

Revista de Medicină și Farmacie

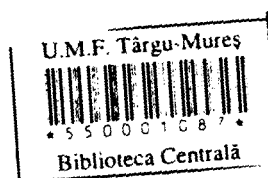
Vol. 53
2007/1

Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș



Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem





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

ISSN 1221-2229

Adresa

Gheorghe Marinescu nr. 38, 540142 Târgu Mureș
Tel. (+40)-265-215551, Fax (+40)-265-210407

CONSILIUL ȘTIINȚIFIC

Prof. dr. Constantin Copotiu
Rector

Prof. dr. Œrs Nagy
Prof. dr. Klara Brânzaniuc
Prorector

Prof. dr. Ioan Nicolaescu
Cancelar

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

Prof. dr. Gyöngyi Dudutz
Prof. dr. Galafeon Oltean
Prof. dr. Dezsö Kovács
Secretari științifici

COLEGIUL DE REDACȚIE

Prof. dr. Marius Sabău
Redactor șef

Șef lucr. dr. Carmen Căldărău
Secretar de redacție

Prof. dr. Francisc Schneider
Prof. dr. Toru Schimizu
Prof. dr. Nicole Berger
Prof. dr. György Benedek
Prof. dr. Miklós Kásler
Prof. dr. Zoltan Szentirmay
Prof. dr. Dan Teodor Simionescu

Prof. dr. Angela Borda
Prof. dr. Carol Cséde
Prof. dr. Radu Deac
Conf. dr. Dan Dobreanu
Conf. dr. Grigore Dogaru
Prof. dr. Imre Egyed
Prof. dr. Ștefan Hobai
Șef. lucr. dr. Silvia Imre
Conf. dr. Monica Monea Pop
Prof. dr. Ioan Muntean
Prof. dr. Monica Sabău
Prof. dr. Bela Szabo
Conf. dr. Tibor Szilágyi
Șef. lucr. dr. Camil E. Vari
Redactor

Tehnoredactare: Deak Vasile
Coperta: MasterDruck Târgu Mureș

CENTENARUL DECERNĂRII PREMIULUI NOBEL PENTRU FIZIOLOGIE SAU MEDICINĂ ÎN ANUL 1906 LUI SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

I. Pascu 1

Cave papagalum

S. Cotoi 5

REFERATE GENERALE

Patogeneza bolilor tiroidiene autoimune
Camelia Gliga, M. Gliga, Annamária László 6

Sindrom inflamator sistemic după intervenții chirurgicale
efectuate pe cord deschis
Judit Kovacs 11

Endothel dysfunkció és atherogenesis
I. Préda 19

Infecția persistentă produsă de virusul hepatitei C - istoria
naturală și rolul unor cofactori în evoluția infecției
Monica Sabău 25

CE TREBUIE SĂ ȘTIM DESPRE...

Metode moderne asistate de calculator aplicate în modelarea
structurilor dentare
Cristina Bică, Ligia Cristina Brezeanu, Al. Monea 32

Implementarea elementelor de comunicare educațională în
formarea profesională a studentului de la medicină
Maria Dorina Pașca 38

ARTICOLE ORIGINALE

Contribuții la cercetarea conținutului în aluminiu al plantelor medicinale Diana-Simona Antal, C. Csedő, Manfred Anke	41
Studiu epidemiologic privind intoxicația cu nitrați prin apă la sugari în județul Constanța (1996-2005) Florea Damaschin, Dana Gherghe, Monica Tarcea	47
Program de supraveghere prin sistem informatizat a leziunilor esofagiene și gastrice cu potențial malign Daniela Dobru, O. Pascu, M. Diculescu, I. Sporea, Simona Muresan, Alina Boeriu, N. Seucea, M. Muresan, P. Olah, M. Muji	54
Investigarea interacțiunii derivaților fenotiazinici cu carboximetilceluloză sodică Gyöngyi Dudutz, Katalin Csép	58
Rolul arteriografiei în orientarea tratamentului arteriopatiilor cronice ale membrului inferior EF Fülöp, Emőke Fülöp	62
Factori etiologici ai hipertrigliceridemiei la copiii cu infecție HIV Anca Georgescu, Carmen Chiriac, D. Georgescu	65
Litiază biliară, colecistectomia și cancerul colorectal Diana Pop Petre, Rodica Rediș, F. Constantinescu, L. Cozlea	70
Pacienții cu carii dentare din Miercurea-Ciuc – evaluarea comportamentului alimentar - Monica Tarcea, AnnaMaria Farr, Hajnal Finta, Kamilla Lukacs	73

PREZENTARE DE CAZ

Diagnosticul și tratamentul unui copil cu insuficiență hipofizară politopă: de la asistența psihologică la cea endocrină – prezentare de caz Ildikő Kun, I.Z. Kun, Zsuzsanna Szántó, Ágota Lukács, Z. Brassai	79
Bicompartimentated chronic empyema solved by posterior thoracopleuroplasty and muscular plombage associated with anterior closed-circuit irrigation-aspiration P. V.-H. Boțianu, V. Damian, A. Dobrică, Alexandra Butiurecă, M. Stoian, Teodora Cighir, Gabriela Olaru, Edith Ianos, I. Pribac, V. Căreianu, Eda Gliga Baubec, Claudia Dorobăț, C.S. Moldovan	83

CENTENARUL DECERNĂRII PREMIULUI NOBEL PENTRU FIZIOLOGIE SAU MEDICINĂ ÎN ANUL 1906 LUI SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Ion Pascu

Motto: "M-am străduit ca viața mea să fie un poem viu de muncă intensă și de eroism tăcut în serviciul culturii științifice"

Santiago Ramón y Cajal

La data de 18 octombrie 2006 a avut loc la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș aniversarea împlinirii unui secol de la decernarea în 1906 a Premiului Nobel pentru Fiziologie sau Medicină savantului spaniol Santiago Ramón y Cajal.

Această manifestare, sub forma unui simpozion științific, a avut loc sub patronajul conducerii Universității de Medicină și Farmacie din Târgu Mureș reprezentată de Prof. dr. Klara Brânzaniuc (Prorector) și al Institutului Cervantes din București, reprezentat de Joaquin Garrigos (Director). La buna desfășurare a manifestării științifice au contribuit:

- Prof. dr. Miguel A. Merchán Cifuentes (Universitatea Castilla y Leon, Facultatea de Medicină din Salamanca): "*Santiago Ramón y Cajal: o mare pasiune în slujba unei mari idei*".

- Prof. dr. José M. Juiz Gomez (Universitatea Castilla - La Mancha, Facultatea de Medicină din Albacete): "*Importanța figurii și gândirii științifice a lui Ramón y Cajal în domeniul biologiei și medicinei secolului XXI*".

- Prof. dr. Ion Pascu (Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș): "*Relația dintre Santiago Ramón y Cajal și Gheorghe Marinescu și influența acesteia asupra neurologiei românești*".

- Conf. dr. Lőrinczi Zoltan (Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș): "*Date cu privire la activitatea lui Dezső Miskolczy în Institutul Cajal din Madrid (anul academic 1924-1925)*".

- Prof. dr. Angela Borda (Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș): *Moderator*.

Manifestarea științifică s-a bucurat de un deosebit succes, ea fiind urmărită de un număr important de cadre didactice și studenți de la Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș.

Santiago Ramón Y Cajal s-a născut la 1 mai 1852 în satul Petilla din Aragon, Spania, ca fiu al lui Justo Ramón și Antonia Cajal. A absolvit facultatea de medicină din Zaragoza în anul 1873. La sfârșitul anului 1875 a devenit asistent de anatomie la universitatea din Zaragoza. Titlul de doctor în medicină l-a obținut în 1877 la Madrid. În 1883, Cajal a fost numit profesor și șef al catedrei de anatomie din Valencia. După patru ani, în 1887 a devenit profesor de histologie și anatomie patologică la Barcelona. În 1892 a fost numit profesor de histologie la Madrid.

Carierea științifică în neuroștiințe a debutat în 1887, când a început să utilizeze tehnica de impregnare cu argint a țesutului nervos, descoperită 14 ani mai devreme de către Camilio Golgi din Pavia, Italia. Pe parcursul studiilor sale, Cajal a adus importante îmbunătățiri ale tehnicii de impregnare cu argint care i-au permis obținerea de rezultate mai precise cu privire la structura țesutului nervos. În plus, Cajal a

*Membru al Academiei de Științe Medicale din România
Adresa de corespondență: Prof. Dr. Ion Pascu, Disciplina Neurologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu 50, 540136 Târgu-Mureș

introdus tehnica de impregnare cu aur a țesutului nervos și astfel a putut demonstra noi aspecte structurale. De subliniat faptul că prin talentul său nativ de fin observator și excelent desenator a reușit să prezinte în lucrările sale științifice cele mai fidele și elegante aspecte ale țesutului nervos studiate microscopic.

În 1889 Cajal a participat la Congresul societății germane de anatomie unde a prezentat cele mai importante rezultate ale cercetărilor sale neuroanatomice la om și vertebrate, în diferite stadii de evoluție ontogenetică. Cu această ocazie, Cajal a obținut recunoașterea descoperirilor sale de către cei mai importanți histologi ai vremii (Kölliker, Waldeyer, Krause, His, Retzius etc). În acest fel a fost consacrat definitiv în lumea științifică ca „părinte” al neuroștiințelor. În 1900 a devenit director al „*Instituto Nacional de Higiene*” în cadrul căruia a organizat laboratorul de „*Investigaciones Biologicas*”.

A fondat trei reviste de specialitate: a) „*Revista trimestrial de histologia normal y patologica*” (1888); b) „*Revista trimestrial micrografica*” (1897); c) „*Trabajos del laboratorio de investigaciones biologicas*” (1901), în care au fost publicate numeroase lucrări științifice ale lui Cajal și ale cunoscutei școli spaniole de neurohistologie. Paralel, Cajal a publicat importante și fundamentale monografii și manuale cum ar fi: a) „*Manual de histologia normal y tecnica micrografica*” (1889); b) „*Manual de anatomia patologica general*” (1890); c) „*Elementos de histologia*” (1897). Cea mai importantă operă științifică a lui Cajal, apărută în trei volume între 1897-1904 a fost „*Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*”, care conține 1800 de pagini și 887 de gravuri originale, reprezentând sinteza cercetărilor sale efectuate în decurs de peste 15 ani de muncă neîntreruptă. De subliniat faptul că începând cu anul 1903 Cajal s-a dedicat în principal studiului degenerării și regenerării stimulului nervos. Ca rod al acestor preocupări a fost monografia „*Estudios sobre la degeneracion y regeneration del sistema nervioso*” (1913-1914). În plus, a publicat importante lucrări științifice cu privire la structura retinei și centrilor optici ai vertebratelor.

În anul 1920, la propunerea regelui Alfonso XIII a început construcția unui institut de cercetări neurobiologice, care în 1922 a primit denumirea de „*Instituto Cajal*”, unde marele savant a lucrat până în ultimele clipe ale vieții sale (Cajal a decedat la 18 octombrie 1934). Școala de histologie spaniolă, pe care a creat-o Cajal a devenit una din cele mai cunoscute din lume prin elevii autohtoni pe care i-a avut (Tello, Achucarro, del Rio Hortega, Lafora, Collado, Castero, Gallego etc). Printre elevii străini ai „școlii cajaliene” trebuie să amintim pe: Lorente de Nó, Penfield, Turchini, Bailey, Spatz, Miskolczy etc.

Ca o deplină și unanimă recunoaștere a meritelor sale științifice a primit un număr important de premii internaționale între anii 1896-1905, culminând cu

Premiul Nobel din 1906 pentru Fiziologie și Medicină, obținut împreună cu Camillio Golgi. Ulterior a fost numit *doctor honoris causa*, *membru onorific* sau *membru corespondent* la numeroase universități și societăți savante din întreaga lume.

De subliniat faptul că Santiago Ramón Y Cajal a mai publicat o carte autobiografică intitulată „*Recuerdos de mi vida*”, una anecdotică „*Charlas de cafe*” și o alta critică „*El mundo visto a los ochenta años*”. În plus, se impune să amintim cartea „*Reglas y consejos sobre investigacion cientifica*”, tradusă și în limba română de către dr. St. Iacob în 1967 sub titlul „*Drumul spre știință*”. Această carte, scrisă într-un stil direct, sugestiv, fermecător și foarte dinamic este dedicată îndeosebi tinerilor care doresc să se apropie de cercetarea științifică.

Originalitatea și primordialitatea operei științifice ale lui Santiago Ramón y Cajal pot fi astfel sintetizate:

1. Celulele nervoase reprezintă unități independente cu terminații libere, care se articulează între ele prin contact (contiguitate) și nu prin continuitate.

2. Fiecare celulă nervoasă, cu prelungirile sale („*neuronul*”), are o structură bine conturată, constituind o „*unitate*” morfologică, funcțională, genetică și trofică.

3. Cele două tipuri de prelungiri („*axonul*” și „*dendritele*”) au funcții separate.

4. Modalitățile de contact între doi neuroni se fac fie între axonul unei celule și corpul celular al altei celule („*axonosomatic*”), fie între axonul unei celule și dendritele celeilalte („*axonodendritic*”).

5. Transmisia nervoasă se face „*centrifug*” în axon și „*centripet*” în dendrite.

6. Dendritele sunt modelatoare ale excitabilității celulei nervoase, primind influxuri nervoase și reglând reacțiile neuronului față de acestea (existența principiului „*polarizării dinamice*”, stabilit în același timp cu van Gehuchten).

7. Situația, forma celulelor nervoase și existența principiului „*polarizării axipete*” se bazează pe trei postulate:

a) economia de materie (construirea celei mai scurte căi între două teritorii asociate);

b) economia de conducere (consecința dinamică a postulatului anterior);

c) economia de spațiu (evitarea spațiilor inutile), și astfel permite sistemului nervos să aibă un randament maxim cu consum energetic minim.

8. Randamentul sistemului nervos central este cu atât mai mare, cu cât sunt mai multe conexiuni („*sinapse*”).

9. Ontogenia țesutului nervos reproduce, în general, filogenia acestuia (atât neuronul, cât și neuroglia).

10. Existența unor zone cerebrale capabile să se „*dezvolte*” și a altora care sunt „*anchilozate*” într-un imobilism și automatism milenar, care se vor atrofia progresiv.

11. Sistemul nervos evoluează perfecționându-se prin diferențiere structurală (crearea și inițierea unor noi

terminații și sinapse, modificarea dimensiunilor și formelor celulare în raport cu diversitatea conexiunilor, posibilitatea apariției și extinderii de noi conectări interneuronale).

12. Structura și modificările morfologice ale celulelor nervoase și ale prelungirilor acestora stau la baza activității psihice.

13. Prezența degenerării și regenerării căilor nervoase în anumite condiții.

14. Stabilirea bazelor neuroembriologiei moderne.

Ne putem ușor imagina marea confruntare de la sfârșitul secolului XIX și începutul secolului XX care a existat între "teoria neuronală" a lui Cajal (recunoscută de Kölliker, Deiters, Forel, His, Waldeyer, Retzius, Marinescu) și "teoria reticulară" a lui Golgi (inițiată de Gerlach și susținută de Held, Bethe, Weigert). Astăzi este unanim recunoscută "teoria neuronală" a rețelei nervoase prin contiguitate și complet neadmisă "teoria reticulară" a rețelei nervoase prin continuitate.

În acea perioadă incertă, Gh. Marinescu a publicat la Paris în 1909 la editura *Octave Doin et fils*, monografia "*La Cellule nerveuse*", în două volume, cu o entuziasmată prefață scrisă de Santiago Ramón y Cajal, de curând laureat al Premiului Nobel (1906). Rod al activității savantului român la Paris și la București, monografia este dedicată marelui histolog spaniol și aduce noi argumente științifice în favoarea "teoriei neuronale". Ne putem da seama de valoarea incontestabilă a monografiei citând din prefața acesteia, scrisă de Santiago Ramón y Cajal: "*Onorabilul meu coleg și savant prieten, Profesorul Marinescu, din București, mi-a încredințat misiunea de a scrie câteva rânduri pentru a servi ca prefață la excelenta sa carte... Activitatea sa neobosită, cercetările sale fericite în domeniul dificil al microscopiei sistemului nervos i-au format o reputație și o autoritate mai mult decât suficientă pentru a impune atenției și elogiilor întregii lumi științifice o carte ieșită din mâinile sale... Opera ilustrului cercetător român este fecundă și multiplă... Lucrând eu însumi, adesea paralel cu el, în aceleași domenii științifice, sunt în măsură să judec înalta valoare a multiplexelor și rodnicelor lui inițiative*".

În volumul omagial editat la împlinirea vârstei de 70 de ani, a lui Santiago Ramón y Cajal, se găsesc dovezi de venerație, de stimă și considerație din toate colțurile lumii. Din România la acest volum au colaborat V. Babeș și Gh. Marinescu. La propunerea lui Gh. Marinescu, în anul 1923 Santiago Ramón y Cajal a fost ales Membru de Onoare al Academiei Române. Cu această ocazie, Gh. Marinescu a prezentat comunicarea "*Viața și opera lui Santiago Ramón y Cajal*". Cerându-i date pentru expunerea pe care o pregătea, într-o scrisoare din februarie 1923, Santiago Ramón y Cajal îi scria lui Gh. Marinescu "*Prea savante și scumpe Prietene, Am primit amabila dv. scrisoare, în care îmi comunicați dorința, atât de măgulitoare pentru mine, de a expune la ilustra Academie Română o schiță a vieții și a modestelor mele lucrări... Într-o lună-două, vă voi trimite cea de a treia ediție din Recuerdos de mi*

vida, unde veți găsi o bibliografie destul de completă a lucrărilor mele și ale elevilor mei... Dorindu-vă un An nou fericit, vă rog să primiți, prea scumpe Coleg, asigurarea unei admirații și a unei afecțiuni fără eclipse". Corespondența dintre cei doi savanți a continuat și iată ce găsim, într-o scrisoare a lui Santiago Ramón y Cajal către Gh. Marinescu, datată Madrid, 11 ianuarie 1932: "*Prea scump Prieten și eminent Maestru, Am primit cu mare plăcere foarte amabila dv. scrisoare. Ea evocă amintirea unor vremuri mai bune și îmi spune că, spre binele științei și al învățământului, vă bucurați de o bună sănătate. A mea lasă mult de dorit. Am deja 80 de ani și la vârsta aceasta, nu mai poți spera să efectuezi lucrări cu termen îndelungat... Avem acum un institut magnific. Din nefericire, eu nu mai pot profita prea mult de el... Mulțumindu-vă pentru admirabila dv. Operă de cercetător și de propagandist al adevărului, vă doresc o sănătate perfectă și un An nou fericit... Primiți vă rog, prea scumpe Prieten și Maestru, asigurarea sentimentelor mele cele mai cordiale și cele mai afectuoase*". Extrasele din cele două scrisori dovedesc prietenia sinceră pe care o avea Cajal față de Marinescu și aprecierea nețărmuită a primului față de opera științifică a marelui savant român.

Evocarea vieții și operei lui Santiago Ramón Y Cajal, acum la 100 de ani de la primirea Premiului Nobel trebuie încununată cu cuvintele lui Gh. Marinescu despre marele om și savant spaniol: "*... Mă închin cu adânc respect în fața memoriei acestui om nobil și generos care a făcut pentru Spania științifică ceea ce a făcut Cervantes în literatură, Velasquez și Murillo în pictură, și după cum artiștii se duc în Spania să viziteze Muzeul El Prado, oamenii de știință vizitează laboratorul și Muzeul Cajal, aducându-i astfel tributul lor de recunoștință și de admirație... Este în folosul tineretului nostru să cunoască viața și opera lui Santiago Ramón y Cajal care, prin imaginația lui fecundă, prin simțul artistic și mai ales prin adevărurile științifice pe care le-a descoperit, s-a impus atenției întregii lumi... Opera lui Cajal reprezintă un simbol al triumfului științei asupra haosului de cunoștințe care exista până la cercetările sale privind structura și fiziologia sistemului nervos*".

La rândul său, Gh. Marinescu a creat o puternică și unanim recunoscută școală românească de neurologie (Kreindler, Drăgănescu, Radovici, Sager, Sisești, Minea, Voiculescu) în care apoi ne-am format noi, cei din generația actuală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ANDRES-BERQUIN PJ - *Santiago Ramón y Cajal and the spanish school of neurology*, Lancet Neurol, 2002, 1:445-452.
2. BERCIANO J, LAFARGA M - *Pioneers in neurology. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)*, J Neurol, 2001, 248:152-153.
3. BERCIANO J, LAFARGA M, BERCIANO M - *Santiago Ramón y Cajal*, Neurologia, 2001, 16:118-121.
4. BERLUCCHI G - *Some aspects of the history of the law of dynamic polarization of the neuron. From William James to*

- Sherrington, from Cajal and van Gehuchten to Golgi*, J Hist Neurosci, 1999, 8:191-201.
5. DE FELLIPE J - *Brain plasticity and mental processes*, Nat Rev Neurosci, 2006, 7:811-817.
 6. DE FELLIPE J - *Sesquicentenary of the birthday of Santiago Ramón y Cajal, the father of modern neuroscience*, Trends Neurosci, 2002, 25 481-484.
 7. KATZ-SIDLOW RJ - *The formation of the neuron doctrine: the island of Cajal*, Arch Neurol, 1998, 55:237-240
 8. LLINAS RR - *The contribution of Santiago Ramón y Cajal to functional neuroscience*, Nat Rev Neurosci, 2003, 4:77-80.
 9. LOPEZ-MUNOZ F, BOYA J, ALAMO C - *Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal*, Brain Res Bull, 2006, 70:391-405.
 10. MARINESCO G - *La cellule nerveuse*, Octave Doin et fils Ed, Paris, 1909.
 11. MARINESCU MG, BRĂTESCU G, MARINESCU GH -
 12. McHENRY LC - *Garrison's history of neurology*, Ch C Thomas Publ, Springfield, Illinois (USA), 1969, 161-169.
 13. RAMON Y, CAJAL S - *Drumul spre știință*, Ed Politică, București, 1967 (traducerea: dr. St. Iacob).
 14. REINOSO SUAREZ F - *Cajal and neuroscience in the eve of the third millenium*, An R Acad Nac Med, 2000, 117:451-463 (Article in spanish) Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (Pub Med).
 15. SOTELO C - *Viewing the brain through the master hand of Ramón y Cajal*, Nat Rev Neurosci, 2003, 4:71-77.
 16. STAHNISCH FW, NITSCH R - *Santiago Ramón y Cajal's concept of neuronal plasticity: the ambiguity lives on*, Trends Neurosci, 2002, 25:589-591.
 17. *** - *How Golgi shared the 1906 Nobel Prize in Physiology or Medicine with Cajal*, <http://www.nobelprize.org>.
 18. *** - *Life and discoveries of Santiago Ramón Y Cajal*, <http://www.nobelprize.org>.
 19. *** - *Santiago Ramón Y Cajal*, <http://www.cajal.csic.es>.



Ferește-te de papagal

Sunt doar câteva indicații pe care le consider importante atunci când susții o prelegere în fața studenților și colaboratorilor. Este important să transmiți esențe fără prea multe amănunte (non multa sed multum) și să transmiți de la om la om, cât mai simplu și natural, să te ferești de "semnul papagalului" (cave papagalum).

Pentru a ține o prelegere reușită este necesar să ajungi la esențe, să exprimi complexitatea problemei cât mai simplu, fără exces de detalii; este ceva asemănător cu arta lui Brâncuși. Adevărurile, esențele sunt simple; prea multe detalii te împovărează.

Când apelezi la detalii dispare esența, ca și la un foc de lemne: nu mai vezi flacăra din cauza fumului. Un curs trebuie să-ți aducă esențe, dar să te încite privind complexitatea problemei; de la audierea unui curs discipolul nu trebuie să plece liniștit, ci mai degrabă enervat și pornit să studieze și să aprofundeze problema. Cursul nu trebuie să ofere totul, este numai un far care să-ți lumineze drumul spre înțelegere și cercetare.

Prelegerile, cursul se adresează masei de auditori; cu colaboratorii, cu vârfurile, se lucrează de la om la om. Cu cât auditoriul este mai selectat și mai limitat, transmiterea informației este mai eficientă. Nu poți ține un curs bun dacă nu transmiți ceva din experiența ta din domeniu respectiv.

Cursul reușit și bine receptat nu trebuie să fie foarte atent și amănunțit pregătit; trebuie să-ți rămână o doză de spontaneitate, de comunicare directă cu auditoriul, nu de fraze frumos poleite și însușite papagalicește, ca un bun actor.

Prof. Ștefan Gavrilăscu își sfătuia colaboratorii să se ferească de "semnul papagalului".

Acest semn se poate manifesta la ambii poli ai procesului educațional: "conferențiarul papagal" și "elevul papagal". Aceasta este lipsa de implicare a omului, ca individ, atât în transmiterea informației cât și în modul ei de receptare; este semnul papagalului.

Prof. dr. Simion Cotoi

Patogeneza bolilor tiroidiene autoimune

Camelia Gliga¹, M. Gliga², Annamária László³

Bolile tiroidiene autoimune sunt unele din cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene care duc la disfuncții ale glandei: hiper-, hipotiroidii. Mecanismele autoimunității, factorii declanșanți și predispoziții ai bolilor autoimune tiroidiene precum și tratamentul patogenic sunt aspecte intens cercetate. Ne-am propus ca în această lucrare să facem o recenzie a literaturii de specialitate asupra mecanismelor patologice ale dereglărilor imune în afecțiunile autoimune tiroidiene.

Cuvinte cheie: boli tiroidiene autoimune, patogeneza, reglare imună

Autoimmune thyroid diseases are some of the most frequent thyroid disorders which lead to gland dysfunctions (hyper and hypofunction). The autoimmune mechanisms, the causal and favouring factors and the pathogenic therapy are subjects of intense researches. Our intention was to perform an evaluation of the literature regarding the pathogenic mechanisms of the immune dysfunctions in autoimmune thyroid diseases.
Key words: autoimmune thyroid diseases, pathogenesis, immune regulation

Bolile tiroidiene autoimune (AIDT) sunt unele din cele mai frecvente afecțiuni autoimune specifice tiroidei care duc la disfuncții ale glandei: hiper-, hipotiroidii. Clasificarea acceptată în prezent¹² este cea prezentată în Tabelul I.

Studiile AIDT sunt în prezent focalizate pe determinarea patogenezei și originii lor în măsura în care acestea contribuie la dezvoltarea unor măsuri terapeutice bazate pe etiologia specifică a acestor afecțiuni.

Reglarea imună

Activarea imună celulară

Rolul major al sistemului imun este să deosebească antigenele self (propriei organismului) de cele non-self (străine de organism). În condiții fiziologice, antigenele self sunt tolerate iar răspunsul imun este ținut spre antigenele străine.

În condițiile unei stimulări antigenice, precursorii limfocitelor CD4 T helper se diferențiază în două subpopulații distincte: limfocitele Th1 și Th2.^{11,4}

-Th1 secretă citokine de tipul: IL-2, IFN- γ și TNF- α , care reglează răspunsul imun mediat celular și induce distrugerii tisulare prin activarea celulelor citolitice și a mecanismelor citotoxice.

-Th2 secretă în principal IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10 care reglează mecanismul imun mediat umoral și ajută limfocitele B în producerea specifică de imunoglobuline.

Limfocitele T recunosc moleculele antigenice, prezentate lor prin intermediul complexului major de histocompatibilitate (MHC) de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigene, APC (celulele dendritice, macrofagele de diferite subtipuri, limfocitele B, tireocitele etc.). Activarea limfocitelor T, prin intermediul interacțiunii cu APC, declanșează două semnale distincte:

-primul este dat de receptorul de pe limfocitul T (TCR) legat de antigenul său prezentat de MHC care furnizează specificitate.

-un alt semnal adițional sau co-stimulator este dat de moleculele de suprafață exprimate pe APC. Una dintre cele mai cunoscute grupe de molecule co-stimulatoare, familia proteinelor numite B7, par să fie cele mai active.¹⁰ Există cel puțin două proteine B7: B7.1 (CD80) și B7.2 (CD70).

B7.1 co-stimulează și induce producția de limfocite Th1

B7.2 co-stimulează și induce producția de limfocite Th2.¹⁷

B7.1 și B7.2 interacționează cu contra-receptorul lor CD28 de pe suprafața limfocitelor T dar și cu antigenul 4 asociat limfocitului T citolitic (CTLA-4). Interacțiunea B7.1 sau B7.2 cu moleculele CD28 exprimate pe limfocitele T în repaus, declanșează semnale pozitive care activează aceste celule. Moleculele CTLA-4 exprimate pe limfocitele T activate

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

²Disciplina de Obstetrică Ginecologie II, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

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

Adresa de corespondență: dr. Gliga Camelia, Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Str. Gheorghe Marinescu nr 38, 540139, Târgu-Mureș

Tabelul I. Clasificarea AITD

Tipul	Expresie clinică
1 Tiroidita cronică autoimună sau boala Hashimoto	Gușă cu infiltrat limfocitar Hipotiroidie, tireotoxicoză tranzitorie
2 Tiroidita painless (postpartum sau sporadică)	Gușă mică. Tireotoxicoză tranzitorie și/sau hipotiroidie
3 Tiroidita atrofică sau mixedemul primar al adultului	Atrofie tiroidiană Hipotiroidie
4 Boala Basedow Graves	Hipertrofie difuză a tiroidei Hipertiroidie

Tabelul II. Caracteristicile fenotipice ale tiroiditei Hashimoto și bolii Graves

Parametri	Tiroidita Hashimoto	Boala Graves
1 Molecule co-stimulatorii	B7.1	B7.2
2 CD4+subpopulații	Predominanța Th1	Predominanța Th2
3 Profilul citokinelor	IL-2, TNF- α , IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10
4 Celule tiroidiene	↑Fas, Bcl-2, ↓sFas, ↓receptorii TRAIL	↓Fas, ↑FasL, ↑Bcl-2, ↑sFas, ↑TRAIL
5 Infiltrare cu limfocite	+++	+
6 Apoptoza celulelor tiroidiene	+++	+

sunt în competiție cu moleculele CD28 pentru receptorii co-stimulatori B7.1 și B7.2. Legarea preferențială a moleculelor B7 de CTLA-4 duce la o reglare negativă, inducând în final anergie.²⁶

Mecanismele de toleranță imună și de scăpare de toleranță (tolerance escape)

Prevenirea declanșării unei self-reactivități (prin nerecunoașterea self-ului de non-self) depinde de mecanismele de control ale limfocitelor T autoreactive. Astfel de mecanisme de control includ cele de inducere a toleranței adaptative (centrală sau periferică) și de anergie clonală.¹⁸ Inducerea toleranței adaptative centrale și periferice implică mecanisme similare, dar prima are loc în cea mai mare parte în timus.

Toleranța periferică poate fi căpătată prin interacțiunea dintre APC cu limfocitele T autoreactive purtătoare de CTLA-4.

ASPECTE FENOTIPICE ÎN AITD

Pe baza aspectelor clinice tiroidita cronică autoimună este divizată în tiroidita Hashimoto și tiroidita atrofică.

Tiroidita Hashimoto este caracterizată prin prezența gușii, a anticorpilor tiroidieni anti-peroxidază (TPO) și anti-tireoglobulină (Tg) în ser și prin diferite grade de disfuncții tiroidiene. Este considerată ca fiind rezultatul răspunsului imun care duce la o infiltrare aberantă cu limfocite specific autoantigenice și la distrucția celulelor foliculare. Limfocitele intra-tiroidiene sunt limfocite T și B, cu subtipul Th1 dominant, cu toate că și celulele Th2 sunt prezente.³ Limfocitele formează ocazional centri germinativi în jurul celulelor foliculare. Evoluția finală este spre hipotiroidie datorită distrucției celulelor tiroidiene.

Tiroidita atrofică este caracterizată prin prezența unei tiroide mici, atrofice, cu infiltrat limfocitar și țesut

fibros care înlocuiesc parenchimul tiroidian normal și funcțional se manifestă prin hipotiroidie manifestă clinic. Anticorpilor anti receptor TSH sunt prezenți în 20-50% dintre pacienții cu tiroidită atrofică, dar astfel de anticorpi sunt de asemenea întâlniți în mai mult de 10% dintre pacienții cu tiroidită Hashimoto și hipotiroidie manifestă. O altă variantă a tiroiditei autoimune este tiroidita indolentă (painless, silent) cu cele două forme: spontană și postpartum.¹⁹ Acestea sunt de obicei trecătoare dar pot recidiva, mai ales forma postpartum, la o sarcină ulterioară.¹² Tiroidita painless este descrisă ca o formă de tiroidită limfocitară, nedureroasă, care se prezintă cu gușă, este caracterizată prin prezența anticorpilor antitiroidieni în ser și cu o evoluție trifazică, inițial cu o tireotoxicoză ușoară urmată de o fază de hipotiroidie, în final restabilindu-se eutiroidia.

Boala Basedow Graves este caracterizată prin hiperplazie foliculară, infiltrație limfocitară în plăci a tiroidei, nu așa de masivă ca în tiroidita Hashimoto, și ocazional prin formarea de centri limfoizi germinali.¹ Majoritatea limfocitelor T care infiltrează tiroida sunt forme Th2 dar și subtipurile Th1 sunt prezente.¹³ Boala Basedow este dată de prezența anticorpilor anti-receptor TSH, care stimulează creșterea tiroidei și funcția sa (Tabelul II).

PATOGENEZA AUTOIMUNITĂȚII TIROIDIENE

Predispoziția genetică

Boala tiroidiană autoimună este considerată ca o afecțiune poligenică care rezultă dintr-o combinație dintre predispoziția genetică și factori de mediu care acționează ca factori declanșatori. Constituția genetică în care intră și cele două gene: ale MHC (complexului major de histocompatibilitate) sau cele non-MHC, determină cât de predispus este un individ spre dezvoltarea în cursul vieții a unei boli autoimune. Genele pot influența boala în două moduri: ele pot fi

esențiale pentru dezvoltarea bolii, sau pot numai să crească susceptibilitatea individului de a dezvolta boala. Cele mai importante gene care acționează în acest sens sunt cele situate în regiunea MHC dar și alte gene non-MHC cu rol în reglarea metabolismului. Aceste gene sunt: genele citokinelor inflamatorii⁶ și genele moleculelor co-stimulatorii⁵, în timp ce diferitele regiuni genice care codifică TCR (T lymphocyte receptor) și imunoglobulinele nu par să contribuie la susceptibilitatea la AITD.

Factorii de mediu

Factorii de mediu care pot să inducă apariția AITD includ iodul, anumite medicamente (amiodarona, IFN- α) și agenții infecțioși. Unele studii au sugerat că anticorpii produși ca răspuns la acțiunea diferiților agenți infecțioși (ex. *Yersinia enterocolitica*) pot reacționa și cu proteinele celulare umane datorită asemănării structurale a celor două tipuri proteice (microbiene și umane) prin mecanismul de imitare moleculară.²⁰ Alte studii sugerează faptul că mecanismul de imitare moleculară nu ar juca nici un rol în inițierea sau inducerea AITD.²² Alți factori precipitanți sau predispozanți includ: stresul, care are și efectul de a influența răspunsul terapeutic al bolii Basedow la ATS⁹, tratamentul cu hormoni sexuali, fumatul și traumele.

Rolul iodului

Iodul este considerat ca fiind un important factor care crește riscul de apariție a AITD. Câteva studii au demonstrat rolul iodului în inițializarea și evoluția AITD. Astfel, unele studii epidemiologice au arătat că apariția anticorpilor antitiroidieni a fost asociată cu iodarea sării în zonele cu deficit de iod.^{1,25} Studii pe animale au confirmat că o dietă bogată în iod a accelerat evoluția unei AITD la animalele cu predispoziție la astfel de boli.

Câteva mecanisme sunt implicate în inducerea autoimunității tiroidiene prin exces de iod:

- iodinarea tireoglobulinei poate crește imunogenitatea ei prin alterarea structurii sale stereochemice și apariția unor noi determinanți cu conținut de iod. Aceștia pot crește prezentarea Tg limfocitelor citotoxice, de către celulele prezentatoare de antigene și pot crește afinitatea TCR pentru Tg conducând la o activare specifică a limfocitelor T.¹³

- alt mecanism este distrucția toxică a celulelor tiroidiene posibil prin generarea de radicali oxigenați.² Cantități excesive de ioni de iod sunt oxidați prin TPO producând cantități mari de produși intermediari oxidativi care sunt capabili să oxideze lipidele și proteinele membranare ducând astfel la distrugerea membranei celulei tiroidiene.

- există de asemenea date care arată efectul stimulator direct al iodului asupra macrofagelor, a celulelor dendritice (prezentatoare de antigene) și a limfocitelor B și T. Creșterea activității mieloperoxidazei macrofagului, accelerarea maturării celulelor dendritice, creșterea numărului limfocitelor T

circulante și stimularea producției de imunoglobuline de către limfocitele B sunt unele din posibilele efecte ale iodului asupra sistemului imunitar.¹⁴

MECANISMUL AUTOIMUNITĂȚII TIROIDIENE

Mecanismele patogenetice ale autoimunității tiroidiene au fost studiate în detaliu pe modele animale care au dezvoltat spontan o AITD. Patogeneza autoimunității tiroidiene este un proces cu mai multe etape.¹⁶

- 1- În fazele timpurii se desfășoară două procese imune. În prima fază are loc o creștere intratiroidiană a numărului celulelor prezentatoare de antigene care poate fi cel mai important semn al inițierii unei reacții autoimune.²⁴ Inducerea unui astfel de influx intratiroidian de celule prezentatoare de antigene la indivizii cu susceptibilitate la boală apare ca urmare a unui semnal inflamator după lezarea sau necroza celulelor țintă de toxine, infecții bacteriene sau virale sau exces de iod. Alterarea metabolismului sau micromediului celulei tiroidiene poate fi de asemenea un factor inductor pentru acumularea APC în tiroidă. Într-o fază ulterioară, APC migrează și prezintă autoantigenele tiroidiene limfocitelor T helper din nodulii limfatici care drenează limfaticele glandei tiroide.

- 2 - În fazele următoare, limfocitele interacționează cu autoantigenele prezentate de APC. În timpul acestei faze intervin mecanisme periferice de toleranță reglate prin moleculele lor co-stimulatorie. Dacă toleranța imună este pierdută, rezultatul acestei interacțiuni este activarea limfocitelor T helper antigen specifice. Aceștia la rândul lor, stimulează prin intermediul diferitelor citokine produse de ele, răspunsul imun celular via limfocite T citotoxice autoreactive și/sau răspunsul imun umoral via limfocite B. Astfel, APC generează o reacție autoimună. La început, producția de limfocite T autoreactive și anticorpi are loc în ganglionii limfatici aferenți tiroidei, dar mai târziu, țesutul limfoid se va dezvolta local, în interiorul tiroidei.

- 3 - În fazele finale, limfocitele T și B autoreactive se acumulează în număr mare și infiltrază parenchimul tiroidian care devine un „câmp de luptă” în care tireocitele interacționează cu limfocitele infiltrate, într-o luptă pentru supraviețuire. Rezultatul acestei lupte va determina fenotipul clinic al bolii. Procesul de apoptoză pare să joace un rol major în acest stadiu final.²³

Apoptoza și expresia clinică a AITD

Apoptoza este procesul de moarte celulară programată și implică activarea secvențială a unei serii de enzime proteolitice care digeră progresiv celulele și materialul lor genetic.

În tiroidita Hashimoto, intensificarea apoptozei a fost considerată ca fiind mecanismul de distrucție a celulelor tiroidiene caracteristică acestei boli.⁷ Histologic, tiroidita Hashimoto este caracterizată printr-o masivă infiltrație cu limfocite în jurul celulelor foliculare. În zonele în care se observă celule foliculare

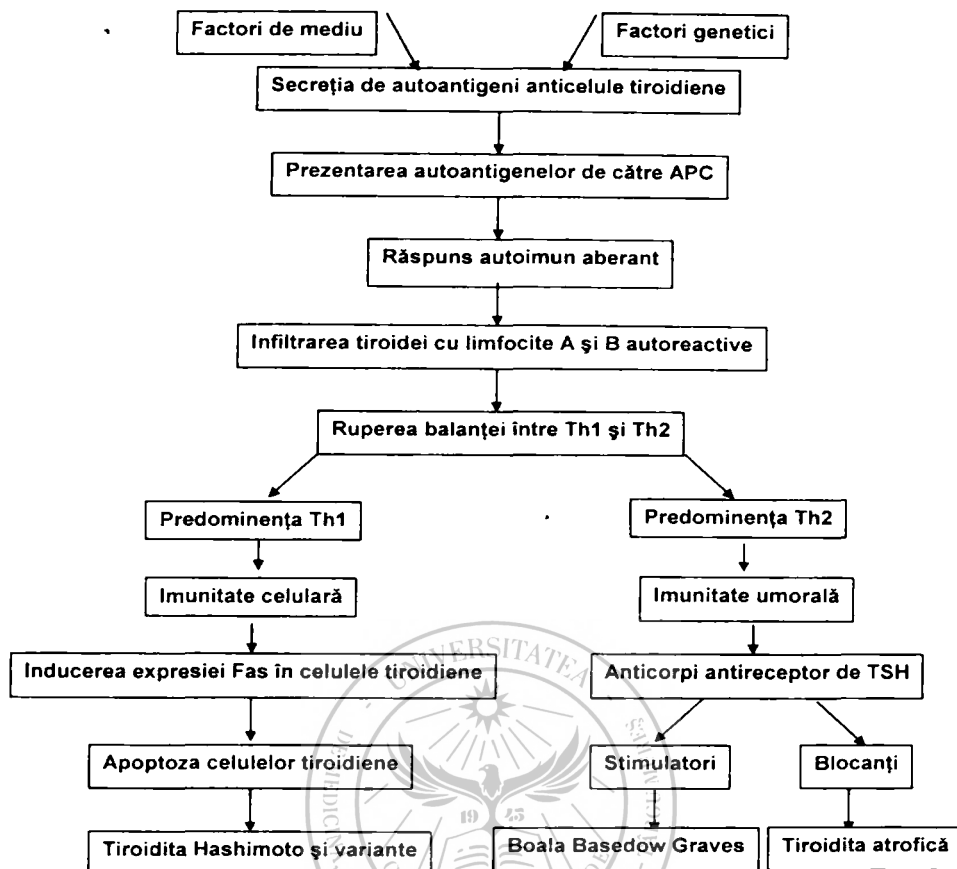


Figura 1. O sinteză a patogenezei bolilor tiroidiene autoimune

aparent intacte în apropierea infiltratelor cu limfocite, aceste celule sunt de fapt apoptotice, ceea ce sugerează o distrucție mediată imun a acestor celule. În contrast, în boala Basedow, gradul infiltrării limfocitare în tiroidă este mai scăzut iar rata apoptozei tireocitelor este mai mică.²¹

CONCLUZII

Este deja cunoscut că AITD sunt afecțiuni autoimune organ-specifice, complexe, poligenic determinate. Interacțiunea cu factori de mediu, factori genetici și endogeni poate să joace un rol în inițierea, progresia și manifestarea clinică a bolii.

O sinteză a patogenezei bolilor tiroidiene autoimune:

Factorii de mediu, incluzând și excesul de iod și factorii genetici pot cauza leziuni ale celulelor tiroidiene și apariția de potențiale autoantigene.

APC profesionale preiau și prezintă acești autoantigeni celulelor imune din nodulii limfatici care drenează tiroida.

O reglare aberantă a răspunsului imun, determinată de factori genetici sau endogeni, în loc să determine o întărire a toleranței imune prin antigenele proprii, conduce la o reacție imună inadecvată și excesivă.

Urmează o acumulare în număr mare a limfocitelor autoreactive T și B care infiltrează parenchimul tiroidian. Astfel, glanda tiroidă devine un câmp de luptă pentru limfocitele infiltrate pe de o parte și celulele tiroidiene pe de altă parte, care concurează pentru supraviețuire.

Rezultatul acestei interacțiuni determină expresia fenotipică a bolii care este în cea mai mare parte dependentă de balanța dintre răspunsul limfocitelor Th1 și Th2 și profilele diferite ale citokinelor inflamatorii secrete în mediul din jurul tireocitelor.

Un răspuns preponderent al limfocitelor de tip Th1 care favorizează imunitatea de tip celular, poate facilita apariția unui mediu proapoptotic pentru celulele tiroidiene. Cele două căi de realizare a apoptozei celulare (Fas și/sau TRAIL) vor fi activate de citokinele inflamatorii eliberate de limfocitele Th1 iar celulele tiroidiene vor suferi procesul de apoptoză ducând la

dezvoltarea tiroiditei Hashimoto sau a variantelor ei (ex. silent thyroiditis).

O predominanță a reacției limfocitelor Th2 care favorizează imunitatea umorală poate induce o activare a limfocitelor B care produc anticorpi anti-receptor de TSH și creează un potențial antiapoptotic pentru celulele tiroidiene și un mediu pro-apoptotic pentru limfocitele intratiroidiene. Dacă tipul de anticorpi anti-TSH predominanți este stimulator pentru receptorul de TSH, rezultă o hipertrofie a tireocitelor cu hiperfuncție, conducând la boala Basedow Graves. Dacă în schimb, predomină anticorpii inhibitori anti receptor de TSH, rezultă o atrofie a celulelor tiroidiene cu hipofuncție, conducând la apariția tiroiditei atrofice.

BIBLIOGRAFIE

- ARMENGOL MP, JUAN M, LUCAS-MARTIN A et al - *Thyroid autoimmune disease: demonstration of thyroid antigen-specific B cells and recombination-activating gene expression in chemokine-containing active intrathyroidal germinal centers*, American Journal of Pathology, 2001, 159:861-873.
- BAGCHI N, BROWN TR, SUNDICK RS - *Thyroid cell injury is an initial event in the induction of autoimmune thyroiditis by iodine in obese strain chickens*, Endocrinology, 1995, 136:5054-5060.
- BATTIFORA M, PESCE G, PAOLIERI F et al - *B7-1 co-stimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, but not in Graves' disease*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1998, 83:4130-4139.
- BLÖHER M, KROHN K, WALLASCHOFSKI H et al - *Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in BioBreeding/Worcester rats*, Thyroid, 1999, 9:1049-1055.
- EINARSDOTTIR E, SODERSTROM I, LOFGREN-BURSTROM A et al - *The CTLA4 region as a general autoimmunity factor: An extended pedigree provides evidence for synergy with the HLA locus in the etiology of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease*, European Journal of Human Genetics, 2003, 11:81-84.
- HUNT PJ, MARSHALL SE, WEETMAN AP et al - *Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease*, Clinical Endocrinology, 2001, 55:491-499.
- KOTANI T, ARATAKE Y, HIRAI K et al - *Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis*, Autoimmunity, 1995, 20:231-236.
- LIND P, KUMNIG G, HEINISCH M et al - *Iodine supplementation in Austria: methods and results*, Thyroid, 2002, 12:903-907.
- MATOS-SANTOS A, NOBRE EL, COSTA JG et al - *Relationship between the number and impact of stressful life events and the onset of Graves' disease and toxic nodular goiter*, Clinical Endocrinology, 2001, 55:15-19.
- MATSUOKA N, EGUCHI K, KAWAKAMI A et al - *Lack of B7-1/BB1 and B7-2/B70 expression on thyrocytes of patients with Graves' disease. Delivery of co-stimulatory signals from bystander professional antigen-presenting cells*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1996, 81:4137-4143.
- MOSMANN TR, SAD S - *The expanding universe of T lymphocyte subsets: Th1, Th2 and more*, Immunology Today, 1996, 17:138-146.
- PEARCE EN, FARWELL AP, BRAVERMAN LE - *Current concepts: Thyroiditis*, New England Journal of Medicine, 2003, 348:2646-2655.
- RASOOLY L, BUREK CL, ROSE NR - *Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2b4 mice*, Clinical Immunology and Immunopathology, 1996, 81:287-292.
- ROSE NR, BONITA R, BUREK CL - *Iodine: an environmental trigger of thyroiditis*, Autoimmunity Reviews, 2002, 1:97-103.
- ROURA-MIR C, CATALFAMO M, SOSPEDRA M et al - *Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease*, European Journal of Immunology, 1997, 27:3290-3302.
- RUWHOF C, DREXHAGE HA - *Iodine and thyroid autoimmune disease in animal models*, Thyroid, 2001, 11:427-436.
- SALMASO C, OLIVE D, PESCE G et al - *Co-stimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases*, Autoimmunity, 2002, 35:159-167.
- SCHWARTZ RH - *T cell anergy*, Annual Review of Immunology, 2003, 21:305-334.
- STAGNARO-GREEN A - *Clinical review 152: Post-partum thyroiditis*, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002, 87:4042-4047.
- STRIEDER TG, WENZEL BE, PRUMMEL MF et al - *Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic Yersinia enterocolitica virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease*, Clinical and Experimental Immunology, 2003, 132:278-282.
- TANIMOTO C, HIRAKAWA S, KAWASAKI H et al - *Apoptosis in thyroid diseases: a histochemical study*, Endocrine Journal, 1995, 42:193-201.
- TOMER Y, DAVIES TF - *Infection, thyroid disease and autoimmunity*, Endocrine Reviews, 1993, 14:107-120.
- TSATSOUIS A - *The role of apoptosis in thyroid disease*, Minerva Medica, 2002, 93:169-180.
- VOORBIJ HA, KABEL PJ, DE HAAN M et al - *Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat*, Clinical Immunology and Immunopathology, 1990, 55:9-22.
- ZOIS C, STAVROU I, KALOGERA C et al - *High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece*, Thyroid, 2003, 13:485-489.
- WEETMAN AP - *Autoimmune thyroid disease: propagation and progression*, European Journal of Endocrinology, 2003, 148:1-9.

Sindrom inflamator sistemic după intervenții chirurgicale efectuate pe cord deschis

Judit Kovács

După intervențiile chirurgicale pe cord deschis, datorită utilizării circulației extracorporeale se produce un răspuns inflamator sistemic. Sindromul inflamator post bypass cardiopulmonar este un proces complex ce implică activarea mai multor linii celulare, cascade de mediatori, răspuns ce se autoîntreține și se autoamplifică prin recircularea sângelui, caracterizat prin creșterea permeabilității vasculare și formarea de edeme interstițiale, febră neinfecțioasă, tahipnee, tahicardie și hipotensiune arterială, inițial cu scăderea rezistențelor vasculare periferice, ulterior cu vasoconstricție persistentă și severă, coagulare intravasculară diseminată, leucocitoză, imunosupresie, leziuni celulare difuze și în final disfuncție/ insuficiență multiplă de organe.

