enferm Infecc Microbiol Clin, 1995, 13:209-212.
9. REX JH, PFALLER MA, BARRY AL et al - *Antifungal susceptibility testing of isolates from a randomized, multicenter trial of fluconazole versus amphotericin B as treatment of nonneutropenic patients with candidemia*, Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39:40-44.
10. SHAWAR R, PAETZNICK V, ZITA WITTE et al - *Collaborative investigation of broth microdilution and semisolid agar dilution for in vitro susceptibility testing of Candida albicans*, J Clin Microbiol, 1992, 30:1976-1981.
11. STILL JM JR, LAW EJ, BELCHER KE et al - *A comparison of susceptibility to five antifungal agents of yeasts cultures from burn patients*, Burns, 1995, 21:167-170.



Determinarea norfloxacinii din comprimate prin cromatografie de lichide de înaltă performanță

Valentina Uivarosi

Lucrarea prezintă determinarea HPLC a norfloxacinii din comprimate. Analiza HPLC s-a realizat pe o coloană Lichrosorb RP-18 (5 μ m), faza mobilă fiind constituită (în procente de volum) din metanol (70%), tampon fosfat cu pH 3, la care s-a adăugat 0,5% trietilamină (30 %). S-a folosit detecția UV, la lungimea de undă de 276 nm.

Cuvinte cheie: norfloxacină, metoda HPLC, analiza farmaceutică

The paper describes the HPLC determination of norfloxacin from commercial tablets. HPLC analysis was carried out on a Lichrosorb RP-18 (5 mm) column in a mobile phase containing (by volume) 70% methanol and 30% aqueous buffer solution (pH 3) with 0,5% triethylamine. UV detection was used (detector wave length 276 nm).

Keywords: norfloxacin, HPLC method, pharmaceutical analysis

Norfloxacină [acid 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-chinolin carboxilic]] face parte din clasa antibioticelor cu nucleu fluorochinolonice, spectrul său de activitate incluzând germeni Gram pozitivi și Gram negativi diverși.^{3,16} Mecanismul de acțiune, comun tuturor chinolonelor, constă în inhibiția ADN-girazei, enzimă bacteriană cu rol esențial în

și a unui nucleu 1-piperazinil, norfloxacină este un amfolit acido-bazic, ambele funcții fiind slabe: $pK_{a1}=6,22$, $pK_{a2}=8,51$.^{12,15}

MATERIAL ȘI METODĂ

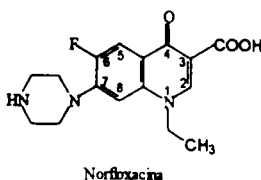
Pentru dozarea norfloxacinii din forme farmaceutice, s-a utilizat cromatografia de lichide de înaltă performanță,^{8,11,17,18} s-a aplicat spectrofotometria derivativă,^{5,10,14} au fost instituite metode care au la bază formarea de complecși colorați¹² și o serie metode electrochimice.^{6,7}

În studiul realizat, am instituit o metodă simplă și rapidă de dozare a norfloxacinii din comprimate. Ținând cont de factorii care influențează eficiența separării, forma și simetria picului, am selectat amestecul de solvenți constituit din metanol și tampon fosfat (pH 3) cu adaos de trietilamină.

Partea experimentală

Reactivi și probe

S-au utilizat reactivii: norfloxacină, substanță standard (Merck), metanol, solvent pentru cromatografia de lichide, soluție tampon fosfat cu pH 3 (3,5598 g fosfat disodic dihidrat de puritate analitică se



Norfloxacină

sinteza ADN-ului și proteinelor bacteriene.^{3,13} Se utilizează frecvent în tratamentul unor infecții ale tractului urinar.⁴ Datorită prezenței unei grupe carboxil

¹Universitatea de Medicină și Farmacie Dr. Carol Davila București.
Adresa de corespondență: Valentina Uivarosi, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, Facultatea de Farmacie, Str. Traian Vuia nr. 6

dizolvă în 750 mL apă într-un balon cotel de 1000 mL, se ajustează la pH 3 cu acid fosforic 85% de puritate analitică și se completează cu apă la volum), trietilamină (TEA), de puritate analitică, apă, solvent pentru cromatografia de lichide. Metoda a fost aplicată pentru dozarea norfloxacinii din Norfloxacin 400mg, comprimate filmate cu un conținut de substanță activă de 400 mg/comprimat (Antibiotice SA Iași).