Datorită problemelor pe care le ridică sindromul inflamator postbypass cardiopulmonar s-au dezvoltat mai multe tehnici pentru a atenua sau chiar cupa această reacție sistemică: intervențiile chirurgicale pe cord bătând, utilizarea unor circuite extracorporeale minimale sau circuite cu suprafața heparinizată, a unor dispozitive de filtrare a mediatorilor activați, respectiv unele droguri ca inhibitori de proteaze, glucocorticoizi, heparina, aspirina, dar s-a constatat că inhibarea unui singur mediator, rezolvarea tehnică a unei singure verigi din această rețea inflamatorie nu poate atenua sau bloca răspunsul inflamator și nu poate preveni consecințele acestuia.

Cuvinte cheie: bypass cardiopulmonar, sindrom inflamator sistemic, disfuncție multiplă de organe

Cardiac surgery performed with the use of cardiopulmonary bypass induces a systemic inflammatory response syndrome. This inflammatory reaction is complex, induces the activation of several inflammatory cascades with production of mediators which maintain or augment the inflammation, and is characterized by enhanced vascular permeability, interstitial edema, non-infectious fever, tachypnea, tachycardia, arterial hypotension combined at first with low systemic vascular resistance, then by severe and persistent vasoconstriction, disseminated intravascular coagulation, leucocytosis, immunosuppression, cellular injury and ultimately multiple organ dysfunction/ failure.

Because of the problems caused by systemic inflammatory response syndrome, a lot of techniques were developed, such as: off pump coronary surgery, reduction of the extracorporeal circuit surface, coated circuits, filters for leucocyte and mediator depletion, some drugs are utilized such as: protease inhibitors, glucocorticoids, aspirine, heparine, but none of these alone was able to attenuate or block the inflammatory response and prevent its complications.

Key words: cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ dysfunction

După intervențiile chirurgicale pe cord deschis, datorită utilizării circulației extracorporeale se produce un răspuns inflamator sistemic. Orice intervenție chirurgicală sau traumatisme accidentale pot provoca un răspuns inflamator, dar expunerea continuă a sângelui heparinizat la suprafața neendotelizată a circuitului extracorporeal, urmat de reinfuzia și recircularea sângelui amplifică acest răspuns inflamator. Această reacție inflamatorie poate contribui la dezvoltarea unor complicații în perioada postoperatorie: disfuncție miocardică, insuficiență respiratorie (sindromul de detresă respiratorie), disfuncție renală și neuropsihică, tulburări de coagulare, modificări la nivelul tractului digestiv (ulcer de stres, hemoragie digestivă superioară), alterarea funcției

hepatice și în final la disfuncție/ insuficiență multiplă de organe.

Sindromul postbypass cardiopulmonar a fost descris prima dată de Kirklin și implică răspunsuri sistemice umorale și celulare. Acest sindrom există ca un continuum, de la leziuni moderate până la severe, corelate cu durata perioadei ischemice intraoperatorii.¹⁵

Activarea reacției inflamatorii în timpul intervențiilor chirurgicale cardiace, cu utilizarea circulației extracorporeale este un proces complex, persistent, care poate să se producă în timpi diferiți, prin mecanisme diferite, triggerul cascadei inflamatorii putând fi:

- traumatismul chirurgical

- contactul sângelui cu suprafața artificială (nefiziologică) a circuitului extracorporeal sau a cateterelor introduse

- endotoxemia, ce rezultă în special din traslocația intestinală din timpul hipoperfuziei splanchnice

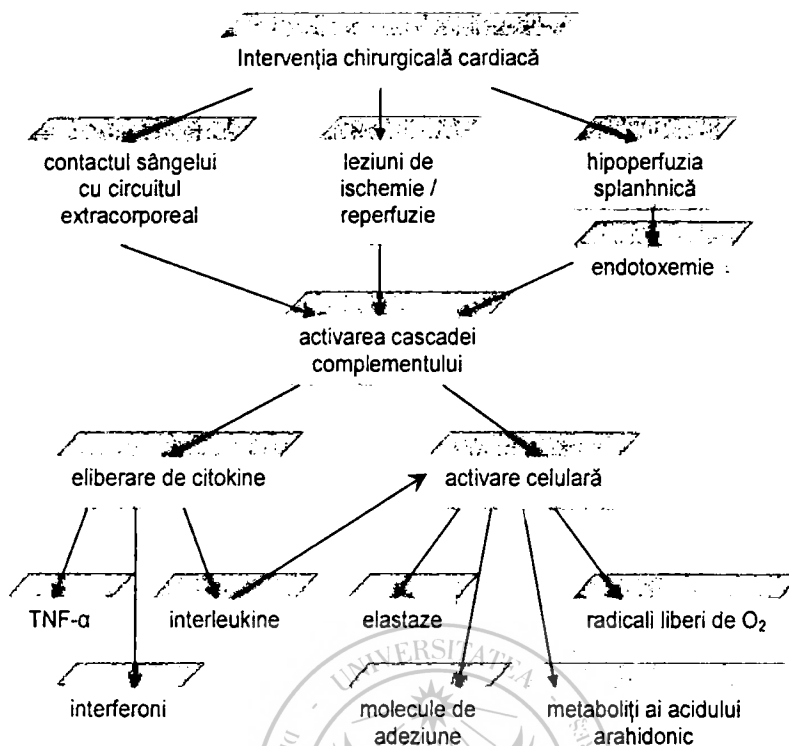


Figura 1. Mediatorii implicați în sindromul inflamator după intervențiile chirurgicale cardiace¹³

-ischemia/ reperfuzia

-complexul heparină-protamină.^{13,16,18}

Amplitudinea reacției de apărare a organismului după circulația extracorporeală este influențată de factori ca: suprafața circuitului extracorporeal, durata contactului dintre sânge și suprafața extravasculară, funcția organelor în perioada preoperatorie, necesarul de transfuzii, leziunile de ischemie/ reperfuzie ale organelor, septicemia, gradul de hipotermie, perioada de stop circulator, profilul genetic, administrarea de corticosteroizi și alți agenți farmacologici.¹⁶

Sunt activate diferite celule și o serie de mediatori, cu efecte sinergice, (Figura 1) amplificând procesul inflamator caracterizat prin creșterea permeabilității vasculare și formarea de edeme interstițiale, febră neinfecțioasă, tahipnee, tahicardie și hipotensiune arterială, inițial cu scăderea rezistențelor vasculare periferice, ulterior cu vasoconstricție persistentă și severă, coagulare intravasculară diseminată, leucocitoză, imunosupresie, leziuni celulare difuze și în final disfuncție/ insuficiență multiplă de organe.^{12,16,18}

Leziunile tisulare din timpul actului chirurgical inițiază calea extrinsecă a cascadei de coagulare; expunerea elementelor sanguine la suprafața artificială a circuitului extracorporeal activează factorul XII de contact, ce inițiază calea intrinsecă a cascadei coagulării, ducând la formarea de trombină.^{12,18}

Trombina formată are efecte pro-inflamatorii, crește aderarea leucocitară și proliferarea fibroblaștilor, stimulează celulele endoteliale, crescând producția factorului activator plachetar (PAF).¹⁶

În timpul conversiei fibrinogenului în fibrină se formează fibrinopeptidele A și B, ce cresc permeabilitatea vasculară și au efecte chemotactice asupra leucocitelor, induc activarea și transigrarea neutrofilelor.

Sistemul fibrinolitic, strâns legat de cascada coagulării, contribuie la fenomenele vasculare inflamatorii. Plasminogenul este activat de activatorul tisular al plasminogenului, eliberat din celulele endoteliale, leucocite și generează plasmină. Plasmina degradează fibrina, ducând la liza cheagului și la formarea produșilor de degradare a fibrinei, ce cresc permeabilitatea vasculară și pot produce tulburări de coagulare prin faptul că pot intra în competiție cu fibrina, inhibând formarea cheagului. Plasmina are rol și în procesul inflamator, prin activarea fracțiunilor de complement C3 în C3a și C3b.²⁴

Factorul Hageman convertește prekalikreina în kalikreină. Aceasta la rândul său activează factorul Hageman, permițând amplificarea stimulului inițial și produce bradikinină din HMWK (high molecular weight kininogen), care are efecte de scurtă durată, este metabolizat și inactivat în endoteliul vascular pulmonar

de către enzima de conversie a angiotensinei. Aproximativ 80% din bradikina formată este metabolizată la prima trecere prin vasele pulmonare. În timpul bypassului cardiopulmonar este produsă o cantitate crescută de bradikinină ce nu poate fi metabolizată din cauza ocluziei circulației pulmonare. Nivelele crescute de bradikinină duc la scăderea rezistențelor vasculare sistemice, la scăderea debitului cardiac și datorită creșterii permeabilității vasculare la sechestrarea de lichid în spațiul III și țesuturi, cu formare de edem cerebral, edem interstițial pulmonar cu scăderea presiunii parțiale a oxigenului arterial.¹²

Cascada complementului este activată rapid, la primul contact al sângelui cu suprafața străină a circuitului extracorporeal. Activarea se poate realiza în trei momente diferite ale bypassului cardiopulmonar: în timpul contactului sângelui cu suprafața neendotelizată a circuitului extracorporeal, în timpul reperfuziei miocardului ischemic, respectiv după administrarea protaminei și formarea de complexe heparină-protamină. Circuitul extracorporeal și reperfuzia activează complementul atât pe calea clasică cât și pe cea alternativă, complexul heparină-protamină activând complementul doar pe calea clasică. Alți activatori ai căii clasice în timpul bypassului cardiopulmonar sunt: endotoxinele, celulele apoptotice și proteina C-reactivă.^{3,16,18}

Fracțiunile C3a, C5a și C4a ale complementului, numite și anafilatoxine, induc vasodilatație și cresc permeabilitatea vasculară prin eliberarea histaminei din mastocite, cresc contractilitatea musculaturii netede. C3a inhibă proliferarea limfocitelor ducând la scăderea imunității celulare în perioada postoperatorie cu creșterea susceptibilității la infecție. C5a activează lipooxygenaza, ducând la formarea de leucotriene, cu efecte vasoconstrictoare și de creștere a permeabilității vasculare, în special la nivelul venulelor, are efect chemotactic puternic pentru leucocite, crește aderența acestora la endoteliu, prin creșterea conexiunii lor cu integrine, induce degranularea leucocitelor și producția de radicali liberi de O_2 .^{3,18}

Efectul chemotactic al complementului pentru neutrofile respectiv efectul neutrofilelor de a activa sistemul complement produce un cerc vicios în migrarea neutrofilelor și amplificarea procesului inflamator.¹⁸

Activarea susținută a sistemului complement în timpul circulației extracorporeale rezultă în cantități crescute de C3a și C5a, ce stimulează agregarea intravasculară a neutrofilelor și depunerea lor în vasele pulmonare, cu eliberarea consecutivă a produșilor leucocitari (elastaze, radicali liberi de O_2), ducând la formarea plămânului de șoc. Durata ventilației mecanice postoperatorii se corelează cu concentrația plasmatică a C3a.¹⁸

Numărul leucocitelor scade în timpul bypassului cardiopulmonar datorită hemodiluției, crește apoi în perioada postoperatorie, datorită activării lor în timpul circulației extracorporeale de către kalikreină și C5a. Circulația extracorporeală, probabil prin intermediul interleukinei-6 și interleukinei-8 inhibă parțial

apoptoza neutrofilelor, ducând la creșterea numărului lor după intervențiile chirurgicale pe cord deschis, prelungind activitatea lor și prin aceasta durata sindromului inflamator postbypass cardiopulmonar.¹⁶

Vasoconstricția regională, mediată de sistemul nervos simpatic și sistemul renină-angiotensină-aldosteron scade fluxul sanguin în special în vasele mici, permițând marginalizarea neutrofilelor și activarea lor de către histamină, serotonină, trombină și PAF (platelet activating factor), cu redistribuirea moleculelor de adeziune pe suprafața leucocitară (expresia selectinei-L și a integrinelor- β_1). În același timp citokinele activează expresia moleculelor de adeziune intercelulare și vasculare (ICAM, PECAM, VCAM) pe suprafața celulelor endoteliale. Legarea integrinelor de moleculele de adeziune este o legătură fermă, permițând aderarea fermă apoi migrarea transendotelială a leucocitelor în lichidul interstițial (mediat de PECAM). Aici, leucocitele eliberează conținutul granulațiilor lor (enzime proteolitice, leucotriene, radicali liberi de O_2). Acești agenți stimulează lipidperoxidarea celulelor endoteliale și a miocitelor membranare, ducând la disfuncție celulară, edem și în final moarte celulară.^{16,18}

Legarea integrinelor de selectina-P de pe suprafața plachetelor duce la formarea unor microagregate leucocitare-trombocitare. Inhibarea eliberării oxidului nitric constituitiv din celulele endoteliale de către radicalii liberi de O_2 duce la vasoconstricție, care împreună cu microagregatele leucocitare-trombocitare sunt răspunzătoare de obstrucția microvasculaturii și la fenomenul „no-reflow” observat în timpul reperfuziei.¹⁸

Bypassul cardiopulmonar este asociat cu nivele crescute de molecule de adeziune, nivele ce se normalizează la câteva ore după terminarea intervenției chirurgicale și pot fi responsabile de inducerea disfuncției multiorganice observate în perioada postoperatorie.¹⁸

Există o variabilitate în expresia receptorilor de adeziune pe suprafața neutrofilelor și a răspunsului la factorii chemoatractanți. Prezența diabetului zaharat, a stresului oxidativ și posibil a unor factori genetici influențează aderența și transmigrarea, respectiv eliberarea conținutului granulațiilor intracitoplasmatic; din această cauză nu s-a putut demonstra o corelație între markerii activării neutrofilelor și severitatea disfuncțiilor organice.¹⁶

În afara promovării mișcării leucocitare, factorii chemotactici activează leucocitele ducând la: producție de metaboliți ai acidului arahidonic, degranularea și secreția unor enzime lizozomiale (lizozim, fosfataza alcalină, fosfolipaza A_2 , NADPH-oxidaze, proteaze acide și neutre, mieloperoxidaze) și activarea reacțiilor oxidative, ce ajută în procesul de fagocitoză. Eliberarea acestor substanțe în circulația sistemică mediază manifestările asociate sindromului inflamator sistemic și duc la leziuni multiorganice. Neutrofilele și monocitele activate produc radicali liberi de O_2 , cu citotoxicitate crescută. Aceștia, la rândul lor induc formarea unor radicali liberi secundari (hipoclorit, peroxinitriți), cu efecte citotoxice și mai pronunțate.¹⁶

Organele și țesuturile (inimă, plămân, creier, ficat, rinichi, tractul gastro-intestinal) sunt expuse la o perioadă de ischemie urmat de reperfuzie în timpul bypassului cardiopulmonar, și ca urmare crește expresia de receptori pentru moleculele de adeziune și crește și producția de radicali liberi de O_2 , fiind surse de chemoatractanți pentru neutrofile.¹⁶

Trombocitele sunt activate în timpul bypassului cardiopulmonar de trombină, adrenalină, vasopresină, tromboxan A_2 , serotonină, dar și heparina, hipotermia, trauma chirurgicală, respectiv interacțiunea sângelui cu suprafața circuitului extracorporeal pot induce activarea plachetară. Trombocitele își pierd abilitatea de agregare, aceasta fiind principala cauză a coagulopatiei și diatezei hemoragice post-bypass cardiopulmonar. Trombocitele contribuie la răspunsul inflamator prin sinteza și eliberarea de eicosanoide, serotonină, citokine din granulațiile intracitoplasmice. Interacțiunea dintre leucocitele și trombocitele activate permite plachetelor să aibă un rol activ în reacția inflamatorie post-bypass și amplifică efectul leziunilor de reperfuzie.^{16,18}

Factorii sistemului complement, respectiv produșii lor de degradare exercită efecte imunomodulatoare, inducând sinteza unor citokine pro- (factorul de necroză tumorală $TNF-\alpha$, interleukinele IL-1, IL-6, IL-8) și antiinflamatoare (interleukina-10), echilibrul dintre acestea având un rol important în determinarea amplitudinii răspunsului inflamator.¹⁶

Cordul ischemic/ reperfuzat este sursa majoră de citokine proinflamatorii și de radicali liberi de O_2 . Nivele crescute de citokine proinflamatorii sunt asociate cu un prognostic postoperator nefavorabil. Citokinele stimulează receptori specifici activând alte celule și reglează producția proteinelor de fază acută (proteine C reactivă, α_1 -macroglobulină).^{16,18}

Principalii reprezentanți pro-inflamatori ai citokinelor, interleukina-1 și factorul de necroză tumorală- α au efecte în special pe endoteliu, leucocite și fibroblaști:

- induc reacția sistemică de fază acută, cu creșterea temperaturii, stare de somnolență cu somn cu unde lente, scăderea apetitului, creșterea nivelului de hormon adrenocorticotrop și corticosteroizi, precum și a proteinelor de fază acută, neutrofilie și efecte hemodinamice ce în final duc la instalarea stării de șoc (hipotensiune arterială, scăderea rezistențelor vasculare sistemice, tachicardie, scăderea pH-lui sanguin).

- cresc permeabilitatea vasculară și induc disfuncția barierei vasculare pulmonare, cu acumulare de lichid intrapulmonar și alterarea oxigenării.

- factorul de necroză tumorală- α și interleukina-1 β deprimă funcția contractilă a miocardului printr-un mecanism mediat de sfingosină. Aceasta este eliberată după expunerea miocitelor la factorul de necroză tumorală- α și exercită un efect inotrop negativ, împiedicând eliberarea de calciu indusă de calciu din reticulul sarcoplasmatic.¹⁸

- factorul de necroză tumorală- α induce formarea unor depuneri de fibrină la nivel glomerular renal cu

infiltrare celulară și vasoconstricție, ducând la scăderea filtrării glomerulare și disfuncție renală.¹⁸

- la nivelul celulelor endoteliale cresc aderarea leucocitară prin creșterea sintezei moleculelor de adeziune, cresc sinteza de eicosanoide, în special a prostaglandinelor- 1_2 și a oxidului nitric.

- cresc activitatea collagenazelor și proteazelor.

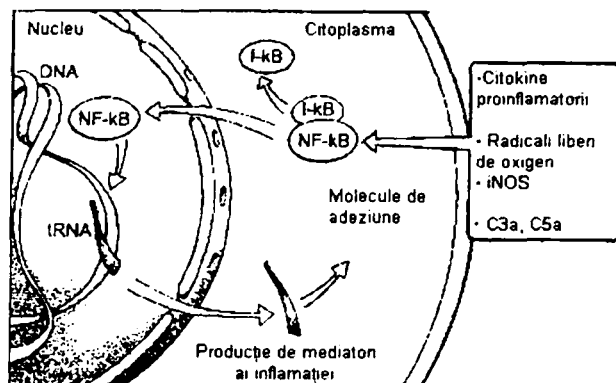
Interleukina-10, cu activitate antiinflamatoare inhibă sinteza citokinelor proinflamatoare și induce producția unui antagonist al receptorilor interleukinei-1; rolul acestuia în timpul bypassului cardiopulmonar nu a fost demonstrat.¹⁶

Rolul central al citokinelor este de a controla direcția, amplitudinea și durata răspunsului inflamator, respectiv controlul remodelării tisulare. Sunt o forță potentă în realizarea homeostaziei, dar când producția lor este susținută și/sau sistemică, contribuie la dezvoltarea răspunsului inflamator sistemic susținut.¹⁸

Nivelul citokinelor proinflamatorii crește în timpul și după intervenția chirurgicală cardiacă, cu maxima la 12-24 ore după terminarea bypassului cardiopulmonar. Nivelul lor depinde de durata circulației extracorporeale, temperatura, echipamentul de perfuzie, timpul de clampaj aortic, metodele de protecție miocardică, dar poate fi influențat și de soluția de priming, tipul de anestezie, drogurile administrate, vârsta pacientului, funcția ventriculară stângă și factori genetici.¹⁶

Endotoxemia este un activator al reacției de fază acută în timpul circulației extracorporeale. Lipopolizaharidele bacteriene sunt eliberate din bacteriile Gram negative în timpul creșterii și replicării lor, dar și în timpul rupturii peretelui bacterian ca o consecință a efectelor antibioticilor. Endotoxina se leagă de o proteină numită „endotoxin-binding protein” în plasmă, formând un complex. Acest complex leagă receptorii CD14 și crește producția de factorul de necroză tumorală- α și interleukine-6. Prezența endotoxinelor în sângele pacientului în timpul circulației extracorporeale a fost demonstrat de numeroase studii (la aproximativ 42% din pacienți), sursele includ: soluțiile perfuzabile contaminate, circuitul de bypass cardiopulmonar, translocarea bacteriană sau a lipopolizaharidelor bacteriene prin tractul gastro-intestinal datorită tulburărilor în perfuzia micro-vasculaturii splanchnice, dependentă de durata circulației extracorporeale și de fluxul sanguin din timpul bypassului cardiopulmonar. Nivele crescute de endotoxine, observate în special la copii în perioada preoperatorie, au semnificație prognostică nefavorabilă.^{16,18,20}

Citokinele proinflamatorii și endotoxinele pot induce eliberarea de oxid nitric din celulele endoteliale și celulele musculare netede, sub acțiunea sintezei de oxid nitric inducibil. Oxidul nitric constitutiv este în mod normal produs de celulele endoteliale și modulează tonusul vasomotor ca răspuns la stimuli fiziologici. Oxidul nitric constitutiv are un rol protector, dar eliberarea lui este inhibată după utilizarea circulației extracorporeale. produce cantități crescute de oxid

Figura 2. Activarea NF-κB. [după¹⁹]

Unde: DNA = acid dezoxiribonucleic; NF-κB = factor nuclear-κB; I-κB = inhibitor al factorului nuclear-κ; tRNA = acid ribonucleic de transfer; iNOS = sintetaza de oxid nitric inductibil; C3a, C5a = fracțiuni ale complementului

nitric prin activarea mai multor factori de transcripție. Oxidul nitric produs de sintetaza de oxid nitric inductibil (oxidul nitric inductibil) este implicat în patofiziologia sindromului inflamator inducând vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare, ducând la disfuncție multiorganică în timpul sindromului inflamator generalizat. Oxidul nitric inductibil crește permeabilitatea vasculară pulmonară și are rol în patofiziologia miocardului „stunning”, frecvent întâlnită după intervențiile chirurgicale finale.¹⁸

Ischemia și clampajul aortic induc hipoxie/ ischemie miocardică, fiind stimuli pro-inflamatori. Împreună cu factori precum complementul, histamina, citokinele pro-inflamatorii, endotoxina și trombina, ischemia contribuie la activarea celulelor endoteliale și a leucocitelor, efectorii citotoxicității inflamatorii. Activarea factorului de transcripție transpune stimulul inflamator prin citoplasmă până la nucleul celular inducând transcripția, translația și activarea mediatorilor inflamației implicați în distrucția tisulară finală.^{15,18}

În chirurgia cardiacă leziunile de ischemie/reperfuze pot induce în perioada postoperatorie o serie de modificări de la aritmii până la disfuncție miocardică severă. În ciuda îmbunătățirii tehnologiei utilizate, aceste leziuni apar deja în timpul clampajului aortic respectiv imediat după declampare, în timpul reperfuziei, iar manifestările inflamatoare pot să apară și la câteva ore după terminarea circulației extracorporeale.¹⁵

Factorul nuclear-κB (NF-κB) este un factor de transcripție inductibil, cu rol important în transcripția multor gene pro-inflamatorii. Este activat de stimuli ca: interleukina-1, factorul de necroză tumorală-α, lipopolizaharide, radiații ultraviolete, factori de creștere, radicali liberi de O₂, stres oxidativ și infecții virale. În mod normal coexistă în citoplasmă sub forma inactivă, în cadrul unui complex cu proteine

inhibitoare-κB (IκB). În momentul activării este translocat în nucleul celular și este capabil să inducă expresia a numeroși mediatorii ai inflamației: citokine proinflamatorii, sintetaza de oxid nitric inductibil, molecule de adeziune. Interleukina-10 blochează activitatea factorului nuclear-κB prin inhibarea fosforilării complexului factor nuclear-κB-inhibitor-κB (Figura 2). Ischemia scade rapid nivelul citoplasmatic al inhibitorului-κB, rezultând în activarea și translocarea factorului nuclear-κB.¹⁸

Aceste modificări complexe sunt responsabile de modificările patologice ale organelor observate după utilizarea circulației extracorporeale. Pierderea tonusului vascular, creșterea permeabilității vasculare și extravazarea leucocitară duc la disfuncții de organe. La unii pacienți se observă o vasodilatație extremă, necesitând doze mari de vasoconstrictoare, în timp ce alții prezintă sindrom de debit cardiac scăzut sau dezvoltă insuficiență respiratorie acută, disfuncție renală. Cel mai mult însă pare să fie afectată circulația microvasculară.¹⁸

Există o variabilitate individuală în ceea ce privește amplitudinea și locul de manifestare a sindromului inflamator sistemic după intervențiile chirurgicale cardiace. Cauza acestui fenomen nu este încă complet elucidată, dar cel mai probabil intră în discuție starea inflamatorie preoperatorie, factori ca fumatul, stresul cotidian, angina instabilă, boli inflamatorii cronice, ce pot amplifica reacția inflamatorie sistemică. Foarte probabil predispoziția individuală genetică are un rol important în modularea sau amplificarea acestei reacții.¹⁸

Mediatorii inflamației în timpul circulației extracorporeale (în special fracția C3a a complementului și TGF-β1= transforming growth factor) joacă un rol determinant în dezvoltarea imunosupresiei postoperatorii la pacienții operați pe cord deschis prin scăderea cantității și funcției limfocitelor T și B, imunosupresie ce poate favoriza

apariția complicațiilor septice în perioada postoperatorie. Scade în special numărul limfocitelor T-helper la 30 de minute după intrarea pe circulația extracorporeală, aceste valori scăzute se mențin încă 3-4 zile postoperator.³

Controlul sindromului inflamator apărut după bypass cardiopulmonar

Datorită problemelor pe care le ridică sindromul inflamator postbypass cardiopulmonar s-au dezvoltat mai multe tehnici, medicamente noi pentru a atenua sau chiar cupa această reacție sistemică.

Intervențiile chirurgicale cardiace efectuate fără utilizarea circulației extracorporeale reduc amplitudinea răspunsului inflamator, dar nu îl previn. Răspunsul la traumatismul chirurgical, manipularea inimii, aspirația pericardică, anestezia, complexul heparină-protamină ca și alte droguri produc creșterea markerilor inflamației acute: fracțiile complementului (C3a și MAC = membrane attack complex), citokine pro-inflamatorii, radicali liberi de O_2 , dar nivelul acestora este mai mic decât după utilizarea circulației extracorporeale.^{13,16}

Alți autori (Fransen în 1998 și Prodzinsky în 2005) nu au găsit diferențe semnificative privind concentrația citokinelor în perioada postoperatorie între pacienții operați pentru revascularizare miocardică pe cord bătând și cei la care intervenția s-a efectuat în circulație extracorporeală, aceste studii sugerând că traumatismul chirurgical propriu-zis prin amplexarea sa poate să ducă la activarea răspunsului inflamator și eliberarea de mediatorii în circulația sistemică. S-a observat că folosirea unor presiuni mari de O_2 în timpul bypassului cardiopulmonar induce formarea de radicali liberi de O_2 în perioada reperfuziei, contribuind la dezvoltarea complicațiilor pulmonare.^{7,13,19}

Utilizarea unor circuite moderne cu suprafața heparinizată scade concentrația MAC (membrane attack complex) în sânge, scade eliberarea de kalikreină, citokine și activarea leucocitară, dar nu s-au dovedit alte beneficii în studiile clinice, cum ar fi efecte antiinflamatorii sau antitrombotice. Prin excluderea aspirării sângelui din câmpul operator în circuitul extracorporeal, s-a putut reduce concentrația de trombină, citokine și complement activat, prin reducerea recirculării substanțelor citotoxice.^{16,18}

Prin reducerea suprafeței de contact dintre circuitul extracorporeal și sângele pacientului, utilizând sisteme de circulație extracorporeală minimale (MECCS = minimal extracorporeal circulation system), fără rezervor venos, cu volum redus de umplere a circuitului și hemodiluție minimală s-a observat scăderea semnificativă a concentrației de citokine proinflamatorii și atenuarea activării polimorfonuclearelor.¹³

Există date contradictorii în privința temperaturii ideale din timpul circulației extracorporeale. Un studiu efectuat de Frering și colaboratorii în 1994⁸ arată că eliberarea de mediatorii pro-inflamatorii în timpul bypassului cardiopulmonar este independent de temperatura corporeală. În contrast Chello și

colaboratorii în 1997² au demonstrat că există o activare mai pronunțată a sistemului complement la pacienții cu normotermie față de pacienții la care intervenția s-a efectuat în hipotermie. Un alt studiu clinic randomizat, efectuat la 1700 pacienți (Lancet, 1994) nu a găsit diferențe semnificative privind morbiditatea (infarct miocardic acut, probleme neurologice) și mortalitatea postoperatorie între pacienții operați în hipo- sau normotermie. Temperatura poate afecta în mod diferențiat diferitele organe și sisteme: cardioplegia caldă îmbunătățește metabolismul și funcția miocardică, în schimb hipotermia asigură o mai bună neuroprotecție.^{10,6,17}

Ultrafiltrarea modificată (MUF) s-a dovedit eficientă la copii în înlăturarea intravasculară a apei și a unor substanțe pro-inflamatorii, dar nu și-a dovedit eficiența la adulți. S-au dezvoltat adsorbanți speciali ce adsorb în special citokinele; îndepărtând mediatorii pro-inflamatorii adsorbanții ar putea îmbunătăți evoluția postoperatorie - această tehnică mai necesită însă investigații clinice. Ultrafiltrarea intraoperatorie scade hemodiluția și formarea de edeme în perioada postoperatorie, îmbunătățind chiar funcția respiratorie, dar nu s-a putut demonstra scăderea semnificativă a nivelului mediatorilor pro-inflamatorii în perioada post bypass cardiopulmonar.^{9,13,16}

Rolul neutrofilelor în declanșarea sindromului inflamator sistemic a dus la dezvoltarea unor filtre leucocitare, dar aceștia nu și-au dovedit eficiența în scăderea complicațiilor pulmonare și renale. Sechestrarea activă a leucocitelor și trombocitelor cu un separator celular ar putea avea efecte benefice, dar necesită un circuit separat.^{16,18}

Inhibitorii naturali ai C1 scad nivelul complementului, al factorului XIIa și a kalikreinei. Anticorpii recombinanți anti-C5 blochează complet generarea de MAC (membrane attack complex) și îmbunătățesc prognosticul pacienților operați pe cord deschis. Rezultatele clinice după administrarea de anticorpi recombinanți monoclonali de C5 sunt controversate, fără a demonstra un beneficiu deosebit în prognosticul bolii. Dezvoltarea unor inhibitori ai C3 ar fi o țintă ceva mai bună, deoarece aici se întâlnesc cele două căi de activare ale complementului.^{16,18,21}

Dintre inhibitorii proteazelor, aprotinina în dozele uzuale inhibă plasmă, în doze mari (de 25-50 de ori mai mari) inhibă și kalikreina. Nivele plasmatice de 4-10 kiu (unități inhibitorie ale kalikreinei) sunt necesare pentru a inhiba complet plasmă și nivele de 250-400 kiu pentru a inhiba complet kalikreina. În timpul bypassului cardiopulmonar sunt activate trombocitele, se schimbă morfologia lor și scade funcția trombocitară. Efectul antifibrinolitic și de preservare a morfologiei și funcției plachetelor al aprotinei reduce în mod semnificativ hemoragiile postoperatorii după intervențiile chirurgicale complexe. Aprotinina are și efecte antiinflamatoare, reduce expresia de molecule de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale și ca urmare previne aderența și transmigrarea neutrofilelor. Previne activarea factorului nuclear- κB și crește concentrația

inhibitorilor factorului nuclear- κ B, în consecință scade nivelul circulant al citokinelor pro-inflamatorii (factorul de necroză tumorală- α , interleukina-6, interleukina -8), și crește sinteza citokinelor anti-inflamatorii (interleukina -10). Cu toate acestea, în studiile clinice randomizate, aprotinina nu și-a putut dovedi eficacitatea în ceea ce privește scăderea răspunsului inflamator.^{11,16,18}

Nafamostat mesilat, un alt inhibitor de protează inhibă agregarea plachetară, formarea de kalikreină, activarea factorului XII și eliberarea de elastază leucocitară în cercetările in vitro. Studiile clinice sunt promițătoare, se pare că atenuează răspunsul inflamator acut prin suprimarea interleukinei -6 și interleukinei -8 respectiv exprimarea de integrine leucocitare.¹⁶

Nitroprusiatul de sodiu este un vasodilatator și un activator potent al sintezei de oxid nitric, atenuează activarea complementului și scade producția de citokine pro-inflamatorii, în schimb poate intra în reacție cu superoxidul, formând molecule reactive de nitrogen, cu citotoxicitate crescută, deci beneficiul clinic nu este clar. După administrarea de nitroprusiat de sodiu s-a observat scăderea nivelului de citokine, scăderea activării complementului și a formării de microagregate leucocitare/ trombocitare.^{16,18}

Ischemia/ reperfuzia produce concentrația cea mai mare de radicali liberi de O_2 și lipidperoxidaze în timpul bypassului cardiopulmonar. S-a studiat efectul unor antioxidanți, care ar scade efectul citotoxic al radicalilor liberi de O_2 , dar studiile clinice în care s-a administrat vitamina E sau vitamina C nu au fost concludente.¹⁶

Adenozinmonofosfatul ciclic (AMPc) și guanozinmonofosfatul ciclic (GMPc) reglează activitatea neutrofilelor, monocitelor, plachetelor și celulelor endoteliale. S-a demonstrat că nivele crescute de adenozinmonofosfat ciclic inhibă factorul de transcripție nucleară - κ B în monocite și celule endoteliale, dar în studiile clinice nu s-a demonstrat eficiența inhibitorilor de fosfodiesteraze, în schimb prin efectul lor vasodilatator cresc perfuzia splanchnică, scăzând concentrația de endotoxine în circulație.¹⁶

Aspirina previne degradarea acidului arachidonic pe calea ciclooxigenazei, inhibând atât ciclooxigenaza-1 cât și ciclooxigenaza -2, prevenind în acest fel eliberarea de prostaglandine și tromboxan în circulație, cu scăderea ratei complicațiilor pulmonare în perioada postbypass cardiopulmonar. Doze mici de aspirină (3-4mg/kg/zi) scad nivelul circulant al factorului de necroză tumorală- α și activitatea factorului nuclear- κ B, scad numărul de neutrofile, prin prezervarea apoptozei celulare. Studiile clinice arată că administrarea preoperatorie a aspirinei previne sau atenuează sindromul inflamator persistent după bypass cardiopulmonar.¹

Multe studii arată că glucocorticoizii suprimă răspunsul inflamator acut după chirurgia cardiacă cu utilizarea circulației extracorporeale, dar nu s-au putut demonstra efectele benefice în studiile clinice. Corticosteroizii scad eliberarea de citokine pro-inflamatorii din monocite-macrofagi, cresc eliberarea

de interleukine-10 cu efecte antiinflamatorii și suprimă expresia moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale (selectine) și neutrofile (integrine), inhibă cascada complementului și a sistemului acidului arachidonic, scad eliberarea de endotoxine și inhibă producția sintetazei de oxid nitric inductibil. Mai nou s-a demonstrat inhibarea factorului nuclear de transcripție - κ B de către glucocorticoizi.^{4,11,23}

Heparina previne formarea cheagului în timpul circulației extracorporeale, dar nu previne complet formarea trombinei. Unii autori au studiat efectul antiinflamator al heparinei și au demonstrat că aceasta inhibă activarea neutrofilelor și scade producția de citokine pro-inflamatorii in vitro.¹⁸

În ciuda introducerii procedurilor de revascularizare miocardică pe cord bătând sau a intervențiilor endovasculare pentru multe intervenții cardiace este încă necesară utilizarea circulației extracorporeale. Sindromul inflamator post bypass cardiopulmonar este un proces complex, ce implică activarea mai multor linii celulare, cascade de mediatori, răspuns ce se autoîntreține și se autoamplifică prin recircularea sângelui. Inhibarea unui singur mediator, rezolvarea tehnică a unei singure verigi din această rețea inflamatorie nu poate atenua sau bloca răspunsul inflamator și nu poate preveni consecințele acestuia.

BIBLIOGRAFIE

1. BATES J, WATSON RW, GLYNN C et al - *Aspirin preserves neutrophil apoptosis after cardiopulmonary bypass*, Shock, 2004, 21:495-499.
2. BONE R, BALK R, CERRA F - *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*, Chest, 1992, 101:1644-1655.
3. BORRELLI E, GIOMARELLI P et al - *Plasma levels of immunosuppressive mediators during cardiopulmonary bypass*, Mediators of Inflammation, 1996, 5:51-55.
4. DARKO A, GASPAROVIC H, IVANCAN V et al - *Effects of corticosteroids on inflammatory response following cardiopulmonary bypass*, Croatian Medical Journal, 2004, 45:158-161.
5. DHAINAUT JF - *Reestablishing organ function in severe sepsis: targeting the microcirculation*, Critical Care, 2005, 9 (suppl 4):S1-S2.
6. FIORE AC et al - *Intermittent antegrade tepid versus cold cardioplegia in elective myocardial revascularization*, Ann Thorac Surg, 1998, 65:1559-1564.
7. FRANSEN E, MAESSEN J, DENTENER M et al - *Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation*, Chest, 1998, 113:1290-1295.
8. FRERIX B, PHILIP I, DEHOUX M et al - *Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass*, J Thorac Cardiovasc Surg, 1994, 108:636.
9. FUJITA M et al - *Effect of Modified Ultrafiltration on Inflammatory Mediators, Coagulation Factors, and Other Proteins in Blood after an Extracorporeal Circuit*, Artificial Organs, 2004, 28:310.
10. GRECH ED, BAINES M, STEYN R et al - *Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery*, Lancet, 1994, 343:559-563.
11. HARMON DC et al - *Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study*, Canadian Journal of Anesthesia, 2004, 51:1002-1009.

12. HESS PJ - *Systemic inflammatory response to coronary artery bypass graft surgery*, American Journal of Health-System Pharmacy, 2004, 62(184):S6
13. KAPOOR MC, RAMACHACHANDRAN TR - *Inflammatory Response to cardiac surgery and strategies to overcome it*, Annals of Cardiac Anaesthesia, 2004, 7:113-128.
14. KOCH T, GEIGER S, RAGALLER M - *Monitoring of organ dysfunction in sepsis/ systemic inflammatory response syndrome: Novel strategies*, Journal of American Society of Nephrology, 2001, 12:S53-S59.
15. KRISHNADASAN B, GRISCAVAGE-ENNIS J, ALDEA GS et al - *Reperfusion injury during cardiopulmonary bypass*, in: Matheis G, Moritz A, Scholtz M: *Leukocyte Depletion in Cardiac surgery and Cardiology*, Karger, Basel, 2002, 54-77.
16. MENASCHE P, EDMUNDS LH jr - *Extracorporeal Circulation: The Inflammatory response*, in: Cohn LH, Edmunds LH jr: *Cardiac Surgery in the Adult*, New York, McGraw-Hill, 2003, 349-360.
17. NANDATE K et al - *Cerebrovascular cytokine response during coronary artery bypass surgery: specific production of Interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass*, Anesth Analg, 1999, 89:823-828.
18. PAPARELLA D, YAU TM, YOUNG E - *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update*, European Journal of Cardiothoracic surgery, 2002, 21:232-244.
19. PRONDZINSKY R, KNUPFER A et al - *Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass*, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2005, 129:760-766.
20. RIDDINGTON DW, VENKATESH B, BOIVIN CM et al - *Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass* - JAMA, 1996, 275:1007-1012.
21. Sherman SK, Fitch JC, Nussmeier MA - *Pexelizumab Study Investigators: Impact of Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcome in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass*, Ann Thorac Surg, 2004, 77:942-949.
22. VINCENT JL, DE BACKER D - *Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis*, Critical Care, 2005, 9 (suppl. 4):S9-S12.
23. VOLK TH, SCHMUTZLER M et al - *Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass*, Critical Care Medicine, 2001, 29:11.
24. WEBSTER NR - *Inflammation and the Coagulation system*, British Journal of Anesthesia, 2002, 2:216-220.



Endothel dysfunkció és atherogenesis

I. Préda

Számos kísérletes és klinikai bizonyíték támasztja alá az atherosclerosis „sértési válasz” (response-to-injury) elméletét, mely már eredetileg is az endothel integritásának elvesztését (denudációját) jelölte meg a folyamat első lépésének. Újabbban a denudáció helyett az endothel dysfunkció fogalmát használjuk. Az endothelialis dysfunkció kialakulásának lehetséges okai megegyeznek az atherosclerosis rizikótényezőivel. A sértésre adott válasz fokozza a leukocyták és thrombocyták endothel kötődését, az endothel belső anticoaguláns sajátosságait procoaguláns irányba tolja el, vasoaktív molekulák, cytokinek és növekedési faktorok induktióját hozza létre. A folyamat eredménye a macrophagok és simaizom sejtek migrációja és az érfa strukturális átalakulása, mely végső eredménye egy cholesterolin észterekben és thrombogén szöveti faktorokban gazdag atherosclerotikus plaque kialakulása. Az endothel funkció károsodásának klinikai vizsgálatai közé tartoznak az arteria brachialis áramlásfüggő „flow mediált” vasodilatációjának vizsgálata a lézer Doppler áramlásmérés módszerei, a klasszikusnak számító invazív coronaria angiográfia és az endothel sejtek „in vivo” vizsgálati módszerei. Kulcs-szavak: endothel dysfunkció, atherosclerosis, rizikó-tényezők, atherosclerotikus plaque, az endothel dysfunkció klinikai vizsgáló módszerei.

Numerous experimental and clinical evidences are supporting the „response-to-injury” theory of atherosclerosis, starting with the denudation of intima, thus loss of endothel's integrity as a first step of the atherosclerotic process. Newly, insted of term „denudation of intima” we use the term „endothelial dysfunction”. The risk factors for endothelial dysfunction are equal with the promoting factors to atherosclerosis. The „response-to-injury” affecting the circulating cells enhances the the endothelial adherence of lekocytes and platelets, thereby the anticoagulant property of endothelial surface shifts to a favour of procoagulant effects, enhances the induction of vasoactive substances, cytokines and different groth factors. The result of the process is the continous migration of macrophages and smooth muscle cells as well as the structuaral remodeling of the vessel wall, resulting in the development of an atherosclerotic plaque, rich in cholestherine esthers and thrombogenic factors. The clinical investigation of the early signs of endothelial dysfunction comprise the method of „flow mediated vasodilataion” of the brachial artery, the application of the laser Doppler examination, the „classic” method of invasive arteriography, and the newly developed methods of the „in vivo” qualitative assessment of endothelial cells. Key-words: endothelial dysfunction, atherosclerosis, risk-factors, atherosclerotic plaque, clinical investigation of endothelial dysfunction.

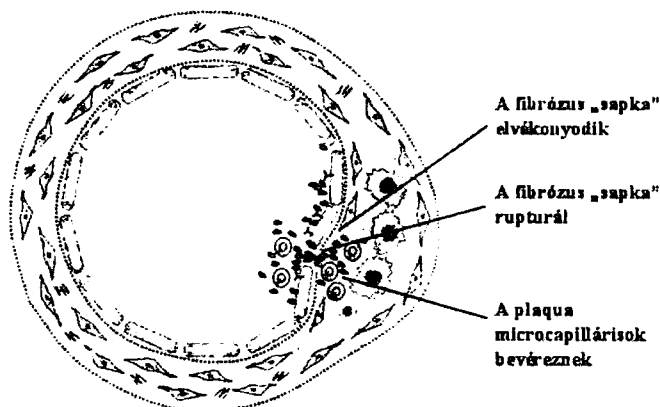
Számos kísérletes és humán megfigyelés vezetett az atherosclerosis kialakulásának „sértési válasz” (response-to-injury) elméletéhez²⁴, mely már eredetileg is az endothel integritásának elvesztését (denudációját) jelölte meg a folyamat első lépésének. Az elmélet újabb megfogalmazása a denudáció helyett az endothel dysfunkció fogalmát helyezi előtérbe²⁵, azonban mindkét formulában a kifejlődő atherosclerosis minden fázisa egy krónikus gyulladásos folyamat különböző lépéseiként írható le. Amennyiben a gyulladásos jelek intenzitása nem csökken és a folyamat kiterjedt, morfológiailag is komplikált atherosclerotikus lesio

alakul ki. Az endothelialis dysfunkció kialakulásának lehetséges okai magukba foglalják az atherosclerosis valamennyi ismert rizikófaktorát.

Az endothel dysfunkció és atherosclerosis rizikótényezői:

- Emelkedett LDL cholesterolin
- Dohányzás
- Hypertonia betegség
- Diabetes mellitus
- Genetikai (örökletes) tényezők
- Emelkedett plasma homocystein szint
- Obesitás
- Fizikai aktivitás hiánya

Függetlenül a kiváltó októl, vagy az okok kombinációtól, az artériákon, így a szív subepicardiális erein kialakuló atherosclerosis a verőerek egységes és jellegzetes szövettani strukturát tartalmazó válasza.^{26,27}



1 ábra. Instabil atheroscleroticus plaque sémás ábrázolása.

Az endothel károsodás okozta dysfunctió, az erek belfelületének a normális homeostasis fenntartásában szerepet játszó számos folyamat zavarát eredményezi, kóros ellenregulációs eltéréseket involvál. A sértésre adott válasz fokozza a leukocyták és thrombocyták endothel kötődését, valamint növeli endothel permeabilitását. Az endothel sérülés másik fontos válasza, hogy az endothel belső anticoaguláns sajátosságát a procoaguláns irányba tolja el, vasoactív molekulák, cytokinek és növekedési faktorok indukcióját hozza létre. Fontos, hogy a gyulladásos folyamat nem ellensúlyozza a folyamat létrehozásáért felelős rizikótényező alaphatását; a gyulladásos folyamat stimulálja a media simaizomsejtjeinek migrációját és szaporodását, és a migrációs – proliferációs area és a gyulladásos felület egybeolvadása létrehozza az úgynevezett „átmeneti léziót”. A folyamat további lépése, hogy az artéria fala – a fokozatos dilatáció kompenzálásaként – megvastagodik, mégpedig oly módon, hogy az eredeti arteriális lumen fennmarad¹¹, azaz „remodelálódik”. Ami az érfalban található gyulladásos sejteket illeti az atherogenezis különböző fázisaiban granulocyták csak ritkán fordulnak elő²⁹, ezzel ellentétben a gyulladásos folyamatot monocyták és ebből kifejlődő macrophag sejtek, illetve ezek egy altípusa, a T-lymphocytá sejt jellemzi amelyik a betegség lefolyásának minden fázisában megtalálható.^{14,31}

A folyamatos gyulladás eredménye a macrophag sejtek és lymphocyták felszaporodása. Mindkét sejt elem a véráramból lép be az intimába, aktivációjuk hydrolytikus enzimek felszabadulását eredményezi, fokozza a cytokinek, chemokinek és növekedési faktorok kibocsátását¹⁷ ami további károsodást, akár focális necrosist hoz létre. Későbbi következmény, hogy a mononuclearis sejtek, valamint a simaizomsejtek további migrációja és proliferációja további strukturális átalakulást eredményez; a lézió lumen felőli oldalán kialakul egy fibrózus fedőréteg „cap”, mely alatt a cholesterolin észterekben és szöveti faktorokban gazdag, necrotikus képlékeny mag, „core” helyezkedik el. Az ilyen alakzatot „előrehaladott”,

vagy „összetett” lézióknak nevezzük, mely egyben a plaque instabilitásának is feltétele, azaz a heveny coronaria szindrómák (instabil angina, szívizom infarctus, hirtelen halál) szövettani szubsztrátuma. A subepicardiális arteriára ható falfeszülés – mely a circumferenciális erők fizikai törvénye szerint – a „fibrózus fedőréteg” az eredeti intimával szomszédos részein, azaz az arteriát már jelentősen szűkítő lézió „könyökén” a legnagyobb, nem képes tovább kompenzálni a falfeszülést, és betör az ér lumenébe (1. ábra).

Az endothel sejtek, monocyták és T-sejtek interakciói

A szív arteriális rendszerének elágazásai, bifurkációi és kanyarulatai haemodinamikai szempontból kitüntetett helyek, mivel itt az endothele ható nyíró erő (shear stress) csökkent mértékben érvényesül, ugyanakkor az erekben az örvényáramlás (turbulencia) fokozott. Ezeken a kitüntetett helyeken specifikus molekulák képződnek, amelyek a monocyták és T-sejtek kötődéséért, migrációjáért és akkumulációjáért felelősek. Ezek az adhesiós molekulák, melyek egyben a glycoconjugátumok és integrinek receptorai, a monocytákon és T sejteken találhatók.²¹ Ide sorolható számos selectin, az intracelluláris adhesiós molekulák (iCAM) és a vasculáris sejt adhesiós molekulák (vCAM). Hangsúlyozandó, hogy az áramlás jellege, azaz, a shear stress és a turbulencia az arteriális érmeder adott helyén alacsony vagy magas mértékű, meghatározó a génexpresszió szempontjából. Például az iCAM-1, a trombocytá derivált növekedési faktor, vagy az endotheliális sejt-szöveti faktor expressziója a shear stress csökkenésével növekszik.²⁴ A monocyták és T-sejtek endotheliumhoz történő kötődése – mint az atheroscleroticus lesio egy korai de jellegzetes mozzanata – a sejt adhesiós molekulák up-regulációja miatt elsősorban ezeken a változó nyíró erőket és turbulenciát jelző helyeken történik meg.

A folyamat következő jól definiálható lépése a habos-sejtek kialakulása, azaz az endothelel történő lipidlerakodás kezdeti lépése. A habos sejtek és

endothel-lipoidréteg kialakulásában a chemokinek, illetve a chemotaxis okozta macrophag akkumuláció játszik fontos szerepet. A folyamat a monocyták és T-sejtek felületén történt up-regulációt követően selectineket, integrineket különböző adhesiósmolekulákat, így immunglobulinokat, valamint chemoattractív molekulákat kötnék meg.²⁷ Ezek a ligand-receptor interakciók a mononucleáris sejtek további aktivációs stimulusát jelentik, fokozzák a lokális sejt proliferációt és fokozzák a léso környezetében kialakuló gyulladásos választ.

A specifikus molekulák egy újonnan megismert formája a disintegrinek csoportja, amelyeket metalloproteináz-szerű, vagy disintegrin szerű, „cysteinben gazdag” (MDCs) molekuláknak is neveznek, és amelyek egyaránt megtalálhatók az endotheliumon a sima izom sejtekben és a macrophagokban. Ezek a transzmembrán proteinek, melyek extracelluláris segmentumukban metalloproteináz aminosav szekvenciát tartalmaznak, részt vesznek a sejtek interakciójában és olyan sejteket aktiválnak, melyek közül egy, - a tumor necrosis faktor- α - (TNF α) szerepét már jobban ismerjük. Ezek a sejtek egészséges arteriákban nem találhatók meg, kizárólag a már atherosclerotikus folyamat résztvevői. A disintegrinek a shedding (apoptotikus folyamat) résztvevői, ezért jelenlétük az atherosclerosisra, vagy más gyulladásra fokozott rizikójú betegek kiszűrésében bírhat jelentőséggel.¹⁹

Monocyták és immunitás

A monocyta sejt mely valamennyi szövetségben a macrophagok előalakja az atherogenezis valamennyi fázisában jelen van. A monocyta-derivált macrophagok „bekebelező” és egyben antigén képző sejtek; cytokineket, chemokineket, növekedési faktorokat, metalloproteinázokat és más hidrolitikus enzimeket termelnek. Jelenlétük és túlélésük modulátoroktól (macrophag-telep stimuláló faktor, granulocytamacrophag telep stimulációs faktor) is függ. Bizonyos körülmények között fokozott apoptózis lép fel a macrophagokban és az előrehaladott atherosclerotikus plaque necrotikus (puha) magjának kialakításában játszik szerepet. Korábban az atherosclerotikus lesio kialakításában csupán a simaizomsejteknek tulajdonítottunk meghatározó szerepet, azonban a monocyta-derivált macrophagok és T-sejtek valószínűleg hasonlóan fontos szereppel bírnak. A macrophagok azon képessége, hogy cytokineket termeljenek, így például a TNF- α , interleukin-1 (IL-1), transformáló növekedési faktor- β (TNF- β), metalloproteinázok, növekedési faktorok, valószínűleg meghatározó jellegűek úgy a sejtkárosodás, mind a reparációs folyamatok, azaz az atherosclerotikus folyamat kialakulása és a plaque fejlődése szempontjából.

Az aktivált macrophagok további sajátossága, hogy II. típusú hisztokompatibilitási antigéneket bocsátanak ki, mint a HLA-DR, ami lehetővé teszi, hogy a T-lymphocyták ellen antigént termeljenek.²³

Mindezek ismeretében nem meglepő, hogy a sejt-közvetített immunválasz az atherogenezis egyik fontos eleme, hiszen mind a CD4 és CD8 sejtek az atherosclerotikus lesio kialakulásának valamennyi fázisában jelen vannak. A simaizom sejtek felületükön szintén tartalmaznak HLA II típusú molekulákat, mint ahogy T-sejtek ellenes antigénjeik is ismertek.³⁰

Ezek közül az egyik az oxidált-LDL molekula, melyet a macrophagok termelnek.⁹ A hő-shock protein-60-nak (HSP-60) szintén szerepe van az autoimmun folyamatban.^{33,36} A CD-40 immunregulátor molekulát macrophagok, T-sejtek, maga az endothelium és simaizom in vivo is expresszálja¹³ igazolva a folyamat immunológiai sajátosságait.

Az endothel funkció károsodásának klinikai vizsgáló módszerei

Az endothel dysfunkció vazokonstriktiohoz, fokozott thrombozis készséghez és a simaizomsejtek proliferációjához vezet. Az endothel funkció mérésére a klinikai vizsgálatokban a különböző farmakológiai, vagy fiziológiai tesztek hatására létrejövő vazodilatáció mértékét használjuk. Az alkalmazott tesztől függően a kialakult vasodilatáció lehet az endothel működéstől függő, azaz endothel dependens, vagy független, endothel independens.^{1,4,35} Endothel dependens vasodilatációt váltanak ki a receptorokon ható anyagok (pl. acetylcholin, bradykinin) és az endothelre ható shear stress. Endothel independens vasodilatációt okoznak az exogén NO donorok, illetve a közvetlenül a simaizomsejtre ható szerek, például nitroglycerin, nitroprusszid-Na, vagy papaverin.

Klinikai vizsgáló módszerek:

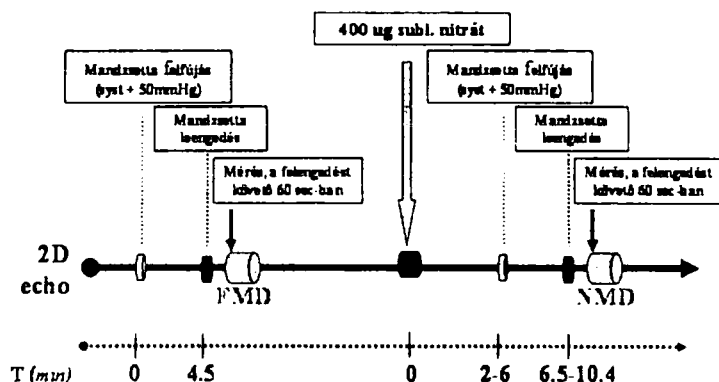
1. Az arteria brachialis áramlásfüggő „flow mediált vasodilatáció” (FMD) vizsgálata

Folyamatos hullámú (CW) Doppler vizsgálat alkalmas az arteria brachialis reprodukálható, nagy felbontású ábrázolására.⁴⁶ A módszer lényege, hogy épen endothel mellett az áramlás fokozódása az érben értágulatot vált ki. Ez az úgynevezett flow mediált dilatáció (FMD). Az arteriosclerosis, a rizikofaktorok, azaz az endothel dysfunkció, valamint idősebb életkor mellett csökken az FMD értéke. Az áramlásfüggő dilatáció hátterében elsősorban a fokozott shear stress és megnövekedett endogén NO kibocsátás áll, azonban a dilatációban más tényezők, így a vasodilatátor és vasoconstrictor tényezők egyensúlya, valamint az érfa rugalmasága (compliance) is szerepet játszik.²¹ Épp ezért az FMD nem csak az endothel funkció, hanem a komplex vasculáris készenléti állapot jelzője.

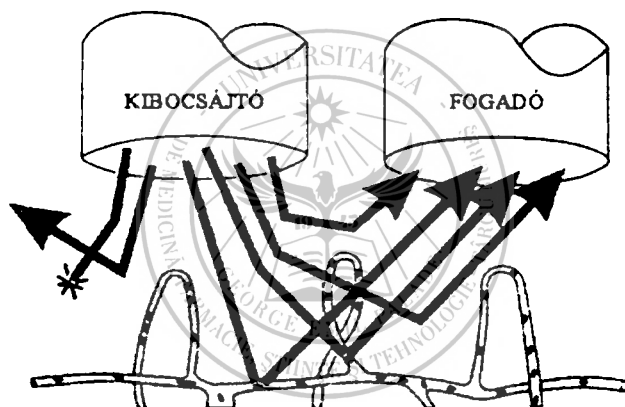
Magát a vizsgálatot standardizált körülmények között végezzük, azaz éhgyomorra, fél óras pihenést követően, és a vizsgált személy a mérést megelőzően kávé, teát, antioxidánsokat nem fogyaszt, nem dohányozhat (2. ábra).

A beteg karját vérnyomásmérő mandzsettával a systolés vérnyomást minimálisan 50 Hgmm-el meghaladó értékkel leszorítjuk, majd 4,5 perc múlva a nyomást hirtelen felengedjük. A leszorítás előtt

Az endothel-dependens és endothel independentens dilatáció UH vizsgálatának protokollja



2 ábra. Az arteria brachiális flow mediált dilatáció (FMD) és nitrát mediált dilatáció (NMD) mérésére szolgáló protokoll.



3 ábra. A lézer Doppler vizsgálat mérésének elvi alapja (ábramagyarázat a szövegben).

rögzítjük az arteria brachiális hossz-irányú metszetét, majd a felengedés előtt 30 sec-el ismét elkezdjük az UH kép rögzítését, amit a mandzsetta deflációja után minimálisan még 2 percig folytatunk. Az áramlás megindulását követő shear stress fokozódás az arteria brachiális dilatációjában mérhető változást okoz, melyet a kiindulási átmérő százalékokban kifejezett változása jellemez. A dilatáció mértéke ép viszonyok között meghaladja az eredeti átmérő 5%-át. Amennyiben az az érték kevesebb, vagy az áramlás újraindulására az átmérő csökken, endothel dysfunkcióról beszélünk. A vizsgálat második fázisa az endotheltől nem függő dilatáció vizsgálata, melyet 0,4 mg sublingualisan alkalmazott nitroglycerin bevétele után végzünk el, majd a rögzítés és kiértékelés ezt követően 2-6 perc között történik.

2. Lézer Doppler áramlásmérés

A mérési eljárás a Doppler-elven alapszik; a készülék által kibocsátott monokromatikus lézer fénynyaláb a vizsgált szövetben kismértékben elnyelődik, illetve döntő mértékben visszaverődik (3. ábra). A mozgó vörösvértestekről visszaverődő fényhullám frekvenciája megváltozik és ez a változás arányos a vizsgált szövetrésztben mozgó vörösvértestek számával és átlagos mozgási sebességével. A visszaverődő fényt detektor érzékeli, és a készülék a frekvenciaváltozással arányosan kiszámítja a vizsgált szövetterület kapilláris áramlását. A leggyakrabban alkalmazott frekvencia 633 és 810 nm között van, ez egy négyzetmilliméternyi felületen 1,0–1,5 mm mélyre hatol, tehát a bőr 1,0–1,5 mm-es mélységét képes vizsgálni. Ebben a mélységben a

nutritív kapillárisok, illetve a thermoregulációs shunt-ök áramlása detektálható.¹⁵ A bőr felszínén észlelt nyugalmi áramlás nagy variabilitása miatt a vizsgálat csak bizonyos betegcsoportokban bizonyult diagnosztikus értékűnek. Ezért a bőrkeringés diagnosztikájában bizonyos tesztvizsgálatok terjedtek el. Ilyen, gyakran alkalmazott vizsgálat a posztocculiós reaktív hyperaemia teszt (PORH teszt), a venoarteriális reflex, illetve különböző hőhatások vizsgálata.^{7,22} A bőr felszínére rögzített, egy pontban mérő készülékek mellett alkalmazzák a Laser Doppler Perfusion Imaging módszert is, melynek lényege, hogy a bőr felszíne felett scannellve alkalmazza a lézer vizsgálatot.¹

Újabb klinikai vizsgáló módszerek:

1. Angiográfiával mérhető coronaria áramlás kvantitatív mérése

Újabb leírt klinikai entitás, mely hátterében szintén endotheliális funkciózavar tételezhető fel a coronarográfás vizsgálattal igazolható lassú coronaria áramlás (slow coronary flow), mely lényege hogy a coronariatelődés lassú (három szívizom kontrakció alatt sem telődik fel teljes mértékben az adott coronaria ág), ugyanakkor a subepicardiális coronaria arteriákban vizualizálható coronaria szűkület nem áll fenn.^{16,34} A klinikai entitás előfordulási gyakorisága a mellkasi fájdalom szindróma miatt coronarografiára kerülő betegekben körülbelül 1%. Saját betegcsoportunkban 69 beteg közül 23 beteg heveny coronaria szindróma típusos klinikai és EKG jelei miatt került vizsgálatra. Érdekes módon a betegek akut fázis protein értékei, így az IL-6, hőshock protein (Hsp-60) és von Willebrand faktor (vWF) értékei – melyek heveny coronaria szindrómákban emelkedettek, - nem különböztek a normál kontrollokétól²³, ugyanakkor az inrcelluláris sejt adhesiós molekula (sICAM-1) plazma szintjük alacsonyabbnak bizonyult, ami szintén endothel dysfunkcióra utal.

2. Keringő endothel sejtek vizsgálata:

A vérben keringő endothelsejtek jelenlétét több mint harminc évvel ezelőtt Bouvier és Hladovec^{12,18} egymástól függetlenül egyszerű fénymikroszkóp és Giemsa festés alkalmazásával írták le. Már a korai vizsgálatokban kimutatták, hogy heveny myocardiális infarctusban, valamint stabil anginában az úgynevezett „anucleáris” endothel sejtek száma megnövekszik. Mivel az első tudományos publikációk megjelenését követően a keringő endothelsejtek részletes elemzése került előtérbe, korszerű metodika kifejlesztésére volt szükség. A vér lecentrifugálása után nyert endotheliális sejtek eredetét részben igazolták az endothel sejtek Weibel-Palade testjeiben tárolt vWF immunhisztokémiai festésével. Ismert azonban, hogy a vWF a trombocyták granulumában is megtalálható, tehát a cél egy megbízható endothel specifikus, membrán antigén elleni antitest kifejlesztése volt. Többféle próbálkozás után Mutin és mtsai anti CD-146 antitestet felhasználva immun-mágneses metodikát

írtak le.²⁰ Az immun-mágneses metodikával izolált endothelsejtek Nageotte számlálókamrában, akridin-narancs, vagy propidiumjodid festés és fluoreszcens mikroszkóp segítségével identifikálhatók. Az immun-mágneses metodika alternatívája a flow-cytometria. Ezen eljárással meghatározott vérben keringő endothel sejtek száma akár 100-szor magasabb lehet a hagyományos metodikákhoz képest.⁵ A kardiológiában gyakran alkalmazott coronaria intervenció kapcsán szintén endothel sérülés alakul ki. George és mtsai¹⁰ stabil angina pectorisban szenvedő betegekben elemezték a percutan coronaria intervenció (PCI) endothel hatását és azt találták, hogy PCI után nő a keringő endothel sejtek száma, és a legmagasabb értéket közvetlenül a beavatkozás után éri el. Saját vizsgálataink megerősítik ezt az észleletet³² és még nem közölt adataink szerint a keringő endothel sejtek száma heveny ST-elevációs szívizom infarctusban még ennél is jelentősebb mértékben megnő.

IRODALOM

- BENCZE J, HIZOH I, KISS RG, PRÉDA I - Az endothelfunkció zavara szívbeteggekben. Klasszifikáció, diagnosztikus és terápiás lehetőségek. Orvosképzés, 2001, 76:210-220
- BENCZE J, KISS RG, KORDA A ET AL - Angiographic and biochemical findings in patients with „slow” coronary flow and myocardial ischemia. Eur Heart J 2004, Abstr Suppl p:343
- BENCZE J, KISS RG, TÓTH-ZSÁMBOKI E ET AL - Coronary slow flow phenomenon as a subtype of ischemic heart disease can be characterized by clinical and angiographic findings, endothelial and inflammatory markers (közlés alatt).
- CELERMAJER DS, SORESENSEN KE, BULL C ET AL - Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Card 1994, 24: 1468-1474
- CINES DB, POLLACK ES, BUCK A ET AL - Endothelial cells in physiology and pathophysiology of vascular disorders. Blood 1998, 91:3527-3561
- DAVIES MJ - A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 1990, 82:Suppl II-38-II-48
- FARKAS K, KOLOSSVÁRY Z, JÁRAI Z ET AL - Non-invasive assessment of microvascular endothel function by laser Doppler flowmetry in patients with essential hypertension. Atherosclerosis 2004, 173:97-102
- FARKAS K - Műszeres vizsgálatok érbetegségekben in: Vascularis Medicina Meskó É (ed) Terápia Kiadó, 2004 128-147
- FOLCIK VA, AAMIR R, CATHCART MK - Cytokine modulation of LDL oxidation by activated human monocytes. Atheroscler Thromb Vasc Biol 1997, 17:1954-1961
- GEORGE F, BRISSON C, PONCELET P ET AL - Rapid isolation of human endothelial cells from whole blood using S-endo 1 monoclonal antibody coupled to immuno-magnetic beads: Demonstration of endothelial injury after coronary angioplasty. Thromb Haemost 1992, 76:147-153
- GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS CK ET AL - Compensatory enlargement of human atherosclerotic arteries. N Engl J Med 1987, 316:1371-1375
- HLADOVEC J - Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesion. Physiol Bohemoslov 1978, 27:140-144
- HOLLENBAUGH D, MISHEL-PETTY N, EDWARDS CP ET AL - Expression of functional CD40 by vascular endothelial cells, J Exp Med 1995, 182:33-40
- JOHANSSON L, HOLM J, SKALLI O ET AL - Regional accumulation of T cells, macrophages, and smooth muscle

- cells in the human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 1986, 6:131-138
15. KUBLI S, WAEBER B, DALLA-EVE A, FEIHL F - Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 36:640-648
 16. LIBBY P, EGAN D, SKARLATOS R - Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assessment of evidences and need for future research. *Circulation* 1997, 96:495-501
 17. LIBBY P, ROSS R - Cytokines and growth regulatory molecules. In Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds): *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* Vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 585-594
 18. LUSCHER T, BARTON M - *Biology of the Endothelium*. Clin Cardiol 1997, 20:3-10
 19. MOSS ML, JIN SL-C, MILLA ME ET AL - Cloning of disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumor necrosis factor- (alpha). *Nature* 1997, 385:733-736
 20. MUTIN M, CANAVY I, BLANN A ET AL - Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells. *Blood* 1999;93:2951-2958
 21. NAGY L, BAJKÓ S, FABIAN E ÉS MTSAI - Magyar konszenzus az arteria brachiális áramlásfüggő „flow mediated” vasodilatációjának vizsgálatához. *Érbetegségek* 2003, 10:47-50
 22. NIESZNER É, BARDOS P, BARANYI É, PRÉDA I - A diabetes mellitus cardiovascularis szövődményei és diagnózisuk. *Lege Artis Medicinae* 2005, 15:722-729
 23. RAINES EW, ROSENFELD ME, ROSS R - The role of macrophages. In:Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds) *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996: 539-555
 24. ROSS R, GLOMEST JA - Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973, 180:1332-1339
 25. ROSS R - Mechanism of disease: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-126
 26. ROSS R - The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993, 362:801-809
 27. SPRINGER TA, CYBUSKY MI - Traffic signals on endothelium for leukocytes for health, inflammation and atherosclerosis. In Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds) *Atherosclerosis and coronary Artery Disease*, Vol 1. Philadelphia Lippincott-Raven 1996, 596-606
 28. STARY HC, CHANDLER AB, GLAGOV S ET AL - A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council of Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994, 89:2462-2478
 29. STARY HC - The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds) *Atherosclerosis and coronary Artery Disease* Vol 1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 463-474
 30. STEMME S, FABER B, HOLM J ET AL - T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92:3893-3897
 31. VAN DER WAL AC, DAS PK, BETZ VAN DER BERG D ET AL - Atherosclerotic lesions in humans: in situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989, 61:166-170
 32. VARGOVA K, TÓTH-ZSÁMBOKI E, BENCZE J, KISS RG, PRÉDA I: Keringő endothelsejtek elemzésének jelentősége ateroszklerózissal járó kórképekben. *Metabolizmus* 2005; 3:92-96
 33. VERES A, FUST GY, SNMIEJA M ET AL - Relationship of anti-60kDa heat shock protein and anticholesterol-antibodies to cardiovascular events. *Circulation* 2002, 106:2775-2780
 34. VOELKER W, EUCHNER U, DITTMANN H, KARSCH KR - Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991, 14:307-311
 35. VOGEL RA - Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001, 88:2A 31E-34E
 36. WICK G, RÖMEN R, AMBERGER A ET AL - Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular associated lymphoid tissue. *FASEB J* 1997, 11:1199-1207

Infecția persistentă produsă de virusul hepatitei C - istoria naturală și rolul unor cofactori în evoluția infecției

Monica Sabău

Infecția persistentă produsă de virusul hepatitei C (VHC) îmbracă o largă varietate de forme clinice cu evoluție lentă, progresivă spre ciroză hepatică, respectiv spre complicațiile acesteia de tip insuficiență hepatică sau carcinom hepatocelular.

Riscul cronicizării precum și consecințele acesteia sunt dependente de o serie de factori legați de organismul gazdă, de virus sau de mediul ambiental.

Cei mai relevanți factori care accelerează evoluția spre ciroză sunt: vârsta la care are loc infecția primară, abuzul de alcool, nivelul ridicat al transaminazelor serice, unele tulburări metabolice. Coinfecția cu HIV și/sau VHB sporește de asemenea riscul spre ciroză și complicații.

Factorii legați de virus, în accepțiunea actuală au o influență mai mică asupra progresiunii și severității bolii. Rămâne de stabilit ce rol joacă însă unele proteine virale în inducerea efectului citopatic.

Cursul natural al infecției cu VHC nu este pe deplin elucidat, evoluția și prognosticul bolii rămân subiecte pentru cercetări viitoare.

Cuvinte cheie: hepatită C cronică, modalități evolutive, istoria naturală, cofactori.

The persistent infection caused by hepatitis C virus (HCV) is highly heterogeneous in clinical presentation and outcomes to cirrhosis or its complications, such as liver failure and hepatocellular carcinoma.

The liver disease progression is variable and certain factors such as host-related, virus-related and environmental factors increase risk of advanced liver disease.

The most relevant factors include age of infection, alcohol abuse, metabolic abnormalities, elevated alanine aminotransferase level.

Co-infection with HIV and/or HBV also increases the risk of progression to cirrhosis and complications.

The virus-related variables, surprisingly have a little influence on the course of hepatitis C. The role of different viral proteins in causing cytopathic effect have to be clarified in the future.

The natural course of chronic hepatitis C is not fully defined, the severity and disease progression require further clarification.

Key words: Chronic hepatitis C, disease progression, natural history, cofactors.

In evoluția naturală a infecției produsă de virusul hepatitei C (VHC) sunt recunoscute două modalități: infecția autolimitantă (hepatita C acută) și infecția persistentă (hepatita C cronică)^{1,3,20,31} (Figura 1).

Cunoașterea istoriei naturale (IN) a hepatitei virale C prin supravegherea adecvată a incidenței și prevalenței bolii, prin cunoașterea modalităților evolutive, prin elucidarea factorilor care pot influența cursul bolii la nivel individual, este crucială, pentru o intervenție terapeutică și profilactică cât mai eficientă.

În varianta autolimitantă, atât evenimentele clinice cât și cele biochimice sunt tranzitorii, se produce clearance-ul viral cu rezolvarea infecției în maximum 12 luni de la momentul infectant.

Monitorizarea markerilor serologici și virusologici ai VHC a indicat că infecția rezolutivă are o frecvență relativ mică, fără a fi precizată însă ponderea reală a acesteia forme de boală.^{6,28,29,37}

În marea majoritate a cazurilor, infecția produsă de VHC evoluează persistent fie spre hepatită cronică, ciroză sau complicații de tip insuficiență hepatică și cancer primar hepatic (CPH), fie evoluția este non-progresivă, benignă, corespunzătoare portajului de VHC.

Aceste discrepanțe reflectă o paletă evolutivă largă a hepatitei C sub aspectul formelor clinice, severității, precum și posibila existență a numeroși cofactori care

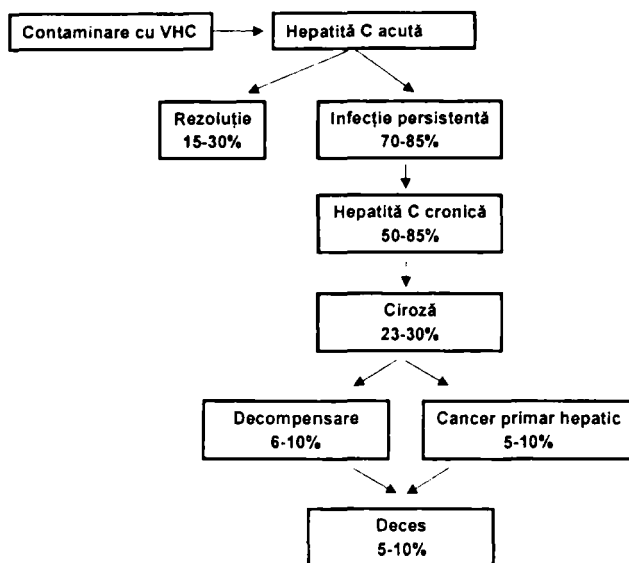


Figura 1. Istoria naturală a infecției produse de virusul hepatitei C (aspect general)

pot interveni în derularea evenimentelor din IN a acestei infecții. care este durata în timp între infecția primară și apariția hepatitei cronice?

Cu toate că numeroase studii au documentat caracterul lent, progresiv de evoluție a hepatitei cronice C spre ciroză, respectiv spre complicațiile acesteia, rămân o serie de arii din IN a infecției care necesită clarificări viitoare.^{9,30,34,36} care este ponderea persoanelor cu hepatită cronică care trec în stadiul de ciroză? care sunt variabilele cu rol predictiv în progresiunea bolii? care este rata de mortalitate consecutivă infecției C persistente? (Figura 2)

Astfel, trebuie găsit răspunsul la următoarele întrebări: Pentru definirea IN a infecției VHC cronică au fost

câți pacienți cu hepatită C acută dezvoltă hepatita cronică? utilizate mai multe strategii de cercetare. Astfel, în

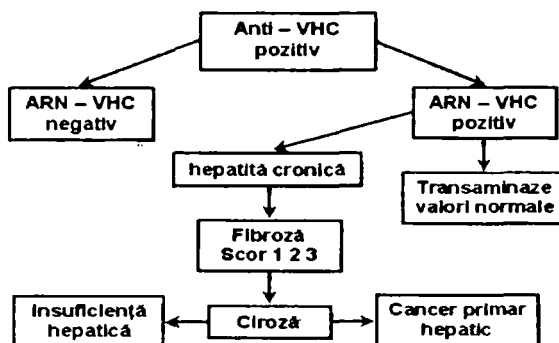


Figura 2. Zone neelucidate din istoria naturală a infecției cu virusul hepatitei C după Dore⁹ și Freeman¹¹
Anti - VHC = anticorpi specifici, ARN - VHC = genomul VHC

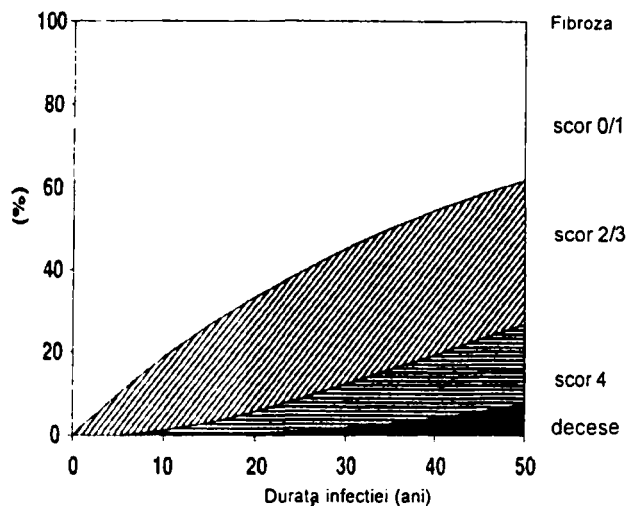


Figura 3. Modelul „Markov” de progresiune a hepatitei C cronice în conexiune cu scorul fibrozei. după Dore⁹

funcție de modalitățile de culegere a datelor se poate face apel la următoarele studii:

a. Studii epidemiologice retrospective efectuate pe cohorte de pacienți cu hepatită cronică deja constituită, cu reconstituirea retrospectivă a evoluției până în momentul infecției. Asemenea studii permit cu precădere evaluarea situației pacienților la intrarea în studiu. Strategia are dezavantajul că este studiat un singur segment din diversitatea evolutivă a infecției VHC persistentă, pacienții cu situație gravă în momentul inițierii studiului. Abordată în această manieră, IN este unilaterală, imaginea este deformată, mai ales în ceea ce privește gravitatea consecințelor.

Datele obținute prin studii de acest gen pe o perioadă de 10-30 de ani au indicat existența cirozei în 17-55%; a

CPH în 1-23%; decesul a survenit în 4-15%^{31,36,41}

b. Studii prospective efectuate pe loturi de pacienți cu episod de hepatită C acută instalat după o modalitate de contaminare identificată, pacienți urmăriți ulterior pe toată durata bolii. Sunt studii de lungă durată, longitudinale, motiv pentru care perioada de urmărire a fost limitată la 20 de ani. În consecință, nu pot fi analizate evenimentele care pot să apară și după această perioadă de timp.

Studii prospective cu perioade de urmărire între 8-16 ani de la episodul acut de boală, au indicat apariția cirozei în 7-16%; a CPH în 0,7-1,3%; a deceselor în conexiune cu hepatita severă/terminală în 1,3-3,7%.³¹

c. Studii retrospectiv-prospective, studii care includ cohorte de pacienți cu infecție contractată în trecut, în

Tabelul I. Prevalența cirozei la 20 de ani de la instalarea hepatitei C cronice. după Alberti³, Dore⁹ și Pérez²²

Categoria investigată	Prevalența cirozei
politransfuzati	11-37%
pacienți spitalizați pentru hepatită cronică	18-26%
persoane cu hepatită cronică recrutate din populația generală	4-10%
persoane VHC-pozitive diagnosticate la donare de sânge	1-7%
narcomani cu administrare i.v. de droguri	1-6%
femei contaminate consecutiv administrării de imunoglobuline anti-D	0,4-2%
copii cu hepatită C	0,3%

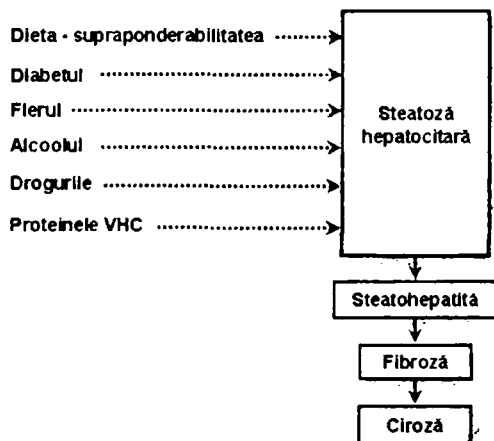


Figura 4. Factori de risc care conduc la steatohepatită în infecția cu VHC, după Alberti³ și Westin¹⁸

Modelul "Markov" de apreciere a evoluției hepatitei cronice spre ciroză pe baza leziunilor hepatice estimează o rată anuală de trecere a hepatitei cronice "minimă" în hepatita "moderată" de 4,1%, respectiv a hepatitei cronice "moderată" în "ciroză" de 7,3%.⁵

Modelul Markov "modificat" care ia în considerare și scorul fibrozei hepatice urmărită longitudinal este considerat de Dore⁹ un model care permite o apreciere mai corectă a trecerii de la ciroză spre insuficiență hepatică sau spre CPH.

Bazat pe acest model, prevalența cirozei a fost apreciată la 7% pentru o durată a infecției de 20 de ani și la 20% pentru o infecție VHC de 40 de ani (Figura 3)

Cu toate că progresia infecției cronice între cele 3 scoruri ale fibrozei pare a fi lineară, prevalența cirozei măsurată prin incidența cumulativă poate avea uneori o creștere exponențială. Acest fapt a fost documentat de studii multicentrice pe cohorte de pacienți nesupuși tratamentului antiviral.²⁷

condiții bine precizate, cohorte studiate ulterior prospectiv. Asemenea studii permit evaluarea întregului spectru evolutiv al infecției.

Într-o serie de asemenea studii cu perioade de urmărire prospective între 9 și 45 de ani, ciroza s-a instalat în 0,3-15% din cazuri; în 0-1,9% a apărut CPH iar decesul a survenit în 0-2,8%.¹²

Sumarizând rezultatele a 57 studii publicate între 1990-2000, studii care au urmărit progresiunea hepatitei C cronice spre ciroză, Alberti³, Dore⁹, Pérez²² au constatat frecvențe procentuale foarte variate în funcție de loturile examinate. Astfel, ponderea cea mai ridicată a cirozelor a fost înregistrată la pacienții politransfuzati (24% cu variații între 11-39%) iar cea mai mică la copiii cu hepatită C (0,3%) (Tabelul I).

Principalele tipuri de studii epidemiologice la care s-a apelat pentru estimarea progresiunii hepatitei cronice spre ciroză au fost:

- studii transversale efectuate pe pacienți cu boală cronică de ficat
- studii de cohortă pentru persoanele expuse riscului prin transfuzii
- studii de cohortă - comunitare

Cele care redau cel mai fidel fazele evolutive ale bolii precum și consecințele infecției persistente sunt studiile de cohortă-comunitare.

În analiza și evaluarea datelor obținute prin aceste tipuri de studii epidemiologice trebuie ținut cont de posibila apariție a unor bias-uri, cum sunt bias-urile de selecție (inclusiunea în studiu a persoanelor cu evidențe marcate de hepatită cronică care preferențial ar fi beneficiat de biopsie hepatică); bias-urile de omitere (omiterea hepatitelor posttransfuzionale cu evoluție silențioasă clinic); confuzia (omiterea unui factor de risc care ar putea avea un rol important în evoluția cronică a bolii, omitere care poate duce la denaturarea rezultatelor).

Tabelul II. Variabile care influențează cursul hepatitei C cronice

A. Variabile legate de organismul gazdă

- vârsta la care s-a contractat infecția
- sexul și rasa
- anomalii metabolice:
 - depozitare de fier în ficat
 - steatoză hepatică
 - index de masă corporală mare
 - diabet tip II
 - hemocromatoza
- nivel ridicat al transaminazelor serice
- factori genetici:
 - sistemul HLA cl II
 - factorul de creștere β
- angiotensina

B. Variabile legate de virus

- genotipul-cvasispecie
- încăătura virală
- existența unui rezorv extrahepatic de virus

C. Variabile de mediu extern

- coinfecția VHC - VHB sau VHC-HIV
- consum crescut de alcool
- fumatul
- schistosomiaza
- drogurile

În cazul cirozelor compensate, supraviețuirea pacienților a fost evaluată la 91% respectiv 80% la 5 și 10 ani.¹⁰ În cirozele decompensate supraviețuirea la 5 ani se reduce la sub 50%.²⁴ Autori japonezi menționează rate de supraviețuire și mai reduse, de numai 23,6% la 3 ani și de 16,5% la 5 ani.¹⁶

Incidența CPH variază între 1-3% pe an în zone ca Europa, America de Nord și Australia, în timp ce în Japonia incidența depășește 4%.^{9,15,34}

Incidența insuficienței hepatice în rândul pacienților cu ciroză compensată este de 4-5% pe an.⁷

Mortalitatea indusă de hepatita C cronică și de consecințele acesteia, a fost estimată la aproximativ 1% pentru infecțiile cu durata de 25 de ani și la 4% pentru cele cu o durată de 40 de ani.⁹

Infecția cu VHC persistentă are o evoluție lent-progresivă fiind verosimilă intervenția unor factori care pot influența severitatea sau progresiunea mai rapidă a hepatitei cronice spre stadiile ulterioare. În acest sens, au fost incriminați factori dependenți de gazdă sau de virus, respectiv factori externi - ambientali (Tabelul II)

A. Variabile care țin de gazdă. Din această categorie de factori, *vârsta* la care a fost contractată infecția are un rol important. În acest sens, s-a demonstrat că numai 2% din persoanele infectate la vârste tinere (sub 20 de ani) dezvoltă ciroză pe parcursul a 20 de ani de urmărire, comparativ cu 6% din pacienții infectați la vârste cuprinse între 31 și 40 de ani, 37% din cei infectați între 41-50 de ani și 63% din cei care s-au contaminat cu VHC peste 50 de ani.^{1,21,27,34}

Fibroza hepatică, ca factor evolutiv important al infecției C persistente evoluează și ea paralel cu vârsta, fiind moderată la vârste tinere și accelerându-se semnificativ peste 45-50 de ani.³

Sexul pacienților. Mai afectați sunt bărbații, progresia anuală posibilă a infecției cu VHC spre cronicizare cu apariția cirozei este de 10 ori mai mare la bărbați decât la femei. Bărbații între 61-70 de ani au o probabilitate (OR) de 250-300 de ori mai mare de a face ciroza decât cei cu vârste cuprinse între 21-50 de ani.^{8,22}

Rasa pacienților este un alt factor care ar putea influența cursul infecției. Această variabilă a fost analizată mai ales de studii americane, procentajul pacienților afro-americani de a face ciroză este mai mic (2,2-20%) comparativ cu cel notat la caucazieni (7,2-30%).^{12,39}

Unele studii sugerează implicarea factorilor genetici, cum ar fi expresia sistemului HLA cl II, modificări ale genelor de transformare a factorului β de creștere, angiotensina II, rezultatele privind intervenția acestor factori sunt însă controversate.^{17,25}

Modificările metabolice între care depozitarea de fier în ficat, steatoza hepatică, creșterea indicelui de masă corporală, diabetul de tip II, influențează cursul hepatitei C contribuind la dezvoltarea cirozei și la o evoluție mai rapidă spre boala hepatică severă.^{19,38}

Accumularea de lipide în hepatocitele infectate (steatohepatită) se poate datora obezității sau diabetului, dar și unor factori legați direct de virus (steatoză virală); proteina "core" și NS5A a VHC sunt mai frecvent incriminate. Aceste proteine pot avea un efect direct

interferând cu transportul și depozitarea intracelulară a trigliceridelor și acumularea, respectiv secreția de lipoproteine³ (Figura 4).

Nivelul *transaminazelor* serice se corelează în general cu modificările histopatologice și evoluția infecției, gradul leziunilor necroinflamatorii fiind semnificativ mai ridicat la pacienții cu hipertransaminazemie decât la cei cu valori normale ale transaminazelor.²¹

O altă problemă neelucidată din IN a infecției cu VHC este frecvența și rata de progresie spre fibroză și ulterior spre ciroză a persoanelor ARN-VHC pozitive, dar cu valori normale ale transaminazelor serice.

B. Variabile legate de virus (*genotipul, cuasi-specia VHC și încărcătura virală*) actualmente se consideră a avea o importanță mai mică decât li s-a atribuit în trecut.

Rezultatele trialurilor clinice ale pacienților cu hepatită C cronică fără terapie antivirală, nu au adus informații relevante asupra valorii predictiv superioare a genotipului 1b și a nivelului seric al genomului viral în imprimarea unui trend cronic al infecției.²⁴ În schimb s-a documentat relația dintre unele genotipuri ale VHC și răspunsul la terapia antivirală; pacienții deținători de genotipuri 2 și 3 răspund favorabil la tratament.²⁶

1 C. Factori ai mediului extern

Coinfecția cu VHB sau HIV accelerează cursul hepatitei C cronice și facilitează evoluția spre ciroză și CPH.

Datele referitoare la consecințele infecțiilor simultane VHC+VHB sunt contradictorii, acest tip de infecție duală fiind mai puțin abordat în literatură. Având în vedere că cele două virusuri se interferează în activitatea lor replicativă, prin substituția rolurilor, este important de a se cunoaște care din virusuri este dominant la momentul respectiv, în scopul de a interveni terapeutic în cunoștință de cauză. În situația în care ambele virusuri se replică, se recomandă un tratament inițial de eradicare a VHC, urmat ulterior de un tratament pentru infecția B.³

În coinfecția VHC - HIV, prin imunodeficiența indusă de HIV apare un risc crescut de cronicizare a infecției cu VHC, fiind accelerată de asemenea evoluția spre ciroză.³⁵ Ca urmare, în managementul infecției produsă de VHC la persoanele HIV pozitive, ideală ar fi instituirea terapiei anti-VHC înaintea terapiei HAART.^{3,18,22}

Alcoolismul cronic. Abuzul cronic de alcool (consum zilnic de peste 40 g) luat ca unic factor asociat infecției cu VHC, crește semnificativ riscul unei infecții cronice și mai ales riscul de evoluție spre ciroză și CPH.^{6,12,14,20,40}

Cuantificarea riscurilor a fost făcută utilizând studii epidemiologice "expuși-neexpuși" respectiv "caz-control". Astfel, s-a demonstrat că riscul de cronicizare a infecției cu VHC, respectiv riscul de apariție a cirozei a fost de 9-10 ori și 15-20 de ori mai mare la alcoolici față de riscul la lotul de control constituit din persoane abstinent de alcool.

Persoanele VHC pozitive consumatoare de alcool au avut în funcție de cantitatea de alcool consumată

zilnic riscuri de a face CPH de 26-126 de ori mai mare față de martori. Riscul apreciat prin odds ratio (OR) a fost de 26 pentru un consum de aproximativ 40 g alcool zilnic și de 62-126 pentru cei care consumă între 41 și 80 g alcool.^{32,33}

Mai recent se încearcă clarificarea rolului pe care o cantitate mai mică de alcool consumată zilnic (<20g) o poate avea asupra cursului hepatitei C cronice, respectiv asupra răspunsurilor la terapia antivirală.²³

Consumul de droguri este considerat de asemenea un factor al mediului ambiental (comportamental) cu implicații în cronicizarea infecției cu VHC, prin inițierea și întreținerea steatozei hepatice care, la rândul ei joacă un rol important în mecanismele patogenetice ale cirozei hepatice.^{18,32}

Ținând cont de puterea de asociere "factori de risc – efect", factorii implicați în evoluția infecției cu VHC documentați prin studii epidemiologice "expuși-neexpuși" se pot clasifica în:

- factori pentru care sunt evidențe certe de asociere: consumul de alcool, coinfecția VHC sau HIV, nivelul ridicat al transaminazelor serice;

- factori pentru care sunt unele evidențe de asociere: vârsta la care se produce infecția primară, obezitatea, sexul masculin;

- factori cu evidențe improbabile: genotipul și cvasispecie virusului, nivelul încărcăturii virale, etnia.⁹

Trecerea de la hepatita C cronică spre forme avansate de boală este mai frecventă în decada 2 și 3 a infecției la persoanele cu valori ridicate ale transaminazelor serice și cu fibroză scor 3-4. În măsură mai redusă această trecere se face la persoanele cu infecție mai recentă (sub 20 de ani), la cei cu TS la valori normale, la pacienții fără fibroză sau cu fibroză limitată (scor 0-1), respectiv la persoanele ARN-VHC negative, persoane la care a apărut în mod natural clearance-ul viral, respectiv au avut un răspuns bun la tratamentul anti-viral.^{15,20,26,29}

Istoria naturală a infecției cronice produsă de VHC nu este pe deplin elucidată.

Clarificarea problemelor încă controversate, precum și o mai bună înțelegere a factorilor de risc cu caracter predictiv pentru apariția consecințelor grave ale infecției, vor conduce implicit la instituirea unui tratament antiviral corect și cu cost/beneficiu favorabil.

BIBLIOGRAFIE

- ALBERTI A, CHEMELLO I, BENVIGNO L - *Natural history of hepatitis C*, J Hepatol. 1999, 31: 17-24
- ALBERTI A, BOCCATO S, FERRARI A ET AL - *Outcome of initially mild chronic hepatitis C*, Hepatology, 2001, 34: 225A
- ALBERTI A, VARIO A, FERRARI & R. PISTIS - *Review Article: chronic hepatitis C - natural history and cofactors*, Aliment Pharmacol Ther, 2005: 22 (Suppl. 2): 74-78
- BELLENTANI S, POZZATO G, SACCOCCIO G ET AL - *Clinical course and risk factors of HCV related liver disease in general population: report from the Dionysos study*, Gut, 1999, 44: 874-880
- BENNETT WG, INOUE Y, BECK R ET AL - *Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon $\alpha 2b$ in patients with histologically mild chronic hepatitis C*, Ann Intern Med, 1997, 127: 855-65
- BODOSSIAN P - *Hepatitis C: une priorite de sante publique*, Rev Prat (Med Gen), 2000, 14:662
- BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM - *Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group*, Hepatology, 1999, 29: 264-70
- DEUFFIC S, BUFFAT L, POYNARD T ET AL - *Modeling the hepatitis C virus epidemic in France*, Hepatology, 1999, 29: 1596-1601
- DORE GJ, FREEMAN AJ, LAW M, KALDOR JM - *Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C?*, J Gastroenterol Hepatol, 2002, 17, 423-430
- FATTOVICH G, GIUSTINA G, DEGOS F ET AL - *Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients*, Gastroenterology 1997, 112: 651-5
- FREEMAN AJ, DORE GJ, LAW MG ET AL - *Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection*, Hepatology, 2001, 34: 809-16
- HARRIS DR, GONIN R, ALTER HJ ET AL - *The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse*, Ann Intern Med, 2001, 134: 120-4
- IWARSON S, NORKRANS G, WEJSTAL R - *Hepatitis C: Natural history of a unique infection*, Clin Infect Dis, 1995, 20: 1361-1370
- KHAN MH, THOMAS L, BYTH K ET AL - *How much does alcohol contribute to the variability of hepatic fibrosis in New South Wales, Australia*, J Gastroenterol Hepatol, 1998, 13: 419-26
- KHAN MH, FARRELL GC, BYTH K ET AL - *Which patients with hepatitis C develop liver complications*, Hepatology, 2000, 31: 513-20
- KOBAYASHI M, IKEDA K - *Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis*, Cancer, 2000, 88: 2471-2477
- KUNZLER S, BAUMANN M, SCHIRMACHER F ET AL - *Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor- β* , J Virol, 2001, 8: 430-7
- MAGDER LS, FIX AD, MIKHAIL NN ET AL - *Estimation of the risk of transmission of hepatitis C*, Int J Epidemiol, 2005, 34: 160-165
- ONG JP, YOUNOSSI ZM, SPEER C ET AL - *Chronic Hepatitis C and superimposed non alcoholic fatty liver disease*, Liver, 2001, 21: 266-71
- OSTAPOWICZ G, WATSON KJ, LOCARNINI SA, DESMOND PV - *Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection*, Hepatology, 1998, 27: 1730-5
- PAGLIARO L, PERI V, LINEA C ET AL - *Natural history of chronic hepatitis C*, Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999, 31: 28-44
- PÉREZ MC, SUÁREZ E, TORRES EA ET AL - *Seroprevalence of hepatitis C and associated risk behaviours: a population-based study in San Juan, Puerto Rico*, Int J Epidemiol, 2005, 34: 593-599
- PETERS MG, TERRAULT N - *Alcohol use and hepatitis C*, Hepatology 2002, 36: S220-25
- POL S, ZYLBERBERG H - *Formes cliniques et evolution de l'hepatite C*, Rev Prat, 2000 50: 1083-1088
- POWELL EE, EDWARDS-SMITH CJ, HAY JL ET AL - *Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis*, Hepatology, 2000, 31: 828-33
- POYNARD T, MARCELLIN P, LEE SS ET AL - *Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*, Lancet 1998, 352: 1426-32
- POYNARD T, RATZIU V, CHARLOTTE F, ET AL - *Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis*, C J Hepatol., 2001, 34: 730-9

- 28 RODGER AJ, THOMSON JA, THOMPSON SC ET AL - *Assessment of long-term outcomes of hepatitis C virus infection in a cohort of patients with acute hepatitis in 1971-75: results of a pilot study*, J Gastroenterol Hepatol, 1999, 14: 269-73
- 29 ROUDOT-THORAVAL F, PAWLOTSKY JM, THIRES V ET AL - *Lack of mother-to infant transmission of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-negative women: a prospective study with HCV RNA testing*, Hepatology, 1993, 17: 772-777
- 30 SEEFF LB - *Natural history of hepatitis C*, Hepatology, 1997, 26 (suppl. 1): 21S-28S
- 31 SEEFF LB - *Natural history of chronic hepatitis C*, Hepatology 2002, 36: S35-S46
- 32 SMYTH BP, BARRY J, KEENAN - *Irish injecting drug users and hepatitis C: the importance of the social context of infecting*, Int J Epidemiol, 2005, 34: 166-172
- 33 TAGGER A, DONATO F, RIBERO ML ET AL - *Case-Control study on HCV as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotype and the synergism with HBV an alcohol*, Int J Cancer, 1999, 81: 695-699
- 34 TAKAHASHI M, ZAMADA G, MIYAMOTO , DOI T, ENDO H, TSUJI T - *Natural course of chronic hepatitis C*, Am J Gastroenterol, 1993, 88: 240-3
- 35 THOMAS DL - *Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection*, Hepatology, 2002, 36: S201-9
- 36 TONG MJ, EL-FARRA NS, REIKES AR ET AL - *Clinical outcomes after transfusion associated hepatitis C*, N Engl J Med, 1995, 332: 1463-1466
- 37 VILLANO SA, VLAHOV D, NELSON KE - *Persistence of viremia and importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection*, Hepatology 1999, 29: 908-14
- 38 WESTIN J, NORDLINDER H, LAGGING M, NORKRANS G, WEJSTAL R - *Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients*, J Hepatol, 2002, 37: 837-42
- 39 WILEY TE, MCCARTHY M, BREIDI L, LAYDEN TJ - *Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection*, Hepatology, 1998, 28: 805-9
- 40 WILEY TE, BROWN J, CHAN J - *Hepatitis C virus infection in African Americans: its natural history and histological progression*, Am J Gastroenterol, 2002, 97: 700-6
- 41 YANO M, KUMADA H, KAGE M ET AL - *The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C*, Hepatology, 1996, 23: 1334-1340



Metode moderne asistate de calculator aplicate în modelarea structurilor dentare

Cristina Bică¹, Ligia Cristina Brezeanu², Al. Monea¹

Metoda Elementului Finit (FEM) este o metodă numerică de analiză ce permite identificarea extrem de precisă a stress-ului structural și a deplasărilor. Conceptul fundamental cu care operează FEM are la bază aproximarea prin discretizare a întregului continuu în subdomenii numite elemente finite, cu proprietăți fizice și funcționale identice cu cele ale elementului studiat, conectate între ele prin puncte denumite noduri.