Prepararea soluțiilor standard

Soluția stoc ce conține 100 mg/mL norfloxacină s-a preparat prin dizolvarea pe baia de ultrasunete a 10 mg substanță în 50 mL metanol într-un balon cotel de 100 mL și completare la semn cu metanol. Din soluția stoc s-au preparat prin 5 soluții cu concentrații cuprinse între 20 și 60 mg/mL, domeniu ce corespunde intervalului 50-150% din conținutul comprimatelor: 2, 3, 4, 5, respectiv 6 mL din soluția stoc se transferă în baloane cotate de 10 mL și se completează la semn cu metanol. Pentru construirea curbei de calibrare, din fiecare soluție se injectează în sistem câte trei probe.

Prepararea soluțiilor de analizat

Probe de pulbere de comprimate corespunzătoare la 40 mg norfloxacină (aproximativ 60 mg) au fost transferate cantitativ în baloane cotate de 100 mL și agitate cu 75 mL metanol pe baia de ultrasunete timp de 20 min. După completarea la semn cu metanol, probele au fost filtrate prin filtru Milipore de 0,45 mm, după care, câte 1mL din filtrat a fost transferat într-un balon cotel de 10 mL și s-a adus la semn cu metanol. S-au preparat zece probe, cu concentrația 40 mg/mL.

Condiții cromatografice

Pentru realizarea determinărilor, s-a folosit un cromatograf Beckman Gold 168 cu sistem binar de pompe, echipat cu sistem de injecție Reodyne și detector UV cu șir de diode. Separarea s-a realizat pe o coloană Lichrosorb RP-18 5 mm (25 cm x 4,6 mm). Faza mobilă a fost compusă din metanol (A) / tampon fosfat cu pH 3, la care s-a adăugat 0,5% trietilamină (B), în raport A:B=70:30 (V/V). Înainte de utilizare, faza mobilă a fost degazată pe baia de ultrasunete și filtrată

Tabelul I. Parametrii cromatografici ai metodei instituite

Aria picului	157,78265
(concentrația 100 µg/mL)	157,85231
	158,32564
	M=157,98686
	s=0,29
	RSD=0,18%
	3,30
Timp de retenție t _R (min)	3059
Număr de talere teoretice (N)	1,38
Factor de capacitate (k')	

printr-un filtru Millipore - 0,45 mm. Volumul de injecție a fost de 20 mL. S-a lucrat cu un debit de 1 mL/min, la temperatura ambiantă, în sistem izocrat. Detecția UV s-a realizat la 276 nm.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Verificarea sistemului

Pentru verificarea sistemului, s-au efectuat trei injecții succesive din soluțiile stoc de norfloxacină, respectiv ofloxacină și s-au determinat aria picului și timpul de retenție. În tabelul I sunt redați parametrii cromatografici obținuți, care demonstrează o eficacitate bună a coloanei și faptul că sistemul cromatografic este adecvat.

În figura 1 este redată o cromatogramă reprezentativă pentru norfloxacină în soluție etalon.

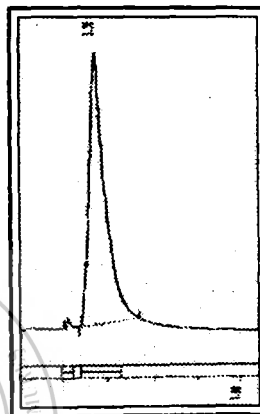


Figura 1. Cromatograma norfloxacinii (soluție etalon)

Domeniul de linearitate

S-a înregistrat aria picurilor în funcție de concentrație și s-a calculat media a trei determinări. Pe baza datelor datelor experimentale, s-a reprezentat grafic curba de calibrare corespunzătoare și s-a calculat ecuația dreptei de regresie: $y = 1.5823x - 0.2458$ ($r=0,9998$). S-a constatat o dependență liniară între aria picului (y) și concentrație (x) pe domeniul 20-60 mg/mL.