În ortodonție, comparativ cu alte metode, FEM are numeroase avantaje, evidențiate de abilitatea de a include eterogenitatea structurilor dento-parodontale și neregularitatea conturului dentar în proiectarea și design-ul dintelui. De asemenea, pentru o analiză mai riguroasă, FEM permite aplicarea forțelor în diferite direcții și cu diferite intensități.

Cuvinte cheie: ortodonție, Metoda Elementului Finit

The Finite Element Method (FEM) is a modern, computer-based method of analysis which allows an extremely and precise identification of structural stress and displacements. FEM depends on a fundamental concept based on the discretization of the entire continuum into finite elements having the same physical and functional properties interconnected through points called nodes.

In orthodontics, as compared to other methods, FEM has numerous advantages, highlighted by the ability of including the heterogeneous of the dental-periodontal structures and the irregularity of the dental contour in designing a tooth. Moreover, in order to obtain a more rigorous analysis, FEM allows the application of forces in different directions and with different intensities.

Key words: orthodontics, Finite Element Method

În încercarea de a înțelege mai bine biomecanica deplasării dentare ortodontice, au fost utilizate o serie de metode pentru „a anticipa” reacțiile tisulare produse de acțiunea forțelor ortodontice:

1. Analiza fotoelastică, care necesită un laborator bine echipat, modele și instrumente specifice;

2. Studii experimentale pe animale, care permit studierea țesutului viu și reacțiile acestuia. Metoda însă nu permite corelarea tuturor rezultatelor la țesutul uman;

3. Modele matematice ce reprezintă situația „in vivo”. În cadrul acestor metode, forma și funcțiile procesului sunt reprezentate într-un model compatibil cu ecuații matematice;

4. Holografia laser, care necesită aparatură costisitoare, deși demonstrează stress-ul de suprafață al corpului studiat;

5. Metoda Elementului Finit, pe scurt FEM (Finite Element Method). Este o metodă numerică de analiză ce permite identificarea extrem de precisă a stress-ului structural și a deplasărilor. Această metodă, utilizată cu

succes în inginerie de mai mulți ani, folosește computerul în rezolvarea unor sisteme gigant constituite dintr-un număr foarte mare de ecuații, pentru determinarea stress-ului pe baza proprietăților fizice ale structurilor analizate. Comparativ cu celelalte metode, FEM are numeroase avantaje, evidențiate de abilitatea de a include eterogenitatea structurilor dento-parodontale și neregularitatea conturului dentar în proiectarea și design-ul dintelui. De asemenea, pentru o analiză mai competentă și riguroasă, FEM permite aplicarea forțelor în diferite direcții și cu diferite intensități, în orice punct aparținând modelului realizat.¹⁸

Domeniile de aplicabilitate ale FEM sunt extrem de variate: aeronautică, construcții civile și industriale, domeniul nuclear, medicină. În general se urmărește determinarea, în domeniul considerat, a valorilor uneia sau mai multor funcții necunoscute cum ar fi: tensiuni, presiuni, deformații specifice, temperaturi, deplasări, viteze.

În domeniul stomatologic, FEM este utilizată pentru a investiga o serie de probleme legate de structura dinților^{17,22,14,10}, biomateriale și materiale restaurative^{13,16}, implante dentare^{19,12,3}, canale radiculare.^{21,25}

¹Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș

²Facultatea de Inginerie, Universitatea „Petru Maior” Târgu-Mureș
Adresa pentru corespondență: Dr. Cristina Bică, Facultatea de Medicină Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu nr. 38, 540142 Târgu-Mureș

În ortodonție, FEM se utilizează cu succes pentru a modela aplicarea forțelor ortodontice asupra sistemelor monodentare. S-a demonstrat că pierderea de os alveolar coboară centrul de rezistență al dintelui și modifică distribuția stress-ului la nivelul rădăcinii.¹² De asemenea, FEM s-a folosit pentru a demonstra că zonele de remodelare osoasă „in vitro” corespund cu zone similare „in vivo”¹⁶ și că proprietățile biomecanice ale ligamentului parodontal (PDL) sunt diferite la adulți față de adolescenți.²⁰

Tratamentul modern chirurgical-ortodontic al ageneziilor dentare multiple la adulți constă în utilizarea implantelor endo-osoase ca și elemente de ancoraj față de acțiunea forțelor ortodontice.¹¹ FEM permite aprecierea stress-ului în PDL și în osul alveolar înconjurător, precum și distribuția deplasărilor. De asemenea, FEM dă o imagine corectă asupra avantajului utilizării unui tip de implant în raport cu altele.

FEM este metoda ideală pentru modelarea exactă a dintelui și sistemului parodontal cu complicata lor geometrie tridimensională.

O acumulare anormală de stress îi poate permite medicului să estimeze distrucția tisulară și să implementeze modalități terapeutice la momentul oportun.²⁴

Un domeniu în care modelarea computerizată își dovedește din ce în ce mai mult utilitatea este domeniul chirurgiei reconstructive: pacientul este supus analizelor rezultând un set de date, care nu mai sunt interpretate ca atare, ci sunt supuse unui șir de prelucrări specifice cu ajutorul computerului, generându-se o reprezentare cât mai aproape de realitate a structurii investigate. Această reprezentare poate fi utilizată într-un „mediu virtual” de către practicieni, pentru vizualizarea preoperativă a deficiențelor structurii asupra căruia urmează să se intervină, pentru planificarea intervenției, modelarea și producerea unui implant sau substituent dacă este cazul, precum și pentru analiza comportării acestuia.²⁵

Principiile și fundamentele FEM

FEM, ca o componentă principală a proiectării și analizei asistate de calculator, reprezintă în momentul de față cea mai eficientă metodă de studiu și optimizare a structurilor, indiferent de forma și materialul din care acestea sunt realizate. FEM constituie astăzi o metodă de rezolvare numerică a problemelor complexe iar utilizarea acesteia se justifică în studiul fenomenelor la care rezolvarea analitică a modelului este imposibilă sau posibilă cu un grad mare de aproximare.

Conceptul fundamental cu care operează FEM are la bază aproximarea prin discretizare sau divizare a întregului continuu în subdomenii numite elemente finite (EF), cu proprietăți fizice și funcționale identice cu cele ale elementului studiat, conectate între ele prin puncte denumite noduri. Având la bază acest concept, modelul analitic al procesului fizic de analizat se transformă într-un model numeric care poate fi rezolvat cu ajutorul calculatorului numeric.⁹

FEM, prin micșorarea globală sau locală a dimensiunii elementelor finite, pe baza unor programe (software) performante, poate duce la o analiză globală sau locală, cu rezultate apropiate de variațiile reale ale parametrilor fizici studiați.

Principalul avantaj al FEM îl reprezintă posibilitatea de modelare cu exactitate a oricărui domeniu neregulat, corespunzător configurației geometrice a corpului studiat. Caracterul aproximativ al metodei rezultă din rezolvarea sistemului de ecuații a EF - cu cât acesta este mai mare, se ajunge la niște aproximări în obținerea soluțiilor. Mărimile necunoscute ale problemei sunt calculate numai în nodurile structurii. Rezultă de aici concluzia importantă că precizia de calcul crește odată cu creșterea numărului de elemente finite.

Utilizarea în diverse situații a FEM este justificată de considerentul potrivit căruia, de cele mai multe ori este de preferat, ca în locul soluției exacte a modelului simplificat în cazul metodelor clasice, să se dispună de o soluție aproximativă a problemei reale din considerente legate de caracterul complex și de multe ori eterogen al problemei studiate.⁹

La baza FEM se află conceptul de aproximare prin discretizare. Pentru obținerea aproximării de tip element finit a oricărei mărimi necunoscute ϕ (funcția necunoscută - de regulă funcția deplasare) cu variație continuă în cuprinsul domeniului de analiză se parcurg următoarele etape:

1. Se partiționează domeniul de analiză într-un număr finit de subdomenii reciproc disjuncte (separate unele de altele), numite elemente finite și care trebuie să acopere întregul domeniu. Operația de partiționare în elemente (subdomenii) poartă denumirea de discretizarea domeniului de analiză.

Discretizarea se realizează în funcție de geometria corpului de analizat și numărul de coordonate spațiale independente necesare descrierii sistemului: proprietățile mecanice și elastice, necunoscutele problemei (tensiuni, presiuni, deplasări).

Se disting următoarele tipuri specifice de configurații a elementelor finite:

- elemente finite unidimensionale (1D) utilizate atunci când configurația geometrică poate fi descrisă în funcție de o singură coordonată spațială, fiind de forma unei bare cu 2 noduri;

- elemente finite bidimensionale (2D) utilizate atunci când configurația geometrică poate fi descrisă în funcție de două coordonate spațiale independente. Ele pot fi de formă triunghiulară sau patrulateră cu 3 sau 4 noduri.

- elemente finite tridimensionale (3D) utilizate atunci când configurația geometrică poate fi descrisă cu ajutorul a trei coordonate spațiale independente. Se utilizează pentru modelarea volumelor și pot fi de forma unui tetraedru sau hexaedru cu 8 sau 6 noduri.

Fiecare element finit poate lua o formă geometrică specifică, cu o funcție internă pentru stress specifică. Cu ajutorul acestor funcții și geometriei elementului finit pot fi determinate ecuațiile de echilibru dintre forțele

externe ce acționează asupra elementului finit și deplasările (dislocările) ce intervin în noduri.

2. Pentru fiecare dintre elementele finite obținute prin discretizare se definește câte o funcție continuă care aproximează variația funcției necunoscute ϕ în cuprinsul respectivului domeniu.

3. Aproximarea globală a funcției necunoscute ϕ se obține prin asamblarea aproximărilor elementare. Aproximarea globală a lui ϕ este o funcție care va fi determinată atunci când vor fi cunoscute valorile acesteia în punctele nodale. Prin FEM se înlocuiește problema inițială a determinării valorilor necunoscutei ϕ în toate punctele domeniului cu problema determinării valorilor acestei funcții într-un număr restrâns de puncte, și anume în nodurile elementelor finite create.

Ecuatiile elementelor finite alcătuiesc sisteme de ecuații liniare⁹, având forma tipică generală:

$$\begin{cases} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n = b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n = b_2 \\ \dots \\ a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n = b_n \end{cases}$$

Sub formă matriceală, sistemul de ecuații se scrie:

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \dots \\ x_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \dots \\ b_n \end{bmatrix}$$

iar sub formă condensată:

[A] · [x] = [B] în care:
[A-] matricea pătrată a coeficienților;
[x-] matricea coloană (vectorul)
necunoscutelor;
[B-] matricea coloană (vectorul)
constantelor.

Soluția ecuației matriceale (vectorul necunoscutelor) se exprimă sub forma:

[x]=[A]⁻¹ · [B] unde [A]⁻¹ este inversa matricei [A].

În mod analog, conform celor prezentate, în cazul FEM, ecuația matriceală fundamentală a unui element finit se scrie sub forma: [F*]=[K*]·[δ*] în care:

[F* -] vectorul forțelor;
[K* -] matricea de rigiditate;
[δ* -] vectorul deplasărilor.

Prin asamblarea ecuațiilor corespunzătoare fiecărui element finit, se obține sistemul de ecuații general al structurii:

[F] = [K]_{st} · [δ] unde:
[F] vectorul generalizat al forțelor;
[K]_{st} matricea de rigiditate a structurii sau matricea caracteristicilor fizico-geometrice ale materialului;
[δ] vectorul generalizat al deplasărilor.

Prin rezolvarea sistemului de ecuații general al structurii se obțin elementele vectorului deplasărilor nodale [δ], exprimate prin deplasări (translații și rotații denumite necunoscute de gradul I). Pe baza valorilor deplasărilor, se calculează tensiunile (valorile stress-ului din elementele finite, ca și necunoscute de gradul II).

Am creat un model tridimensional¹⁵ pentru incisivul central (IC) superior, ținând cont de următoarele 3 considerente principale:

1. Geometria dintelui și a structurilor parodontale;
2. Proprietățile fizice ale dintelui și parodontiului;
3. Configurația forței ortodontice.

Acest dinte a fost ales deoarece manifestă deplasarea dentară cea mai semnificativă și prezintă un risc ridicat de resorbție radiculară comparativ cu restul dinților.²

1. Geometria dintelui și a structurilor parodontale

Definirea și crearea modelului IC superior cu ajutorul programului de analiză ALGOR s-a realizat prin editarea și construcția dintelui, spațiului parodontal și osului alveolar înconjurător conform dimensiunilor și datelor morfologice din manualele de specialitate.^{15,7}

Au fost trasate 11 planuri orizontale, perpendiculare pe axul longitudinal al dintelui:

- 5 planuri orizontale corespunzătoare coroanei IC superior ce includ dintele, notate astfel: planul +2, +4, +6, +8, +10;

- 1 plan orizontal corespunzător coletului dentar, notat planul „0” ce include dinte, ligament parodontal (PDL) și os alveolar;

- 5 planuri orizontale la nivelul rădăcinii dentare ce includ dinte, PDL și os alveolar, notate cu -2, -4, -6, -8, -10.

Fiecare plan a fost divizat într-un număr finit de noduri și elemente finite de formă bidimensională, menținând echivalența geometrică cu forma IC superior. Au fost digitizate coordonatele nodale pe fiecare plan iar elementele au fost descrise cu numere de nod. Apoi s-a realizat imaginea tridimensională a planurilor perpendiculare pe axul dintelui, prin crearea de elemente finite tridimensionale (tetraedre sau hexaedre). În final a fost construit un model tridimensional general ce cuprinde dinte-PDL-os alveolar (Figurile 1, 2, 3). Modelul constă din 1379 noduri și din 976 elemente finite.

După realizarea modelului FEM tridimensional, au fost impuse condițiile la limită pentru toate nodurile periferice de la nivelul osului alveolar în condiții de deplasare 0 în toate direcțiile sau în condiții de anulare a tuturor gradelor de libertate (fixarea în bază). Condițiile la limită a modelelor FEM sunt definite astfel încât să împiedice deplasările la baza modelului. Această metodă de restrângere împiedică modelul în a realiza mișcări corporeale rigide în perioada de aplicare a forței. Pentru conformitate cu fenomenul real, între părțile componente dinte-PDL-os alveolar, s-au creat legături (în noduri) prin elemente de contact.

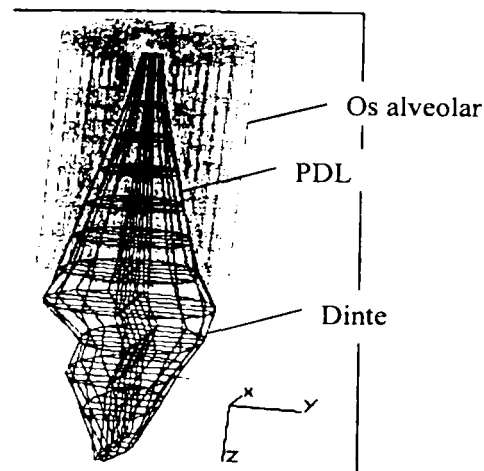


Figura 1. Modelarea-discretizarea IC superior (976 EF, 1379 noduri)

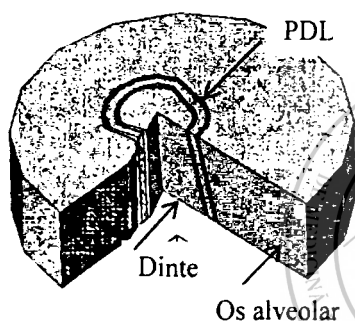


Figura 2. Secțiune transversală dinte-PDL-os alveolar

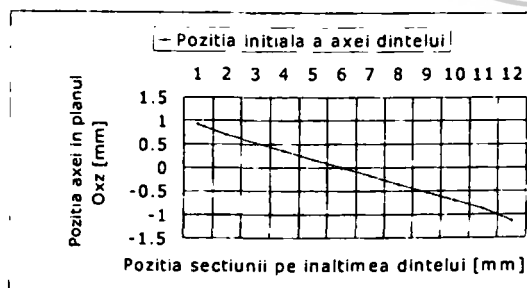


Figura 3. Poziția inițială a axei dintelui în planul Oxz

2. Proprietățile fizice ale dintelui și parodontiului

Dintre proprietățile fizice ale structurilor modelate prin FEM, prezintă importanță două caracteristici elastice, reprezentate de:

- Coeficientul lui Poisson, notat cu „ ν ”;
- Modulul de elasticitate longitudinală Young, notat cu „ E ”.

Experiența arată că solicitarea de întindere este însoțită de modificarea secțiunii transversale în sensul micșorării acesteia. Acest fenomen poartă numele de contracție transversală, mărime care este proporțională cu alungirea specifică prin factorul de proporționalitate „ n ” denumit coeficient de contracție transversală sau coeficientul lui Poisson (adimensional).

Legătura dintre forțele aplicate (σ) și deformațiile corespunzătoare (ϵ) sunt exprimate matematic prin „legea lui Hooke” ce are următorul enunț: deformațiile specifice sunt proporționale cu tensiunile

$$\sigma = E \times \epsilon$$

iar coeficientul de proporționalitate „ E ” este modulul de elasticitate longitudinală Young exprimat în N/mm^2 sau MPa.

Tabelul I. Valori ale coeficientului Poisson (ν) și modulului Young (E) pentru diferite materiale

$E (N/mm^2)$	ν	Material
$2.1 \cdot 10^5$	0,3	Oțel
$1.96 \cdot 10^4$	0,3	Dinte
$6.66 \cdot 10^{-1}$	0,49	PDL
$1.37 \cdot 10^4$	0,3	Os

După valoarea caracteristicilor elastice ale materialelor (E și ν) măsurate pe diferite direcții, există 2 categorii de materiale:

- materiale izotrope, cele care au proprietăți elastice identice după toate direcțiile;
- materiale anizotrope, cele care au proprietăți elastice diferite după diferite direcții.* Toate materialele modelului FEM au fost considerate izotrope și elastice.

3. Configurația forței ortodontice

Programul ALGOR utilizat pentru definirea și crearea modelului tridimensional al IC superior ne-a permis crearea oricărei configurații pentru forța ortodontică: punct de aplicare, direcție și intensitate, ca de exemplu:

- forțe ortodontice horizontale care produc deplasări de tip basculare, având ca punct de aplicare nodul din centrul feței vestibulare a IC superior, corespunzător planului +6, cu intensități diferite, optime și supraliminare, pentru dezvoltarea de studii comparative a rezultatelor (Figura 4);

- forțe ortodontice verticale care produc deplasări de tip ingresiune, de intensități diferite, având ca punct de aplicare nodul din mijlocul suprafeței incizale a IC superior (Figura 5).

În urma simulărilor prin utilizarea programului ALGOR se obține un volum foarte mare de rezultate, sistematizate astfel:

- Deplasări după direcția forței ortodontice;
- Stress după direcția forței ortodontice aplicate: după axa Y când forța este orizontală, respectiv după axa Z când forța este verticală.
- Stress după teoria Von Mises. Stress-ul Von Mises reprezintă stress-ul resultant sau echivalent din spațiul tridimensional, după cele trei axe.²⁴

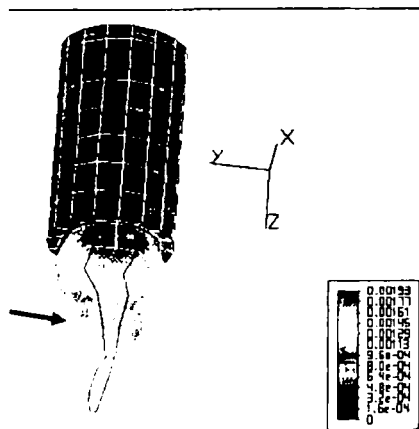


Figura 4. Forță orizontală

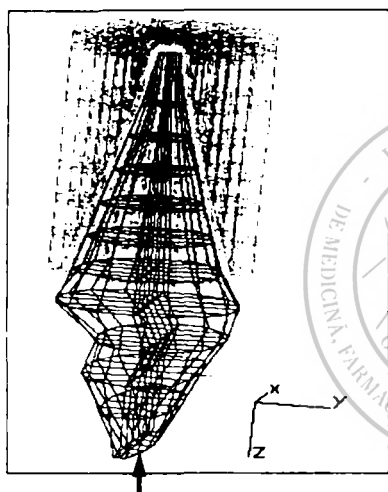


Figura 5. Forță verticală

CONCLUZII

Utilizarea FEM în studiile de analiză a deplasării dentare ortodontice și a distribuției stress-ului este justificată și își dovedește eficiența datorită caracterului geometric neregulat al dintelui pe de o parte și datorită structurii eterogene din punct de vedere a proprietăților fizice a ansamblului dinte-ligament parodontal-os alveolar pe de altă parte.

FEM permite determinarea cantitativă și vizualizarea grafică a deplasărilor și a stress-ului, practic în orice punct al ansamblului dinte-ligament parodontal-os alveolar.

În editarea modelului discretizat general am apelat la cunoștințe din domeniul anatomiei și morfologiei dento-parodontale (parametrii dimensionali) dar și la noțiuni fundamentale de rezistență a materialelor (caracteristici de elasticitate, tensiuni, deformări, grade de libertate, condiții la limită).

Mediul de programare utilizat s-a dovedit foarte eficient atât din punct de vedere al posibilității de editare grafică (crearea și gestionarea modelului discretizat general), cât și din punct de vedere al simulării reacțiilor biomecanice. ALGOR pune la dispoziția utilizatorului un set de instrumente puternice și eficiente de modelare și simulare cu ajutorul FEM a structurilor supuse acțiunii unor forțe.

BIBLIOGRAFIE

1. AKPINAR I, ANIL N, PARNAS L - A natural tooth's stress distribution in occlusion with a dental implant, J Oral Rehabil, 2000, 27:538-545.
2. BICĂ C - Studiu clinic și experimental al influenței tratamentelor ortodontice asupra țesuturilor parodontale, Teză de doctorat, UMF TG Mureș, 2005.
3. BICĂ C, MONEA AL, BREZEANU LC - Reacții biomecanice în deplasările ortodontice. Studiu prin Metoda Elementului Finit, Congresul Internațional de Medicină Dentară, București, 2005.
4. BICĂ C, BREZEANU LC, MONEA POP M - Alveolar bone resorption. Influences on orthodontic dynamics, International Congress of Oro-Dental Health and Medico-Dental Management in the Black Sea Countries, Golden sands, Bulgaria, 2006.
5. BICĂ C, BREZEANU LC, MONEA AL - Biomechanical response to different levels of alveolar bone loss, Congress of the European Orthodontic Society, Viena, 2006.
6. BOURAUDEL C, FREUDENREICH D, VOLLMER D - Simulation of orthodontic tooth movements: a comparison of numerical models, J Orofac Orthop, 1999, 60:136-151.
7. BRATU D, LERETTER M, COLOJOARĂ C - Dinți umani permanenți. Morfologie, desen și modelaj, Ed "Helicon" Timișoara, 1997.
8. BREZEANU LC - Rezistența materialelor. Solicitări fundamentale, Ed Universității "Petru Maior", Tg Mureș, 1998, 19-28.
9. BREZEANU LC - Bazele calculului cu elemente finite, Ed Universității "Petru Maior", Tg Mureș, 2000.
10. DARENDELILER S, DARENDELILER H, KINOGLU T - Analysis of a entrail maxillary incisor by using a three-dimensional finite element method, J Oral Rehabil, 1992, 19:371-383.
11. GALLAS MM, ABELEIRA MT, FERNANDEZ JR - Three-dimensional numerical simulation of dental implants as orthodontic anchorag, European J Orthod, 2005, 27:12-16.
12. GERAMY A - Alveolar bone resorption and the center of resistance modification (3-D analysis by means of the finite element method), Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2000a, 117:399-405.
13. HUBSCH PF, MIDDLETON J, KNOX J - A finite element analysis of the stress at the restoration-tooth interface, comparing inlays and bulk fillings, Biomaterials, 2000, 21:1015-1019.
14. MAGNE P, VERSLUIS A, DOUGLAS WH - Rationalization of incisor shape: experimental-numerical analysis, J Prosthet Dent, 1999, 81:345-355.
15. MONEA AL, MONEA POP M - Parodontologie, Ed. Ardealul, Tg.Mureș, 1999.
16. REES JS, JACOBSEN PH - The effect of interfacial failure around a class V composite restoration analysed by the finite element method, J Oral Rehabil, 2000, 27:111-116.
17. RUBIN C, KRISHNAMURTHY N, CAPILOUTO E - Stress analysis of the human tooth using a three-dimensional finite element model, J Dent Research, 1983, 62:82-86.
18. RUDOLPH DJ, WILES MG, SAMESHIMA GT - A finite element model of apical force distribution from orthodontic tooth movement, Angle Orthodontist, 2001, 71:127-131.

19. SATO Y, SHINDOI N, HOSOWAWA R, TSUGA K et al - *A biomechanical effect of wide implant placement and offset placement of three implants in the posterior partially edentulous region*, J Oral Rehabil, 2000, 27:15-21.
20. TANNE K, YOSHIDA S, KAWATA T, SASAKI A - *An evaluation of the biomechanical response of the tooth and periodontium to orthodontic forces in adolescent and adult subject*, British J Orthod, 1998, 25:109-115.
21. TELLI C, GULKAN P - *Stress analysis during root canal filling by vertical and lateral condensation procedure: a three-dimensional finite element method of a maxillary canine tooth*, British Dental J, 1998, 185:79-86.
22. Toparli M, Gokay N, Aksoy T - *Analysis of a restored maxillary second premolar tooth by using three-dimensional finite element method*, J Oral Rehabil, 1999, 26:157-164.
23. Toth-Tașcău M, Drăgulescu D, Stănciulescu V - *Analiza prin Metoda Elementelor Finite a implantării scheletului facial*, Buletinul Științific Univ "Politehnica" Timișoara, 2002, 61.
24. Vandana KL, Kartik M - *Finite Element Method – perio-endo concept*, Endodontology, 2004, 116:38-41.
25. Yaman SD, Alacam T, Yaman Y - *Analysis of stress distribution in a maxillary central incisor subjected to various post and core applications*, J Endod, 1998, 24:107-111.

Lucrarea a fost elaborată în cadrul Grantului de cercetare științifică nr. 653/2006, finanțat de Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior.



Implementarea elementelor de comunicare educațională în formarea profesională a studentului de la medicină

Maria Dorina Pașca

Lucrarea de față își propune a avea ca scop implementarea câtorva elemente de comunicare educațională în formarea profesională a studentului de la medicină. Se concretizează astfel valorificarea cunoștințelor dobândite la cursul de „Comunicare educațională” având în vedere dezvoltarea unei relații dintre medic-emitător și pacient-receptor, supuse fenomenului de feed-back.

Conversația și observația realizate direct de studenți, au declanșat dorința de percepere sub varii aspecte a relației medic-pacient, ducând în final la o schimbare a opțiunii de acceptare și responsabilizare reciprocă, reprezentând un prim și benefic pas, ca rezultat al diadei deja formate.

Concluzionând, putem remarca faptul că e necesară atât îmbunătățirea relației medic-pacient cât și conștientizarea de către studentul de la medicină, de cultivarea în pregătirea sa, a relației de transdisciplinaritate, menită a realiza pentru viitor, un veritabil profil profesional al medicului.

Cuvinte cheie: comunicare educațională, relația medic-pacient

The goal of the present work is to implement some educational communication elements in the professional training of the medicine student. Thus, it is concretized the valorification of knowledge obtained in the „educational communication” class taking in consideration the development of an efficient relationship between the doctor - and the patient - receiver, subjected to the fee-beak.

The observation and conversation realized directly by students triggered the desire to perceive under more aspects, the relationship doctor-patient, leading finally to a change in the acceptance and mutual responsibility, representing a first and benefic step, as a result of this relationship.

In conclusion, we can underline the fact that it is necessary both to improve the relation doctor-patient and to be aware by the cultivation in student's training of a transdisciplinary relation, meant to realize in the future, a real professional profile of medicien.

Key words: educational communication, relation doctor-patient

Comunicarea ⁴ reprezintă modul fundamental de interacțiune psihosocială a persoanelor, realizat prin intermediul simbolurilor și al semnificațiilor social-generalizate ale realității, în vederea obținerii stabilității ori a unor modificări de comportament individual sau la nivel de grup. Comunicarea umană se efectuează în sisteme și limbaje complexe prin:

- a)-simboluri verbale, oral sau scris;
- b)-limbajul corpului, gestului, mimicii, postură;
- c)-expresii afective standardizate;
- d)-efectuare de acțiuni;
- e)-atitudini;
- f)-multiple limbaje artificial create logico-matematice, artistico-plastice.

Astfel, prin comunicarea umană, se operează schimburile de semnificații, schimburi aflate în raport de complementaritate și reciprocitate cu schimbările economico-materiale, derulându-se în timp, atitudini comportamentale menite a accentua necesitatea relației umane.

Putem aprecia totodată faptul că un loc aparte în cadrul comunicării îl ocupă atitudinile și comportamentul. Se remarcă în această diadă, atitudinile ⁵ care sunt așadar o anumită poziție asumată față de un individ sau de un obiect. Ca urmare, prin ele, individul se exprimă întotdeauna direct sub anumite forme: cuvântul, tonul, gestul, acțiunile, așa cum absența acțiunilor pot fi o altă formă de manifestare.

Dând importanță atitudinilor, Abrie¹ include în seria acestora, ce manifestă funcții: cognitive, de evaluare și de reglare și pe cele de ajutorare și consiliere, integrative și de înțelegere. Prin aceste modalități se propune interlocutorului, nedramatizarea nici unei situații, canalizarea lui spre alte resurse proprii; manipularea conștientă sau inconștientă, reformularea pentru a înțelege, dar nu pentru a judeca cu încetare asupra aprofundării temelor, situațiilor.

Atitudinile devin astfel importante în procesul comunicării, influențând comportamentul și cauzele distorsiunii sau nu a acestuia, putându-se remarca modul prin care cele menționate anterior, influențează calitatea relațiilor în comunicarea umană eficientă.

Procesul, activitatea de comunicare umană constă în transmiterea de informații și mesaje între persoane, în circulația de impresii și comenzi, în împărtășirea unor stări afective, de decizii raționale și judecăți de valoare,

cu finalitate expresă de a obține efecte în reprezentările și opiniile indivizilor, în practicile sociale pe care le efectuează.

De aceea, comunicarea umană optimă ia în considerare condiții ca:

1)- consistența de conținut a mesajului, dată de cantitatea de informație principală cuprinsă în mesaj și semnificativă pentru ambii interlocutori;

2)- expresivitatea comunicării, social elaborată și asigurată de paraverbal și non verbal;

3)- inteligibilitatea celor comunicate, dependentă nu doar de organizarea informațiilor ci și de nivelul de acces la ele al interlocutorilor, de compatibilitatea comunicațională a partenerilor;

Totodată, comunicarea umană⁵, înseamnă curajul de a te oferi celorlalți, fără teama secătuirii. Cine comunică se comunică, fiindcă vine la întâlnirea partenerului nu ca purtător de informații, ci de mesaje multiple și descifrabile. A comunica este un verb tranzitiv și intransitiv, pentru a împlini așteptările și nevoile de utilizare ale tuturor. Orice formă ar lua, directă sau indirectă, mijlocită de scris sau de alte tehnici, comunicarea umană înseamnă știința de a folosi mijloacele de exprimare (cuvinte, gesturi, tehnici) pentru că acestea sunt orientate spre altul, cu un scop bine precizat.

Comunicarea este proba existenței sinelui oferită de retorică. Este abilitatea de a primi, descifra și valorifica feed-back-ul, răspunsul. De aceea, comunicare mai înseamnă: voința și capacitatea de a orienta mesajul spre celălalt cu înțelegerea nevoii acestuia, cercetarea înțelegerii și nevoia de a se face înțeles.

Pornind de la această minimă explorare teoretică a fenomenului de comunicare umană, e momentul de a particulariza acțiunea, segmentul comunicării educaționale venind în întâmpinarea înțelegerii unor manifestări atitudinale într-o structură umană dată.

În acest context, dacă am porni de la elementele ce implică în comunicarea educațională:

- concepte fundamentale privind procesul de comunicare

- exersarea unor comportamente specifice
- și formarea și dezvoltarea unor deprinderi eficiente,

reușim să decodificăm momentul în care, experiența acumulată, implică atitudinea, așa cum a fost amintit anterior.

Și totuși, să nu uităm faptul că pentru o bună comunicare⁶ e bine a cunoaște și aplica cele zece reguli, codificate sub forma:

1)- clarificați-vă ideile înainte de a le exprima;
2)- examinați obiectivul real al fiecărei comunicări;

3)- țineți seama de întreaga ambianță fizică și umană;

4)- consultați-vă și cu alții dacă de poate;

5)- fiți atent la nuanțele vocii;

6)- comunicați numai lucruri utile și de valoare;

7)- urmăriți eficiența comunicării dumneavoastră;

8)- căutați nu numai să fiți înțeles, ci și să înțelegeți;

9)- comunicați și pentru ziua de mâine;

10)- exemplul personal să vă sprijine comunicare;

Astfel, studentul la medicină, participant la cursul de "Comunicare educațională", ajunge să compartimenteze cunoștințele dobândite, în viitoarea sa relație de medic-pacient, făcând din ecuația comunicării, o certitudine a reușitei.

Implementarea unor conduite de comunicare educațională în această relație, face ca nu numai din punct de vedere psiholingvistic, cuvintele în cauză să codifice o conduită, atitudine și/sau comportament, ci și să reprezinte o strategie a transdisciplinarității privind necesitatea pregătirii cu responsabilitate a viitoarei profesii.

Ca o expresie practică a celor menționate anterior, vin, prin coparticipare la actul comunicării medic-pacient, șapte cuvinte-cheie care, prevalente mai ales din domeniul educațional, își găsesc acum și aici locul, prin notificarea personalizată ce le-a fost atribuită. Astfel, într-o ordine deloc întâmplătoare, cele șapte cuvinte cheie sunt:

1)- acceptare

2)- răbdare

3)- ascultare

4)- înțelegere

5)- colaborare

6)- apreciere

7)- responsabilizare

ce vor închide secvențial cercul și care fac relația viabilă, dând certitudine rezultantei ce reprezintă coeficientul comunicării eficiente, măsurabilă într-o nouă atitudine față de om.

Trecute prin prisma participării și coparticipării afective a celor doi: medic-pacient-relația de emițător (E) și receptor (R), cuvintele cheie enumerate anterior, sunt supuse fenomenului de feed-back.

E (medic)

R (pacient)

Astfel:

1)- acceptarea = se identifică pornind de la "Primo non nocere" fiind nevoie într-o relație atitudinală de cei doi: medic-pacient vs. pacient-medic, dând valoare actului în sine, de relaționare reciprocă, fiind primul pas spre reușită;

2)- răbdarea = certifică modalitatea de abordare a persoanei pentru care, experiența unei stări de hospitalizare în general, aduce modificări în raportarea pacientului la un nou rol social. Răbdarea e necesar a se manifesta atât din partea medicului, cât și a pacientului, dând comunicării acuratețea de care are nevoie. Medicul „își educă” răbdarea, iar pacientul se conformează în final, situației create între cei doi;

3)- ascultarea = vine ca o consecință a necesității cunoașterii etiologiei și simptomatologiei bolii, fapt ce denotă momente de maximă încărcătură profesională, în diagnosticarea corectă a stării patologice. Ascultarea se manifestă ca o condiție de reușită în cazul de față. De aceea din multitudinea calităților sale, pentru viitorul medic, e necesar a fi practică atât ascultarea eficientă

cât și cea activă. Atât ascultarea eficientă cât și cea activă fac apel la:

a)-eficiență:

- stoparea propriului flux verbal;
- facilitarea situației emițătorului;
- exprimarea dorinței de a asculta;
- evitarea elementelor care distrag atenția;
- plasarea ipotetică în poziția emițătorului;
- recursul la răbdare și calm;
- controlul temperamentului;
- evitarea disputelor și a atitudinii critice;
- limitarea întrebărilor;
- folosirea tăcerii;

b)-activă:

- manifestarea interesului prin comportamentul nonverbal;

- folosirea cuvintelor neutre pentru încurajare;
- susținerea prin repetarea ultimei secvențe;
- rezumarea periodică;
- folosirea parafrazelor;
- utilizarea întrebărilor ajutătoare;
- verificare și confirmarea înțelegerii;

4)- înțelegerea = duce la implementarea cu rezultate bune a achizițiilor din sfera "eului", unde stima și încrederea de sine, pot porni într-o evaluare, de pe alte poziții a cognoscibilității, dând credibilitate dialogului dintre cele două părți: medic și pacient vs.pacient și medic;

5)- colaborarea = se bazează pe relația de parteneriat a celor doi, dând valoare actului medical în sine și nefăcând dar și neaducând atingere personalității acestuia;

6)- aprecierea = constată cuantumul de investiții afectiv-voliționale și strict profesionale a realizării unei

comunicări eficiente dintre emițător (medic) și receptor (pacient) prin relația de feed-beack, acumulările pozitive aducând elementului de credibilitate, reușita în investigația realizată;

7)- responsabilizarea = însumează elementele de etică și deontologie profesională, menite a marca reușita în actul comunicării exercitat în asemenea condiții create, fiind totodată și „actul de identitate” a celui care-și asumă „povara sănătății” cei supus diastnoscării medicale.

Decodificate sub forma unor „imputuri” cu valoare de semnale comunicaționale, cuvintele devin „lucrative”, aducând o nouă tehnologie de abordare pozitivist-atitudinală a relației medic-pacient.

Sub aceste deziderate, studentul medicinist învață să acorde credibilitate relației interactive menite a aprofunda cerințele unei comunicări eficiente într-un domeniu în care factorul uman este primordial.

În momentul de față și a stării de fapt, „timpul își are propriul ceas” iar între oameni, „și iarna e mai friguroasă”, relația comunicării suferă un ușor „accident”, mutând umanul spre robotizare.

Și-mi aloc dreptul de a pune retorica întrebare: „Unde sunt omul și comunicarea?”

BIBLIOGRAFIE:

1. ABRIC JC - *Psihologia comunicării. Teorii, metode*, Editura Polirom, Iași, 1996;
2. CHIRU I - *Comunicarea interpersonală*, Editura Tritonic, București, 2003;
3. MC QUAIL D - *Comunicarea*- Editura Institutului European, Iași, 1999;
4. STANTON N - *Comunicarea*, Editura Societatea de Știință și Tehnică, București-1995;
5. ȘORTU L - *Pedagogia comunicării*, Editura Institutului European, Iași, 2005.

Contribuții la cercetarea conținutului în aluminiu al plantelor medicinale

Diana-Simona Antal¹, C. Csödö², Manfred Anke³

Obiectivul studiului nostru este reprezentat de determinarea conținutului de aluminiu al plantelor medicinale din flora spontană a Munților Banatului. În urma analizei a 125 de produse vegetale prin plasmă cuplată inductiv cu spectrometrie de emisie atomică (ICP-AES), conținutul mediu de aluminiu al acestora s-a dovedit a fi de 132 mg/kg greutate uscată. Conținutul maxim de Al îl prezintă părțile subterane, cu o medie de 376 mg/kg, urmate de frunze (119 mg/kg), părțile aeriene înflorite (114 mg/kg), flori și fructe (27 mg/kg). Ciuboțica-cucului prezintă o capacitate particulară de acumulare a acestui element (760 mg Al/kg). Conținutul de Al prezent în plantele medicinale analizate nu prezintă riscuri pentru sănătatea omului, având în vedere ca doza terapeutică din produsul vegetal cel mai bogat în Al conține doar 6% din doza zilnică tolerabilă de Al.

Cuvinte cheie: conținut în aluminiu al plantelor medicinale, spectrometrie, risc pentru sănătate

The aim of our study is represented by the measurement of the aluminum content of medicinal plants from the wild flora of the Banatian Mountains. Following the analysis of 125 vegetal products by inductively coupled plasma - atomic emission spectrometry (ICP-AES), the average aluminum content of the plants proved to be 132 mg/kg dry weight. The highest Al content was found in roots, with an average of 376 mg/kg, followed by leaves (119 mg/kg), flowering aerial parts (114 mg/kg), flowers and fruits (27 mg/kg). *Ciuboțica-cucului* has a particular capacity to accumulate this element. The Al content in the analyzed medicinal plants does not present risks for human health, as the therapeutic amount from the Al-richest vegetal product only contains 6% of the tolerable daily Al intake.

Key words: aluminum content of medicinal plants, spectrometry, risks for human health

Deși cel mai răspândit metal din scoarța terestră¹, rolul aluminului în sistemele biologice este încă foarte puțin elucidat iar elementul este cunoscut în special într-un context toxicologic.⁴ Presupusa inexistență a esențialității elementului pentru sistemele vii a fost pusă pe seama solubilității sale reduse în condiții circumneutrale; pâna în momentul de față nu au fost puse în evidență cai metabolice dependente de aluminiu. Incriminat datorita neurotoxicității sale în patologia maladiei Alzheimer, acest element se bucură de o faima negativă în studiile de nutriție. Cantități crescute de Al sunt de asemenea asociate cu osteomalacie și maladie osoasă adinamică.⁹

Totuși, cercetări recente efectuate pe mai multe specii de animale sugerează o posibilă esențialitate a Al, atunci când elementul este ingerat printr-o alimentație normală, în cantități infinitezimale. Studiile au aratat că depleția elementului a condus la creșterea mortalității, afectarea aparatului locomotor și funcției

reproductoare la animalele de experiență; autorii studiului precizează însă ca eventualul necesar alimentar în Al este întotdeauna satisfăcut prin dietă.²

Aportul mediu alimentar de Al este situat, în Europa, între 3.1 și 6.5 μg/zi, contribuția majoritară având-o produsele vegetale.⁴ Acumularea sa preferențială de către unele condimente dar și de arbustul de ceai (*Thea sinensis*) ne-a determinat să cercetăm prezența sa în plantele medicinale, care consumate timp îndelungat de către pacienți ar putea contribui cu o cantitate semnificativă la aportul zilnic în aluminiu. Acest aspect ar putea fi relevant în special la cei cu afecțiuni renale, având în vedere ca peste 95% din Al sunt excretați pe cale urinară.¹⁰ În această idee, au fost supuse analizelor probe provenind de la peste 50 de specii medicinale, utilizate în fitoterapia modernă și tradițională.

MATERIAL ȘI METODA

Materialul vegetal. Identificarea speciilor a fost realizată cu ajutorul determinatorului "Flora ilustrată a României".³ Culegerea plantelor a fost făcută din zone nepoluate, pentru a putea evalua cât mai bine fondul natural de minerale din plantele analizate. Probele au provenit de pe soluri formate pe roci diferite: calcar, filită și granit. Stabilirea tipului de rocă a fost făcută cu

¹Disciplina de Botanică Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara.

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

³Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Ernährungswissenschaften

Adresa de corespondență: Diana-Simona Antal, Disciplina de Botanică Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara, e-mail: antaldiana@yahoo.co.uk

ajutorul hărților geologice 1: 50000 ale Institutului de Geologie și Geofizică, București. După uscare naturală, produsele vegetale au fost mărunțite cu ajutorul unei foarfeci din ceramică, urmat de pulverizarea la mojar, evitându-se contactul cu ustensile metalice.

Analiza aluminiului

Determinarea Al a fost realizată prin plasmă cuplată inductiv cu spectrometrie de emisie atomică (ICP-AES) Probe de 2-3 g produs vegetal au fost încălzite la 105°C, pentru a se stabili greutatea uscată. Distrugerea matricei vegetale a fost realizată după încălzirea la 550°C timp de 6 ore, până când materialul vegetal a fost transformat în cenușă de culoare albă. Cenușa a fost tratată cu acid clorhidric 10%, diluată apoi la 25 ml cu apă bidistilată și analizată la ICP-AES (aparatură IRIS Interpid II ICP-AES, Thermo Electron, Dreieich, Germania). Citirile au fost realizate la o lungime de undă de 396,1 nm.

Calitatea datelor experimentale a fost verificată prin analiza paralelă a trei materiale de referință certificate: Peach Leaves 1547, Oriental Tobacco Leaves CTA-OFL-1 și Apple Leaves 1515. Acordul dintre concentrația indicată de producător și cea obținută experimental în cadrul prezentului studiu certifică faptul că procesele de mineralizare și de determinare au fost realizate cantitativ și corect.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Deși aluminiul nu este esențial pentru regnul vegetal, plantele preiau elementul din sol prin mecanism pasiv, odată cu absorbția apei, sub forma de Al^{3+} .⁶ Elementul patrunde în celula prin canale de calciu și este translocat sub forma de malat.⁷ În produsele vegetale medicinale analizate în cadrul prezentului studiu, conținutul în aluminiu variază între 11 mg/kg greutate uscată (probe de *Meliloti herba* și *Millefolii flos*) și 953 mg/kg (*Primulae rhizoma*), având o medie de 132 mg/kg. Distribuția valorilor concentrației de Al pe intervale de variație este următoarea:

între 10-25 mg/kg: 19,2 % din probele analizate (reprezentând 24 probe)

între 25-50 mg/kg: 26,4 % (33 probe)

între 50-100 mg/kg: 18,4 % (23 probe)

între 100-200 mg/kg: 16,0 % (20 probe)

între 200-500 mg/kg: 16,0 % (20 probe)

între 500-1000 mg/kg: 8,0 % (5 probe)

Cu o concentrație medie de 376 mg/kg, părțile subterane sunt cele mai bogate organe în elementul discutat; intervalul de variație al conținutului de Al este de la 51 mg/kg (*Ononidis radix*), până la 953 mg/kg (*Primulae rhizoma*) (Tabelul I). Cu excepția rădăcinii de osul-iepurelui, concentrația de Al în toate celelalte părți subterane este de ordinul a sute de mg/kg.

În frunze (Tabelul II), conținutul de Al variază între 21 (*Fraxini folium*, Ogașul Ursului) și 314 mg/kg (*Alii ursini folium*, lunca Poneasca), media fiind de 119 mg/kg. Dintre produsele mai bogate în Al se numără frunzele de *Fragaria vesca* (medie de 253 mg/kg); *Allium ursinum* (medie de 224 mg/kg); *Plantago lanceolata* (medie de 203 mg/kg). În cazul *Urticae folium*, conținutul mediu este cel mai scăzut: 37 mg Al/kg.

În herba (Tabelul III), media concentrației de Al este de 114 mg/kg, conținuturi minime (11, respectiv 13 mg/kg) au fost determinate în *Meliloti herba* (lunca Caraș) și în două probe de *Hyperici herba* (zona Steierdorf și dealul Gornice), iar valori maxime în cazul *Taraxaci herba* (lunca Poneasca). După calcularea valorii medii a conținutului de Al pe specii, mai bogate în al s-au dovedit a fi: *Taraxaci herba* (480 mg/kg - media celor 3 probe); *Serpylli herba* (166 mg/kg - media a 7 probe); valori izolate mai mari ale concentrației de Al s-au găsit și în *Anserinae herba*, *Lysimachiae herba*, *Verbenae herba*. La polul opus se situează *Hyperici herba*, cu media celor 7 probe de doar 30 mg Al/kg.

În inflorescențe și flori (Tabelul IV), conținutul mediu de Al este de 27 mg/kg, variind între 11 (*Millefolii flos*, zona Steierdorf) și 50 mg/kg (*Tiliae tomentosae flos cum bracteis*, lacul Secu). În cazul acestui tip de produs vegetal, se poate remarca intervalul de variație mică a concentrației de Al. Fructele (Tabelul V) conțin în medie tot 27 mg Al/kg; valorile individuale sunt apropiate la cele trei probe, variind între 18 și 38 mg/kg.

Aluminiul este asociat mai ales cu rocile magmatice (granit), unde are un conținut de 7,2-8,2%, în timp ce rocile calcaroase au un conținut de doar 0,4-1,3%.⁶ În cursul proceselor de alterare, se formează o serie de hidroxizi de Al cu sarcină și compoziție variabilă, de la $Al(OH)^{2+}$ la $Al(OH)_6^3-$. Solubilitatea hidroxizilor de Al este în general redusă, în special în

Tabelul I. Conținutul în aluminiu (Al) din părțile subterane (*radix*, *rhizoma*) ale plantelor medicinale (mg/kg greutate uscată)

Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)	Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)
<i>Angelica archangelica</i>	z. Văliug; F	155	<i>Primula officinalis</i>	D. Lisvar; C	569
<i>Cichorium intybus</i>	Lisovacea; C	140	<i>Saponaria officinalis</i>	z. Steierdorf; C	150
<i>Geum urbanum</i>	Răcădianu; C	481	<i>Symphytum officinale</i>	la Clocitoare; C	306
<i>Geum urbanum</i>	lunca Poneasca; G	603	<i>Valeriana officinalis</i>	izv. Miniș; C	335
<i>Geum urbanum</i>	Lișcovu; F	161	<i>Valeriana officinalis</i>	Crainic; F	367
<i>Ononis spinosa</i>	z. Carașova; C	61	<i>Valeriana officinalis</i>	Păuleasca; C	604
<i>Primula officinalis</i>	z. Steierdorf; C	953			
Valoare medie		376 ± 257			

Tabelul II. Conținutul în aluminiu (Al) din frunzele plantelor medicinale (mg/kg greutate uscată)

Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)	Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)
<i>Allium ursinum</i>	Piatra Albă; C	196	<i>Plantago lanceolata</i>	Lisovacea; C	172
<i>Allium ursinum</i>	D. Lisvar; C	234	<i>Plantago lanceolata</i>	z. Steierdorf; C	291
<i>Allium ursinum</i>	Iunca Poneasca; G	314	<i>Rubus idaeus</i>	vers. Poneasca; G	37
<i>Allium ursinum</i>	Poiana Florii; C	157	<i>Rubus idaeus</i>	izv. Crainic; F	53
<i>Allium ursinum</i>	z. Steierdorf; C	217	<i>Tussilago farfara</i>	vers. Poneasca; G	43
<i>Althaea officinalis</i>	Iunca Caraș; C	65	<i>Urtica dioica</i>	Păuleasca; C	37
<i>Betula pendula</i>	Sekul; C	30	<i>Urtica dioica</i>	vers. Poneasca; G	47
<i>Betula pendula</i>	z. Steierdorf; C	96	<i>Urtica dioica</i>	Iunca Crainic; F	44
<i>Betula pendula</i>	Iacul Văliug; F	75	<i>Urtica dioica</i>	Lisovacea; C	36
<i>Betula pendula</i>	D. Visochii; C	52	<i>Urtica dioica</i>	Iunca Caraș; C	22
<i>Corylus avellana</i>	z. Nermet; C	104	<i>Vaccinium myrtillus</i>	z. Văliug; F	109
<i>Corylus avellana</i>	izv. Crainic; F	272	<i>Viscum album</i>	z. Steierdorf; C	27
<i>Fragaria vesca</i>	z. Iabalcea; C	240	<i>Crataegus monogyna</i>	Lisovacea; C	107
<i>Fragaria vesca</i>	Sekul; C	292	<i>Crataegus monogyna</i>	Iunca Poneasca; G	136
<i>Fragaria vesca</i>	z. Steierdorf; C	226	<i>Crataegus monogyna</i>	Sekul; C	94
<i>Fraxinus excelsior</i>	Padina Seacă; C	34	<i>Crataegus monogyna</i>	z. Iabalcea; C	86
<i>Fraxinus excelsior</i>	Ogașul Ursului; C	21	<i>Crataegus monogyna</i>	z. Steierdorf; C	110
<i>Plantago lanceolata</i>	z. Iabalcea; C	145	<i>Malva sylvestris</i>	z. Carașova; C	50
Valoare medie 119 ± 90					

Obs. În cazul *Crataegus monogyna* și *Malva sylvestris*, produsul vegetal este reprezentat de folium cum flos

Tabelul III. Conținutul în aluminiu (Al) din părțile aeriene (herba) ale plantelor medicinale (mg/kg greutate uscată)

Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)	Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)
<i>Agrimonia eupatoria</i>	D. Lisvar; C	118	<i>Lycopus europaeus</i>	vers. Poneasca; G	94
<i>Agrimonia eupatoria</i>	D. Ciopliaia; C	40	<i>Lysimachia nummularia</i>	z. Steierdorf; C	346
<i>Anthyllis vulneraria</i>	z. Iabalcea; C	30	<i>Lythrum salicaria</i>	Lișcovu; F	24
<i>Artemisia absinthium</i>	z. Steierdorf; C	202	<i>Lythrum salicaria</i>	Iunca Poneasca; G	42
<i>Artemisia absinthium</i>	Păuleasca; C	42	<i>Melilotus officinalis</i>	Iunca Caraș; C	11
<i>Centaureum erythraea</i>	Tălva Zănei; C	77	<i>Mentha longifolia</i>	Lisovacea; C	66
<i>Chelidonium majus</i>	valea Lăpușnic; C	37	<i>Mentha pulegium</i>	z. Steierdorf; C	54
<i>Chelidonium majus</i>	Gârliște; C	106	<i>Origanum vulgare</i>	Valea Baciului; C	93
<i>Cichorium intybus</i>	spre Doman; C	23	<i>Origanum vulgare</i>	Iacul Secu; F	50
<i>Cichorium intybus</i>	Lisovacea; C	22	<i>Origanum vulgare</i>	Livada Mare; C	203
<i>Echium vulgare</i>	z. Carașova; C	67	<i>Origanum vulgare</i>	Mărghitaș; C	107
<i>Epilobium parviflora</i>	z. Steierdorf; C	61	<i>Origanum vulgare</i>	Poiana Scocu; C	55
<i>Epilobium parviflora</i>	Goseni; F	66	<i>Potentilla anserina</i>	z. Golumbu; C	312
<i>Epilobium parviflora</i>	z. Anina; C	113	<i>Solidago virgaurea</i>	valea Bido; C	49
<i>Equisetum arvense</i>	Scocu; C	19	<i>Taraxacum officinale</i>	z. Steierdorf; C	409
<i>Equisetum arvense</i>	Iunca Crainic; F	14	<i>Taraxacum officinale</i>	z. Lisovacea; C	325
<i>Equisetum arvense</i>	vers. Poneasca; G	245	<i>Taraxacum officinale</i>	Poneasca; G	705
<i>Equisetum arvense</i>	z. Carașova; C	22	<i>Thymus pulegioides</i>	z. Steierdorf; C	49
<i>Galium verum</i>	z. Clocotici; C	165	<i>Thymus pulegioides</i>	z. Iabalcea; C	74
<i>Genista tinctoria</i>	z. Iabalcea; C	18	<i>Thymus pulegioides</i>	Iunca Poneasca; G	267
<i>Hypericum perforatum</i>	z. Steierdorf; C	13	<i>Thymus pulegioides</i>	Iacul Secu; F	141
<i>Hypericum perforatum</i>	Iunca Poneasca; G	37	<i>Thymus pulegioides</i>	Poiana Beții; C	53
<i>Hypericum perforatum</i>	Crainic; F	47	<i>Thymus pulegioides</i>	Șaia Crestății; C	512
<i>Hypericum perforatum</i>	vers. Poneasca; G	30	<i>Thymus pulegioides</i>	D. Ciopliaia; C	68
<i>Hypericum perforatum</i>	D. Gornice; C	13	<i>Trifolium arvense</i>	z. Carașova; C	49
<i>Hypericum perforatum</i>	Cuceș; C	46	<i>Verbena officinalis</i>	Mărghitaș; C	408
<i>Hypericum perforatum</i>	spre Doman; C	21	<i>Viola tricolor</i>	Iunca Bărzava; F	63
<i>Leonurus cardiaca</i>	Mărghitaș; C	93	<i>Viola tricolor</i>	z. Carașova; C	110
<i>Leonurus cardiaca</i>	Iunca Caraș; C	23	<i>Viola tricolor</i>	z. Steierdorf; C	85
Valoare medie 114 ± 137					

Tabelul IV. Conținutul în aluminiu (Al) din florile și inflorescențele plantelor medicinale (mg/kg greutate uscată)

Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)	Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)
<i>Achillea millefolium</i>	Iunca Caraș; C	11	<i>Sambucus nigra</i>	vers. Poneasca; G	37
<i>Achillea millefolium</i>	Iunca Poneasca; G	17	<i>Sambucus nigra</i>	Răcăjdianu; C	31
<i>Achillea millefolium</i>	Iunca Bărzava; F	30	<i>Tilia cordata</i>	Poneasca G	26
<i>Achillea millefolium</i>	Lisovacea; C	15	<i>Tilia cordata</i>	D. Lisvar; C	15
<i>Achillea millefolium</i>	z. Steierdorf; C	11	<i>Tilia tomentosa</i>	Valea Baciului; C	32
<i>Achillea millefolium</i>	spre Doman; C	22	<i>Tilia tomentosa</i>	Iacul Secu; F	50
<i>Filipendula ulmaria</i>	Iunca Bărzava; F	36	<i>Verbascum phlomoides</i>	Mărghitaș; C	47
<i>Sambucus nigra</i>	z. Cârnea; C	22			
Valoare medie		27 ± 12			

Tabelul V. Conținutul în aluminiu (Al) din fructele plantelor medicinale (mg/kg greutate uscată)

Specie	Locul recoltării; substrat geologic	Al (mg/kg)
<i>Cerasus avium</i> (stipites)	z. Nemet; C	26
<i>Crataegus monogyna</i> (fructus)	z. Steierdorf; C	18
<i>Juniperus communis</i> (baccae)	poiana Mărghitașu Mare; C	38
Valoare medie		27 ± 10

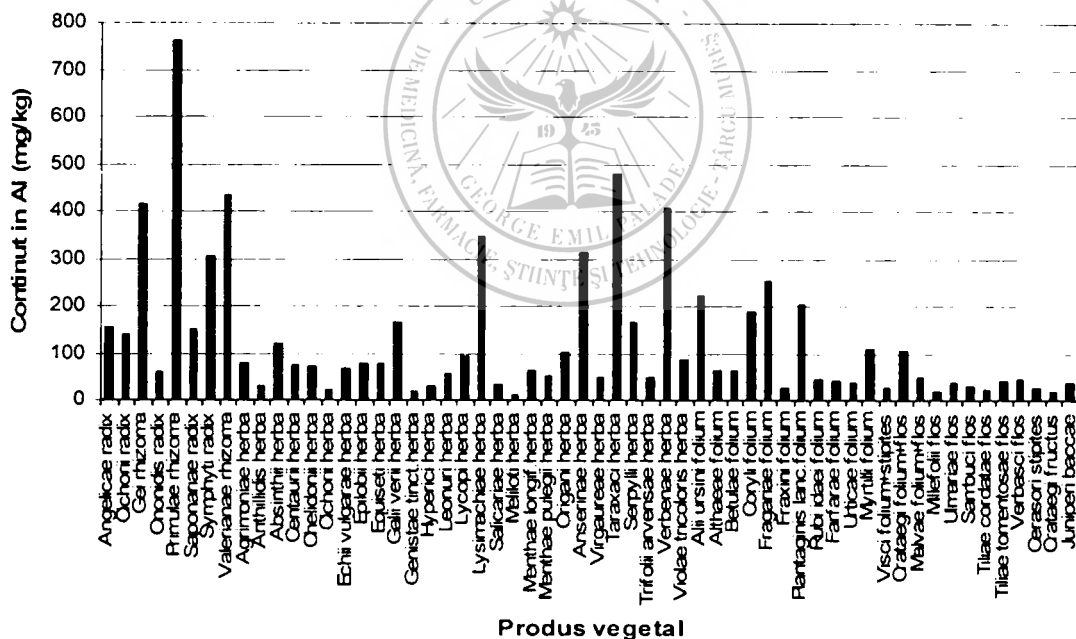


Figura 1. Conținutul în aluminiu al unor produse vegetale farmaceutice

intervalul de pH de la 5 la 8; în solurile cu pH < 5,5 mobilitatea Al crește. Proportia de Al disponibilă plantelor pentru absorbție este direct proporțională cu hidrosolubilitatea Al, și depinde de pH-ul solului; cu cât pH-ul este mai ridicat, fitodisponibilitatea Al este mai redusă. Comparând conținutul de Al al plantelor

creșcute în zona estică a Munților Aninei, unde substratul litologic este reprezentat de roci magmatice (ce conferă un pH acid), cu proporția de Al al plantelor din regiunile calcaroase (calcarele conferă un pH neutru-alkalin), se poate evidenția o diferență semnificativă ($p < 0,05$) între cele două categorii,

plantele de pe granit și filit fiind mai bogate în elementul considerat. O observație similară a fost făcută și de Müller et al.⁸, care au concluzionat că flora crescută pe granit este cea mai bogată în Al, în timp ce cea dezvoltată pe calcar este în medie cu 25% mai săracă în elementul cercetat.

Preluarea Al de către plante are loc specio-specific (Figura 1); urmărind conținutul elementului în diferite specii care cresc în același perimetru se poate observa că: între pădăie (325 mg Al/kg); izma-cailor (66); urzică (36); și coada-șoricelului (15) (poiana Lisovacea) prima specie are o predilecție pentru acumularea elementului discutat; între coada-șoricelului (11), urzică (22); talpa-gâștii (23), (culese din același loc al luncii Caraș), ultima specie preia mai mult Al; între pădăie (705); leurdă (314) și păducel (136) (lunca Poneasca), cea din urmă este mai săracă în Al. Dintre speciile analizate, se disting printr-un conținut semnificativ mai crescut decât celelalte ($p < 0,05$), *Primula officinalis*, care acumulează în partea subterană 760 mg Al/kg GU; *Taraxacum officinale* (480 mg Al/kg în herba); *Valeriana officinalis* (435 mg Al/kg în rizomi și rădăcini); *Geum urbanum* (rhizoma), *Fragaria vesca* (folium), *Allium ursinum* (folium), *Plantago lanceolata* (folium). Sărace în Al s-au dovedit a fi, cu un conținut de sub 40 mg Al/kg: *Urticae herba*, *Hyperici herba*, *Fraxini folium*, *Millefolii flos*, *Sambuci flos*, *Tiliae flos*.

În ceea ce privește acumularea Al în funcție de organul vegetal, rădăcinile conțin cantități de Al semnificativ ($p < 0,05$) mai mari decât herba și frunze, respectiv foarte semnificativ ($p < 0,001$) mai mari decât organele reproducătoare (flori și fructe); acestea din urmă sunt înalt semnificativ ($p < 0,001$) mai sărace în Al decât organele vegetative.

Pentru majoritatea (95%) produselor vegetale, conținutul în Al este inferior valorii de 500 mg/kg, iar media sa este de 132 mg/kg. Comparând aceste valori cu conținutul în Al al plantelor analizate de alți cercetători, se poate afirma că plantele medicinale cercetate în prezentul studiu prezintă un conținut normal de Al.¹¹

Importanța majoră a aluminiului rezidă în special în toxicitatea hiperacumulării. Potențialul neurotoxic al Al, manifestat prin alterarea performanțelor motorii și cognitive, a fost demonstrat cu claritate la om și animal.¹² Implicația Al în etiologia maladiei Alzheimer a fost pusă în evidență de numeroase studii, deși este încă un subiect controversat.^{12,13} Semne evidente ale toxicității Al (osteomalacie, anemie microcitară) au fost puse în evidență însă la pacienții dializați și cei care au fost alimentați parenteral pentru perioade îndelungate¹⁴; astfel de cantități de Al depășesc însă cu mult expunerile obișnuite la Al ale omului.

În mod curent, Al este larg utilizat în industria alimentară, intrând în compoziția unor aditivi, a ambalajelor, dar prezintă utilitate și în domeniul farmaciei (antiacide, unele antidiareice, antiseptice) sau igienei (paste de dinți, antiperspirate) etc. Astfel, organismul uman este expus zilnic unor cantități

apreciabile de Al; în prezent, aportul zilnic de Al este considerat a fi de 3-15 mg/zi.⁸ Aportul de Al săptămânal pe kg corp, considerat de OMS încă tolerabil (nepericulos) este de 7 mg.⁵ În comparație cu această valoare, produsul vegetal cel mai bogat în Al (*Primulae rhizoma*) conține sub 1g Al/kg GU, iar pentru atingerea dozei maxim admise de Al ar trebui consumate zilnic 65 kg de rizom de ciubotica-cucului, fapt cu totul imposibil. Astfel, conținutul de Al din plantele medicinale analizate nu prezintă nici un risc pentru sănătatea omului.

CONCLUZII

Conținutul în aluminiu al plantelor medicinale analizate prezintă variații în funcție de specie, de locul culegerii și de organul vegetal. Plantele crescute pe soluri de dezagregare al rocilor de tip granit și filit sunt semnificativ mai bogate în elementul considerat decât cele care vegetează pe calcare, unde pH-ul mai ridicat determină o reducere a solubilității Al.

În ceea ce privește acumularea Al în funcție de organul vegetal, rădăcinile conțin cantități de Al semnificativ mai mari decât herba și frunze, respectiv foarte semnificativ mai mari decât organele reproducătoare (flori și fructe).

Pentru majoritatea (95%) produselor vegetale, conținutul în Al este inferior valorii de 500 mg/kg greutate uscată, iar media sa în plantele cercetate este de 132 mg/kg.

Conținutul de Al din plantele medicinale analizate nu prezintă riscuri pentru sănătatea omului, având în vedere că doza terapeutică din produsul cel mai bogat în Al conține doar 6% din doza zilnică tolerabilă de Al.

BIBLIOGRAFIE

1. ALFREY AC, HEGG A, CRASWELL P - *Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure*, American Journal of Clinical Nutrition, 1980, 33:1509-1516.
2. ANKE M, MÜLLER M, HOPPE C - *Recent progress in exploring the essentiality of the ultratrace element aluminum to the nutrition of animals and man*, Biomed Res Trace Elements, 2005, 16(3):183-187.
3. CIOCĂRLAN V - *Flora ilustrată a României*, Pteridophyta et Spermatophyta, Editura Ceres, București, 2000.
4. CORY-SLECHTA DA - *Comparative neurobehavioral toxicology of heavy metals*, in: Chang LW, ed Toxicology of metals, CRC Lewis Publishers, Boca Raton, 1996, 537-560.
5. FAO/WHO - *Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (FECFA)*, 2001.
6. KABATA-PENDIAS A, PENDIAS H - *Trace Elements in Soils and Plants*, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, 1992, 254-258.
7. LIU K, LUAN S - *Internal aluminum block of plant inward K⁺ channels*, Plant Cel, 2001, 13:1453-1465.
8. MÜLLER M, ANKE M, ILLING-GÜNTHER H et al - *Möglichkeiten und Risiken der oralen Aluminiumbelastung des Menschen, Mengen- und Spurenelemente*, 15. Arbeitsstagung, Friedrich-Schiller Universität Jena, 1995, 621-636.

9. NIEBOER E, GIBSON BL, OXMAN AD et al – *Health effects of aluminum: a critical review with emphasis on aluminum in drinking water*, Environ Rev, 1995, 3:29-81.
10. PRIEST ND, NEWTON D, DAY JP et al – *Human metabolism of aluminum-26 and gallium-67 injected as citrates*, Hum Exp Toxicol, 1995, 14:287-293.
11. SORENSON JR, CAMPBELL IR, TREPPER LB et al - *Aluminium in the environment and human health*, Environmental Health Perspectives, 1974, 8:3-95.
12. SZUTOWICZ A - *Aluminium neurotoxicity*, in: Handbook of Neurotoxicology (Massaro EJ, editor), Human Press Inc, Totowa, 2002, 211-236.
13. YOKEL RA - *The toxicology of aluminium in the brain: a review*, Neurotoxicology 2000, 21:813-828.
14. YOKEL RA - *Aluminium*, in: Elements and their Compounds in the Environment, 2nd edition (Merian E. Anke M, Ihnat M, Stoeppler M eds), Wiley VCH Verlag, Weinheim, 2004, 635-658.



Studiu epidemiologic privind intoxicația cu nitrați prin apă la sugari în județul Constanța (1996-2005)

Floarea Damaschin¹, Dana Gherghe¹, Monica Tarcea²

Scop: Lucrarea de față reprezintă un studiu retrospectiv al intoxicației cu nitrați la sugari și la copilul mic, din județul Constanța, pe 10 ani.

Metodologie: Studiul cuprinde un număr de 120 de cazuri diagnosticate pe baza datelor preluate din arhiva Spitalului Județean Constanța secțiile Pediatrie I și Pediatrie II și pe baza analizelor de apă realizate de R.A.J.A. Constanța.

Rezultate: Intoxicația cu nitrați este o afecțiune care are incidență crescută în mediul rural, unde sursele de apă sunt individuale și mai dificil de urmărit. Vârsta cu riscul cel mai mare de apariție a bolii este de 3-4 săptămâni, datorită particularităților anatomo-fiziologice caracteristice acestei vârste. Majoritatea sugarilor sunt alimentați mixt sau artificial, apa fiind o componentă de bază a alimentației acestor sugari. Anemia, prematuritatea, distrofia și boala diareică acută sunt factori de risc pentru intoxicația cu nitrați a sugarilor și a copilului mic. Majoritatea pacienților au avut forme ușoare ale bolii. Durata medie de spitalizare a fost de 5-7 zile, fiind direct proporțională cu concentrația de methemoglobină.

Concluzii: Concentrația de methemoglobină variază în lotul studiat de la 3% din hemoglobina totală până la 65,2% din hemoglobina totală, cu cât vârsta este mai mică, concentrația de methemoglobină este mai mare.

Cuvinte cheie: apă, nitrați, methemoglobinemie, măsuri preventive

Aim: This paperwork represent a retrospectiv study of newborn's nitrates intoxication, in Constanta district, during ten years.

Methods: We analysed 120 cases diagnosed with nitrates poisoning from Constanta Paediatric Hospital and also water quality tests.

Results: Nitrates intoxication has a higher incidence in rural areas, where water sources are difficult to be monitored. The most exposed age is 3-4 weeks, because of the specific physiological aspects. Most of the newborns are not breastfed, also anemia, dismaturity and diarrhea are hazard factors for nitrates intoxication. Average duration of hospitalization was 5-7 days, direct related to methaemoglobin levels.

Conclusion: Methaemoglobin concentrations varied in our group from 3% to 62,5%, smaller ages having bigger concentration levels.

Key words: water, nitrates, methaemoglobin, preventive measures

Poluarea apei cu nitrați determină la sugari intoxicația cunoscută sub numele de methemoglobinemie sau „boala albastră a sugarilor”.^{6,11} Principala sursă de poluare este reprezentată de îngrășămintele azotoase folosite în scopul creșterii producției agricole.^{1,3,4,5,9}

Methemoglobinemia este un sindrom clinicobiologic caracterizat, în esență, prin creșterea methemoglobinei din sânge peste 2%. Manifestările clinice sunt în funcție de concentrația de methemoglobină raportată la cantitatea totală de hemoglobină din sânge.^{18,19,20,28}

Există riscul de instalare al methemoglobinemiei la sugari, în cazul consumului de apă cu conținut ridicat în nitrați, prin alimentație artificială.^{23,24}

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea de față reprezintă un studiu retrospectiv al intoxicației cu nitrați la sugari și la copilul mic, studiu care cuprinde un număr de 120 de cazuri diagnosticate și confirmate pe o perioadă de 10 ani (1996-2005). Studiul acestora s-a realizat pe baza datelor preluate din arhiva Spitalului Județean Constanța secțiile Pediatrie I și Pediatrie II și pe baza analizelor de apă realizate de R.A.J.A. Constanța.

La aceste cazuri s-au urmărit datele generale ale pacienților și datele caracteristice intoxicației cu nitrați, necesare pentru confirmarea diagnosticului de methemoglobinemie de origine toxică, dar și pentru evidențierea factorilor de risc pentru îmbolnăvire.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Distribuția pe ani a numărului de cazuri

Intoxicația cu nitrați prezintă o creștere a incidenței în ultimii ani. Se observă că în anii 1996 și

¹ Disciplina de Igienă, Facultatea de Medicină Constanța

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

Adresa de corespondență: conf.univ.dr.Tarcea Monica, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gheorghe Marinescu 38, 540139 Târgu-Mureș, Tel 0265 315551 int 207, Fax 0265 210407, email monad@umftgm.ro

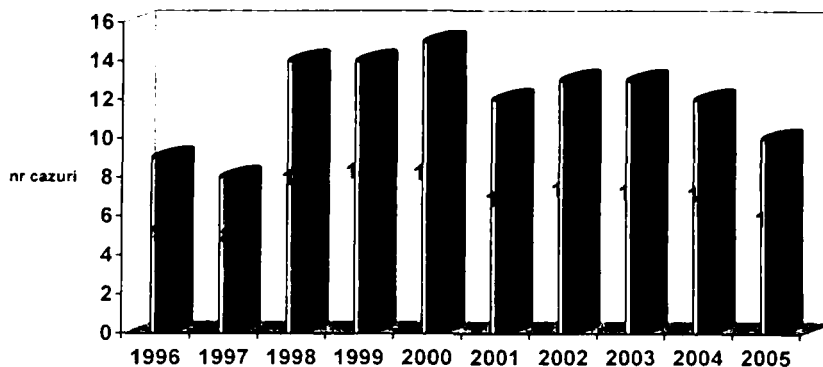


Figura 1. Numărul de cazuri de intoxicații cu nitrați (1996-2005)

1997 au existat 9, respectiv 8 cazuri, iar în anii următori numărul cazurilor crește (14 cazuri în 1998 și 1999, 15 cazuri în 2000 și 13 cazuri în 2002 și 2003) (Figura 1). Acest fenomen se explică prin faptul că anii 1998-2003 au fost ani secetoși și în această perioadă cantitățile de apă folosite pentru irigații au fost crescute. Aceste ape au spălat solurile și astfel nitrații au ajuns mai ușor în pânza freatică, de unde, mai apoi, au ajuns în fântânile de unde s-a alimentat populația.

Distribuția pe anotimpuri a numărului de cazuri

Numărul de cazuri variază în funcție de anotimp. În anotimpul secetos (vara) apar 42 de cazuri de îmbolnăviri, reprezentând 35% din numărul total de cazuri, deoarece cantitatea de apă din precipitații este scăzută, solurile sunt tratate chimic în această perioadă, îngrășămintele azotoase ajungând mai ușor în pânza freatică prin irigare^{15,21,25} (Tabelul I). Totodată, vara cantitatea de apă consumată este mai mare.

Tabelul I. Sezonalitatea cazurilor de intoxicație cu nitrați

Anotimp	Număr de cazuri	Pondere (%)
Iarna	28	23,33
Primăvara	30	25,00
Vara	42	35,00
Toamna	20	16,66

Distribuția cazurilor pe medii de proveniență

Din cele 26 de localități în care apar intoxicații cu nitrați, 23 sunt din mediul rural (88,4%), iar 3 din mediul urban (11,6%). Din cele 120 de cazuri, 110 sunt din mediul rural (91,66%) și 10 din mediul urban (8,33%) (Figura 2), pondere similară altor studii.^{7,8,10,16}

Se observă o frecvență mult mai mare a intoxicației în mediul rural. Pentru cele 110 de cazuri (92%) din mediul rural există siguranța sursei de poluare, fapt confirmat prin buletinul de analiză a apei consumate, iar pentru cele 10 cazuri (8%) din mediul urban, doar,

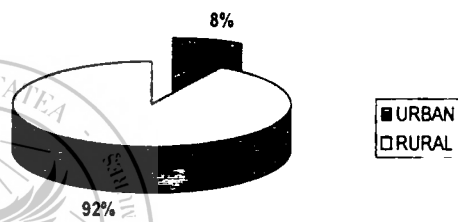


Figura 2. Pondereea intoxicațiilor cu nitrați pe mediu de rezidență

pentru Techirghiol avem confirmată prezența nitraților în apă mult peste limita admisă.

Ținând cont că localitățile urbane (Constanța, Năvodari) au sursă centralizată de apă, ne exprimăm rezerva că methemoglobinemia s-ar datora nitraților din apă care nu depășesc concentrația de 10-15 mg/l pe toată perioada de timp studiată. Aceste intoxicații au o altă sursă reprezentată de unele vegetale care în mod normal sau ocazional intră în alimentația sugarului mic și sunt contaminate cu nitrați.^{22,24,30} Este vorba, în special, de morcovi și de spanac.

Sursele de apă

Sursa de apă este reprezentată în 110 de cazuri (92%) de fântâni, puțuri, cișmele. Dozarea nitraților din toate sursele de apă din județ este dificilă, însă situația poate fi rezolvată printr-o urmărire atentă a surselor de apă din gospodăriile cu copii, în special sugari, și femei gravide, pe toată perioada sarcină. Astfel se pot evita îmbolnăvirile. Sunt localități unde concentrația de nitrați din apă este crescută aproape în permanență și unde apar în mod frecvență cazuri de intoxicații cu nitrați.

Cele mai multe cazuri apar în localitatea Topraisar (18 cazuri - 15%), urmat în de aproape de Corbu (16 cazuri - 13,33%) și Cogelal (12 cazuri - 10%).

Întrucât în localitatea Topraisar s-au înregistrat cele mai multe cazuri de methemoglobinemie, am analizat calitatea apei în dinamică în perioada 1996-2005 și am constatat că nivelul nitraților pe perioada analizată depășește constant concentrația maxim admisă (45 mg/l).

Tabelul II. Calitatea apei în dinamică pentru nivelul de nitrați

ANUL	Trimestrul I	Trimestrul II	Trimestrul III	Trimestrul IV
1996	110mg/l	52mg/l	180mg/l	104mg/l
1997	118mg/l	109mg/l	130mg/l	75mg/l
1998	50mg/l	91mg/l	76mg/l	64mg/l
1999	61mg/l	131mg/l	117mg/l	70mg/l
2000	119mg/l	68mg/l	136mg/l	131mg/l
2001	70mg/l	128mg/l	137mg/l	120mg/l
2002	57mg/l	120mg/l	87mg/l	60mg/l
2003	88mg/l	94mg/l	142mg/l	112mg/l
2004	69mg/l	98mg/l	124mg/l	78mg/l
2005	83mg/l	173mg/l	131mg/l	101mg/l

Dacă la Topraisar există surse individuale de apă (fântâni) care creează probleme, există și localități care dispun de rețea centralizată de alimentare cu apă (Mihail Kogălniceanu, Techirghiol), dar totuși concentrația nitraților din apă depășește frecvent concentrația maxim admisă, menținându-se la valori de 80-90 mg/l, creând astfel risc și chiar stare de boală.

Analiza apei din instalația centralizată de apă a orașului Techirghiol arată depășiri ale concentrației maxim admise la nitrați pe întreaga perioadă studiată (1996-2005). Se observă creșteri mai mari ale concentrației de nitrați pe perioada verii deoarece în această perioadă cresc nevoile de apă din cauza turiștilor și pentru a face față solicitărilor de apă se folosește apă din puțul P10, cunoscut ca având concentrații crescute de nitrați.

Distribuția pe sexe a cazurilor

Rezultatele obținute în urma studiului celor 120 de cazuri de methemoglobinemie arată o pondere mai mare a cazurilor în rândul băieților (70 de cazuri,

Tabelul III. Repartiția pe sexe a cazurilor de intoxicație cu nitrați

Sex	Număr de cazuri	Pondere (%)
Masculin	70	58,33%
Feminin	50	41,66%

reprezentând 58,33% din numărul total de cazuri), comparativ cu ponderea în rândul fetelor (41,66%).

În studiile de specialitate, sexul masculin nu este menționat ca factor de risc și acest lucru este valabil și pentru studiul de față.^{11,12,13} Numărul mai mare de cazuri în rândul băieților poate fi explicat prin numărul mai mare al băieților decât numărul de fete și în populația generală.

Distribuția în funcție de vârsta de apariție

Vârstele pacienților sunt cuprinse între 2 săptămâni și 67 de săptămâni. Cel mai multe cazuri s-au

înregistrat la o vârstă mai mică de 1 an, la această vârstă pot reprezenta, astfel:

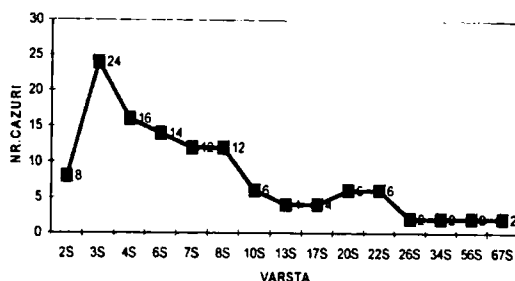


Figura 3. Repartizarea cazurilor după vârsta de apariție a intoxicației

Din grafic se observă o incidență maximă a intoxicației cu nitrați la vârsta de 3 săptămâni (24 cazuri, reprezentând 20% din numărul total), după care numărul cazurilor scade până la 10 săptămâni urmând o curbă descendentă. După vârsta de 10 săptămâni, numărul cazurilor este relativ constant, menținându-se în jurul valorilor de 2-6 cazuri (Figura 3).

Studiul nostru arată că vârstele la care intoxicația cu nitrați are incidență maximă sunt cuprinse în intervalul 1-10 săptămâni. Din cele 120 de cazuri, 92 de cazuri, reprezentând 76,66% din numărul total de cazuri, aparțin intervalului de vârstă de 1-10 săptămâni, 14 cazuri (11,66%) aparțin intervalului 11-20 de săptămâni, 8 cazuri (6,66%) aparțin intervalului 21-30 de săptămâni, iar în intervalele 31-40, 51-60, 61-70 de săptămâni a existat câte 2 cazuri (1,66%). Vârsta cu riscul cel mai mare este de 3-4 săptămâni (40 de cazuri - 33,33%).

Faptul că methemoglobinemia apare la vârste atât de mici, în perioada de nou-născut (primele 28 de zile) existând 48 de cazuri și în perioada de sugar mic (1-3 luni) 44 de cazuri, arată că, din nefericire, alimentația naturală este abandonată de un număr mare de mame. Pe de altă parte, trebuie observată și insuficiența urmăririi copiilor și a calității mediului în care trăiesc în perioada de sugar. Există o normă legală prin care unitatea la care sunt arondați gravida și, respectiv, copilul în perioada de sugar are obligația de a evalua obiectiv condițiile de viață, dintre care calitatea apei consumate fiind o prioritate majoră.^{12,13,14}

Tipul de alimentație

În ceea ce privește tipul de alimentație, pentru grupul studiat, avem următoarea repartitie:

-4 cazuri (3%) cu alimentație naturală (lapte matern +ceai);

-40 de cazuri (33%) cu alimentație mixtă (lapte matern+lapte de vacă sau praf);

-68 de cazuri (57%) cu alimentație artificială (lapte praf);

-8 cazuri (7%) cu alimentație diversificată (Figura 4).

Din numărul total de 120 de cazuri, cei hrăniți artificial reprezintă 57%, iar cei hrăniți mixt reprezintă 33%, ceea ce ne obligă să concluzionăm că un număr

mare de sugari, începând de la vârste foarte mici (2-3 săptămâni) sunt lipsiți de alimentația naturală specifică vârstei.

Am observat că alimentația naturală este abandonată la vârstă mică. La vârste de 2-3 săptămâni, sugarii (32 cazuri, reprezentând 20% din numărul total) sunt alimentați artificial sau mixt. Pe de altă parte apar 4 intoxicații cu nitrați la 4 sugari de 4, respectiv 6 săptămâni, deși sunt alimentați natural. Aceștia au făcut o tulburare digestivă, motiv pentru care li s-au administrat ceai și supă de morcov. Concentrația crescută de nitrați din apă și din morcovi a făcut ca acești sugari, deși

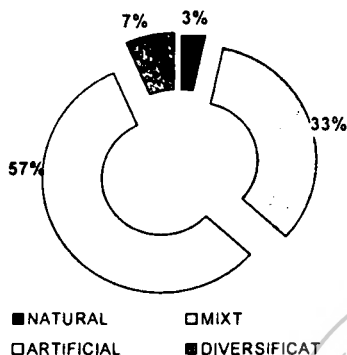


Figura 4. Tipul de alimentație la cei diagnosticați cu intoxicație cu nitrați

alimentați natural, să prezinte simptome caracteristice methemoglobinemiei.^{17,24,31}

Asocierea intoxicației cu nitrați cu anemie

Determinările hematologice au pus în evidență un grad de anemie la 42 de pacienți (35% din numărul total de cazuri), fapt care explică scăderea rezistenței organismului. Această scădere a rezistenței organismului favorizează invadarea tractului digestiv superior de către germenii nitrat-reducători (Salmonella, Colibacili, Clostridium, Streptococcus faecalis).^{14,15,20}

Distribuția cazurilor în funcție de indicele ponderal

În ceea ce privește indicele ponderal al sugariilor (raportul dintre greutatea reală și greutatea corespunzătoare vârstei) observăm că majoritatea sugariilor din lotul aleatoriu studiat au o greutate mai mică decât cea ideală. Acest fapt determină scăderea rezistenței organismelor acestor sugari, crescând astfel riscul apariției intoxicației cu nitrați.^{2,22} Rezistența scăzută favorizează invadarea tubului digestiv superior de către flora nitrat-reducătoare. Aceasta transformă ionul nitrat în ion nitrit, formă sub care se absoarbe. (Tabelul IV).

Distribuția cazurilor în funcție de gradul de distrofie

Din analiza datelor obținute în urma studierii celor 120 de cazuri din lotul aleatoriu studiat am constatat că doar

Tabelul IV. Distribuția cazurilor în funcție de indicele ponderal

Indice ponderal	Număr de cazuri	Pondere (%)
0,70 - 0,75	28	23,33
0,76 - 0,80	44	36,66
0,81 - 0,85	10	8,33
0,86 - 0,90	24	20,00
0,91 - 0,95	8	6,66
0,96 - 1,00	6	5,00

un număr de 20 sugari (16,66%) au I.P. în limite normale (0,90 - 1,00), ceilalți având diverse grade de distrofie:

-gradul I (I.P. = 0,89 - 0,76) - 70 de cazuri (58,33%);

-gradul II (I.P. = 0,75 - 0,60) - 30 cazuri (25%).

Relația între valoarea indicelui ponderal și prezența anemiei

Se observă că numărul sugariilor care prezintă distrofie de gradul I (70) este mai mare decât numărul celor care prezintă distrofie de gradul al-II-lea (30). Acesta se explică prin faptul că dintre cei 42 de sugari care prezintă anemie 28 (66,66%) au distrofie gradul I, iar 8 (6,66%) au distrofie gradul II. Atât anemia, cât și distrofia reprezintă factori de risc pentru methemoglobinemie. 36 sugari, reprezentând 30% din numărul total al sugariilor din lotul studiat, au prezentat ambii factori de risc.

Asocierea intoxicației cu nitrați cu boala diareică acută

În majoritatea cazurilor, copii care prezintă intoxicație cu nitrați sunt anterior sănătoși, însă se poate întâmpla ca o parte dintre ei să prezinte o boală diareică acută. Din lotul studiat 26 pacienți, reprezentând 21,66% din numărul total de cazuri au prezentat BDA, restul de 94 de pacienți, reprezentând 78,33% din numărul total de cazuri, fiind anterior sănătoși (Figura 5).

Enterocolita favorizează apariția intoxicației cu nitrați prin invadarea tubului digestiv superior de către germeni nitrat - reducători. Totodată, pacienții cu enterocolită consumă o cantitate mai mare de apă, datorită deshidratării care însoțește această boală.

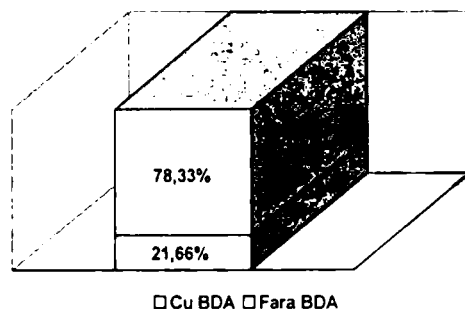


Figura 5. Asocierea intoxicației cu nitrați cu BDA

Asocierea intoxicației cu nitrați cu prematuritatea

Prematuritatea reprezintă un factor de risc pentru foarte multe boli, printre care și intoxicația cu nitrați. Copiii prematuri au rezistență mai scăzută a organismului, iar tubul lor digestiv nu este îndeajuns dezvoltat pentru a se apăra de invazia germenilor nitratreducători și pentru a împiedica absorbția nitriților. Dintre cei 120 de pacienți studiați, 48, reprezentând 40% din numărul total sunt prematuri, restul de 72 de pacienți, reprezentând 60%, fiind născuți la termen.

Clasificarea în funcție de concentrația de methemoglobină

Concentrațiile de methemoglobină care depășesc 2% din hemoglobina totală determină apariția de semne și simptome ale afecțiunii.¹⁴

Dintre cei 120 de pacienți, 44 au avut valori ale methemoglobinei <10% din hemoglobina totală, 32 au avut 10-20% methemoglobină, 26 au avut 20-45%, 16 pacienți au avut 45-55%, iar 2 pacienți au avut valori ale methemoglobinei de 55-70% (Figura 6). Valoarea maximă a methemoglobinei din lotul studiat a fost de 65,2%, concentrația cu care a venit la spital un sugar de 3 săptămâni din Plopeni.

Forme clinice de methemoglobinemie

Methemoglobinemia se clasifică în funcție de severitate în 3 forme:

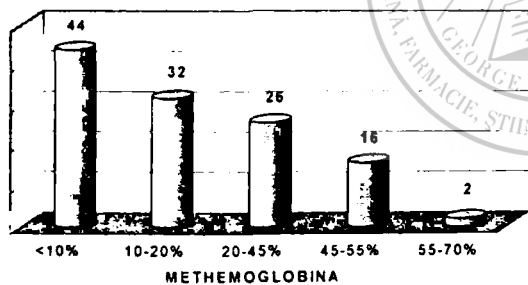


Figura 6. Distribuția cazurilor după concentrația de methemoglobină

- formă ușoară/moderată (methemoglobina <20%);
- formă severă (methemoglobina 20-45%);
- formă foarte severă (methemoglobina >45%);

În lotul studiat avem 76 de cazuri cu formă ușoară, reprezentând 65% din numărul total de cazuri, 26 cazuri cu formă severă, reprezentând 26,66 % din numărul total de cazuri și 18 cazuri cu formă foarte severă, reprezentând 8,33 % din numărul total de cazuri.

Concentrația de methemoglobină și grupa de vârstă

După cum se poate observa din tabelul V, cazurile cele mai severe s-au înregistrat la grupa de vârstă de 0-3 luni. La grupa de vârstă 3-6 luni au predominat formele ușoare și medii (cu methemoglobină <45%), iar peste vârsta de 6 luni s-au înregistrat numai forme ușoare.

Deci, cu cât vârsta copilului crește, crește și rezistența organismului la substanțele străine lui, se dezvoltă și mijloacele de apărare, se maturizează structurile de apărare și în acest fel scade riscul de îmbolnăvire.^{24,29}

Tabelul V. Repartizarea cazurilor de methemoglobinemie pe grupe de vârstă și tip

Methemoglobinemia	Grupe de vârstă			
	0-3 luni	3-6 luni	6-12 luni	12-18 luni
<10%	32	6	2	4
10-20%	24	8	-	-
20-45%	18	6	2	-
45-55%	14	2	-	-
55-70%	2	-	-	-

Corelare între concentrația de methemoglobină și gradul de distrofie

Există o interdependență între gradul de distrofie și valorile methemoglobinemiei. Intoxicația cu nitrați împiedică dezvoltarea normală a copilului, determinând apariția unui anumit grad de distrofie, iar, pe de altă parte, apariția methemoglobinemiei este potențată de distrofie care scade rezistența organismului copilului, făcându-l astfel vulnerabil pentru anumite afecțiuni.^{5,6} Studiul de față exemplifică această interdependență. Pacienții cu gradul II de distrofie prezintă valori ale methemoglobinei mult mai mari decât pacienții cu gradul I de distrofie sau cu valori normale ale indicelui ponderal.

Prezența cianozei

Dintre cei 120 de sugari, 90 (75% din numărul total de cazuri) au prezentat cianoză generalizată, iar restul de 30 (25% din numărul total de cazuri), cianoză periorală asociată în 8 cazuri cu cianoză a extremităților. Cianoză apare atunci când cantitatea de methemoglobină în sânge raportată la cantitatea de hemoglobină totală atinge valori de 10-20%. O particularitate a acestei cianoze este că nu dispăre prin administrare de oxigen.

Tabelul VI. Simptome asociate cianozei

Nr.crt.	Simptome asociate	Număr de cazuri	Pondere (%)
1.	Dispnee	28	23,33
2.	Polipnee	12	10,00
3.	Modificarea stării generale	42	35,00
4.	IRA	32	26,66
5.	Semne de colaps	6	5,00
6.	Agitație	10	8,33
7.	Pneumonie acută	28	23,33
8.	Enterocolită acută ± BDA	20	16,66

În afară de cianoză, pacienții au mai prezentat următoarele simptome, simptome apar la câteva ore, până la câteva zile după introducerea alimentației artificiale și dispar dacă sugarul este scos din mediu și astfel este întreruptă ingerarea nitraților:

Durata spitalizării

Conform statisticilor, pacienții sunt stați în spital sub 1 săptămână de zile (76,66% din cazuri), ceea ce înseamnă că vindecarea se produce rapid dacă este instituit tratamentul. 18 pacienți (15% din numărul total) au stat în spital 3 zile, 14 pacienți (11,6% din numărul total) au stat 4 zile, alți 18 pacienți (15% din numărul total) au stat 6 zile, iar 12 pacienți (10% din numărul total) au stat 7 zile. Cel mai mare număr de pacienți 30, reprezentând 25% din numărul total au fost internați 5 zile. Durata de spitalizare este mai mare la pacienții care prezintă complicații datorită concentrației mari de metemoglobină (>50%) sau pacienții care au o boală asociată (cel mai frecvent, bronho-pneumonia, diaree).

Durata spitalizării depinde extrem de mult de gravitatea bolii, știindu-se că un pacient este externat în momentul în care simptomele se remit și starea sa generală este bună.^{13,14} În cazul metemoglobinemiei, gravitatea simptomelor este direct proporțională cu cantitatea de metemoglobină din cantitatea totală de hemoglobină. Tocmai din aceste motive, în studiul de față am realizat o corelare între valoarea metemoglobinei și numărul zilelor de spitalizare. S-a observat că pacienții care au valorile metemoglobinei până la 20% au fost spitalizați până la 6 zile, iar pacienții cu valori ale metemoglobinei de 45-70% au fost spitalizați peste 7 zile. Grupul de pacienți cu valori ale metemoglobinei de 20-45% se situează la graniță, fiind spitalizați 5-10 zile.

Din cei 120 de pacienți studiați, majoritatea au fost internați în STI 24 de ore (50 de pacienți, reprezentând 41,6% din numărul total de cazuri), 34 pacienți (28,3% din numărul total) au fost internați în STI 48 de ore. 14 (11,6% din numărul total), respectiv 16 (13,3% din numărul total) pacienți au fost internați în STI 12 ore, respectiv 72 de ore. Durata de spitalizare în STI arată intervalul de timp în care starea generală a pacienților s-a îmbunătățit, iar riscul vital a dispărut.

CONCLUZII

Pe baza datelor statistico-epidemiologice ale lotului studiat putem afirma următoarele:

-În ultimii ani s-a realizat o creștere a incidenței intoxicației cu nitrați, datorită secetei. În anotimpul secetos (vara), apar mai multe cazuri de îmbolnăviri deoarece cantitățile de precipitații sunt mai scăzute și astfel se folosește mai multă apă pentru irigații. Totodată, vara se consumă cantități mai mari de apă.

-Intoxicația cu nitrați este o afecțiune care are incidență crescută în mediul rural, unde sursele de apă sunt individuale și mai dificil de urmărit. În mediul

urban, sursa de poluare este reprezentată de anumite alimente care fac parte din alimentația sugarului (spanac, morcovi).

-Există localități rurale în județul Constanța (Topraisar, Mihail Kogălniceanu, Corbu, Cogealac) unde concentrația maxim admisă a nitraților din apă este depășită în permanență. În unele localități urbane (Techirghiol) cu surse centralizate de apă există depășiri ale concentrației maxime admise a nitraților din apă, mai ales pe perioada verii, când cerințele de apă sunt mult mai mari.

-Vârsta cu riscul cel mai mare de apariție a bolii este de 3-4 săptămâni, datorită particularităților anatomo-fiziologice caracteristice acestei vârste.

-Majoritatea sugarilor sunt alimentați mixt sau artificial, apa fiind o componentă de bază a alimentației acestor sugari. Alimentația naturală este abandonată de la vârste foarte mici (2-3 săptămâni).

-Intoxicația cu nitrați apare și la sugari alimentați cu lapte de sân, deoarece în dieta lor este inclusă apa prin ceai și supă de morcovi.

-Anemia, prematuritatea, distrofia și boala diareică acută sunt factori de risc pentru intoxicația cu nitrați a sugarilor și a copilului mic.

-Concentrația de metemoglobină variază în lotul studiat de la 3% din hemoglobina totală până la 65,2% din hemoglobina totală. Majoritatea pacienților au avut forme ușoare ale bolii.

-Există o corelație între concentrația de metemoglobină și vârstă, în sensul că, cu cât vârsta este mai mică, concentrația de metemoglobină este mai mare.

-Un grad mai mare de distrofie presupune o valoare mai mare a metemoglobinei.

-Toți pacienții au prezentat cianoză. În afară de cianoză, pacienții au mai prezentat dispnee, polipnee, insuficiență respiratorie acută, pneumonie și modificări ale stării de conștiență.

-Durata medie de spitalizare a fost de 5-7 zile, fiind direct proporțională cu concentrația de metemoglobină. Durata de internare în STI a fost la majoritatea cazurilor de 24-72 de ore.

Intoxicația cu nitrați a sugarilor ar putea să aparțină istoriei medicinei dacă s-ar realiza o informare a tinerelor mame despre avantajele alăptării, astfel încât aceasta să nu mai fie abandonată cu atâtă ușurință.

Controlul calității apei, în special a celei cu care sunt hrăniți sugarii, trebuie să fie o prioritate pentru cadrele medicale care au în îngrijire gravide și sugari. Dozarea nitraților este un gest care nu ar trebui să lipsească activitatea personalului care lucrează în zone în care concentrația de nitrați din apă se menține constant crescută.

Datorită frecvenței mari a bolii și datorită gravității sale se impune o informare a populației asupra riscurilor și urmărirea în teritoriu a concentrațiilor de nitrați din sursele de apă.