Precizia metodei

Precizia a fost evaluată prin verificarea repetabilității răspunsului (aria numerică) a șase probe

Tabelul II. Rezultatele verificării repetabilității determinării conținutului de norfloxacină din soluția etalon 40 µg/mL

Nr. det.	ASC	Parametrii statistici
1	63,12458	M=63,75339
2	63,19741	
3	64,01587	
4	63,96541	s=0,69
5	64,91581	RSD=1,08%
6	63,30124	

de aceeași concentrație, obținute din soluția etalon de norfloxacină. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul II.

Determinarea norfloxacinii din comprimate
Metoda instituită a fost aplicată la dozarea din comprimate a norfloxacinii, după realizarea prealabilă

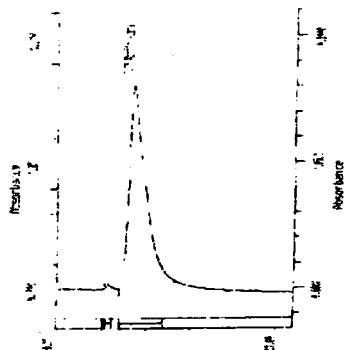


Figura 2. Cromatograma norfloxacinii extrasă din comprimate

a cromatogramei soluției de norfloxacină extrasă din comprimate (Figura 2). Calculele s-au efectuat ținând cont de ariile picurilor.

În urma prelucrării rezultatelor obținute în urma a zece determinări din probe diferite, conținutul de norfloxacină al comprimatelor analizate a fost de 399 ± 8 mg, cu un coeficient de variație al procesului de 0,3%.

CONCLUZII

S-a instituit o metodă cromatografică de dozare a norfloxacinii, utilizând cromatografia cu faze inversate. S-a folosit o coloană cu fază staționară nepolară (C18). Faza mobilă a fost compusă din metanol: tampon fosfat (pH 3) cu adaos de 0,5% trietilamină, în raport 70:30 v/v. Detecția s-a realizat spectrofotometric, la 276 nm. Am studiat linearitatea metodei pe domeniul 20-60 mg/mL. Metoda a fost aplicată cu rezultate bune la dozarea norfloxacinii din comprimate.

BIBLIOGRAFIE

- CHOWDARY KRP, ANNOJURMA A - A new spectrophotometric method for the determination of norfloxacin in dosage forms and in dissolution rate studies, *Indian Drugs* 1992, 29: 612-15
- EL-ADL S, METWALLY K, ABOU-KULL M - Utility of dichloromaleimide derivative as a chromogenic reagent for the spectrophotometric determination of certain fluoroquinolones and related compounds, *Zagazig J Pharm Sci* 1999, 8: 13-17
- GOLDSTEIN JCE - Norfloxacin a fluoroquinolone antibacterial agent. Classification, mechanism of action and in-vitro activity, *Am J Med*, 1987, 82 (suppl. 6B), 3-17
- GOODMAN AND GILMAN's - The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th Ed., Pergamon Press, New York, 1996, 1065-1068