BIBLIOGRAFIE

1. ANCUSA M et al - Igiena, vol 14, Ed Medicală, București, 1995.
2. ANTONESCU C.S. - *Biologia apelor*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1995.
3. ARDELEANU P, CIPLEA LI - *Igienă generală și comunală*, Ed. Medicală, București, 1992.
4. BARNEA M, PAPADOPOUL C - *Poluarea și protecția mediului*, Ed Medicală, București, 1995.
5. CADARIU G, MĂNESCU S - *Igienă medicală*, Ed Medicală, București, 1994.
6. CHIȘU A, ONCU V - *Intoxicații la copil*, Ed Dacia, Cluj, 1992.
7. COTEA I, L ABITEI, CRISTEA A et al - *Calitatea apei potabile furnizată prin sistem public pentru anul 1999-sinteză pe Moldova*, Jurnal de medicină preventivă, 2000, 8(2):56.
8. CRISTEA A, VORONIUC O, CHIRIAC L et al - *Aspecte privind calitatea apei potabile din sursa freatică în județul Iași în perioada 1997/1998*, Jurnal de medicină preventivă, 2000, 8(2):66.
9. DAMASCHIN F - *Ecologie. Igienă* - Ed Syrinx Med, Constanța, 2005.
10. DOMAHIDI I, C BUKSA, L DOMOKOS et al - *Evaluare privind aprovizionarea cu apă potabilă și expunerea prin apă la nitrați a copiilor din mediul rural din județul Mureș*, Revista de Medicină și Farmacie UMF Tg Mureș, 2001, 47, Supl 1, 37.
11. DRAGOMIR D, POPESCU V - *Intoxicații acute la copil*, Ed Medicală, București, 1995.
12. FAN A, STEINBERG V - *Health implication of nitrat and nitrite in drinking water*, Regul Toxicol Pharmacol, 1996, 23:35-37.
13. FAN AM, STEINBERG VE - *Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity*, Regul Toxicol Pharmacol, 1996, 23:35-43.
14. FREEMAN L, WOLFORD R - *Methemoglobinemia secondary to cleaning solution ingestion*, J Emerg Med, 1996, 9:599-602.
15. GELBERG KH, CHURCH L, CASEY G et al - *Nitrate levels in drinking water in rural New York State*, Environ Res, 1999, 80: 34-40.
16. GEORGESCU A - *Aspecte privind cantitatea de nitrați în apa potabilă din câteva localități din județul Vrancea - implicații asupra stării de sănătate a copiilor*, Conf. "Sănătatea școlarilor și factori care o condiționează", Focșani, 1992, 51.
17. GEORMĂNEANU M - *Cele mai frecvente consecințe ale alimentației incorecte la sugar și la copilul mic*, Ed Medicală, București, 1990.
18. HAULICA I - *Fiziologia umană*, Ed Medicală, București, 1997.
19. IACOB I, TĂNASE I, URȘU L - *Contaminarea cu nitrați a apei de băut. Evaluarea cazurilor de methemoglobinemie înregistrate în perioada 1991-1992*, A XX-a Sesiune anuală de valorificare a cercetării științifice, 7 mai 1994, Tg Mureș, rezumat, 59.
20. IONESCU T, MANU P - *Ape industriale și reziduale*, Ed Tehnică, București, 1994.
21. LEVALLOIS P, THERIAULT M, ROUFFIGNAT J et al - *Groundwater contamination by nitrates associated with intensive potato culture in Quebec*, Sci Total Environ, 1998, 30, 217: 91-101.
22. MANCAȘ G, VASILOV M, PALAMARU I et al. - *Biomarkeri de efect la copii 0-3 ani expuși ambiental la NO și/sau la nitrați*, Sesiunea Științifică Anuală cu Participare Internațională a Institutului de Sănătate Publică Cluj-Napoca, 25-26 sept. 1997, rezumat, 5.
23. MĂNESCU S ET AL - *Tratat de igienă*, vol I, Ed Medicală, București, 1994.
24. MOGOȘ G - *Intoxicații acute - Diagnostic, Tratament*, Ed Medicală, București, 1991.
25. NASTASE V, CUCIUREANU R, VOITCU M et al - *The presence of nitrates and nitrites in the environment in different geographical areas of Moldova correlated with morbidity from methemoglobinemia*, Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 1995, 99:179-85.
26. PATROIESCU C, GĂNESCU I - *Analiza apelor*, Ed Scrisul Românesc, Craiova, 1990.
27. RADESCU CC - *Protecția calității apelor*, Ed. Didactică și Pedagogică, București, 1991.
28. Straus H - *Manual de igienă*, Ed Didactică și pedagogică, București, 1994.
29. VASILOV M, MANCAȘ G, HURA C et al. - *Expunerea ambientală a copiilor la nitrați și efectele acesteia - Studii epidemiologice în teritoriul Moldovei-România*, Simpozionul "Profilaxia primară-Metodă de îmbunătățire a stării de sănătate a populației", UMF Tg-Mureș 20-21 oct, 2000, 5.
30. VINTEN AJ, DUNN SM - *Assessing the effects of land use on temporal change in well water quality in a designated nitrate vulnerable zone*, Sci Total Environ, 2001, 29, 265:253-268.
31. *** - Raport anual privind starea mediului în România 2001, Ed Ministerul Apelor și Protecției Mediului, București, 2002.
32. *** - Legea privind calitatea apei potabile, 458/2002.
33. *** - 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.
34. *** - STAS 1342/1991, *Apa potabilă - Condiții tehnice de calitate*.

Program de supraveghere prin sistem informatizat a leziunilor esofagiene și gastrice cu potențial malign

Daniela Dobru¹, O. Pascu², M. Diculescu³, I. Sporea⁴, Simona Muresan¹,
Alina Boeriu¹, N. Seuchea¹, M. Muresan⁵, P. Olah⁶, M. Muji⁶

La ora actuală pe plan național studiul cancerului incipient esofagian și gastric, cât și a leziunilor cu potențial de transformare malignă, este practic inexistent.

Tendința de creșterea a incidenței neoplasmului esofagian și gastric cât și rata de supraviețuire mică în cazul cancerelor avansate au creat premisele adoptării metodelor de prevenție, dispensarizare a grupelor populaționale cu risc și depistare a neoplasmului incipient. Avantajele unui program standardizat de depistare și dispensarizare a grupelor populaționale cu risc crescut de a dezvolta cancer esofagian și gastric sunt deja cunoscute și aplicate în majoritatea țărilor europene, iar dezvoltarea metodologiilor noi de cromodiagnostic și examinare prin gastroscopie cu magnificație, încă insuficient standardizate, reprezintă unul din obiectivele majore ale gastroenterologiei ultimului deceniu. Crearea unui cadru standardizat de diagnostic precoce și tratament al pacienților, respectiv includerea pacienților într-un sistem informatizat va crea oportunitatea dezvoltării unui sistem național unitar de colectare și procesare a datelor. Programele de supraveghere vor fi utilizate și pentru unificarea eforturilor disipate la nivel de centre gastroenterologice din țară, cu constituirea unui model optim de diagnostic și tratament al cancerului incipient esofagian și gastric. Standardizarea depistării grupelor populaționale cu risc, a metodologiei de diagnostic endoscopic și histologic a cancerului incipient esofagian și gastric cât și a metodelor terapeutice curative minim invazive, va determina scăderea mortalității prin cancer esofagian și gastric în România. Colectivul Departamentului de Gastroenterologie al Clinicii Medicale IV împreună cu echipa de informaticieni și statisticieni, au elaborat un asemenea program care funcționează și în alte 3 centre de referință în gastroenterologia din România.

At present, the study of the incipient esophageal and gastric cancer, as well as of the injuries with a potential malignant transformation is practically inexistent.

The tendency in increasing of the incidence of esophageal and gastric neoplasm as well as the small rate of survival in the case of the advanced cancers have created the premises of adopting some prevention methods, dispensing the risk population groups and discovering the incipient neoplasm.

The advantages of a standardized programme of discovery and dispense of the population groups with a risk of developing esophageal and gastric cancer are already known and applied in most of the European countries, and the development of the new technologies of chromodiagnosis and examination through the magnification gastroscopy, not sufficiently standardized yet, represent one of the major key of the gastroenterology in the last decade. The creation of a standardized environment of early diagnosis and treatment of the patients, respectively the inclusion of the patients in a data system will create the opportunity of developing of a unitary national system of data collecting and processing. The surveillance programmes will be used also for the unification of the spread efforts of the gastro-enterological centres from the country, with the establishment of an optimum model in the treatment and the diagnosis of the incipient esophageal and gastric cancer. The standardization in the discovery of the risk population groups, in the methodology of the endoscopic and histologic diagnosis of the esophageal and gastric incipient cancer as well as in the curative therapeutic methods with a minimum invasion, will lead to a decrease in the death rate by oesophagus and gastric cancer in Romania. Doctors and informaticians from the 4 th Medical Clinic Gastroenterology Departament elaborated a Surveillance Programme which works as well in other three Gastroenterological clinics from Romania.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul de față se va desfășura în perioada 1.09.2006 - 31.08.2008 în patru centre de Gastroenterologie din țară: Târgu-Mures, București, Cluj, Timisoara și își propune ca folosind loturi de pacienți care se adresează serviciilor specializate de

Gastroenterologie și Endoscopie din centrele selectate, să creeze un mediu incremental de cercetare în care pașii să reprezinte etapele de bază în evaluarea pacienților cu neoplazii incipiente de esofag și stomac (screening și detecția grupelor populaționale cu risc, clarificarea etapelor stadiale și evolutive ale carcinogenezei, detecția cazurilor de cancer incipient, tratament individualizat).

Într-o prima etapă s-a realizat identificarea modelului optim de fișă structurată a lotului martor, lotului populațional cu factori de risc și lotului

¹Departament Gastroenterologie II Târgu-Mures

²Clinica Medicală III Cluj-Napoca

³Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Fundeni București

⁴Clinica de Gastroenterologie Timisoara

⁵Clinica Chirurgie II Târgu-Mures

⁶Infospace Consulting Târgu-Mures

Adresa pentru corespondență: dr. Daniela Dobru, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș

populațional cu neoplazii incipiente la momentul examinării, pe baza variabilelor parametrice sau non-parametrice: date personale, istoric, anamneză (factori de risc), antecedente personale și heredo-colaterale, tablou clinic, explorări paraclinice de rutină și specifice (Ac. anti *Helicobacter pylori*)^{1,2} (Figura 1)

Aceasta etapa a presupus crearea unei baze de date structurate care va permite introducerea datelor esențiale gestionate statistic ulterior (Figurile 2-5) Bazele de date vor fi supervizate de medicii epidemiologi și statisticieni din echipa formată.^{2,3,6,9}

Esofagul Barrett este starea premalignă cea mai importantă în dezvoltarea adenocarcinomului esofagian.^{3,4,8,9}

Leziunile gastrice considerate la ora actuală premaligne sunt: gastrita cronică atrofică, displazia gastrică, infecția cu *Helicobacter Pylori*, adenoamele gastrice, ulcerul gastric, stomacul rezecat. Aceste leziuni sunt dispensarizate în cadrul programului creat după protocoalele internaționale acolo unde acestea există: esofag Barrett, adenoame gastrice, ulcer gastric, stomac rezecat. În cazul leziunilor premaligne unde intervalele de supraveghere nu sunt precis stabilite în literatura de specialitate și nu există ghiduri elaborate, supravegherea s-a efectuat la intervale de timp stabilite de comun acord cu responsabilii științifici din toate centrele participante la acest studiu.⁴⁻¹²

Softul cuprinde cele trei fișe de lucru care vor reprezenta și baza de date a proiectului, fiind comune centrelor participante la proiect.

Fișa 1, numită și FIȘA DE SCREENING va cuprinde datele personale de identificare, date clinico-anamnestice, cât și rezultatele endoscopiei convenționale și se referă la toți pacienții care se adresează centrelor implicate în proiect.

Fișa 2 - FIȘA DE SUPRAVEGHERE A ESOFAGULUI BARETT cuprinde datele de identificare personale, clinice și endoscopice în dinamică (conform protocoalelor mondiale existente) a tuturor pacienților diagnosticați cu această patologie.

Fișa 3 - FIȘA DE SUPRAVEGHERE A LEZIUNILOR PREMALIGNE GASTRICE cuprinde datele de identificare personale, clinice și endoscopice în dinamică (conform protocoalelor mondiale existente) a tuturor pacienților diagnosticați cu această patologie (gastrită atrofică, displazie gastrică, adenoame gastrice, ulcer gastric, stomac rezecat).

Pentru a facilita prelucrarea statistică ulterioară și pentru a exista o concordanță între centrele participante la proiect, am elaborat fișele mai sus menționate într-o modalitate standardizată care permite completarea lor de către endoscopist într-un timp scurt, prin bifarea item-urilor pozitive (Figurile 1-5).

CONCLUZII

Programul face astfel posibilă elaborarea unor modele unice și comune pentru centrele de gastroenterologie din țară, capabile să identifice grupele populaționale cu risc pentru dezvoltarea cancerului

esofagian și gastric și depistarea neoplasmelor incipiente. Aceasta activitate de achiziție prospectivă a datelor respectă standardul impus de modelarea stochastică și de calculul natural.

Figura 1. Date personale de identificare a pacienților

Figura 2. Programul permite selectarea uneia din fișele de lucru

Figura 3. Fișa screening

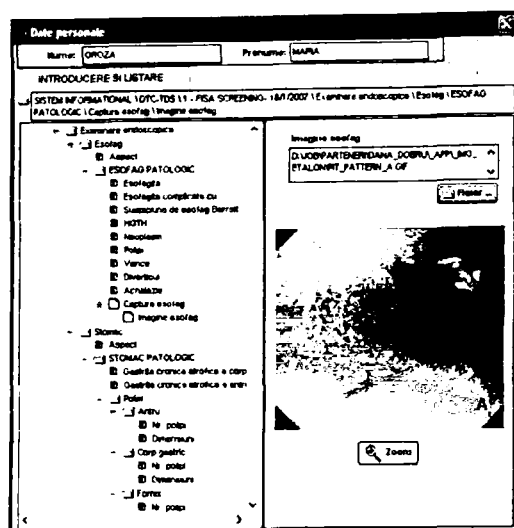


Figura 4. Programul permite captura endoscopică și stocarea acesteia într-un fișier anexat

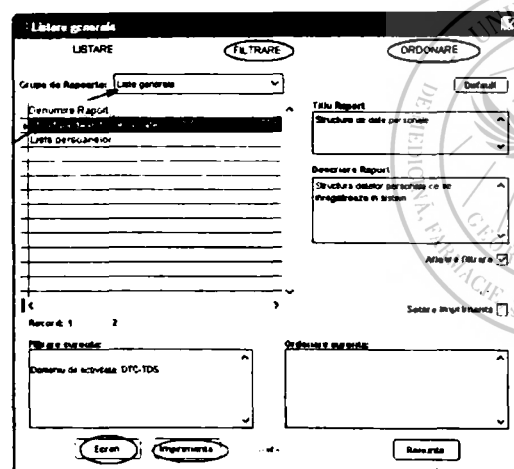


Figura 5. Vizualizarea listelor disponibile în aplicație

Crearea celor 3 fișe de lucru reprezintă un element de noutate în centrele de gastroenterologie din țară, fiind pentru prima dată posibilă detecția și urmărirea afecțiunilor preneoplazice esofagiene și gastrice și a cancerului incipient de esofag și stomac. Fișele de lucru vor permite crearea unei baze de date unice, în sistem electronic, sub forma unui program care va permite analiza statistică finală.

Scopul final al acestei etape din proiect este de a ameliora metodologia actuală de screening al cancerului de tub digestiv superior, prin depistarea precoce a leziunilor preneoplazice și tratamentul mini-invaziv individualizat, cu scopul final de a crește supraviețuirea și a ameliora calitatea vieții pacienților,

prin scăderea morbidității și mortalității. În ceea ce privește beneficiile, profitul estimat și impactul social, acestea pot fi estimate în comparație cu metodele de diagnostic și tratament tradiționale, care sunt însoțite de morbiditate și mortalitate mari, implicat cu un cost mai mare. Vor beneficia de rezultatele obținute prin această etapă:

- clinicile de gastroenterologie și oncologie din țară prin utilizarea bazei de date globale rezultate din cumularea fișelor de lucru prezentate.

- medicii rezidenți, specialiști și primari implicați în procesul de diagnostic precoce și tratamentul individualizat al neoplasmului esofagian și gastric, respectiv medicii de familie care pot contribui la depistarea grupelor populaționale cu risc.

- învățământul universitar de specialitate (disciplinele de Gastroenterologie, Chirurgie, Biostatistică și Informatică medicală) care va avea la dispoziție o bază de studiu consistentă și instrumente de cercetare eficiente, în special prin integrarea activității clinice cu activitatea de cercetare.

Prin achiziționarea softului prezentat și videoendoscopului cu magnificație de către colectivul UMF Târgu-Mureș proiectul actual contribuie la dezvoltarea bazei materiale de cercetare a universității și va permite îndeplinirea următoarelor obiective prevăzute în proiect. În plus, această achiziție se încadrează în planul strategic de diversificare a profilului universității și de obținere a unor competențe într-un domeniu extrem de important de cercetare, care implică tehnologii moderne de cercetare fundamentală și metode statistice complexe cu aplicații directe.

BIBLIOGRAFIE

1. FALK GW - *Barrett's esophagus*. Gastroenterology, 2002; 122: 1569-1591
2. GAMMON MD, SCHOENBERG JB, AHSAN H. ET AL - *Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia*. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1277-1284
3. JANKOWSKI JA, HARRISON RF, PERRY I. ET AL - *Barrett's metaplasia*. Lancet 2000; 356: 2079-2085
4. KANG Y, FINLAYSON C, MAXWELL J D, NEILD P - *Risk of gastric carcinoma in patients with atrophic gastritis and intestinal metaplasia*. Gut, 2002; 51: 899 - 899.
5. LEUNG WK, NG EKW, CHAN WY, ET AL - *Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005; 14: 2982 - 2986.
6. RUBIO A, JONASSON J, NESI G, ET AL - *Extensive intestinal metaplasia in gastric carcinoma and in other lesions requiring surgery. A study of 3421 gastrectomy specimens from dwellers of the Atlantic and Pacific basins*. J Clin Pathol., 2005; 58: 1271 - 1277.
7. RUBIO C A, BEFRITS R - *Gastric intestinal metaplasia*. J Clin Pathol, 2004; 57: 894 - 895.
8. RUGGE M, CASSARO M, PENNELLI G, ET AL - *Pathology and cost effectiveness of endoscopy surveillance for premalignant gastric lesions*. Gut, 2003; 52: 453 - 454.
9. SHAHEEN NJ - *Advances in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma*. Gastroenterology 2005; 128: 1554-1566
10. SHARMA P, MCQUAID K, DENT J ET AL. *A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the*

- AGA Chicago Workshop. Gastroenterology 2004; 127: 310-330
11. WATABE H, MITSUSHIMA T, YAMAJI Y, ET AL - *Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study*, Gut, 2005; 54: 764 - 768.
12. WHITING JL, SIGURDSSON A, ROWLANDS DC, ET AL - *The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions*, Department of Surgery, Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham B15 2TH, UK



Investigarea interacțiunii derivaților fenotiazinici cu carboximetilceluloză sodică

Gyöngyi Dudutz¹, Katalin Csép²

În elaborarea modelelor pe calculator (in silico modeling) ale formulării medicamentelor cu eliberare controlată sau dirijate la țintă este necesară cunoașterea constantelor de formare ale combinațiilor rezultate în urma interacțiunii farmakonului cu substanțe auxiliare. În acest studiu am urmărit interacțiunea unor derivați fenotiazinici cu carboximetilceluloză sodică (CMC-Na) în mediu apos. Utilizând metoda potențiometrică am determinat raporturile molare de combinare (1:1 și 1:2) și constantele de formare ale combinațiilor de clorhidrat de clorpromazină, de tioridazină și de prometazină cu CMC-Na pe baza teoriei formării complexelor în trepte. Ordinul de mărime al constantelor de formare ale perechilor de ioni rezultați variază între 10^3 și 10^4 . Structura complexelor variază în funcție de pH. Interacțiunea are loc în mediu slab acid și neutru. Interacțiunea slabă în domeniul de pH unde de obicei și vâscozitatea soluțiilor de carboximetilceluloză este maximă favorizează solubilizarea substanțelor studiate, dar nu influențează semnificativ biodisponibilitatea lor. Se recomandă utilizarea CMC-Na pentru aceste substanțe active în tablete și drajeuri, respectiv în siropuri pentru copii. Cuvinte cheie: carboximetilceluloză sodică, derivați fenotiazinici, interacțiuni fizico-chimice

In order to elaborate the in silico modelling to formulate target oriented therapeutics or drugs with controlled release it is necessary to identify the formation constants of the combinations resulted from the interactions of the active substance with the auxiliary substances. In this study, we followed the interaction of phenothiazin-derivatives with sodium carboxymethyl-cellulose (CMC-Na) in aqueous medium. Using the potentiometric method we determined the molar combination ratios (1:1 and 1:2) and the formation constants of the clorpromazin-chlorhydrate, tioridazin and prometazin combinations with CMC-Na based on the stepwise complex formation theory. The magnitude of the formation constants of the resulted ion pairs varies between 10^3 and 10^4 . The structure of the complexes varies depending on the pH. Interaction takes place in slightly acidic or neuter medium. The slight interaction in the pH domain where the viscosity of carboxymethyl-cellulose solution is usually on its maximum helps the solubility of the studied substances but does not influence significantly their biodisponibility. The use of CMC-Na for these active substances is recommended in tablets and dragees, and syrups prescribed for children.

Key words: Sodium Carboxymethylcellulose, phenothiazine derivatives, physico-chemical interactions

Carboximetilceluloză sodică (CMC Na)¹ este sarea de sodiu a unui eter carboximetic al celulozei obținută prin substituirea atomilor de hidrogen din grupa hidroxil cu grupa carboximetil, cu grad de substituție variind între 0,6-1.

CMC Na este o substanță auxiliară cu numeroase utilizări în domeniul farmaceutic. Este folosită ca agent de aglutinare în comprimate, determinând totodată și dezagregare mai eficace. Se recomandă pentru prelucrarea nucleelor drajeurilor, precum și a învelișului acestora când se realizează drajeuri cu dezagregare rapidă. Se folosește pentru ajustarea consistenței pastelor, a emulsiilor și a suspensiilor apoase. Este utilizată ca agent de îngroșare în siropuri și ca vehicul pentru forme farmaceutice administrate pe

mucoase. Soluțiile de carboximetilceluloză au vâscozitate maximă între pH 6 și 9.^{4,6}

Solubilizarea cu CMC Na se face prin formarea de aducți sau prin legături de hidrogen. Compușii rezultați uneori sunt atât de stabili încât nu se mai eliberează substanțele active.²

Numeroase substanțe folosite în psihiatrie și neurologie sunt formulate și ca suspensii pentru a ușura dozarea. Astfel se utilizează suspensiile cu levomepromazină și clorpromazină în care stabilizantul este CMC Na asociată cu un conservant. CMC Na nu se hidrolizează și nu este absorbită din sânge, de aceea este neglicogenică și se recomandă utilizarea ei ca agent de îngroșare la prepararea siropurilor pentru diabetici precum și pentru copii.⁶

CMC Na este utilizată ca substanță auxiliară și în cazul formelor farmaceutice solide (tablete, granule). Apa fiind prezentă în timpul preparării acestora, face posibilă interacțiunea latentă dintre CMC Na – substanță activă.⁵

¹Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

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

Adresa de corespondență: Gyöngyi Dudutz, Disciplina de Industria și Biotehnologia Medicamentului, Universitatea de Medicină și Farmacie, 540139 Tg. Mureș

Prezența CMC Na modifică disoluția și resorbția substanței active, ceea ce are mare importanță în cazul formelor farmaceutice cu cedare controlată și dirijate la țintă.³

În lucrarea de față ne-am propus urmărirea interacțiunii carboximetilcelulozei sodice cu clorpromazină (CP), tioridazină (TD) și prometazină (PM) în soluții diluate. Pe baza teoriei formării complexilor¹ în trepte, utilizând metoda potențimetrică am determinat raporturile molare de combinare și constantele de formare ale combinațiilor rezultate.

MATERIAL ȘI METODĂ

Concentrația componentului urmărit (în cazul nostru derivatului fenotiazinic de calitate farmaceutică: clorpromazină (CP), tioridazină (TD) și prometazină (PM)) se determină în mod direct utilizând pH-metrul universal RADELKIS OP-240/1 (prevăzut cu electrozi de sticlă și calomel etalonat pe scară de pH 3-10) prin măsurarea pH-ului soluției la adăugarea unei soluții titrate de NaOH 1.10^{-3} M (preparat din NaOH $M=39,99$ Reactivul București, cu $f=1,000$ determinat potențimetric). Forța ionică constantă a fost asigurată cu KCl 1.10^{-2} M.

La baza metodelor pH-metrice stă determinarea surplusului concentrației protonilor eliberați în urma interacțiunii. Gradul de formare a combinației este direct proporțional cu cantitatea de protoni eliberați la diferite valori de pH din care se poate calcula concentrația componentului liber nereacționat și numărul mediu al aceluiași component angajat în interacțiune cu ajutorul formulelor (1) și (2).¹

$$[\text{Fenot}] = \frac{(n_{\text{Fenot}} - n_{\text{NaOH}}) 1000}{\left(k_1 k_2 [\text{H}^+]^2 + k_1 [\text{H}^+] + 1 \right) (V + \Delta V)} \quad (1)$$

$$\bar{n} = \frac{n_{\text{NaOH}}}{C_A} \quad (2)$$

unde k_1 , k_2 sunt constantele de protonare ale derivaților fenotiazinici

C_A este concentrația CMC Na în probă

n_{NaOH} este numărul de moli de NaOH corespunzător protonilor eliberați în urma complexării

REZULTATE

Am titrat soluțiile de derivat fenotiazinic (clorpromazină, tioridazină și prometazină) cu și fără adaos de CMC Na, cu soluție de NaOH 1.10^{-3} M:

A. derivat fenotiazinic 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M

B. derivat fenotiazinic 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + CMCNa 1.10^{-4} M

C. derivat fenotiazinic 1.10^{-3} M + KCl 1.10^{-2} M + CMCNa 2.10^{-4} M

Am reprezentat curbele de titrare înregistrate în figurile 1-3.

$$\bar{n} = \frac{(n-a)C_{\text{fenot}} + [\text{HO}^-] - [\text{H}^+]}{C_{\text{fenot}}} \quad (3)$$

Cu ajutorul formulei (3) am calculat numărul mediu de protoni legați la diferite grade de neutralizare ale soluției derivatului fenotiazinic și am reprezentat pH-ul în funcție de aceste valori unde $\bar{n}$ este numărul mediu de protoni legați; C_{fenot} este concentrația derivatului fenotiazinic neprotonat la gradul de neutralizare dat; a este gradul de neutralizare

Astfel am obținut curbele de protonare din figurile 4-6; la punctele unde $\bar{n}$ este egal cu 0,5 respectiv 1,5 am citit direct constantele de protonare cuprinse în tabelul I.

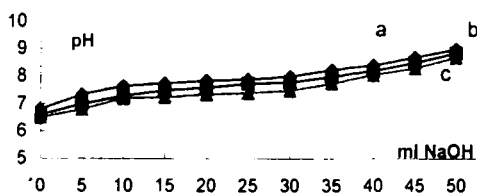


Figura 1. Curbele de titrare cu soluție de NaOH ale soluțiilor de:
curba a. clorpromazină 1.10^{-3}
curba b. clorpromazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 1.10^{-4}$
curba c. clorpromazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 2.10^{-4}$



Figura 2. Curbele de titrare cu soluție de NaOH ale soluțiilor de:
curba a. tioridazină 1.10^{-3}
curba b. tioridazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 1.10^{-4}$
curba c. tioridazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 2.10^{-4}$

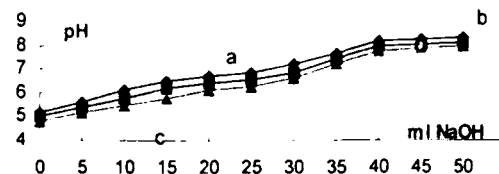


Figura 3. Curbele de titrare cu soluție de NaOH ale soluțiilor de:
curba a. prometazină 1.10^{-3}
curba b. prometazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 1.10^{-4}$
curba c. prometazină $1.10^{-3} + \text{CMCNa } 2.10^{-4}$

Tabelul I. Constantele de protonare ale derivaților fenotiazinici studiați

Nr. crt.	Substanță	k_1	k_2
1.	Clorpromazină	$1,27.10^6$	$3,72.10^6$
2.	Tioridazină	$2,52.10^7$	$5,62.10^6$
3.	Prometazină	$1,08.10^7$	$7,95.10^5$

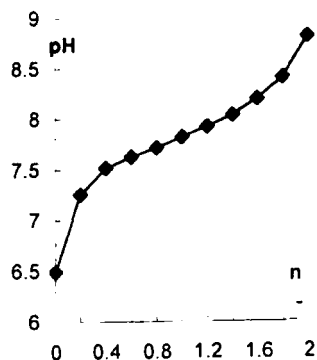


Figura 4. Curba de protonare a clorpromazinei

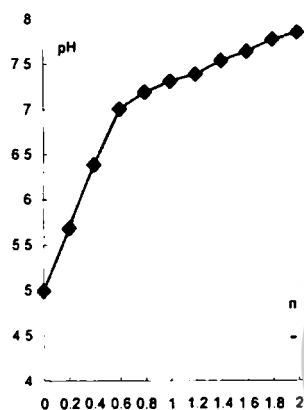


Figura 5. Curba de protonare a tiordazinei

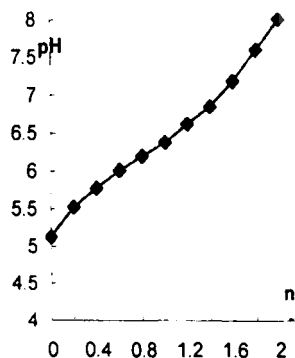


Figura 6. Curba de protonare a prometazinei

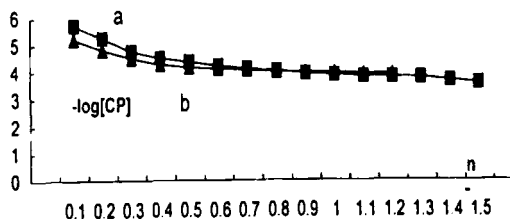


Figura 7. Curbele de formare ale combinațiilor
clorpromazină - CMCNa
curba a. 10 clorpromazină : 1 CMCNa
curba b. 5 clorpromazină : 1 CMCNa

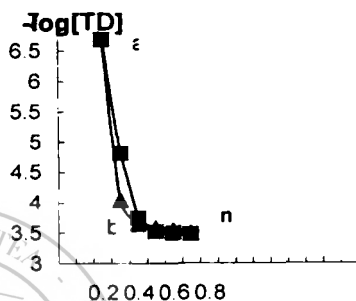


Figura 8. Curbele de formare ale combinațiilor tiordazină -
CMCNa
curba a. 10 tiordazină : 1 CMCNa
curba b. 5 tiordazină : 1 CMCNa

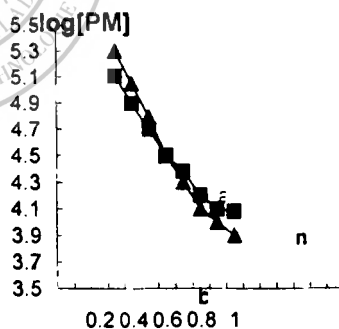


Figura 9. Curbele de formare ale combinațiilor
prometazină - CMCNa
curba a. 10 prometazină : 1 CMCNa
curba b. 5 prometazină : 1 CMCNa

Reprezentând grafic datele obținute pe baza calculelor conform teoriei formării complexelor în trepte utilizând formulele (1) și (2) am obținut curbele de formare ale complexelor derivat fenotiazinic - CMC Na (Figurile 7-9).

Tabelul II. Constantele de formare ale complexelor derivaților fenotiazinici cu CMC Na

Complex	Raport molar	Interval de pH	lg K	K
Clorpromazină - CMC Na	1 : 1	7,25-7,5	4,22	$1,69 \cdot 10^4$
Tiordazină - CMC Na	1 : 1	7 - 7,25	3,55	$3,56 \cdot 10^3$
Prometazină - CMC Na	1 : 1	5,5 - 6	4,75	$5,62 \cdot 10^4$

Valorile constantelor de formare ale complexelor rezultate sunt cuprinse în tabelul II.

DISCUȚII

Derivații studiați aparținând grupei substanțelor active cationice în soluții apoase diluate interacționează cu CMC Na în mediu slab acid respectiv neutru. În procesul complexării au rol legături electrostatice, legături de hidrogen (partea hidrofilă) respectiv forțele van der Waals (partea hidrofobă a moleculelor). Complexii rezultați au constantele de formare de ordinul 10^3 - 10^4 . Interacțiunea relativ slabă permite eliberarea substanței active. În urma interacțiunilor multiple, conform datelor din literatură de specialitate⁵, în cazul concentrațiilor mari de clorpromazină scade solubilitatea asociațiilor moleculare și se formează precipitat datorită blocării grupelor carboxilice ale CMC Na.

CONCLUZII

În soluții apoase diluate, fenotiazinele studiate interacționează cu CMC Na.

Raportul molar de combinare este 1:1.

Complexii rezultați sunt puțin stabili, valoarea constantelor de stabilitate fiind între 10^3 - 10^4 iar ΔG° : -17-26 kJ/mol.

Forțele de legătură care intervin în formarea complexelor sunt forțe van der Waals, legături de hidrogen, forțe electrostatice.

Domeniul de pH (5,50-7,50) în care se formează compuşii este slab acid respectiv neutru.

În concluzie CMC Na se recomandă ca substanță auxiliară în cazul formelor medicamentoase din care rezultă soluții unde concentrația substanței active fenotiazinice studiate este mică, deoarece interacțiunile slabe ce au loc în soluții diluate nu diminuează biodisponibilitatea medicamentului, ci din contră prin mărirea solubilității poate să ajute disoluția și resorbția farmaconului.

BIBLIOGRAFIE

1. BECK M, NAGYPAL I – *Chemistry of complex equilibria*, Ellis Horwood, Chichester, 1990.
2. GRECU I, CUREA E – *Interacțiuni între substanțe macromoleculare și medicamentoase*, Editura Dacia, Cluj, 1976, 92-95.
3. HUSSAIN AS, JOHNSON RD, SHIVANAND P et al – *Effects of blending a nonionic and an anionic cellulose ether polymer on drug release from hydrophilic matrix capsules*, Drug development and industrial pharmacy, 1994, 20(17):2645-2650.
4. KUMAR G, BANKER C – *Cellulosic polymers*, Drug development and industrial pharmacy, 1993, 17-22.
5. RÁCZ I – *Gyógyszerformulálás*, in: RÁCZ I, Selmeczi B – *Gyógyszertechnológia*, 1 kötet, Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest, 1994, 228-231.
6. WADE A, WELLER PJ – *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Second edition, The Pharmaceutical Press, London, 1994, 78-81.
7. ***European Pharmacopoeia, 5th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2004



Rolul arteriografiei în orientarea tratamentului arteriopatiilor cronice ale membrului inferior

EF Fülöp¹, Emőke Fülöp²

Scopul lucrării este evidențierea resurselor proprii ale sistemului circulator arterial la pacienții cu obstrucții arteriale periferice ale membrului inferior. Ca material de studiu s-au investigat un număr de 100 de pacienți, de ambele sexe, proveniți din cazuistica Clinicii Medicale II. Tîrgu-Mureș. Ca metodă s-a folosit arteriografia membrului inferior, rezultată în urma puncției arterei femurale comune și injectarea unor substanțe de contrast de ultimă generație, urmată de efectuarea de clișee radiologice seriate dinspre proximal spre distal. Arteriografic s-a pus în evidență faptul că, sistemul vascular arterial al membrului inferior, dezvoltă by-pass-uri fiziologice în funcție de localizarea, numărul și întinderea obstrucțiilor. Tratamentul acestei afecțiuni este determinat în totalitate de interpretarea rezultatelor arteriografice.

Cuvinte cheie: arteriografia, obstrucție arterială periferică, membru inferior

The purpose of this study was to point out the self resources of the arterial circulatory system in patients with peripheral arterial obstruction of the lower limb. We studied the case of 100 patients, both genders, from the 2nd Dept. of Internal Medicine Tîrgu-Mures. We used as method the arteriography of the lower limb, by common femoral artery puncture and by the injection of some last generation contrast substances, followed by the taking of the radiological negatives from proximal to distal. It has been shown arteriographically that the arterial system of the lower limbs develops physiological by-passes in correlation with the localization, numbers and extension of the obstruction. The treatment of this condition is determined solely on the basis of interpreting arteriographic results.

Key words: arteriography, peripheral arterial obstruction, lower limb

Scopul acestui studiu este evidențierea resurselor vasculare proprii ale sistemului circulator arterial, colaterale, de la nivelul membrului inferior.^{1,5,15} Acesta având un rol determinant în ceea ce privește reușita tratamentului chirurgical reconstrucția vasculară sau angioplastia transluminală, sau tratamentul hemoreologic la bolnavii cu arteriopatie obliterantă cronică.^{4,6,7}

La baza studiului a stat o analiză complexă angiografică despre starea circulației colaterale în cazul obstrucției unor artere principale ale membrului inferior, și care în anumite circumstanțe sunt suficiente pentru a asigura viabilitatea segmentului afectat.^{2,10}

MATERIAL ȘI METODĂ

În acest studiu au fost incluși 100 de pacienți 75 de sex masculin, și 25 de sex feminin, cu vârsta medie de 65 ani, din cazuistica Clinicii Medicale II Tîrgu-Mureș. Toți cei 100 de pacienți au avut diagnosticul principal de arteriopatie obliterantă cronică a membrului inferior, la care s-a efectuat arteriografia membrului afectat prin

metoda Seldinger, principala metodă folosită pentru evidențierea variantelor vasculare existente.

Această tehnică permite introducerea pe cale transcutanată a unui cateter într-o arteră (mai obișnuit abordată fiind artera femurală în triunghiul Scarpa). Este utilă cooperarea permanentă cu bolnavul, orice durere în timpul cateterismului vascular fiind anormală, în triunghiul Scarpa, se reperează artera femurală și după anestezie locală cu xilină 1% și realizarea unei mici butoniere în piele, se puncționează artera la 3 cm sub linia care unește spina iliacă antero-superioară cu pubele.

Funcția arterei este transfixiantă, astfel că, la retragerea trocarului fără mandren, prezența lui în arteră este semnalată de jetul de sânge arterial pulsatil, în acest moment, cu multă grijă, se introduce în locul mandrenului cateterul în arteră. Trocarul este retras, exercitându-se o compresie la locul puncției, iar cateterul este pus în legătură cu siringa de injectare.

Pentru arteriografia membrului inferior este necesară o cantitate totală de 50 ml de substanță de contrast (Ultravist sau Omnipac), cu o viteză de 30 ml/s și o presiune de 5 atm. Centrarea fasciculului de raze x se face în raport cu segmentul interesat, iar ritmul de radiografiere este de 2-3 clișee/s, pe o perioadă mai lungă în scopul obținerii atât a angiogramei cât și a întoarcerii venoase a substanței de contrast.

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

²Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Adresa pentru corespondență: Clinica Medicală II, Spitalul Clinic Județean de Urgență, str. Gh. Marinescu nr. 50, Tîrgu-Mureș

La sfârșitul examenului, după retragerea cateterului, se comprimă artera pentru realizarea hemostazei. Bolnavul respectă un repaus absolut la pat pentru următoarele 24 h. Unii angiografiști obișnuiesc să lase un pansament compresiv timp de 6-12 ore, mobilizând bolnavul după 4-5 ore. Toate manevrele se execută în condiții de maximă asepsie și după verificarea atentă a compatibilității a materialului angiografic.

REZULTATE

Prin interpretarea arteriografiilor selective am demonstrat existența ramurilor și colateralelor membrului inferior, acesta prezentând surse arteriale bine definite.

Circulația colaterală a gambei se realizează printr-un dublu sistem anastomotic: rețeaua articulară a genunchiului și cercul perimaleolar.

Ligatura arterei femurale, sub originea arterei femurale profunde și deasupra originii arterei descendente a genunchiului, este compensată prin arterele musculare și anastomozele dintre ramurile arterei femurale profunde și poplitee.

Sistemul anastomotic arterial al genunchiului este mult îmbunătățit, în cazul variantelor înalte ale ramificațiilor arterei poplitee, și devine precar, în situațiile cu origine joasă ale arterei tibiale anterioare.

Aproape 90% din obstrucțiile aterosclerotice arteriale periferice sunt localizate la nivelul membrele inferioare și se presupune că presiunea hidrostatică ar avea o importanță deosebită pentru această frecvență localizare. La nivelul membrelor inferioare se pot descrie trei tipuri de localizări:

-Tipul bazin, întâlnit într-o treime din cazuri, se datorează unei obstrucții aortice distal de emergența arterelor renale (sindromul Leriche).

-Tipul crural superior, întâlnit în aproape jumătate din obstrucții, este determinat în 75% din cazuri de obstrucția arterei femurale superficiale.

-Tipul periferic, poate fi subdivizat în crural inferior (cu afectarea uneia sau mai multor artere din jumătatea inferioară a coapsei) și areal periferic (cu afectarea arterei pedioase) și este adesea corelat cu diabetul zaharat.

CONCLUZII ȘI DISCUȚII

Procedeu corector chirurgical se alege în funcție de examinarea clinică și de datele explorării angiografice.¹⁹ Chirurgia arterială reconstructivă constituie o indicație clară când tratamentul medical este fără rezultat: la bolnavii cu claudicație intermitentă la efort mic sau cu indicele de claudicație sever alterat, la cei la care simptomele de ischemie progresează sau sunt în iminență de cangrenă sau au deja ulceratii superficiale sau cangrenă incipientă.^{3,14}

Astfel de situații constituie indicație atât pentru arteriografia selectivă, cât și pentru chirurgia restauratoare de flux principal, dacă angiografic există premise pentru un by-pass eficient. Riscul operator este

mai ales coronarian, de unde indicații de evaluare preoperatorie coronariană extensivă, mai ales în cazul unor intervenții preconizate în sectorul aorto-iliac.

Obstrucțiile în teritoriul femuro-popliteu nu necesită, de obicei, tratament chirurgical decât atunci când ocluziilor de pe femurala superficială li se asociază obstrucții în poplitee sau tibială; în aceste cazuri de obicei ischemia este severă, simpatectomia puțin eficientă, astfel încât soluția este by-pass femuro-popliteal, folosind vena safenă autogenă sau proteze vasculare de materiale plastice.¹³

De asemenea, trebuie ținut seama că afecțiunea arterială nu se oprește în evoluție odată cu repararea chirurgicală, deci nici măsurile terapeutice nu trebuie oprite odată cu aceasta. Astfel, o obstrucție de arteră iliacă sau femurală superficială poate fi convenabil compensată prin circulație colaterală, sprijinită de tratament medical vasodilatator, antiagregant, eventual și anticoagulant.¹⁸

Extinderea leziunilor obstructive și limitarea progresivă a capacității de efort, cu apariția claudicației la eforturi tot mai mici, indică o intervenție chirurgicală.¹² Obstrucțiile sub locul de emergența a arterei poplitee, în special cele localizate la nivelul arterei tibiale anterioare sau arterei tibiale posterioare, nu prezintă indicație chirurgicală.^{9,11}

Tratamentul electiv în aceste cazuri este cea hemoreologică și vasodilatatoare, care ajută și stimulează dezvoltarea colateralelor la nivelul gambei și regiunii maleolare.^{3,16,17}

BIBLIOGRAFIE

1. AMIRAL J, GUERIN V, BOISSEANU MR et al - *Operativ procedures for vascular diagnostic investigations*, Guidelines of the Italian Society of Vascular Diagnosis (GIVD), Minerva cardioangiologica, 2000, 15:47-56.
2. BETTMANN MA - *Principles of angiography*, in: Ed Loscalzo-Creager-Dzau Vascular Medicine, Little Brown and Co, 1992, 483-507.
3. BRASSAI Z, KOVALSZKY P, BENEDEK G et al - *Hypervolemic treatment in the obliterative arteriopathies of the extremities*, in: XIII-th World Congress International Union of Angiology, Rochester, USA 1983, Abstract, 155.
4. CAI D, WU R, SHAO Y - *Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities*, Medicine clinique et experimental, 2000, 23:239-247.
5. CELEN YZ, ZINCIRKESER S, AKDEMIR I et al - *Investigation of perfusion reserve using 99Tc(m)-MIBI in the lower limbs of diabetic patients*, Nuclear medicine communications, 2000, 21:817-822.
6. CHANG BJ - *Textbook of Angiology*, Springer-Verlag, 2000, 1520-1540.
7. CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNER E et al - *The prevalence of peripheral arterial disease in the general population*, Circulation, 1985, 71:510-515.
8. DAVIDIAN M, POWELL A, BENENATI JF et al - *Initial results or reteplase int he treatment of acut lower extremity arterial occlusion*, J Vasc Interv Radiolol, 2000, 11:289-294.
9. DELIS KT, LABROPOULOS N, NICOLAIDES AN - *Effect of intermittent pneumatic foot compression on popliteal artery haemodynamics*, Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19:270-277.
10. DELIS KT, LENNOX AF, NICOLAIDES AN et al - *Sympathetic autoregulation in peripheral vascular disease*, British J Surgery, 2001, 88:523-528.

11. DELIS KT, NICOLAIDES AN, STANBY G – *Effect of posture on popliteal artery hemodynamics*, Arch Surg, 2000, 135:265-269.
12. ECHWARDS JM, COLDWELL DM, GOLDMANN ML et al – *The rol of the duplex scanning in the selection of patients for transluninal angioplasty*, J Vasc Surg, 1991, 13:69-74.
13. GUCH AA, SUKHAREV II, SEGBOSIAN KV et al – *Collateral blood circulation in the occlusion of femoro-popliteal segment of the lower extremity arteries*, Clin Chir, 1999, 5:17-18.
14. LOSEV RZ, BUROV IA, MOSKALENCO AN et al – *Surgical treatment of patienis with critical ischemia of the lower limbs, artherosclerotic etiology*, Vest Chir I Grek, 1999, 158:45-55.
15. LOWE GDO – *Patophysiology of critical limb ischemia*, in: Dormandy J, Stock G (eds): *Critical Leg Ischemia: its pathophysiology and management* – Berlin Springer-Verlag, 1990, 17-38.
16. MAKSIMOVIC ZV – *Prostacyclin and pentoxiylone in the treatment of patients with inoperable occlusion of the peripheral arteries of lower extremities*, Srp Arh Celok Lek, 1999, 127:249-253.
17. MESSORE Hr jr – *Medical treatment of abnormal enothelial cell function*, Semin Thromb Haemost, 1988, 14:47.
18. SCHAPER W – *New paradigms for collateral vessel growth*, Basic Res Cardiol, 1993, 88:193-198.
19. WEITZ JI, BYRNE J, CLAGETT PG et al – *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review*, Circulation, 1996, 94:3026-3049.



Factori etiologici ai hipertrigliceridemiei la copiii cu infecție HIV

Anca Georgescu¹, Carmen Chiriac¹, D. Georgescu²

Scopul lucrării este studiul principalilor factori incriminați în etiologia hipertrigliceridemiei la copiii cu infecție HIV. În perioada 1.01.2003–31.12.2005 au fost luați în studiu 193 de copii cu infecție HIV; s-au monitorizat valorile trigliceridelor, colesterolului, acidului uric, glicemiei, sindromul citolitic și colestatic, schema terapeutică folosită, vechimea HAART, stadiul bolii. Hipertrigliceridemia a fost înregistrată la 64,77% din copiii studiați (lotul de studiu), fiind absentă la 35,23% din copii (lotul martor); în 84,80% din cazuri hipertrigliceridemia a fost intermitentă. Sexul feminin este factor de risc pentru hipertrigliceridemie (53,60% vs. 38,23%, $p=0,05$), dar nu vârsta ($p=0,203$), greutatea corporală ($p=0,986$), stadiul bolii ($p=0,693$) sau vechimea HAART ($p=0,563$). Hipertrigliceridemia se corelează pozitiv cu hipercolesterolemia (2,94% vs. 25,60%, $p=0,0009$) și cu creșterea GGT ($p=0,0293$), dar nu cu hiperuricemia ($p=0,270$) sau hiperglicemia ($p=0,119$); hipertrigliceridemia se corelează puternic cu lipsa tratamentului antiretroviral ($p=0,0002$): 83,72% dintre copiii fără tratament prezintă hipertrigliceridemie, față de 57,71% din cei tratați ($p=0,020$). Dintre agenții terapeutici folosiți, asocierea lopinavir-ritonavir se corelează pozitiv cu hipertrigliceridemia ($p=0,0213$), iar zidovudina negativ ($p=0,012$). Cuvinte cheie: hipertrigliceridemie, HIV

The goal of this paper is to study the main factors incriminated in the etiology of hypertriglyceridemia in HIV infected children. During 1.01.2003–31.12.2005 a number of 193 HIV infected children were studied, monitoring their triglyceride, cholesterol, uric acid, blood sugar levels, the cytolytic and cholestatic syndromes, therapeutic scheme, staging of disease and HAART age. There was no hypertriglyceridemia in 35.23% of the children (controls), but it was noted in 64.77% of the children (cases), 84.80% of them only transient. The female sex proved to be a risk factor for hypertriglyceridemia (53.60% vs. 38.23%, $p=0.05$), but not the age ($p=0.203$), body weight ($p=0.986$), stage of the disease ($p=0.693$) or HAART age ($p=0.563$). Hypertriglyceridemia has a positive correlation with hypercholesterolemia (2.94% vs. 25.60%, $p=0.0009$) and increased GGT levels ($p=0.0293$), but not with hyperuricemia ($p=0.270$), or high blood sugar levels ($p=0.119$); hypertriglyceridemia has a strong correlation with lack of antiretroviral treatment ($p=0.0002$): 83.72% of the children without treatment show hypertriglyceridemia, compared to 57.71% among treated ones ($p=0.020$). Among the drugs we used, the lopinavir-ritonavir association had a positive correlation with hypertriglyceridemia ($p=0.0213$), and the zidovudine had a negative one ($p=0.012$).

Key words: hypertriglyceridemia, HIV

Creșterea supraviețuirii pacienților cu HIV datorită introducerii terapiei denumită generic „HAART” (highly active antiretroviral therapy) a dus la conturarea unui sindrom foarte asemănător cu sindromul „X metabolic” cunoscut de zeci de ani în patologia generală, dar cu constituire rapidă în timp, severitate mai mare și mai ales fără prezența obligatorie a factorilor patogenetici cunoscuți – factorul ereditar, obezitatea, hipertensiunea arterială.^{2,16,21} Toate aceste modificări au o influență mutuală, în spatele căreia stau mecanisme fiziopatologice comune, care conduc la o paletă de modificări mai largă decât clasicul sindrom „X metabolic”, reunind și acidoza lactică, stări de hipercoagulabilitate și osteoporoză rapid progresivă.^{4,12} Dacă la copii lipsește intervalul de timp necesar pentru

manifestarea acțiunii unor factor de risc clasici pentru ateroscleroză, cum sunt hipertensiunea arterială, fumatul, ereditatea, diabetul zaharat, în schimb este prezentă afectarea vasculară produsă de HIV, agenți oportuniști și mecanismele imune asociate, afectare care va fi agravată de profilul lipidic nefavorabil al acestora. Tot mai mulți copii cu infecție HIV ajung la vârsta adultă, prezentând dislipidemie severă de mai mulți ani, conturându-se astfel un grup populațional cu risc cardiovascular important.^{4,6,14,20}

Lucrarea de față își propune analiza principalilor factori etiologici ai hipertrigliceridemiei la copiii cu infecție HIV și analiza factorilor de risc cardiovasculari asociați.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat este unul prospectiv, longitudinal și de cohortă, derulat în perioada 1.01.2003–31.12.2005, cuprinzând 193 de copii cu infecție HIV, cu limită superioară de vârstă de 16 ani, monitorizați în Clinica

¹Disciplina de Boli Infecțioase, Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mures

²Disciplina de Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie Tirgu-Mures

Adresa pentru corespondență: Anca Georgescu, Str. Spitalul Vechi nr. 16 Tirgu Mures, cod 540089, Mail to: anca_g@rdlink.ro

de Boli Infecțioase Tirgu-Mureș. Diagnosticul infecției HIV a fost efectuat prin două teste ELISA care au pus în evidență anticorpii anti-HIV, și a fost confirmat prin test Western Blot. Vârsta medie a copiilor din lotul de studiu a fost de 13,92 ani ($\pm 0,21$ ani), iar distribuția pe sexe a copiilor a fost foarte omogenă (51,81% băieți și 48,18% fete). Stadializarea infecției HIV a fost efectuată conform normelor CDC Atlanta 1993, după criterii clinice și imunologice, realizându-se astfel stratificarea lotului. După criterii clinice, 7,40% din copii s-au aflat în stadiul A, 45,50% în stadiul B și 47,08% în stadiul C al infecției HIV. După criterii imunologice, 15,78% din copii au fost încadrați în stadiul 1, 23,15% au fost încadrați în stadiul 2 și 61,05% în stadiul 3. La toți copiii au fost determinate la interval de 3 luni valorile serice ale trigliceridelor, colesterolului, glicemiei, acidului uric, fosfatazei alcaline, aspartat-aminotransferazei, alanin-aminotransferazei și respectiv gama glutamil-transpeptidazei. Valoarea normală a trigliceridelor a fost de 60-160 mg%. În funcție de valorile normale sau patologice ale trigliceridelor, copiii au fost incluși în două loturi – lotul de studiu, cu valori peste 160 mg%, cuprinzând 125 copii și lotul martor, cu valori sub 160 mg% ale trigliceridelor, cuprinzând 68 copii. Au fost consemnate schema de tratament antiretroviral și toate modificările terapiei în intervalul menționat. Datele au fost introduse în programul Microsoft Excel. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul a două programe, GraphPad InStat și Jandell Scientific.

Pentru analiza datelor parametrice am folosit testul *t* al lui Student, iar când derivațiile standard ale loturilor de studiu au fost inegale am folosit testul *t* cu corecția lui Welch. Dacă deviațiile standard prezentau diferențe statistice semnificative am convertit datele în date neparametrice, pentru o analiză corectă. Datele au fost considerate semnificative statistic la $p < 0,05$. Cu privire la calcularea mediei unui șir de date parametrice am calculat întotdeauna intervalul de confidență cu o probabilitate de 95% ($\alpha = 0,05$). Distribuția gaussiană a datelor a fost verificată întotdeauna cu ajutorul formulei Kolmogorov Smirnov. Corelația între două loturi de date parametrice a fost analizată, după caz, cu privire la distribuția liniară, calculându-se panta dreptei, considerându-se semnificativ $p < 0,05$. Coeficientul de corelație între două șiruri de date parametrice a fost considerat semnificativ statistic la valori de peste +0,3. Pentru analiza unor date neparametrice am folosit testul Fisher și testul chi pătrat, cu sau fără corecția lui Yates, considerând semnificativ $p < 0,05$. Am plecat de la premisa că o corelație statistic semnificativă între două fenomene nu înseamnă neapărat relație de cauzalitate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Hipertrigliceridemia definită prin creșterea timp de peste 3 luni a valorilor trigliceridelor peste valoarea de referință a laboratorului (160 mg%) a fost înregistrată la 64,77% din copiii studiați (constituind

lotul de studiu), fiind absentă la 35,23% din copii (constituind lotul martor). În 84,80% din cazuri hipertrigliceridemia nu a fost înregistrată permanent pe durata studiului, fiind tranzitorie, cu o durată de 3-6 luni. Cel mai adesea acest caracter tranzitoriu al hipertrigliceridemiei nu a putut fi pus în legătură cu niciun element din evoluția clinică sau biologică a pacienților, sau cu modificări ale schemei terapeutice; în 9,6% din cazuri, caracterul tranzitor al hipertrigliceridemiei se explică prin modificări ale schemei terapeutice antiretrovirale.

Analiza hipertrigliceridemiei în funcție de sexul pacienților indică o frecvență mai ridicată la fete (53,60%) față de băieți (38,23%), diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,05$).

Analiza vârstei medii a copiilor cu hipertrigliceridemie ($14,01 \pm 0,23$ ani) comparativ cu cea a copiilor fără hipertrigliceridemie ($13,75 \pm 0,41$ ani), nu indică diferențe semnificative ($p = 0,203$).

Comparând greutatea corporală medie în lotul de studiu ($34,70 \pm 1,67$) și în lotul martor ($34,83 \pm 2,45$), nu se constată diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,986$), deci nu putem corela hipertrigliceridemia cu deficitul ponderal sau cu prezența „wasting syndrome”.

La fel, nu se constată diferențe semnificative în ceea ce privește stadializarea clinică ($p = 0,693$) sau imunologică ($p = 0,40$) a bolii între cele două loturi.

Analizând corelația între hipertrigliceridemie și ceilalți factori de risc pentru ateroscleroză, se constată o frecvență mult mai înaltă a hipercolesterolemiei în lotul de studiu (25,60%) față de lotul martor (2,94%), diferența fiind foarte semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,0009$). Coeficientul de corelație între valorile trigliceridelor și ale colesterolului în lotul de studiu este însă sub limita semnificației statistice (coeficient Pearson = 0,106), datele indicând două fenomene care se asociază fără o relație de cauzalitate.

A fost analizată și corelația cu alți factori care caracterizează sindromul metabolic, dar diferențele în ceea ce privește valorile glicemiei (valoare medie $91,90 \pm 3,68$ mg% în lotul de studiu și $87,84 \pm 3,25$ mg% în lotul martor, $p = 0,119$) sau ale acidului uric (valoare medie $4,95 \pm 0,37$ mg% în lotul de studiu și $4,65 \pm 0,35$ mg% în lotul martor, $p = 0,270$) nu sunt statistice semnificative. De menționat că nu am înregistrat valori patologice ale acestor ultimi doi parametri în loturile studiate.

Sindromul citolitic hepatic caracterizat prin creșterea peste valorile de referință a aspartataminotransferazei (GOT) (valoare medie $64,12 \pm 19,20$ UI/l în lotul de studiu și $65,68 \pm 15,61$ UI/l în lotul martor, $p = 0,383$) și alaninaminotransferazei (GPT) (valoare medie $42,48 \pm 8,87$ UI/l în lotul de studiu și $36,41 \pm 5,96$ UI/l în lotul martor, $p = 0,25$), nu se corelează cu valorile crescute ale trigliceridelor.

La fel, nici sindromul colestatic, analizat prin prisma valorilor fosfatazei alcaline (ALP) (valoare medie $491,72 \pm 41,42$ UI/l în lotul de studiu și

493,74±41,42UI/l în lotul martor, $p=0,998$), nu se corelează cu valorile crescute ale trigliceridelor.

În schimb, valorile gamaglutamiltreptidazei (GGT) sunt mai ridicate în lotul de studiu (valoare medie 50,61±12,74 UI/l în lotul de studiu și 34,62±7,98UI/l în lotul martor), diferența fiind statistic semnificativă. Coeficientul de corelație Pearson este însă mic, sub limita semnificației statistice (coeficient Pearson=0,1359), aspect care pune sub îndoială relația de cauzalitate între aceste două fenomene.

Terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) prin folosirea inhibitorilor de protează a fost considerată un important factor de risc pentru hipertrigliceridemie.^{2,3} Analizând vechimea HAART în lotul de studiu ($2,44\pm0,28$ ani) comparativ cu lotul martor ($2,27\pm0,34$ ani) nu se constată diferențe statistice semnificative ($p=0,563$). Analizând procentul copiilor care nu au beneficiat de terapie antiretrovirală în cele două loturi am constatat că în lotul de studiu 28,80% din copii nu au beneficiat de terapie antiretrovirală față de 71,20% care au beneficiat de terapie cu inhibitori de protează, inhibitori nucleozidici sau non-nucleozidici de revertranscriptază; pe de altă parte în lotul martor doar 8,82% din copii nu au beneficiat de terapie antiretrovirală, 91,17% fiind tratați cu preparate din clasele terapeutice enumerate. Diferența dintre loturi este foarte semnificativă din punct de vedere statistic, $p=0,0002$.

Având în vedere faptul că lipsa terapiei antiretrovirale reprezintă un factor de risc pentru hipertrigliceridemie, am căutat să identificăm care medicament antiretroviral este cel mai puțin asociat cu hipertrigliceridemia. Analizând toate schemele antiretrovirale folosite de pacienți pe perioada studiului, am ajuns la concluzia că zidovudina este un factor de protecție pentru hipertrigliceridemie, corelația negativă a folosirii acesteia cu valorile crescute ale trigliceridelor fiind puternic semnificativă din punct de vedere statistic ($p=0,012$).

Analizând care sunt medicamentele antiretrovirale care constituie factor de risc pentru hipertrigliceridemie, singura corelația statistic semnificativă și pozitivă a fost cu folosirea combinației lopinavir-ritonavir ($p=0,0213$).

Frecvența hipertrigliceridemiei la copiii cu infecție HIV este foarte mare (64,77%), nefiind un fenomen izolat sau o particularitate metabolică a unor copii. Alte studii indică procente asemănătoare – 79,2% Santos și colab., 67% Carter și colab.^{7,19} Din aceste motive, analiza factorilor care o cauzează sau o influențează este crucială. Efectele negative ale hipertrigliceridemiei sunt cumulative în timp în ceea ce privește riscul cardiovascular, care se conturează a fi semnificativ la pacienți care ajung la vârsta adultă și prezintă și alți factori de risc, cum ar fi proteinele inflamatorii în contextul infecției virale, infecțiile cu agenți oportuniști și disfuncția endotelială.^{13,18} O serie de complicații ale hipertrigliceridemiei sunt acute, legate de valori peste 500 mg% ale trigliceridelor: pancreatita acută, care nu

este o raritate la copiii cu infecție HIV și emboliile grăsoase, care duc cu precădere la necroza aseptică de col femural.^{9,12,15}

Caracterul intermitent al hipertrigliceridemiei, cu oscilații mari ale valorilor între normal și de 10 ori valorile normale, indică existența unor factori care intervin în evoluția pacienților. La doar 9,6% din aceștia putem considera hipertrigliceridemia ca fiind tranzitorie secundar unor reacții adverse medicamentoase, respectiv schimbări ale terapiei antiretrovirale. Explicațiile pentru restul copiilor sunt ipotetice – scăderi bruște în greutate, efecte metabolice ale virusului HIV sau ale unor agenți cum sunt virusul citomegalic, virusul hepatitei C sau oricare alt virus cu tropism primar sau secundar hepatic, terapia cu antibiotice și antituberculoase.^{10,13} Chiar tranzitorie, hipertrigliceridemia poate fi periculoasă prin complicațiile acute care le poate produce.^{9,12,15}

Frecvența mai mare a hipertrigliceridemiei la fete (53,60%) față de băieți (38,23%), la limita semnificației statistice, nu este surprinzătoare. Aflate la vârsta pubertară, fetele prezintă o expresie crescută a proteinei citoplasmice 1 de legare a acidului retinoic (CRABP-1) și a proteinei hepatice legate de receptorul LDL, de unde și procentul ușor mai crescut al hipertrigliceridemiei. Se adaugă diferențele legate de sex ale indicelui de masă corporală, efectele hormonale asupra metabolizării diverselor medicamente și nivelurile variate ale activității a numeroase enzime aflate sub influență hormonală.¹⁷

Faptul că vârsta, vechimea bolii, stadializarea clinică sau imunologică a bolii nu a influențat frecvența hipertrigliceridemiei (aspect confirmat și de alte studii) indică faptul că aceasta nu este secundară unor factori care se cumulează în timp, cum ar fi lipodistrofia, „wasting syndrome”, degenerescența grasă hepatică sau insulinorezistența.⁵ Nelegată de acești factori, hipertrigliceridemia pare a fi mai degrabă și la un procent mare din pacienți rezultatul unor factori patogenetici care intervin acut și pe o perioadă limitată de timp; desigur, un procent semnificativ prezintă permanent hipertrigliceridemie, ca rezultat al persistenței factorilor patogenetici clasici – terapia antiretrovirală și infecția HIV „per se”.^{10,11}

Scăderea ponderală și „wasting syndrome” nu se corelează cu hipertrigliceridemia; corelația ar fi fost posibilă în condițiile în care scăderea ponderală și dispariția depozitelor lipidice periferice conduce temporar la creșterea trigliceridelor și colesterolului, la fel ca și perioadele de starvație.⁷

Hipertrigliceridemia asociată infecției HIV este considerată de mulți autori ca făcând parte dintr-un tablou clinico-biologic mai complex, incluzând hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, insulinorezistență, scăderea toleranței la glucoză și lipodistrofie, asemănător cu sindromul metabolic al pacientului neinfestat HIV.^{16,18,21} Am constatat o frecvență mult mai mare a hipercolesterolemiei în lotul de studiu (25,60%) față de lotul martor (2,94%), diferență foarte

semnificativă din punct de vedere statistic, dar corelația între aceste fenomene este foarte slabă (coeficient Pearson 0,106). Datele indică o asociere între aceste două anomalii metabolice fără o corelație semnificativă. La fel, nu am identificat tulburări de glicoreglare în cele două loturi sau valori patologice ale acidului uric, iar lipodistrofia a fost cu totul rară. Din cele expuse rezultă că hipertrigliceridemia la copiii cu infecție HIV se conturează mai degrabă ca o entitate de sine stătătoare și nu o verigă a sindromului metabolic.

Sindromul colestatic poate fi cauză de dislipidemie, mai ales de hipercolesterolemie, dar analiza frecvenței sale a dus la diferențe nesemnificative între loturi. Nici sindromul citolitic hepatic nu înregistrează diferențe semnificative. Analiza acestuia a fost necesară, întrucât steatohepatita non-alcoolică și suferințele metabolice hepatocitare virale sau medicamentoase sunt uneori asociate.

Principalul factor incriminat în etiologia hipertrigliceridemiei la pacienții cu HIV este terapia antiretrovirală.²⁴ Omologia structurală între proteaza HIV și cea a fracțiunii proteice a receptorului LDL și a proteinei citoplasmatică 1 de legare a acidului retinoic sunt cel mai frecvent incriminate.⁸ Un loc important îl ocupă și toxicitatea mitocondrială caracteristică inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază (NRTI).¹⁸ Analiza statistică efectuată pe o paletă largă de medicamente antiretrovirale din cele trei clase importante (inhibitori nucleozidici și non-nucleozidici de reverstranscriptază și inhibitori de protează) indică ca puternic factor de risc pentru hipertrigliceridemie folosirea lopinavirului în combinație cu ritonavirul. Este posibil ca numărul mediu de pacienți incluși în lotul de studiu și vârsta lor tânără să fie explicația faptului că alți inhibitori de protează sau inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază nu au fost factori de risc pentru hipertrigliceridemie. Aceeași analiză arată două concluzii surprinzătoare: folosirea zidovudinei este factor de protecție pentru hipertrigliceridemie, iar lipsa tratamentului antiviral este un puternic factor de risc.

Această din urmă constatare necesită o analiză atentă. Nu au fost supuși terapiei antiretrovirale copii care nu aveau indicație de tratament antiretroviral conform protocoalelor terapeutice în vigoare. Cauza hipertrigliceridemiei la acești copii rămâne obscură. La nici un pacient nu a putut fi incriminat „wasting syndrome” sau alterările profunde ale echilibrului biologic al organismului, stări în care dislipidemia este frecventă. O explicație ar fi interferența proteinelor inflamatorii asociate infecției virale asupra proteinei citoplasmatică de legare a acidului retinoic sau asupra enzimelor hepatocitare cu rol în metabolizarea chilomicronilor. Acțiunea proteinelor inflamatorii poate fi însă și periferică, fiind incriminată disfuncția endotelială.⁶ Nu este întâmplătoare corelația între lipodistrofie, dislipidemie și încălcarea virală crescută și numărul mic de limfocite T CD₄.¹ Procentul foarte

mare de copii cu infecție HIV cu dislipidemie fără terapie antiretrovirală (28,80%) indică gravitatea problemei care este departe de a fi o curiozitate biochimică.

CONCLUZII

1. Hipertrigliceridemia este mai frecventă la copiii de sex feminin (53,60%) față de cei de sex masculin (38,23%) ($p=0,06$).

2. Nu există nicio corelație între hipertrigliceridemia și vârsta copiilor, vechimea bolii, vechimea terapiei antiretrovirale înalt active, stadializarea clinică sau imunologică a acesteia.

3. Copiii cu hipertrigliceridemie au o frecvență mai ridicată a hipercolesterolemiei, dar nu pare să existe o relație de cauzalitate între aceste două fenomene.

4. Nu există nicio corelație între hipertrigliceridemia și hiperglicemie, hiperuricemie, sindromul citolitic sau colestatic hepatic.

5. Lipsa terapiei antiretrovirale este un important factor de risc pentru hipertrigliceridemie la copii.

6. Folosirea zidovudinei este un factor de protecție pentru hipertrigliceridemie.

Asociația lopinavir-ritonavir este un important factor de risc pentru hipertrigliceridemie la copii.

BIBLIOGRAFIE

1. ARPADI SM, CUFF PA, HORLICK M et al - *Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+ lymphocyte count and CD4+ lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine*, J Acquir Immune Defic Syndr, 2001, 27:30-35.
2. BARBARO G - *Highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: pathogenesis and cardiovascular risk*, Am J Ther, 2006, 13(3):248-260.
3. BARBARO G - *Metabolic and cardiovascular complications of highly active antiretroviral therapy for HIV infection*, Curr HIV Res, 2006, 4(1):79-85.
4. BERENSON GS, SRINIVASAN SR, BAO W et al. - *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*, N Engl J Med, 1998, 338:1650-1652.
5. BITNUN A, SOCHETT E, BABYN P et al - *Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children*, AIDS, 2003, 17(9):1319-1327.
6. BONNET D, AGGOUN Y, SZCZEPANSKI I et al - *Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children*, AIDS, 2004, 18(7):1037-1041.
7. CARTER RJ, WIENER J, ABRAMS EJ - *Dislipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis*, J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 41(4):453-460.
8. CHESEAUX JJ, JOTTERAND V, AEBI C - *Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002, 30:288-300.
9. GAUGHAN DM, MOFENSON LM, HUGHES MD et al - *Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in human immunodeficiency virus-infected children*, Pediatrics, 2002, 109:74.
10. GEORGESCU A, PASCU R, CHIRIAC C - *Dislipidemia la copii cu infecție HIV*, Rev de Medicină și Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Vol 48, Supl 1, 2002, 90 (abstract).

11. GEORGESCU A, PASCU R, CHIRIAC C - *Etiological aspects of hypertriglyceridemia in children with HIV infection*, Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 2004, 93 (abstract).
12. GLESBY MJ, HOOVER DR, VAAMONDE CM - *Osteonecrosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a case-control study*, J Infect Dis, 2001, 184:519-520.
13. GRINSPOON SK - *Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus*, Am J Med, 2005, 118, Suppl 2:23S-28S.
14. GROVER SA, COUPAL L, GILMORE N et al - *Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy*, Am J Cardiol, 2005, 95:586-591.
15. LEONARD EG, MCCOMSEY GA - *Antiretroviral therapy in HIV-infected children: the metabolic cost of improved survival*, Infect Dis Clin North Am, 2005, 19(3):713-729.
16. LEONARD EG; MCCOMSEY GA - *Metabolic complications of antiretroviral therapy in children*, Pediatr Infect Dis J, 2003, 22:77-82.
17. OFOTOKUN I, POMEROY C - *Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs*, Top HIV Med, 2003, 11(2):55-59.
18. RAMOS J, GARCIA L, ROJO P et al - *High prevalence of metabolic abnormalities in HIV infected children treated with HAART*, Presented at 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2003.
19. SOLÓRZANO SANTOS F, GOCHICOA RANGEL LG, PALACIOS SAUCEDO G et al - *Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with protease inhibitors*, Arch Med Res, 2006, 37(1):129-132.
20. SUDANO I, SPIEKER LE, NOLL G et al - *Cardiovascular disease in HIV infection*, Am Heart J, 2006, 151(6):1147-1155.
21. TEN S, MACLAREN N - *Insulin resistance syndrome in children*, Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6):2526-2539.



Litiază biliară, colecistectomia și cancerul colorectal

Diana Pop Petre, Rodica Rediș, F. Constantinescu, L. Cozlea

Prevalența litiazei biliare și a colecistectomiei a fost studiată retrospectiv la 117 pacienți diagnosticați cu cancer colorectal, în comparație cu 147 pacienți internați în aceeași perioadă de timp pentru afecțiuni digestive non-maligne. Litiază biliară și colecistectomia au prezentat o prevalență crescută la pacienții cu cancer colorectal față de grupul de control ($p < 0,001$), dar diferențe semnificative nu s-au înregistrat în ceea ce privește sexul pacienților sau localizarea preferențială a tumorii colorectale. Prevalența litiazei biliare și a colecistectomiei la bolnavii cu cancer colorectal atrage atenția asupra unei posibile relații între cele două afecțiuni și asupra necesității implementării screeningului pentru depistarea cancerului colorectal la acești pacienți. Cuvinte cheie: litiază biliară, colecistectomie, cancer colorectal

The prevalence of cholelithiasis and cholecystectomy was studied retrospectively in 117 patients diagnosed with colorectal cancer, compared to 147 patients hospitalized during the same period for non-malignant digestive disorders. Cholelithiasis and cholecystectomy showed an increased prevalence in patients with colorectal cancer compared to the control group ($p < 0,001$). There were no significant differences regarding the sex or colorectal tumor site among patients with colorectal cancer. The prevalence of cholelithiasis and cholecystectomy in patients with colorectal cancer show a possible correlation between these disorders and it draws the attention to the necessity of systematic exploration of the colon and rectum.

Key words: biliary lithiasis, cholecystectomy, colorectal cancer

Cancerul colorectal este unul dintre cele mai frecvente cancere întâlnite în practica medicală, cu mari posibilități de profilaxie și tratament în cazurile diagnosticate precoce. În carcinogeneza colorectală se regăsesc interacțiuni complexe între o susceptibilitate genetică crescută și factorii carcinogenetici exogeni, de mediu, îndeosebi alimentari, pe de o parte excesul de lipide (carne de porc, de vită și de miel) și pe de altă parte deficitul principiilor dietetice cu rol protector, anticarcinogen (fibre vegetale, vitamine: A, C, E, beta-caroten și seleniu). Dintre factorii carcinogenetici endogeni, acizii biliari și sărurile biliare sunt de mult timp incriminați în etiologia cancerului colorectal.

O problemă aparte o reprezintă litiază biliară în prezența căreia s-a descris un risc crescut pentru cancerul colorectal.^{9,10} În ceea ce privește consecințele colecistectomiei, o serie de analize statistice au arătat că în general îndepărtarea colecistului nu are consecințe clinice deosebite, dar se produc modificări în compoziția acizilor biliari și a lipidelor biliare. Posibilitatea incidenței mai mari a cancerului colorectal după colecistectomie se consideră că este reală deși nu există o opinie fermă în acest sens.⁴

În lucrarea de față ne-am propus studiul retrospectiv al prevalenței litiazei biliare și a colecistectomiei la pacienții diagnosticați cu cancer colorectal.

MATERIAL ȘI METODĂ

Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 264 pacienți, de ambele sexe, 177 femei (67%), și 87 bărbați (32,95%) internați în Clinica Medicală III în perioada ianuarie 1995 - decembrie 2004 împărțiți în două loturi. Primul lot a fost format din 117 pacienți cu cancer colorectal (44,31%), 77 femei (65,81%) și 40 bărbați (34,81%) și al doilea lot, lotul de control format din 147 pacienți cu variate afecțiuni digestive non-maligne (55,68%), 87 femei (59,18%) și 60 bărbați (40,81%). Toți pacienții au fost investigați anamnestice și examinați imagistic prin ecografie abdominală și colonoscopie. Calculul statistic s-a efectuat utilizând metoda X^2 privind diferența dintre două loturi.

REZULTATE

Prevalența litiazei biliare și a colecistectomiei la pacienții cu cancer colorectal a fost mai mare decât la grupul de control. Astfel, din cei 117 pacienți cu cancer colorectal, 27 (23,07%) au prezentat litiază biliară sau colecistectomie. În grupul de control din 147 pacienți internați în aceeași perioadă de timp pentru afecțiuni digestive non-maligne, doar 14 (9,52%) au prezentat litiază biliară sau colecistectomie. Comparând cele două loturi s-a constatat o asociere semnificativă a litiazei biliare la pacienții cu cancer colorectal, în comparație cu grupul de control ($p < 0,001$).

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Tumorile maligne ale colonului și rectului ocupă locul al treilea între cauzele de deces pentru cancer, cu o frecvență în continuă creștere, dar și cu importante

posibilități de diagnostic precoce și tratament având în vedere alura evolutivă lentă.^{2,3} Procesul de carcinogeneză este multifactorial, neoplazia dezvoltându-se sub acțiunea combinată a unor factori endogeni și exogeni. Dintre factorii exogeni, de mediu, alimentația este responsabilă pentru răspândirea geografică neuniformă a cancerului colorectal, în legătură cu obiceiurile alimentare ale populației respective.⁵ Prevalența maximă se înregistrează în țările dezvoltate, cum sunt Statele Americii de Nord și ale vestului Europei (50: 100.000 locuitori), iar prevalența minimă în Africa și America de Sud (2,5-4: 100.000 locuitori). Țara noastră se află într-o poziție intermediară, cu o prevalență a bolii de 21:100.000 locuitori, boala fiind mai frecventă în Transilvania.² Studiile epidemiologice au identificat factorii incriminați în carcinogeneza colorectală, dar și factorii protectori⁴ (Tabelul I).

Dintre toți factorii exogeni incriminați în carcinogeneza colorectală, alimentația pare a avea influența cea mai pregnantă.³ Pe de o parte, lipidele consumate în exces sub formă de grăsimi saturate care au acțiune carcinogenică directă asupra mucoasei intestinale prin efectul agresiv local (lipidele după peroxidare favorizează proliferarea celulelor tumorale); pe de altă parte, colesterolul care intervine în etiologia cancerului colorectal prin creșterea acizilor biliari în conținutul intestinal, cu efect cocarcinogen cunoscut. În

biliari și a lipidelor biliare cu rol cocarcinogen, precum și accelerarea circulației entero-hepatice sunt factorii promotori ai dezvoltării cancerului colorectal la colecistectomizați.^{4,9,12,13,17}

Studiul nostru relevă o prevalență crescută a litiazei biliare și a colecistectomiei la pacienții cu neoplasm colorectal, în concordanță cu rezultatele autorilor scandinavi și italieni.^{9,10} În legătură cu localizarea de predilecție a cancerului de colon la nivelul colonului ascendent la pacienții cu litiază biliară sau colecistectomie, ca și preponderența la sexul feminin, rezultatele cercetărilor noastre contravin datelor publicate în literatura de specialitate.⁶ Diferențele între variatele localizări ale cancerului de colon sunt nesemnificative, observându-se o distribuție relativ uniformă a tumorii la nivelul colonului și rectului. Prevalența litiazei biliare și a colecistectomiei la pacienții cu cancer colorectal în cercetarea noastră atrage atenția asupra rolului pe care modificările litogenetice ale bilei le pot juca în apariția neoplaziei colorectale la pacienții susceptibili. Modificările litogenetice sunt reprezentate în primul rând de discolie, constând din suprasaturarea în colesterol a bilei, factor determinant genetic ce explică frecvența ridicată a colelitiazei în unele familii ca și a cancerului de colon.¹⁴

În concluzie, în studiul nostru asocierea celor două afecțiuni este clară în favoarea grupului pacienților cu litiază biliară și/sau colecistectomizați, în comparație cu grupul de control. Prin analiza cazurilor de cancer colorectal la pacienții cu litiază biliară și/sau colecistectomie concludem că există o posibilă corelație între cele două afecțiuni. Chiar dacă această corelație nu este suficientă pentru a defini un grup cu risc crescut pentru cancerul colorectal, se recomandă explorarea atentă și sistematică a colonului și a rectului la pacienții cu litiază biliară și/sau colecistectomie. Deși relația este controversată, poate că trebuie reținută și această asociere atunci când se recomandă intervenția chirurgicală pentru litiază biliară.

Tabelul I.

Factorii carcinogenetici	Factorii protectori
Fecapentani produși de microflora intestinală	Calciul
Benzpiren produs de piroliza cărnii	Retinoizi
Acizii biliari excretați în exces	Vitamine: A, C, E
3-cetosteroidi rezultați din metabolismul colesterolului	Seleniu
pH-ul alcalin al scaunului	

mod normal în colon ajung 3-4 % din acizii biliari, unde sub acțiunea florei microbiene sunt deconjugăți și apoi metabolizați, prin fecale pierzându-se zilnic 0,5 g (aproximativ 20% din total), apoi completați prin sinteză în ficat din colesterol, sinteza fiind reglată printr-un feed-back pozitiv. În colestază creșterea acizilor biliari este foarte mare (de peste 60 de ori), deși scade neosinteza lor.

În literatura de specialitate susceptibilitatea pentru cancer colorectal la pacienții cu litiază biliară este controversată. Argumente statistice pentru o susceptibilitate crescută a bolii sunt aduse de studii efectuate pe grupe mari populaționale și un număr mare de necropsii.^{12,16} Dacă luăm în considerare colecistectomia, majoritatea studiilor evidențiază riscul crescut pentru cancer colorectal la peste 15 ani după intervenția chirurgicală, dar cum litiază biliară este mai frecventă după vârsta de 60 de ani, practic acest risc poate fi mai greu dovedit.⁹ Creșterea nivelului acizilor

BIBLIOGRAFIE

1. ACALOVSCI MONICA - *Litiază biliară. Posibilități practice de gastroenterologie în România*, BMJ, 1999, 6, 3:119-123.
2. BANCUI C - *Colon cancer screening in the 1990's*, Romanian Journal of Gastroenterology, 1998, 7, 2:126-128.
3. CAZACU M, DEJICA D, BADEA R et al - *Cholelithiasis and colorectal cancer*, Romanian Journal of Gastroenterology, 1998, 1:41-43.
4. COENEN C, BAUER KH, UFFMANN M - *Cholecystectomy and colorectal cancer. Does cholecystectomy increase the risk of developing colon cancer?*, Fortschr Med, 1992, 110:604-606.
5. CUMMINGS JH, SHEILA A, BINGHAM - *Prevenirea cancerului prin factorii alimentari*, BMJ, 1998, 6, 3:122-129.
6. EKBOM A, YUEN J, AADAMI HO et al - *Cholecystectomy and colorectal cancer*, Gastroenterology, 1993, 105:142-147.
7. FUCHS CS, GIOVANNUCCI EL, COLDFITZ GA et al - *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer*, N Engl J Med, 1994, 331:1669-1674.
8. *Ghiduri de practică medicală Vol I*, Colegiul Medicilor din România, Editura InfoMedica, 1999, 422.

9. GIOVANNUCI E, COLDITZ GA, STAMPFER MJ - *A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer*, Gastroenterology 1993, 105:130-141.
10. HARSAN ANA, DANIELA DOBRITA, MONICA MARTON POPOVICI et al - *Boala neoplazică și bolnavii purtători de calculi biliari*, Revista de Medicină și Farmacie Tg-Mureș, 2000, 46, 1-2:100-103.
11. JOHANSEN C, CHOW WH, JURGENSEN T et al - *Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones*, GUT, 1996, 39:439-443.
12. JORGENSEN T, RAFAELSEN S - *Gallstones and colorectal cancer - there is a relationship but it is hardly due to cholecystectomy*, Dis Colon Rectum, 1992, 35:24-28.
13. MCFARLANE MJ, WELCH KE - *Gallstones, cholecystectomy and colorectal cancer*, AJ Gastroenterol, 1983, 88:1994-1999.
14. MERCER PM, REID FD, HARRISON M et al - *The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstones disease and colorectal cancer. A necropsy study*, Sand J Gastroenterology, 1995, 30:1017-1020.
15. NAWROTH R, BATSCH M - *Cholecistectomy and colorectal cancer*, Zentralbl Chir, 1991, 116:311-318.
16. NIELSEN GP, THEODORS A, TULINIUS H et al - *Cholecistectomy and colorectal carcinoma: a total - population historical prospective study*, Am J Gastroenterology, 1991, 86:1486-1490.
17. NOVELL F, MORAL A, PASCUAL S et al - *Is there a relationship between cholelithiasis and colorectal cancer?*, Rev Enferm Gid, 1995, 87:294-297.
18. OPROIU AL, CALIN G - *Cancerul rectocolic*, in: Medicină internă, L. Gherasim, Editura Medicală București, 1999, vol III, 583-626.
19. PAUL J, GESSNER F, WECHESLER JG et al - *Increased incidence of gallstones and prior cholecystectomy in patients with large bowel cancer*, AJ Gastroenterol, 1992, 87:1120-1124.
20. REID FD, MERCER PM, HARRISON M et al - *Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta - analysis*, Scand J Gastroenterology, 1996, 31:160-169.
21. SELBY JV - *How should we screen for colorectal cancer?* JAMA, 1993, 296:1294-1296.



Pacienții cu carii dentare din Miercurea-Ciuc – evaluarea comportamentului alimentar –

Monica Tarcea^{1,3}, Anna Maria Farr², Hajnal Finta¹, Kamilla Lukacs³

Obiectiv: Interpretarea datelor privind comportamentul alimentar cu risc, atitudini și cunoștințe la un lot de pacienți cu carie dentară din arealul municipiului Miercurea-Ciuc.

Material și metodă: Metoda de investigare utilizată este ancheta alimentară statistică completată de o anchetă socială tip chestionar individual. Este un studiu epidemiologic calitativ, transversal. Ancheta s-a derulat în perioada 2005-2006, pe un lot de adulți din Miercurea-Ciuc, pacienți a trei cabinete stomatologice.

Rezultate: Dieta colectivității investigate furnizează proporții insuficiente de alimente de origine animală, o carență semnificativă în aportul de lapte și lactate din meniu, de săruri minerale și vitamine, alături de un exces de glucide rafinate, toate acestea cu implicații în favorizarea și producerea cariei dentare. Comportamentele cu risc au evidențiat prezența unor factori de risc cum este fumatul, regimuri alimentare stricte, consumul de cafea îndulcită, excesul de dulciuri și băuturi răcoritoare.

Concluzii: Cunoștințele legate de caria dentară sunt reduse, iar dintre ei, o pondere importantă recunosc faptul că au nevoie de mai multe informații despre caria dentară și igiena bucală fiind o arie deschisă către educația pentru sănătate în domeniu.

Cuvinte cheie: caria dentară, ancheta alimentară, igiena bucală, fumat

Objective: To evaluate data regarding nutritional risk behaviour, attitudes and knowledge regarding caries on a sample of dental patients from Miercurea-Ciuc.

Methods: We used a nutritional and statistical survey and also a social questionnaire individually filled in. This is a transversal qualitative epidemiological study, performed during 2005-2006 on an adult sample of dental patients from the town of Miercurea-Ciuc.

Results: Investigations conducted upon the collective Nutritional behaviour have shown that these people eat inadequate food of animal origin, with lack of milk and dairy products in their menu, lack of vitamins and minerals, excess of carbohydrates, all these having great implications in the caries process. Risk behaviours present in our group were smoking, diets to lose weight, daily excess of coffee with sugar, sweets and beverages.

Conclusions: The survey group was low on knowledge about dental caries. An important part of those investigated admit their need for more information regarding this issue by a more efficient health education.

Key words: dental caries, food investigation, oral hygiene, smoking

Alimentația este factor determinant în geneza cariei dentare, implicațiile ei fiind dominate de rolul decisiv al hidraților de carbon, în special asocierea dulciurilor cu făinoasele, și lipsa de nocivitate chiar factorul carioprotectiv al lipidelor și proteinelor. Prin aportul de substanțe nutritive, alimentația intervine în formarea, dezvoltarea și menținerea structurii normale a întregului aparat buco-dento-maxilar.^{2,3}

Alți factori ecologici de influență monitorizați de noi sunt stilul de viață, comportamentele habituale la risc, calitatea apei de consum, fumatul, igiena personală și atitudinea față de medicul dentar și tratamentele recomandate.

Obiectiv de lucru: Interpretarea datelor privind comportamentul alimentar cu risc la un lot de pacienți cu carie dentară din arealul municipiului Miercurea-Ciuc.

MATERIAL ȘI METODĂ

Metoda de investigare utilizată este ancheta alimentară statistică, după tehnica recomandată de Ministerul Sănătății completată de o anchetă socială tip chestionar individual. Este un studiu epidemiologic calitativ, transversal.

Ancheta s-a derulat în perioada 2005-2006, pe un lot de adulți din Miercurea-Ciuc, pacienți a trei cabinete stomatologice.

Folosind tabelele de compoziție elaborate de Ministerul Sănătății s-au calculat rațiile medii alimentare pe grupe și subgrupe de alimente, rațiile medii calorice, de macronutrienți și micronutrienți. Rezultatele exprimate în valoare absolută (grame/zi,

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

²Centrul de Sănătate Publică Târgu Mureș – Compartimentul Igiena alimentației, mediului și așezărilor umane

³Cabinet stomatologic, Miercurea-Ciuc

Adresa de corespondență: conf. univ. dr. Tarcea Monica, Disciplina de Igienă, Universitatea de Medicină și Farmacie, str. Gh. Marinescu 38, 540139 Târgu Mureș, tel. 0265 215551, int 207, fax: 0265 210407, email: monaumf@yahoo.com

Kcal/zi) sau relativă (procente din rația energetică) au fost comparate cu recomandările Ministerului Sănătății.

Chestionarul utilizat în evaluarea comportamentului și atitudinilor față de stilul de viață a acestor pacienți a fost alcătuit din 42 de itemi și completat individual de fiecare pacient în parte cu ocazia prezentării la medic.

Date demografice de eșantion:

Eșantionul de lucru a cuprins 65 de adulți cu vârsta medie de 38,6 ani, diagnosticați cu carii dentare în diferite faze de evoluție și gravitate, care au completat corect și complet chestionarul de evaluare. Am observat o predominanță a pacienților cu vârste între 41-50 de ani urmați de cei între 21-30 de ani, tinerii și vârstnicii se prezintă mai rar la medic pentru investigații (Tabelul I).

Tabelul I. Repartizarea lotului pe categorii de vârstă și sex

Categorii de vârstă	Femei		Bărbați	
	nr.	%	nr.	%
16 - 20	5	7,69	0	0,00
21 - 30	12	18,46	4	6,15
31 - 40	8	12,30	3	4,61
41 - 50	12	18,46	6	9,23
51 - 60	8	12,30	6	9,23
61 - 70	0	0,00	0	0,00
71 - 80	0	0,00	1	1,53

Dintre cei chestionați 45 erau femei (69,23%), iar 20 erau bărbați (30,76%).

Aceștia proveneau atât din mediul urban (53,84%) respectiv Miercurea-Ciuc cât și din mediul rural 46,15% (din comuna Sănmartin), repartizați aproape egal pe sexe.

REZULTATE

Plecând de la datele antropometrice (greutatea și înălțimea raportate la sex și vârstă și exprimată prin Indicele de Masă Corporală) am avut în lot 7 subiecți (10,76%) obezi (cu un IMC>31), 15 subiecți (23%) erau supraponderali (IMC între 25 și 31), iar 2 persoane (3,0%) erau subponderali (cu un IMC<19) și cu deficiențe nutriționale.

Contează ca factori de risc cariogeni prezența consumului de apă minerală/carbogazoasă și de apă de la robinet cu o concentrație redusă de fluor. În zona de investigație nivelul de fluor din apă era apropiat de cel recomandat (1 mg/dm³ apă) și sursa de apă este cea de suprafață și cea de fântână, fiind apă de calitate bună, apă de zonă montană. Din chestionarea subiecților în cauză, am aflat că 13,84% dintre ei (9 persoane din 65) consumă zilnic apă de robinet, la fel și apă de fântână, ca sursă principală de apă, însă un procent ridicat suplimentează consumul de apă cu apă minerală 72,3% (47 persoane) crescând riscul cariogen.

Riscul acesta crește prin surplusul de alte băuturi îndulcite, răcoritoare sau alcoolice. Dintre cei 65 de pacienți, 64,6% preferă în consum cafeaua, 53,84% apa minerală, 46,5% sucul natural de fructe, 7,69% ceaiurile cu zahăr și 6,15% băuturile alcoolice (Figura 1). Există un procent important care consumă totuși ceaiuri fără zahăr (44,61%) și lapte (40%) cu rol protectiv.

La fel de important este momentul consumului de băuturi îndulcite sau apă minerală, un risc suplimentar fiind susținut de consumul între mese a acestora. Din cei chestionați 41,53% (27 de persoane din 65) au recunoscut faptul că ei preferă să consume băuturile îndulcite tot timpul, peste un sfert (27,69%) le consumă între mese, 21,53% după-masă iar 9,23% în timpul mesei. Există o corelație statistic semnificativă între gravitatea cariei dentare prezente la subiecți și consumul de băuturi răcoritoare și apă minerală, în cantitate mare și între mese ($p<0,05$).

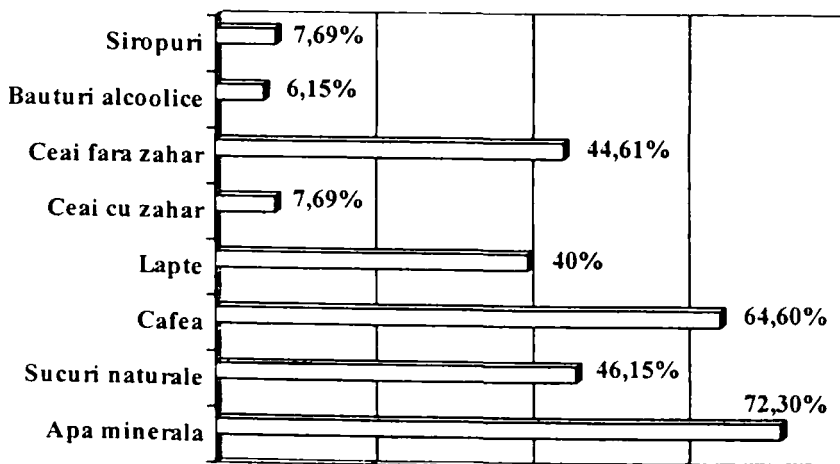


Figura 1. Ponderele băuturilor preferate de subiecți

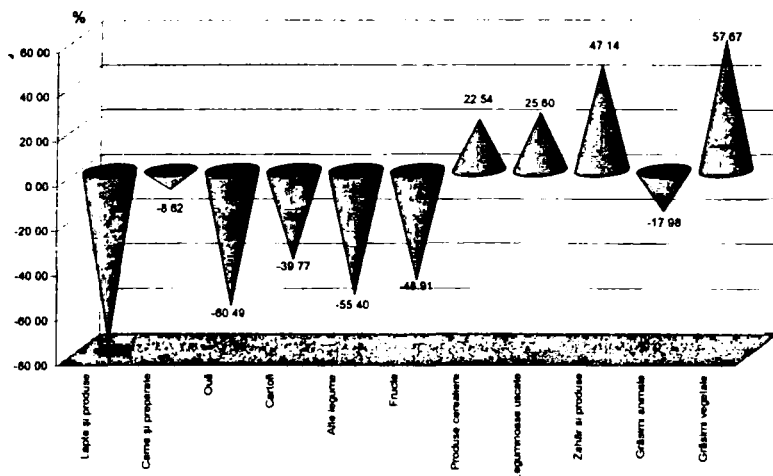


Figura 2. Abaterea grupelor de alimente de la normă - %

Consumul de băuturi fierbinți sau prea reci afectează structura de rezistență a smalțului dentar, ca urmare ne-am interesat și sub ce formă sunt consumate cel mai adesea băuturile de către pacienții noștri. Un sfert dintre ei (24,61%) le consumă fierbinți, 27,69% la temperatura camerei, iar 15,38% reci. Iată o pondere semnificativ de reținut, de 40% dintre subiecții grupului monitorizat care consumă băuturile la temperaturi extreme cu risc cariogen.

Aliment de bază în alimentație și asigurarea rezistenței structurii dentare la agenți endogeni și exogeni, este aportul necesar de lapte și produse lactate.

Din cei 65 de subiecți, 26,15% consumă lapte și/sau produse lactate în fiecare zi, 3% consumă doar brânzeturi, iar tot 3% nu consumă deloc lapte și lactate (Tabelul II). Din total, jumătate consumă aproape zilnic lapte.

Tabelul II. Ponderea consumului de lapte și lactate în grupul de studiu

Consum	Număr	%
da	21	32,30
nu	2	3,07
uneori	21	32,30
în fiecare zi	17	26,15
doar iaurturi	2	3,07
doar brânzeturi	3	3,07

Dintre cei care consumă lapte și lactate, am aflat cantitativ că 15,38% consumă zilnic câte două pahare de lapte, 32,30% câte un pahar pe zi, 40% preferă brânzeturile, iar 29,23% nu consumă lapte zilnic.

Doar o cifră mică din cei investigați are un aport recomandat de lapte și lactate, ceea ce susține importanța educației pentru sănătate mai eficientă în domeniu în special pentru sexul feminin (un sfert).

O stare nutrițională adecvată și corespunzătoare vârstei evidențiază indirect și starea de sănătate a

persoanei. Ne-a interesat comportamentul alimentar al celor urmăriți, pe produse alimentare și cantitate consumată în medie zilnic pentru a aprecia rațiile medii zilnice de alimente consumate în perioada de investigație.

Subliniem, cele mai reprezentative alimente preferate în consum în lotul chestionat:

Din grupul de lactate:

-51,3% consumă cu plăcere aproape zilnic lapte

-27,69% consumă zilnic iaurturi simple sau cu fructe

-46,69% consumă brânzeturi

Din grupul de produse făinoase și dulciuri:

-31,76% consumă zilnic prăjituri, înghețată

-30,76% consumă ciocolată, caramelle

-19,44% consumă bomboane zilnic (mai ales tinerii)

-38,46% consumă zahăr și miere ca îndulcitori

-53,2% consumă în fiecare zi pâine albă, rafinată și/sau cornuri.

Ponderea celor care consumă regulat lactate este moderată, iar a celor care consumă produse rafinate și dulciuri este crescută.

Acoperirea rației în alimente

S-au calculat rațiile medii zilnice de alimente în perioada investigată, pentru fiecare grupă și subgrupă de alimente. Rezultatele medii zilnice obținute au fost utilizate pentru compararea cu recomandările naționale și determinarea abaterii procentuale (valoare pozitivă sau negativă obținută prin diferența între norma considerată 100% și procentul alimentului respectiv din normă) (Figura 2).

Rația calorică și acoperirea ei în nutrienți

Aportul energetic al rației medii este inferior recomandărilor pentru grupa de vârstă investigată prezentând un deficit de 33%, care nu este îngrijorător din cauza excluderii din calcul a cîine.

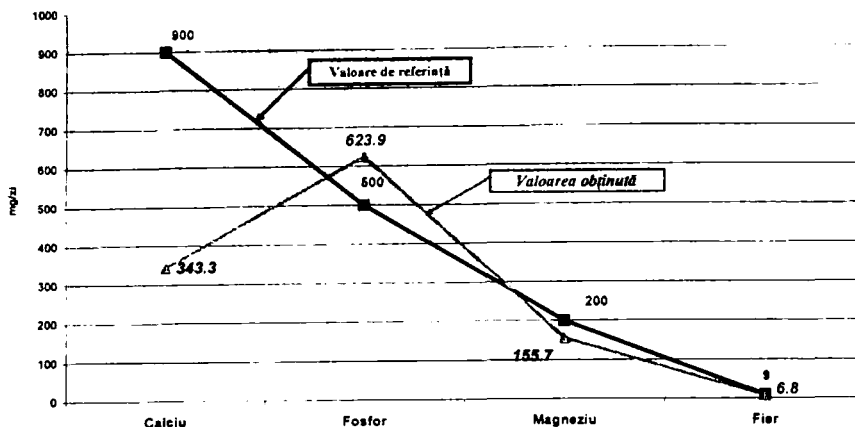


Figura 3. Acoperirea rației alimentare în săruri minerale față de norme (exprimare în mg/zi)

Rațiile de proteine, lipide și glucide s-au calculat în g/persoană/zi, ca furnizor energetic și procentual din rația calorică zilnică. Depășiri față de recomandări au avut lipidele și carbohidrații din meniul zilnic al celor monitorizați.

Dintre sărurile minerale cu rol în formarea structurilor dentare s-a calculat aportul mediu zilnic de calciu, fosfor, magneziu și fier (Figura 3). Valorile medii zilnice obținute s-au comparat cu referințele naționale pentru grupa de vârstă investigată.

Carbohidrații reprezintă cel mai important factor al dietei în dezvoltarea cariilor dentare, dovedit în multiple studii clinice, pe animale de laborator și experimente in vivo și in vitro.^{10,11} În cazul de față există un excedent de aport în carbohidrați, la peste 75% dintre cei monitorizați. Aportul cantitativ de glucide este ușor excedentar (58,2% din rația calorică), dar calitativ, zaharurile rafinate depășesc de 2 ori recomandările (19,7% din rația energetică față de referința de maximum 10%) ceea ce reprezintă alături de carența proteică un important factor cariogen.

De asemenea, deficitul de lapte și produse din lapte este doar de 77% din recomandări.

Rația în lotul investigat este total lipsită de pește, aliment bogat în fluor care crește stabilitatea cristalelor de smalț, inhibă demineralizarea, stimulează remineralizarea, inhibă multiplicarea bacteriilor și fluidifică saliva având astfel un rol carioprofilactic.¹³

Proteinele, corelate în studiile de specialitate cu efectul carioprofilactic, cantitativ sunt ușor deficitare (11,5% din rația calorică) dar dezechilibrate calitativ, proteinele de origine animală fiind în proporții insuficiente necesităților acestui grup de vârstă (24,7% față de necesarul de 50% din total proteine).