- HOPKALA H, KOWALCZUK D - Application of derivative UV spectrophotometry for the determination of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin in tablets, *Acta Pol. Pharm.* 2000, 57: 3-13
- JABER AMY, LOUNICI A - Polarographic behavior and determination of norfloxacin in tablets, *Anal Chim Acta* 1994, 29: 53-64
- JABER AMY, LOUNICI A - Adsorptive differential-pulse stripping voltammetry of norfloxacin and its analytical application, *Analyst* 1994, 119: 2351-2357
- JAIN R, JAIN CL - Simultaneous separation of six fluoroquinolone antibacterials using HPLC, *LC-GC* 1992, 10: 1597-1604
- KAYSER FH - The quinolones mode of action and mechanism of resistance, *Res Clin Forum* 1985, 7: 7-27
- RIZK M, BELAL F, IBRAHIM F ET AL - Derivative spectrophotometric analysis of 4-quinolone antibacterials in formulations and spiked biological fluids by their Cu (II) complexes, *J. AOAC Int.* 2001, 84: 368-375
- SANE RT, NAYAK VG, BHATE VR, ET AL - HPLC determination of norfloxacin in pharmaceutical preparations, *Indian Drugs*, 1989, 26: 497-499
- SASZ G, TAKACS-NOVAK K, BUDVARI-BARANY S, et al. Correlation between the structures and physicochemical properties of chemotherapeutic fluoroquinolone agents, *Acta Pharm. Hung.* 1993, 63, 105-114
- SMITH JT - The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance, *J Antimicrob Chemother.* 1986, 18(suppl. D): 21-29
- STANKOV M, STANKOV D, MILICEVIC D, ET AL - Fluorometric and derivative spectrophotometric determination of norfloxacin, *Spectroscop. Lett.* 1993, 26: 1709-1714
- TAKACS-NOVAK K, NOSZAL B, HERMECZ I, ET AL - Protonation equilibria of quinolone antibacterials, *J Pharm Sci.* 1990, 79: 1023-28
- WOLFSON JS, HOOPER C - Norfloxacin: a new targeted fluoroquinolone antimicrobial agent, *Ann Intern Med.* 1988, 108, 238-251
- xxx Farmacopeea Europeană, ed. a III-a
- xxx U.S. Pharmacopoeia 24

Date comparative asupra conținutului în nitriți și nitrați a apelor de suprafață și freatice

Ramona Ureche¹, Monica Dănilă-Tarcea¹, L. Szasz²

Cresterea concentrației nitraților în apă poate provoca intoxicații în special la sugari și copii mici, manifestate în principal prin methemoglobinemie, anemie și scăderea conținutului de vitamina A din ficat.

Scop: În lucrarea de față am urmărit concentrația nitriților și nitraților în apa râului Mureș, din care se prepară apa potabilă a orașului Târgu-Mureș, în amonte și în aval de crescătoria de porci de la Gornești, care își deversă reziduiile în apa râului Mureș comparativ cu apa freatică utilizată netratată din fântânile a trei colectivități rurale (Curteni, Sântana și Chinari).

Metodă: Metoda de determinare a fost realizată cu un analizor biochimic semiautomat Stark fax 1904.

Rezultate: Din determinările efectuate în perioada de toamnă-iarnă, se observă că în nici una din probele recoltate în amonte și aval de crescătoria de porci Gornești, valorile nitriților și nitraților nu depășesc CMA. În ceea ce privește apa recoltată din fântâni rurale, există patru depășiri.

Concluzii: Valorile sub CMA găsite în apa râului Mureș se pot datora debitului crescut sezonier al apei, precum și reducerii activității în fermă, prin scăderea numărului de porcine. Valorile în general sub CMA la ambii indicatori în fântânile rurale s-ar putea datora tot creșterii volumului de apă în sezon.

Cuvinte cheie: apă potabilă, nitriți/nitrați, methemoglobinemie

High level of nitrates in drinking water can cause methaemoglobinemia (especially to newborn babies and small children), or anaemia and low rates of vitamins A in the liver.

Purpose: In this study we monitored the level of nitrites/nitrates in Mures river water (the water used for drinking and domestic purposes by the population of Târgu-Mures), upstream and downstream Gornești pig farm, which is dumping residual water in the water of the river Mures compared to not treated underground water from three villages.

Methods: We used a semiautomatic biochemical analyser- Stark 1904.

Results: From tests made in fall-winter season we could observe that none of the samples taken upstream and downstream of Gornești pig farm, had nitrites and nitrates higher than the admissible concentration level. Only four samples of rural well water exceeded safe limits.

Conclusions: Levels of nitrites and nitrates in river water under the limiting value of concentration can be caused by high water flow in this season and also by the reduced activity at the farm. Values under safe limits for both parameters in underground samples from villages can also be caused only by higher water flow in fall-winter season.

Key words: drinking water, nitrites/nitrates, methemoglobinemia

Importanța determinării cantității de nitriți și nitrați din sursele de apă ce urmează a fi tratată ca apă potabilă, constă în faptul că stațiile de tratare a apei potabile (uzinele de apă) nu modifică concentrația acestora din apa brută. Dimpotrivă, procedeul de ozonizare a apei, foarte bun sub alte aspecte, chiar crește concentrația nitraților în apa potabilă.^{2,6}

Cresterea concentrației nitraților în apă poate provoca intoxicații în special la sugari și copii mici, manifestate în principal prin methemoglobinemie, anemie și scăderea conținutului de vitamina A din ficat, fiind după unii autori un factor favorizant al cancerului pe segmentele digestive inferioare, datorită formării nitrozaminelor.^{1,3}

Nitriții, instabili din punct de vedere chimic, par a fi mai nocivi prin transformarea lor în nitrați în tubul digestiv al consumatorului.

Legea 458/2002 privind calitatea apei potabile stabilește CMA (Concentrația maximă admisibilă) pentru nitriți la 0,50 mg/l și pentru nitrați la 50 mg/l.⁷

Pentru calcul se aplică formula: $[\text{nitrați}]/50 + [\text{nitriți}]/3 = 1$, în care concentrațiile de nitrați și nitriți sunt exprimate în mg/l.¹¹

MATERIAL ȘI METODĂ

În lucrarea de față am urmărit două obiective:

- concentrația nitriților și nitraților în apa râului Mureș, din care se prepară apa potabilă a orașului Tg. Mureș, în amonte și în aval de crescătoria de porci de la Gornești, care își deversă reziduiile în apa râului Mureș;

- comparație între concentrația aceluiași compuși chimici, între apa de suprafață și apa freatică utilizată netratată din fântânile a trei colectivități rurale (Curteni, Sântana și Chinari).

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

² Disciplina de Medicina Muncii, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș
Adresa de corespondență: prof.univ.dr. Ramona Ureche, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș; tel. 0265 215551/187 sau 207; email: monad@umftgm.ro

Tabelul I. Concentrațiile de nitriți și nitrați din apa râului Mureș în sezonul toamnă-iarnă 2004

Data recoltării de probe	Gornești în amonte		Gornești în aval	
	NO ₂ mg/l	NO ₃ mg/l	NO ₂ mg/l	NO ₃ mg/l
11 octombrie 2004	0,25	10	0,35	12
17 noiembrie 2004	0,35	8	0,30	5
8 decembrie 2004	0,38	46	0,38	47
5 ianuarie 2005	0,2	35	0,25	30

Tabel II. Valorile nitraților și nitriților din apa de fântână recoltată din zonele rurale ale județului Mureș (10 puncte de recoltare)

Data	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃	NO ₂	NO ₃
11 octombrie 2004	0,2	16	0,2	25	0,7	9	0,5	10	0,45	7	0,3	8	-	-	-	-	-	-	-	-
17 noiembrie 2004	0,15	5	0,38	20	0,15	10	0,30	9	0,40	8	0,18	27,5	0,10	12	0,10	13	0,35	10	0,12	10,5
8 decembrie 2004	0,13	37	0,75	26	0,62	37	0,12	42	1	46	0,37	37	0,25	26	0,37	33	0,12	26	0,12	46
5 ianuarie 2005	0,15	28	0,25	25	0,3	23	0,35	33	0,3	35	0,3	30	0,1	28	0,1	18	0,12	40	0,15	26

Metoda de determinare a fost realizată cu un analizor biochimic semiautomat Stark fax 1904.

Probele de apă s-au recoltat lunar, în lunile de toamnă și iarnă: octombrie-ianuarie, 2004-2005, din două puncte în amonte și în aval de localitatea Gornești din râul Mureș și din 10 fântâni rurale.^{8,9,10}

Din probele de apă s-au efectuat și alte determinări, iar faptul că prezentăm numai date de toamnă-iarnă se datorează reducerii permanente a activității fermei zootehnice private.

REZULTATE

Din determinările efectuate în perioada de toamnă-iarnă, se observă că în nici una din probele recoltate în amonte și aval de crescătoria de porci Gornești, valorile nitriților și nitraților nu depășesc CMA (Tabelul I).

În ceea ce privește apa recoltată din fântâni rurale, există două depășiri la fântânile notate cu 3 și 4, la recoltarea din 11.10.2004 și 08.12.2004 (Tabelul II).

Valorile sub CMA găsite în apa râului Mureș se pot datora debitului crescut sezonier al apei, precum și reducerii activității în fermă, prin scăderea numărului de porcine.

Valorile în general sub CMA la ambii indicatori în fântânile rurale s-ar putea datora tot creșterii volumului de apă în sezonul de toamnă-iarnă.^{4,5}

Vom continua determinările și în sezoanele de primăvară-vară pentru a vedea dacă valorile nitriților și nitraților se mențin scăzute.

În determinările anterioare (1976-1989) efectuate de cadrele disciplinei noastre, valorile aceluiași parametri din apă recoltată în aceleași puncte de recoltare, erau mult mai mari.

Determinările au fost efectuate atunci cu alte metode, iar valorile standard erau mult mai riguroase. STAS 1342/61 admitea 10 mg azotați pe litru, același 1342 din 1971 era cu 40 mg/l, iar în 1991 de 45 mg NO₃/l.⁹

CONCLUZII PARȚIALE

Dat fiind că determinările s-au efectuat numai în perioada de toamnă-iarnă, valorile obținute nu sunt reprezentative pentru sursele de apă studiate.

Conform noilor CMA, nici apa râului Mureș, nici apa din cele 10 fântâni din care s-au recoltat probe în lunile octombrie-ianuarie, nu prezintă pericol pentru consumatori, sub aspectul potențial de îmbolnăvire prin methemoglobinemie toxică.

BIBLIOGRAFE

1. FAN A, STEINBERG V - *Health implication of nitrates and nitrites in drinking water*, Regul Toxicol Pharmacol, 1996, 23:35-37.
2. FREEMAN L, WOLFORD R - *Methemoglobinemia secondary to cleaning solution ingestion*, J Emerg Med, 1996, 9:599-602.
3. IONUȚ CARMEN, POPA MONICA, VALERIA LAZA et al - *Compendiu de igienă*, Ed Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2004.
4. MĂNESCU S, SANDU M, IANCULESCU O - *Alimentări cu apă*, Ed Didactică și Pedagogică, București, 1994, 70-75.
5. STĂNESCU AL - *Hidrologie urbană*, Ed Didactică și pedagogică, București, 1995, 7-20.
6. URECHE RAMONA, MONICA DĂNILĂ - *Studiu privind utilizarea ozonului ca metodă de dezinsecție a apei potabile*, Revista de Igienă și Sănătate Publică, București, 1999, 1-2:75-83.
7. *** - *Legea privind calitatea apei potabile 458/2002*.
8. *** - *Normativul privind metodele de măsurare și frecvența de prelevare și analiză a probelor din apele de suprafață destinate producerii de apă potabilă*, MO februarie 2002.
9. *** - STAS 1342/1991, *Apă potabilă - Condiții tehnice de calitate*.
10. *** - *Mureș River Valley - A study of geography, hydrology and ecology*, Tisica Monograph Series, Szolnok Szeged-Tg. Mureș, 1995.
11. *** - UNESCO-OMS - *International Glossary of Hydrology*, second edition 1992, 120.

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, stagii de pregătire sau orice alte aspecte ale vieții medicale și universitare.

Manuscrisele trebuie redactate în conformitate cu instrucțiunile prezentate mai jos, numai cele care vor respecta aceste cerințe urmând a fi înaintate spre aprobare Consiliului științific.

Manuscrisele vor fi depuse în plic închis la registratura Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș (cam 142) sau vor fi trimise pe adresa Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 4300 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

Un articol poate fi acceptat pentru publicare cu condiția ca acesta (sau părți din acesta) să nu fi fost anterior publicat decât în rezumat.

Toate articolele trimise spre publicare trebuie să fie însoțite de o "Scrisoare de însoțire" semnată de toți autorii articolului în care să se menționeze: 1.faptul că lucrarea nu a mai fost trimisă spre publicare, 2.dacă lucrarea a fost/nu a fost publicată în rezumat, 3.dacă autorii doresc ca manuscrisul și ilustrațiile să le fie returnate în cazul neacceptării articolului, 4.dacă autorii sunt/nu sunt abonați ai revistei, 5.numărul de cuvinte conținute de manuscris (fără rezumat și legenda la figură), 6.că este exclus orice potențial conflict de interese.

CONSIDERENTE ETICE

Revista publică publica materiale referitoare la investigații umane sau experiențe pe animale cu condiția ca planul lucrării să fi fost aprobat de comitetele locale de etică sau să fie în concordanță cu standardele existente în țara de unde provine articolul.

Orice detalii sau fotografii trimise spre publicare în care s-ar putea realiza identificarea unui pacient trebuie să fie însoțite de consimțământul scris al pacientului sau al executorului său legal.

Pentru schemele și figurile provenite din alte materiale trebuie menționată sursa bibliografică sau permisiunea autorului.

FORMATUL MANUSCRISELOR

Manuscrisele se expediază în triplu exemplar, însoțite obligatoriu o dischetă (sau suport CD-ROM) conținând informația respectivă.

REDACTAREA MANUSCRISELOR va fi făcută la două rânduri, pe hârtie format A4, cu păstrarea de margini libere de 2,5 cm și folosind caractere românești de tip Arial 12 pt. Titlul articolului, rezumatele în limba română și engleză, textul articolului, figurile, legenda figurilor, tabelele, legenda tabelelor, bibliografia vor începe, fiecare, pe pagină separată.

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), 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 tabele, figuri sau referințe bibliografice. Pe aceeași pagină vor fi menționate cel mult 4 cuvinte cheie sugestive pentru tematica articolului.

TEXTUL ARTICOLULUI va începe pe pagină separată, fără a fi precedat de titlu, fiind structurat în cazul articolelor originale sub următoarea formă: introducere, material și metodă, rezultate, concluzii și discuții.

Lungimea articolului va fi cuprinsă între: 1000-2000 cuvinte pentru editoriale, 2500-4000 cuvinte pentru referate generale, 1500-2500 cuvinte pentru articole originale și 1000-1500 cuvinte în cazul prezentărilor de caz.

Cu excepția unităților de măsură se recomandă evitarea abrevierilor; în situația în care acestea nu pot fi evitate, explicarea acestora se va face la prima mențiune în text.

TABELELE se redactează pe pagină separată și se numerotează cu cifre romane.

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 tabelele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul I), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

Vor fi acceptate fotografii clare, originale, realizate alb/negru (expediate în 3 exemplare, în plicuri separate), cu dimensiuni 80/80 mm, pe fiecare figură fiind notat numărul figurii și orientarea acesteia (sus /dreapta /stânga /jos).

În cazul preluării figurilor sau tabelelor din alt material, autorul trebuie să precizeze sursa bibliografică, eventual permisiunea autorului. Desenele originale vor fi semnate de autor.

Nu se precizează în textul articolelor numele celor care au efectuat diferite investigații sau analize de laborator.

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.

Ediția bibliografiei se va face respectând întotdeauna (tip de caractere, ordinea citărilor, semne de punctuație) următorul model:

-pentru articole se menționează: numele autorilor, titlul articolului, numele revistei, anul apariției, volumul, prima și ultima pagină.

Exemplu:

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, Borggrefe M, Breithardt G (eds): Cardiac Mapping, Futura Publishing Co Inc Mount Kisco, NY, 1993, 565-583

REDACTARE COMPUTERIZATĂ

Pentru fișierele text este acceptată redactarea cu versiunea Word for Windows 97 (Office 97) a editorului de texte Word for Windows (*.doc). Fotografiiile sunt acceptate în format *.jpg, *.tif, versiune grayscale. Graficele se vor efectua în Word for Windows 97, nu vor conține fundal, vor fi realizate în nuanțe de gri și se vor salva sub formă de document (*.doc). Tabelele vor fi redactate și salvate în formatul Word 97 (*.doc).

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 pot primi o scrisoare prin care se certifică acceptarea articolului.