Lipidele, care joacă un rol cariopreventiv prin vehicularea vitaminelor liposolubile (A și D), capacitatea de a elimina solubilitatea glucozei și prin inhibarea metabolismului bacteriilor acide, sunt aduse în proporții normale (32,3%).

Rația medie zilnică de calciu este mult deficitară, ea reprezentând 38% din valoarea recomandată pentru adulți. Valorile mici ale raportului Ca/P atrag atenția asupra riscului dezechilibrului nutrițional în defavoarea Ca, cu consecințe asupra absorbției, metabolizării și depunerii lui în oase și dinți cu influențarea formării fosfaților de calciu și a procesului de mineralizare.

Magneziul, mineral important pentru metabolismul țesuturilor dentare, fiind implicat în structura țesuturilor dure dentare și mai ales în smalț, este adus în cantitate scăzută, acoperind numai 73,5% din recomandări. Și rația de fier este nesatisfăcătoare, reprezentând numai 78% din valorile de referință.

Per ansamblu se poate afirma că rațiile de săruri minerale sunt dezechilibrate atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ pentru că sursă principală o reprezintă alimentele cu un conținut crescut de factori (oxalați, fitați) care scad utilizarea lor.

Principalele vitamine implicate în carențele nutriționale ale grupului nostru sunt vitamina C și A.

Vitamina C are rol în formarea țesuturilor de origine mezenchimală, fiind indispensabilă dezvoltării dentinei. Carența ei s-a dovedit a fi implicată în tulburări de structură ale dentinei, favorizând procesul cariogen. După calcularea pierderilor prin procesul de prelucrare, cantitatea rămasă în lotul nostru este mult sub necesar (18,4 mg/zi față de recomandarea de 70 mg/zi).

Vitamina A, importantă pentru dezvoltarea și menținerea rezistenței smalțului și a dentinei, acoperă necesitățile în procent de numai 66%, din necesar. Deficiența vitaminei A determină: scăderea dezvoltării țesutului epitelial, disfuncția morfogenezei dentare, scăderea diferențierii odonto-blastului. Se asociază frecvent cu malnutriția protein-calorică. Prolungirea carenței duce la atrofia smalțului ca organ, metaplasia ameloblaștilor, apoziții defectuoase și calcificarea dentinei.^{7,8}

Am urmărit în plus și consumul de cafea, cantitativ și în mod aparte cafeaua asociată cu zahăr. În lotul nostru, 12,3% consumă zilnic 3-4 cești de cafea cu zahăr și 44,6% câte 1-2 cești (ca atare peste jumătate din cei chestionați consumă zilnic cafea cu supliment de zahăr), doar 18,46% o beau fără zahăr.

Separat am evaluat calitativ și cantitativ aportul zilnic de dulciuri la pacienții cabinetelor dentare. La 25 de persoane (38,46%) le plac dulciurile în mod deosebit, 10,76% le consumă tot timpul, 10,76% le consumă între mese, aproape 20% consumă dulciuri de mai multe ori pe zi și 40% consumă de 3 ori pe zi produse zaharoase, ponderi îngrijorătoare ca risc cariogen (Tabelul III).

Tabelul III. Atitudinea consumatorilor față de dulciuri

Întrebare	Răspuns da	Nr	%
Vă plac dulciurile în mod deosebit?		5	38,46
	nu		9,23
	câteodată	9	29,23
	depinde	6	24,61
Când consumați dulciuri și în ce cantitate	după masă		13,84
	între mese		10,76
	seara		7,69
	tot timpul		10,76
De câte ori pe zi mâncăți dulciuri?	o dată		13,84
	ocazional	8	27,69
	2-3 ori pe săptămână		12,30

Stilul de viață evidențiază și alți factori de risc ai cariei dentare.

Am evaluat consumul de alcool, fumatul activ și pasiv și igiena orală.

Nu apare o pondere importantă pentru consumul de băuturi alcoolice, 56,92% dintre cei monitorizați au susținut că doar ocazional consumă alcool iar 4,61% consumă zilnic alcool, deși aceste evaluări sunt destul de subiective. Dintre preferințe, vinul este pe primul loc la 27,69% dintre subiecți, urmat de bere la 21,53% și distilate la 9,23%.

Dintre cele 65 persoane chestionate, 26,15% sunt fumătoare, 4,6% fumează ocazional, iar 7,69% sunt ex-fumători. Ponderele fumătorilor este destul de ridicată în lotul nostru comparativ cu alte studii, ținând cont că predomină femeile și tinerii.¹² Fumatul pasiv se asociază în familiile celor expuși, într-un procent de 38,45%, astfel: 26,15% dintre cei chestionați își expun familiile la fumatul pasiv iar 6,15% sunt expuși de alți membri ai familiei.^{14,5}

Frecvența de fumat a fumătorilor grei (peste 20 țigarete zilnic) este destul de ridicată, jumătate din fumătorii lotului nostru, ceea ce ridică un semn de îngrijorare referitor la acest comportament cu risc.

Am urmărit date legate de probleme dentare frecvente prezente în antecedente la cei monitorizați

din Miercurea-Ciuc: dintre aceștia 35,38%, peste o treime, au recunoscute frecvente probleme dentare în antecedente, cu o corelație directă și semnificativă la cei care asociază consumul preferențial de dulciuri, băuturi răcoritoare și/sau ape carbogazoase între mese, fumătorii și cei care nu consumă cantități adecvate de lapte și lactate ($p < 0,05$).

Principală afecțiune dentară menționată în chestionare a fost caria dentară (la 77% dintre ei, 21 de persoane), urmată de lipsa de calciu (la 7,4% dintre ei) și parodontoză (la 3,7% dintre ei). 3,7% dintre cei chestionați au menționat lipsa banilor ca problemă pentru prezentarea la medic pentru rezolvarea problemelor dentare și pentru asigurarea unui aport corespunzător alimentar.

Cunoștințele legate de cauzele cariei dentare din păcate sunt reduse în lotul investigat, doar 30,76% dintre cei care au răspuns la întrebări cunosc câteva din cauzele cariei dentare, cifră mai scăzută comparativ cu alte studii naționale.^{9,12}

Aceste cunoștințe au fost acumulate în principal de la medicul stomatolog (la 61,53% dintre ei), din cărți (29,23%), de la TV (26,15%), din familie (21,53%) sau de la școală (20%). De asemenea, la 55 din cazuri s-a răspuns la mai multe întrebări (pentru 84,6% dintre subiecți). Observăm ponderea redusă a școlii în educația pentru sănătate legată de caria dentară.

Prezentarea la medicul dentist are o importanță aparte în prevenirea și tratarea cariei dentare.^{6,9} În cazul de față, cei mai mulți (53,84%) merg la dentist doar la nevoie, doar 29,23% merg regulat iar 6,15% spun că nu merg niciodată. Sub o treime din cei investigați merg regulat la medic, pondere redusă.

Igiena orală este una din măsurile principale de prevenire a cariei dentare.

În cazul de față, frecvența spălării pe dinți a fost de două ori la 69,23% dintre subiecți, după fiecare masă la 16,92% dintre ei, respectiv o dată pe zi la 10,76% dintre cei chestionați în mod special la vârstnici. Toți cei intervievați au menționat că au periută personală.

Dintre pastele de dinți folosite, de preferință sunt: Colgate la 58,46% dintre subiecți și Blendamed la 30,76% dintre ei.

Per total, din grupul de 65 de persoane din Miercurea-Ciuc, 60% (39 persoane din 65) sunt în evidența unui medic stomatolog, dar din păcate 40% nu-cifră ridicată.

CONCLUZII

Investigarea rației alimentare în colectivități este o metodă utilă în profilaxia unor afecțiuni dentare, printre care și caria dentară.

Dieta colectivității investigate furnizează proporții insuficiente de alimente de origine animală, o carență semnificativă în aportul de lapte și lactate din meniu, de săruri minerale și vitamine, alături de un exces de glucide rafinate, toate acestea cu implicații în favorizarea și producerea cariei dentare.

Comportamentele cu risc au evidențiat prezența unor factori de risc cariogen cum este fumatul, regimuri

alimentare stricte, consumul de cafea îndulcită, excesul de dulciuri și băuturi răcoritoare.

Am remarcat în lotul evaluat prezența cariilor dentare la o treime din ei și a dinților extrași din cauza cariilor dentare la două treimi dintre aceștia din urmă, cifre ridicate.

O mare parte din ei păstrează totuși un periaj corect, se spală pe dinți de cel puțin două ori pe zi, au periură personală, dar din păcate prezentarea la medicul dentist este redusă atât personal cât și în familie.

Cunoștințele legate de caria dentară sunt reduse, iar dintre ei, o pondere importantă recunosc faptul că au nevoie de mai multe informații despre caria dentară și igiena bucală fiind o arie deschisă către educația pentru sănătate în domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. BOCSKAY S, MONEA A, POP M – Rolul unor factori morfologici în etiopatogenia cariei dentare, Rev Med Farm, Tg Mureș, 1996, 42:163-164.
2. BOTEI I – Prevenirea îmbolnăvirilor aparatului dento-maxilar”, ed Medicală, București, 1991, 47-55.
3. COCĂRLA E – Probleme stomatologice în perioada adolescenței, din: Tratat de Medicină a Adolescentului, sub redacția N Miu, ed Casa Cărții de Știință, Cluj Napoca, 1999, 487-489.
4. CURA E, RUSU M, DUDA R et al – The implications of ecological factors in teeth decays, Jurnal de Medicină Preventivă, 2005, 3(1):23-30.
5. DUDA R, CARAUȘU M, VIȚCU L et al - La morbidite par carie dentaire dans une collectivité d'enfants prescolaires et mayers de prevention, Jurnal de Medicină Preventivă, 1996, 4:37-46.
6. FEJERSKOV O – Strategies in the design of preventive programs, Advances in Dental Research, 1995, 9(2):82-88.
7. GAFAR M – Odontologie. Caria dentară, ed Medicală, București, 2001, 56-66.
8. LĂPUȘAN H, DRUGĂRIN D, BRATU E – Aspecte imunopatologice ale cavității bucale, Revista Națională de Stomatologie, 1999, vol II, 1:18-27.
9. MARTHALER T – Caries status in Europe and predications of future trend, Caries Research, 1990, 24:391-396.
10. NEWBRAUN E – Preventing dental caries: breaking the chain of transmission, JAMA , 1999, 123:55-59.
11. PLA G – Oral health and nutrition, Primary Care , 2000, 21:121-123.
12. SIRBU D, POPA M, CURȘEU D – Investigarea dietei unei colectivități de preșcolari pentru evaluarea riscului cariogen, Revista de Igienă și Sănătate Publică, Timișoara, 2005, vol 3:34-37.
13. TARCEA M – Igiena mediului și elemente de radioprotecție, Ed University Press, Tg Mureș, 2006



Diagnosticul și tratamentul unui copil cu insuficiență hipofizară politopă: de la asistența psihologică la cea endocrină – prezentare de caz

Ildikó Kun¹, I.Z. Kun², Zsuzsanna Szántó², Ágota Lukács³, Z. Brassai¹

Prezentăm cazul unui băiat (Ch.M.) de 14 ani, la care la vârsta de 7 ani evaluarea psihologică-logopedică a diagnosticat o întârziere mentală ușoară (QI=62) și verbală severă (dislalie polimorfă), tulburări de adaptabilitate, motive pentru care beneficiază de atunci de tratament psihologic. A prezentat totodată hipotrofie staturo-ponderală, întârziere în dezvoltare psihomotorie și a fost examinat de mai mulți medici pediatri (după relatarea mamei), care i-au pus numai diagnosticul de anemie. Ajuns la Clinica de Endocrinologie Targu-Mureș, i s-a depistat o hipotiroidie congenitală cu anemie secundară. Extinzând investigațiile, la vârsta de 9 ani am diagnosticat o insuficiență hipofizară politopă: asocierea la hipotiroidie a unui deficit de GH și a unui hipogonadism central. Începând de la 7 ani este tratat cu T₄, iar de la vârsta de 9 ani și cu preparate de GH. Datorită acestor tratamente, el a început să crească, iar performanțele sale psihomotorii și intelectuale s-au ameliorat mult, mai cu seamă peste vârsta de 11 ani. A atins pe rând un QI=71, apoi 80 (la vârsta de 12 ani), iar în prezent 86. Prezentăm evoluția psihosomatică și intelectuală a băiatului pe o perioadă de 7 ani sub tratament multidisciplinar (endocrin-psihologic-logopedic).
Cuvinte cheie: insuficiență hipofizară politopă, dezvoltare psiho-intelectuală

The diagnosis and treatment of a child with combined hypophysis insufficiency: from psychological assistance to endocrine therapy (case report).

This is a case report of a 14 years old boy (Ch. M.), who was detected by the psychologist at the age of 7 with mild mental retardation (IQ=62), severe delay in verbal development (polymorphic dyslalia) and adaptability disturbances, being from this age under psychological treatment. Showing delay in the growth and psychomotoric development, he was examined (according to his mother) by many pediatricians, but he was diagnosed only with anaemia. Hospitalized in the Endocrinology Clinic Targu-Mureș at the same age, we diagnosed congenital hypothyroidism with secondary anaemia. Investigations made at age of 9 demonstrated a combined hypophysis insufficiency: GH-deficiency and central hypogonadism associated to his hypothyroidism. Thus, the boy received T₄-therapy from the age of 7, completed with GH-substitution from the age of 9. As a result of these treatments, he began to grow and his psychomotoric and intellectual performances improved considerably, especially after the age of 11. He reached gradually to QI=71, latter (at the age of 12) to 80, while at present to 86. We report his psychosomatic and intellectual evolution during a 7 year period.

Key words: combined hypophysis insufficiency, psycho-intellectual development

Insuficiența hipofizară politopă care include și o hipotiroidie congenitală – pe lângă încetinirea vitezei de creștere – duce și la tulburări central-nervoase, astfel la întârzierea dezvoltării mintale și la scăderea performanțelor psihomotorii și intelectuale. În insuficiența hipofizară dimensiunile corporale la naștere sunt de obicei între limite normale, întârzierea creșterii începând să se manifeste de la vârsta de 2-4 ani, îngreunând astfel diagnosticul precoce. În același timp, hipotiroidia concomitentă agravează nanismul determinat prin deficit de GH.^{2,5} Diagnosticul deficitului de GH și de hormoni tiroidieni, precizat în

timp util și urmat de tratamente substitutive corespunzătoare, poate preveni tulburările central-nervoase și somatice, ameliorând considerabil prognosticul.

PREZENTAREA CAZULUI

Copilul Ch.M., născut în 1992, a beneficiat prima dată de *consult endocrinologic* la Clinica noastră la vârsta de 7 ani.

Evaluarea și urmărirea endocrinologică. Istoricul bolii. După afirmațiile mamei, băiatul s-a născut fără complicații, cu o greutate de 3500 g. *Dezvoltarea psihomotorică* a fost întârziată: a stat în șezut numai la 10 luni, a început să meargă singur la 2 ani; *dezvoltarea limbajului* a întârziat mult: doar la vârsta de 2 ani a început să folosească primele cuvinte, după 3 ani a

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

²Clinica de Endocrinologie, Universitatea de Medicină și Farmacie Targu-Mureș

³Clinica de Neuropsihiatrie Pediatrică Targu-Mureș

început să lege cuvintele în propoziții simple; creșterea staturo-ponderală a rămas în urmă, au apărut și *tulburări de alimentație*: inapetență, masticție îngreunată, frecvent vărsături postprandiale; după vârsta de 6-7 ani a început să mănânce alimente semiconsistente, până atunci consumând predominant lichide. Datorită acestor probleme, mama s-a adresat mai multor medici (medici de familie, pediatru, neurolog, psihiatru), dar fără rezultat. Între vârstele de 2-5 ani copilul a fost examinat și tratat de 7 medici pediatri numai pentru anemie, deși nanismul, retardarea psihomotorie și tulburările de vorbire au devenit din ce în ce mai evidente. Consultul psihiatric a diagnosticat tulburări de acomodare și anxietate la vârsta de 5 ani, fiind tratat timp de doi ani cu Piracetam. La vârsta de 7 ani a început clasa I, dar datorită problemelor intelectuale și de acomodare, după 2 săptămâni a trebuit să abandoneze școala. După mutarea familiei în Târgu-Mureș, copilul a fost îndrumat la noi de un medic pediatru.

Antecedente heredocolaterale: mama suferă de gușă polinodulară și hipotiroidie, pentru care primește tratament cu T_4 .

La *examenul obiectiv* se observă un nanism disproporțional, glanda tiroidă nu se palpează, testiculul stâng este glisant. Parametrii *antropometrici*: înălțime 105 cm (valori normale: $119,87 \pm 5,18$ cm), greutate 17 kg (valori normale: $22,6 \pm 2,8$ kg), IMC = $15,4 \text{ kg/m}^2$. Prezintă somnolență, apatie, bradipsihie, surâs enigmatic, deficiență psihomotorie și intelectuală, tulburări de vorbire serioase.

Rezultatele de laborator și paraclinice: TSH > 50 $\mu\text{UI/mL}$, $\text{FT}_4 = 5,35 \text{ pmol/L}$ (valori normale: 10,7-21,7), testul Barr: 0%, Htc = 33%, Hgb = 10,8 g%, Fe = 11,85 $\mu\text{mol/L}$. Pe radiografia craniană adâncimea șei turcești depășește normalul cu 2-3 mm. La vârsta de 7 ani radiografia mâinii arată o vârstă osoasă de 4,5 ani.

Diagnostic inițial: Hipotiroidie congenitală. Nanism hipotiroidian. Anemie secundară. De remarcat că valoarea evident crescută a TSH-ului pledează pentru o hipotiroidie primară, de origine tiroidiană. Din acest motiv nu am efectuat în această fază investigații cu privire la o eventuală cauză centrală, hipofizară a retardării staturo-ponderale. Am introdus un tratament cu l-tiroxină 50 $\mu\text{g/zi}$ și am urmărit periodic copilul, care a început să crească și să recupereze treptat întârzierea în dezvoltarea psihomotorie și intelectuală.

Urmărirea endocrinologică: Începând de la vârsta de 7 ani băiatul beneficiază de tratament continuu cu T_4 (50, apoi 62,5 $\mu\text{g/zi}$). După un an de urmărire multidisciplinară începe clasa I, putând să și continue școala. La vârsta de 9 ani, datorită întârzierii de creștere și dezvoltare sexuală, am extins investigațiile, depistând o *insuficiență hipofizară politopă*: asocierea la hipotiroidie a unui deficit de GH și a unui hipogonadism central. În cursul controalelor periodice doza zilnică de l-tiroxină trebuia crescută treptat, de la 62,5 μg la 75 μg , apoi până la 100 μg : TSH = 19,77 $\mu\text{UI/mL}$ (v.n.: 0,4-4,2), $\text{FT}_4 = 0,74 \text{ ng/dL}$ (v.n.: 0,85-1,85); apoi TSH = 7,97 $\mu\text{UI/mL}$, $\text{FT}_4 = 1,62 \text{ ng/dL}$; TSH = 4,8 $\mu\text{UI/mL}$. În prezent, sub un tratament substitutiv cu 125 $\mu\text{g/zi}$, nivelul de $\text{FT}_4 = 1,1 \text{ ng/dL}$.

Hipotiroidia cu TSH-ul evident crescut poate fi datorată unei hipotiroidii primare, cum am etichetat-o și noi inițial (de ex. prin disgenezii tiroidiene, inclusiv prin tulburările factorilor de transcripție, enzimatice, sau rezistență la TSH, deoarece tiroidita autoimună a fost exclusă, anticorpii anti-TPO fiind 8,76 UI/L - v.n. < 50), dar în contextul hipopituitarismului pare să fie mai verosimilă o origine *hipofizară*, prin defecte în structura sau *activitatea biologică a TSH*-ului (de ex. tulburări de glicozilare). În tulburările sintezei și secreției de TSH pot fi incriminate teoretic mai multe

Tabelul I. Efectul tratamentului endocrin, urmărit longitudinal, asupra dezvoltării somatice (Î = înălțime, G = greutate, TTI = testul de toleranță la insulină)

Anul	Vârsta (ani)	Parametrii antropometrici (comparativ cu normal)	Dezvoltarea somatică (înălțimea)	Tratamentul și investigațiile
2001	9	Î = 118 cm, G = 21,5 kg, Î: -2,5 DS, G: -1,5 DS IMC: 15,4	Tratament cu T_4 timp de cca. 2 ani: a crescut 13 cm	Tratament: T_4 62,5 $\mu\text{g/zi}$ TTI: 0,1 UI/kgc insulină: GHbază: 0,33, GHstim.: 0,6 ng/mL
2002	9 1/2	Î = 120 cm, G = 22 kg, Î: -2,3 DS, G: -1,42 DS, IMC: 15,2 kg/m^2	Tratament cu T_4 timp de 27 luni: a crescut 15 cm	Tratament: T_4 62,5 $\mu\text{g/zi}$ Începe substit. cu GH: Genotropin sc. 0,3 mg/kgc/săpt. = 1,1 mg/zi
2002	10	Î = 124 cm, G = 24 kg, Î: -2,1 DS, G: -1,28 DS IMC: 15,6 kg/m^2	GH + T_4 , 4 luni: a crescut 4 cm	Tratament: T_4 75 $\mu\text{g/zi}$, Genotropin 1,1 mg/zi
2003	11	Î = 132 cm, G = 27,5 kg, Î: -1,74 DS, G: -1,28 DS IMC: 15,8 kg/m^2	Tratament cu T_4 și GH timp de 1 1/2 ani: a crescut 12 cm	Tratament: T_4 75 $\mu\text{g/zi}$, TTI: 0,1 UI/kgc insulină: GHbază: 0,56, GHstim.: 5,8 ng/mL Genotropin 0,6 mg/zi
2006	14	Î = 155 cm, G = 44 kg, Î: -0,55 DS, G: -0,63 DS IMC: 18,31 kg/m^2	Tratament cu GH și T_4 timp de 2 1/2 ani: a crescut 23 cm	Tratament: T_4 125 $\mu\text{g/zi}$, T_4 Genotropin 0,6 mg/zi

mutații posibile (ale genelor Pit-1, Prop-1; SHH, SIX-3, ZIC-2 HESX-1, TSHb^{1,2,3,7}). Hipoplazia tiroidiană constată s-ar încadra în tabloul unui TSH inactiv.

La vârsta de 11 ani șaua turcească se găsește la limita inferioară a normalului, are o punte interclinoidiană, iar pe baza radiografiei mâinii drepte vârsta osoasă corespunde vârstei cronologice de 9 ani.

Tratamentul cu GH (Genotropin[®]) a fost introdus la vârsta de 9 ani și jumătate, primind doze de 1,1 mg/zi timp de 2 ani, apoi (după ce rezultatul la TTI s-a ameliorat evident) doze de 0,6 mg/zi, fără apariția unor efecte adverse. Ajungând la vârsta pubertară, se impune determinarea gonadotropinelor și a hormonilor sexuali, precum și tratamentul în funcție de rezultate.

Evaluarea și urmărirea psihologică și logopedică. *Evaluarea logopedică*, efectuată la vârsta de 7 ani și 4 luni, depistează o întârziere severă în comprehensiune și limbaj (dislalie polimorfă). Randamentul verbal, aptitudinea de comunicare sunt evident subnormale, la care se asociază o anxietate puternică și lipsa de inițiativă verbală. Pentru toate acestea primește asistență logopedică.

Psihodiagnoza, determinată la aceeași vârstă, pe baza testului *Budapest Binet*, *probele Piaget*, indică o *vârstă mentală* de 4,2 ani. Se constată o lentoare psihică globală, slabă concentrare a atenției, nedeveloparea capacităților operaționale logice și situative, capacitatea de analiză redusă. Testul de inteligență *Binet-Simon* relevă o dezvoltare intelectuală ușor întârziată (coeficientul de inteligență $QI=62$). La proba *Bender-A* randamentul corespundea unui copil sănătos de 4 ani. La explorarea *abilităților psihomotorice* proba *Bender* nu a putut fi evaluată, deoarece capacitatea perceptivă vizuală a corespuns vârstei de 3-4 ani. La evaluarea *abilităților de comunicație* s-a constatat o capacitate retardată de a dezvolta relații interpersonale, negativism, anxietate. Referitor la comportament, s-a detectat o fatigabilitate, rigiditate psihică, lipsă de inițiativă, încetinirea gândirii, tulburări de adaptare. Afectivitatea este dominată de anxietate, evidențiată mai mult în relațiile sociale. Infantilismul afectiv și comportamental sunt susținuți probabil și de atitudinea hiperprotectivă a mamei. Luând în ansamblu, copilul a prezentat o întârziere în dezvoltarea întregii personalități. *Concluzii psihodiagnostice*: retardare mintală ușoară, dezvoltare verbală sever întârziată (dislalie polimorfă), tulburări de adaptare.

Evaluarea *relației copil-părinte*: Trăiește cu mama lui într-o legătură simbiotică, una dintre cauzele lipsei de spontaneitate și creativitate. Datorită personalității sale anxioase, mama nu percepe încercările băiatului de a deveni independent. Această legătură aproape patologică împiedică considerabil copilul în procesul lui de maturizare.

Urmărire psihologică și logopedică: Evaluarea din anul 2003 arată că statusul intelectual și social al copilului s-au îmbunătățit considerabil. QI a crescut la 71, devenind un caz limită. În anul 2004 se ameliorează în continuare: în testul *Binet* $QI=80$, în

testul *Wisc*: QI verbal = 90, QI non-verbal = 72, QI global = 79. Abilitățile psihomotorice, gândirea abstractă, capacitatea de analiză-sinteză s-au dezvoltat apreciabil, dar sunt încă întârziate față de normal. Capacitățile operaționale logice și situative, raționamentul și judecata sunt subnormale. Scrisul este mai dezvoltat, dar mecanic și rigid. Comunică greu, este timid. Are o gândire încetinită, cu blocări emoționale frecvente. *Comportamentul și statusul psihic*: greutate de adaptare, anxietate de realizare, randament scăzut, simptome de opoziție. În ianuarie 2006: QI 86 puncte (test *Binet*), intelect moderat sub mediu. Lentoare psihică globală, gândire mecanică. Psihic imatur, cu instabilitate de grad înalt.

Între anii 1998-2003 băiatul a beneficiat de *asistență logopedică și psihologică*, cu scopul de a îmbunătăți vorbirea, de a ameliora anxietatea, de a dezvolta abilitățile de acomodare, prin ludoterapie și preocupări logopedice complexe.

DISCUȚII

Hipotrofia staturo-ponderală a fost determinată de deficitul de GH și de hormoni tiroidieni. Prin tratamentul substitutiv cu l-tiroxină timp de peste 5 ani și cu GH peste 4 ani s-a recuperat considerabil întârzierea somatică: rămânerea în urmă a taliei și a vârstei osoase s-au dovedit a fi parametri reversibili. Ameliorarea statusului psihosomatic și intelectual poate fi datorată în primul rând tratamentului substitutiv hormonal și asistenței psihologice, dar și atitudinii compensatoare a mamei.

Retardarea în dezvoltarea psihomotorică, intelectuală și socială a băiatului reflectă secreția deficitară a hormonilor tiroidieni deja în perioada de dezvoltare, diferențiere și maturare a sistemului nervos, adică începând chiar din perioada intrauterină. Hipotiroidia ar fi trebuit să fie recunoscută deja în perioada neonatală, prin screening (determinare de TSH) efectuat în ziua a 5-a după naștere.^{4,5} Hipotiroidia a dus la întârzierea în dezvoltare a motricității și a limbajului. La vârsta de 7 ani copilul nu era capabil să corespundă cerințelor școlare obișnuite, în primul rând datorită greutăților intelectuale și tulburărilor de adaptare. Pe baza testelor psihologice, efectuate în aceea perioadă, psihomotricitatea, vârsta mintală cât și randamentul celorlalte abilități s-au situat în medie la nivelul unui copil sănătos de 3 și jumătate - 4 ani, caracterizându-se prin retardare mintală ușoară. La un an după începerea tratamentului cu T_4 și a asistenței psihologice-logopedice, copilul reușește să reînceapă și să continue clasa I-a. A reușit să recupereze întârzierea în dezvoltarea limbajului, spontaneitatea verbală și anxietatea lui s-au ameliorat mult.

Coeficientul de inteligență, determinat repetat între vârstele de 10-12 ani, se află în prezent la 86 puncte, ceea ce arată că recuperarea retardării mintale este considerabilă, dar nu este deplină.⁶ Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni, început târziu, n-a putut corecta complet tulburările în dezvoltarea

sistemului nervos, însă cu ajutorul terapiei multidisciplinare, structura de inteligență s-a schimbat favorabil, prezentând dezvoltare apreciabilă în gândirea abstractă, în capacitatea de analiză-sinteză, și la nivelul abilităților psihomotorice. Totodată, copilul a ajuns la un randament verbal relativ bun, dar probele non-verbale au dat rezultate mai slabe. Îmbunătățirea verbală mai accentuată se explică prin faptul că anturajul influențează mai evident dezvoltarea limbajului, și mai puțin pe celelalte funcții, abilități, capacități.³

Inițial am diagnosticat o hipotiroidie congenitală, considerată primară, deoarece nivelul TSH-ului a fost în repetate rânduri crescut, însă mai târziu, întârzierea creșterii și a pubertății a ridicat suspiciunea unei insuficiențe hipofizare politope. Remarcăm prezența nivelului crescut de TSH în contextul unei insuficiențe hipofizare politope cu hipotiroidie, ceea ce poate fi explicată prin secreția unei forme cu bioactivitate scăzută, dar cu o antigenitate păstrată în testele imunologice.

CONCLUZII

Datorită nrecunoașterii diagnosticului medical în timp util, la pacient s-au dezvoltat deficiențe neuro-psihice și somatice care puteau fi evitate printr-un tratament precoce și urmărire atentă.

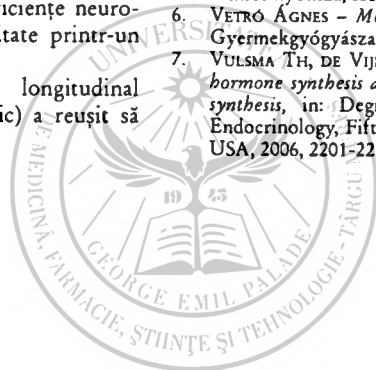
Tratamentul multidisciplinar longitudinal (endocrinologic, psihologic și logopedic) a reușit să

recupereze într-o măsură considerabilă deficiențele menționate.

Relația medic – psiholog ar trebui să devină în viitor mai strânsă, ținând seama fiecare de limitele competenței sale, colaborând însă în interesul bolnavului, pentru atingerea unor rezultate terapeutice superioare. Tratamentul trebuie adaptat la starea bolnavului, la evoluția bolii, iar în caz de nevoie diagnosticul trebuie reconsiderat, prin extinderea investigațiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. BECK-PECCOZ P, PERSANI L - *Role of TRH in modulating TSH bioactivity*, in: Duntas LH, Guillemin R (eds): *Hypothalamic Releasing Hormones*, Beta medical arts, Athens, 2000, 17-22.
2. FISHER AD - *Congenital hypothyroidism*, *Thyroid International*, 2002, 3:3-10.
3. GALLAI MARIA - *Az egészséges gyermek fejlődése*, in: Maródi L. (ed): *Gyermekgyógyászat*, Medicina Kiadó, 2002, 27-40.
4. ILYÉS I - *A növekedés zavarai*, in: Maródi L. (ed): *Gyermekgyógyászat*, Medicina Kiadó, 2002, 546-549.
5. KUN IZ - *Klinikai Endocrinologia*, EME, Misztótfalusi Kis Miklós nyomda, Kolozsvár, 2000, 109-117.
6. VETRÓ ÁGNES - *Mentalis retardatio*, in: Maródi L. (ed): *Gyermekgyógyászat*, Medicina Kiadó, 2002, 750-753.
7. VULSMA TH, DE VIJDER JJM - *Genetic defects in thyroid hormone synthesis and action: defects in thyroid hormone synthesis*, in: Degroot LJ, Jameson JL (senior eds): *Endocrinology*, Fifth Ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2006, 2201-2213.



Bicompartmentated chronic empyema solved by posterior thoracopleuroplasty and muscular plombage associated with anterior closed-circuit irrigation-aspiration

P. V.-H. Boțianu¹, V. Damian¹, A. Dobrică¹, Alexandra Butiurcă¹, M. Stoian², Teodora Cighir³, Gabriela Olaru², Edith Ianosi⁴, I. Pribac⁴, V. Căreianu⁵, Eda Gliga Baubec⁵, Claudia Dorobăț⁵, C.S. Moldovan⁶

Prezentăm un pacient de 65 de ani cu un empiem cronic bicompartimentat (postero-inferior și anterior) care a fost programat pentru decorticare, care însă a fost imposibil de efectuat (absența unui plan de clivaj, sângerare difuză, parenchim fragil și pioscleros, fără reexpansiune); cele două cavități prezentau inferior o comunicare îngustă. Cavitatea posterioară a fost desființată printr-o toracopleuroplastie Boțianu pe 6 coaste asociată cu plombaj muscular cu 3 lambouri intercostale și partea inferioară a marelui dorsal. Cavitatea anterioară a fost tratată prin irigație-aspirație în circuit închis timp de 5 săptămâni, folosind 2 drenuri separate. Evoluția postoperatorie imediată a fost favorabilă, cu obliterarea completă a cavității posterioare și dispariția progresivă a celei anterioare. La 7 săptămâni postoperator pacientul a fost externat afebril, fără acuze toracice; evoluția tardivă a fost de asemenea favorabilă, pacientul rămânând asimptomatic, fără recidivă, cu recuperare funcțională și cu o reinserție socială excelentă. La pacienții cu empieme cronice care nu se pretează la decorticare, folosirea unor combinații de proceduri permite rezolvarea într-un singur timp cu reducerea șocului operator și a deformării toracelui. Cuvinte cheie: empiem bicompartimentat, operație complexă

We report a 65 years old male with a chronic bicompartmentated (postero-inferior and anterior) empyema who was scheduled for lung decortication. After thoracotomy we found decortication to be impossible (no cleavage plane, diffuse bleeding, fragile and sclerous lung parenchyma with no reexpansion); the two cavities had a narrow inferior communication. The posterior cavity was obliterated by a posterior 6 ribs thoracopleuroplasty (Boțianu personal procedure) associated with plombage with 3 intercostal flaps and the inferior part of the latissimus dorsi muscle. The anterior cavity was treated by prolonged (5 weeks) closed-circuit irrigation-aspiration using 2 separate drains. Immediate postoperative course was favourable with complete obliteration of the posterior cavity and progressive resolution of the anterior one. The patient was discharged after 7 weeks afebrile, with no thoracic complaints and stable cardio-respiratory status; late evolution was also favourable (free of symptoms, no recurrence, functional recovery and an excellent social reinserion). In patients with chronic empyema not amenable to decortication the use of different combinations of procedures allows succesfull one-stage surgery with reduction of the operative shock and chest difformity.

Key words: bicompartmentated empyema, complex procedure

Treatment of chronic empyema remains a problem of modern medicine, since it still involves a high morbidity and a significant overall mortality - up to 20% in some recent studies.³ Surgery is required in about 30-40% of patients^{4,5}, with a wide variety of procedures available, each of them with advantages and disadvantages. As a general rule, the more surgery is delayed, the more aggressive and mutilating procedures are required.⁶ This is one of the main reasons why

recent guidelines recommend prompt surgery (less than 10 days) for patients with parapneumonic effusions not responding to conservative medical treatment.¹¹

CASE REPORT

We present a 65 years old male with a history of neglected pneumonia with empiric treatment, followed by oral antibiotics. The patient developed a chronic pleural empyema and was referred to our unit for surgery at almost 5 months after the first symptoms occurred.

At admittance, the patient presented severe respiratory failure and signs of septic shock: low BP requiring use of dopamine (5microg/kg/min), fever 39°C, leukocytes 16000/mm³. Chest radiograph showed a massive right pleural loculated empyema (Figure 1).

Initial treatment consisted of therapeutic thoracentesis + pleural lavages, combination of large-

¹Clinica Chirurgie 4, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

²Secția ATI II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș / ICU II

³Laboratorul Microbiologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

⁴Clinica Pneumologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

⁵Secția Radiologie-Imagistica II, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș

⁶Disciplina de Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș

Adresa de corespondență: Petre V-H Boțianu, Str. Gheorghe Marinescu

66/1, 540139 Târgu-Mureș, România,

e-mail: botianu_petre@yahoo.com



Figure 1 (a and b). Preoperative chest radiographs showing a loculated right pleural empyema



Figure 2 (a-d). Preoperative CT scan showing a right loculated empyema with 2 compartments: a postero-inferior one and a smaller antero-lateral one. There is no clear communication between the 2 compartments

spectrum antibiotics (cephalosporine + quinolone + metronidazole), cardiotonic agents (including dopamine in the first 36 hours), oxygenotherapy, blood transfusion, reequilibration etc.

After stabilisation of the patient, complete investigations showed a quite frail status with multiple comorbidities.

- cardiovascular status: hypertension and ischemic heart disease with class II NYHA heart failure;

- functional respiratory tests - significant impairment of ventilatory function (FEV1 - 54%, VC - 58%);

- chronic hepatopathy (toxic) with mild alteration of hepatic tests.

Bacteriologic analysis of the pleural fluid showed the presence of streptococcus pneumoniae and staphylococcus aureus. Sputum and pleural liquid

cultures for mycobacterium tuberculosis were negative.

Preoperative CT scan (Figure 2) showed a loculated right empyema with 2 compartments: a larger one located postero-inferiorly and a smaller one located anteriorly. Both of them had a clear air-fluid level but there was no obvious communication between them.

After 10 days of local and general care, the patient was scheduled for thoracotomy with the intention to perform a lung decortication. After a postero-lateral thoracotomy with resection of rib 7 we found a lung with minimal reexpansion, thick deposits on the visceral pleura and with no clear cleavage plane; repeated attempts to begin decortication were unsuccessful and resulted in diffuse bleeding and minor air leaks. Despite our preoperative plan we decided for a space-filling procedure.

In order to obliterate the posterior compartment we performed a topographic thoracopneuroplasty (Boțianu

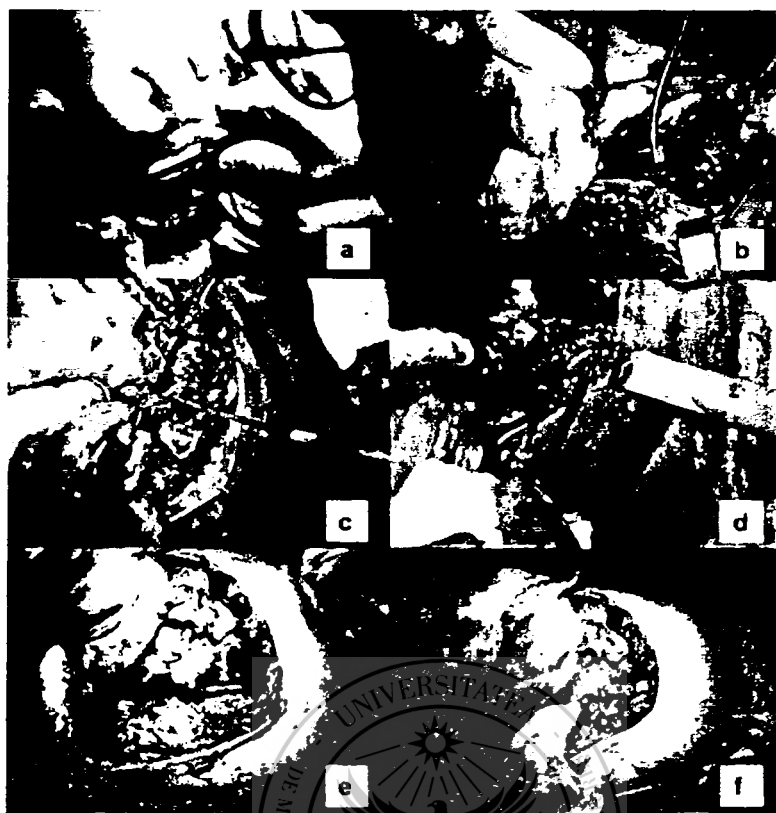


Figure 3 (a-f). Intraoperative aspects: subperiosteal rib resection (a) and wide opening of the posterior compartment after anterior cranio-caudal sectioning of the pleuro-periosteum-intercostal layer (b); incisions through the bed of the resected ribs and creation of 3 intercostal flaps (c, d); final aspect showing the irrigation + drainage system and filling of the cavity with the muscle flaps (d,e)

personal procedure²⁾ involving subperiosteal resection of the posterior part of ribs 6, 8, 9, 10 and 11 (Figure 3-a). The parietal pleura + periosteum + intercostals layer was sectioned anteriorly followed by large opening of the cavity with repeated lavages and debridement of both visceral and parietal pleural surfaces (Figure 3-b). Using 2 incisions through the resected ribs we tailored 3 intercostal flaps, all of them with posterior irrigation (Figure 3-c,d). The anterior cavity communicated in the inferior part with the posterior one through a relatively narrow (about 3 cm diameter) tract. Through this tract the anterior cavity was blindly debrided and lavaged, followed by insertion of a closed-circuit irrigation-aspiration system (inferior underwater drain + antero-superior thin polythen drain). The posterior cavity was drained with a second underwater drain. The 3 intercostal flaps were rotated to fill the costo-vertebral dead angle and the inferior part of latissimus was further mobilised and used to fill the cavity (Figure 3-d,e). The skin and subcutaneous fat were closed in a single layer followed by compressive bandages and external contention. The total operative time was 200 minutes.

The immediate postoperative course was

favourable with stable cardio-vascular status, no need for mechanical ventilation and no significant bleeding (Figure 4). During the next 5 weeks the anterior cavity was lavaged with antiseptic solutions 2 times/day, until the liquid became clear and the patient became afebrile



Figure 4 Bedside chest radiograph – postoperative day 1

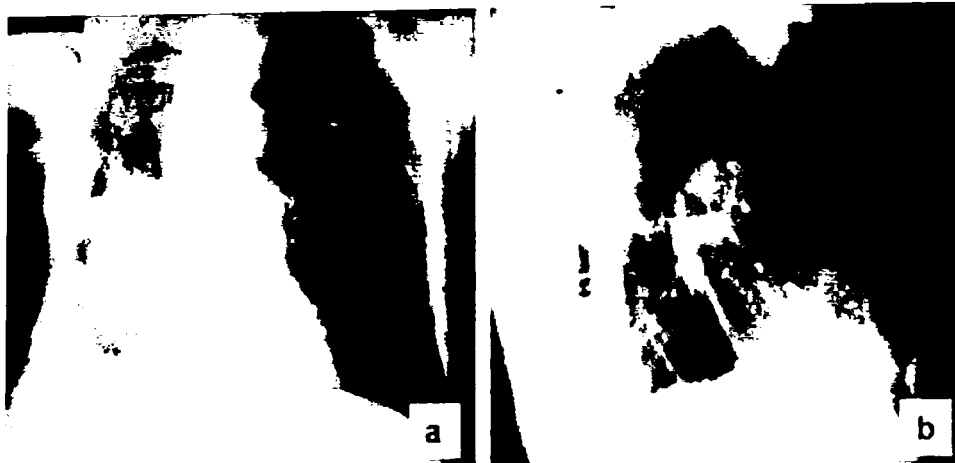


Figure 5 (a and b). Chest radiographs at 7 months postoperative



Figure 6 (a and b). CT scan at 8 weeks postoperative

(without receiving antibiotics).

The late postoperative course was favourable, the patient being discharged after 7 weeks with no thoracic complaints, afebrile and stable cardio-respiratory status (Figure 5). CT scan performed after 8 weeks showed complete obliteration of the posterior cavity (filled with muscle flaps) and only a minimal remnant anterior cavity (Figure 6). After one year, the patient presents no symptoms and has an active life.

DISCUSSIONS

Lung decortication remains the most used major surgical procedure for solving empyema; it has an acceptable mortality rate, induces no chest deformity and achieves a significant improvement of the respiratory status. Recent advances of video-assisted surgery allowed the use of minimally-invasive surgical treatment of empyema in selected cases with excellent results, including a significant reduction of morbidity.^{12,19}

The results and technical possibility of performing a lung decortication are limited mainly by the quality of the subjacent lung: intraoperative reexpansion is mandatory with no or minimal parenchymal lesions and

no bronchial stenoses etc.^{4,18} If decortication is not feasible, options include space-filling procedures - thoracoplasty and muscle transposition or open thoracic window (modified Eloesser procedure).⁴ There are many technical variants described but all of them induce irreversible chest deformity with an unpleasant aesthetic aspect and are associated with significant late sequelae.

Although difficult to assess, the aforementioned disadvantages are related with the extent of the procedures (number and length of resected ribs, number and extent of muscle flaps dissection etc.). Despite a certain regain of popularity during recent years, the space-filling procedures are still considered as a last surgical solution, when no other procedures are available or have failed.^{1,5,7,15,16,17} Inappropriate initial treatment and delay of surgery may lead to extended and mutilant procedures. Perioperative care and selection of the procedure are crucial for the outcome of the patient.^{10,14}

In our patient we planned to perform a decortication but intraoperative findings were not favourable (lack of reexpansion with no cleavage plane and diffuse bleeding). Due to poor general status we had

to perform a quick and safe procedure. Therefore, we combined a topographic thoracopleuroplasty (Boțianu personal procedure) + muscular plombage for the posterior cavity with prolonged lavages using a closed-circuit irrigation-aspiration system for the anterior cavity. As recent studies suggest, prolonged drainage with daily lavages is a good option for sterilising empyema cavities in high-risk patients.⁹ In case of failure we were planning an open-window procedure for the anterior cavity but the clinical course was favourable and its reduction in dimensions was spectacular.

CONCLUSIONS

In our patient we combined 2 space-filling procedures (posterior thoracopleuroplasty + muscle transposition) with prolonged irrigation-aspiration to treat a bicompartmentated empyema not amenable to decortication. This combination of procedures allowed the control of pleural infection (saving the patient's life) through an one-stage procedure with an acceptable chest deformity. Since pleural infections are becoming more and more common and severe, this kind of complex and combined procedures will be required in more and more patients.

REFERENCES

1. ARNOLD PG, PAIROLERO PC - *Intrathoracic muscle flaps. An account of their use in the management of 100 consecutive patients*, Ann Surg, 1990, 211(6):656-660.
2. BOȚIANU AM - *Personal procedure for the surgical treatment of thoracic empyema with or without bronchial fistula/ procedeu de toracopleuroplastie pentru tratamentul chirurgical al empiemului toracic cu sau fără fistulă bronșică*, Journal of Thoracic Surgery / Jurnalul de Chirurgie Toracică, 1996, 1, 3:251-260.
3. CHAPMAN SJ, DAVIES JO - *The management of pleural space infections*, Respiriology, 2004, 9:4-11.
4. COMAN C - *Purulent pleuresia / Pleureziile purulente*, Ed. Medicală, București, 1972, 154-164.
5. DEWAN RK, SINGH S, KUMAR A et al - *Thoracoplasty: an obsolete procedure?*, Indian J Chest Dis Allied Sci, 1999, 41(2):83-89.
6. FERGUSON AD, PRESCOTT RJ, SELKON JB et al (Empyema subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society) - *The clinical course and management of thoracic empyema*, QJM, 1996, 89:285-289.
7. HERRIGAN TP, SNOW NJ - *Thoracoplasty: current applications to the infected pleural space*, Ann Thorac Surg, 1990, 50:695-699.
8. HORVAT T - *Purulent pleural effusions / Pleureziile purulente*, in Angelescu Nicolae (editor) - *Textbook of surgery / Tratat de patologie chirurgicală*, Ed. Medicală, București, 2003, 859-869.
9. KADOYAMA C, ISHIKAWA A, SHIBA M et al - *A new sterilisation technique with balloon-tube thoracostomy for thoracic empyema*, Jpn J Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 51:413-419.
10. LANGSTON HT - *Thoracoplasty: the how and the why*, Ann Thorac Surg, 1991, 52:1351-1352.
11. LIGHT RW - *What is the best way to manage parapneumonic effusions?*, International Pleural Newsletter, 2003, 1:1-2.
12. LUH SP, CHOU MC, WANG LS et al - *Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas*, Chest, 2005, 127:1427-1432.
13. MASKELL NA, DAVIES RJO - *Effusions from parapneumonic infection and empyema*, in Light RW, YCG Lee (editors) - *Textbook of pleural diseases*, Arnold, New York, 2003, 310-328.
14. MILLER J - *The history of empyema, thoracoplasty, Eloesser flap, and muscle transposition*, Chest Surg Clin N Am, 2000, 10(1):45-53.
15. MINNITI A, DUBREZ J, JOUGON J et al - *Thoracoplasty: the current role*, G Chir, 2002, 23(4):121-124.
16. PEPPAS G, MOLNAR TF, JEYASINGHAM K et al - *Thoracoplasty in the context of current surgical practice*, Ann Thorac Surg, 1993, 56(4):903-909.
17. REGNARD JF, ALIFANO M, PUYO P et al - *Open window thoracostomy followed by intrathoracic flap transposition in the treatment of empyema complicating pulmonary resection*, J Thorac Cardiovasc, 2000, 120(2):270-275.
18. RICE TW - *Fibrothorax and decortication*, in Shields TW, LoCicero J III, Ponn RB, Rusch VW (editors) - *General Thoracic Surgery*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2005, 851-859.
19. WAIT MA, SHARMA S, HOHN J et al - *A randomised trial of empyema therapy*, Chest, 1997, 111:1548-1551.

Recomandări pentru autori

Revista de Medicină și Farmacie – Orvosi és Gyógyszertészeti 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 Universității de Medicină și Farmacie din Târgu-Mureș, str. Ghe. Marinescu nr. 38, 540139 Târgu-Mureș, "pentru Revista de Medicină și Farmacie".

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

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

CONSIDERENTE ETICE

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

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

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

FORMATUL MANUSCRISELOR

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

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

PAGINA DE TITLU va include titlul articolului (în aceeași limbă ca și textul propriu-zis), 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 tablele se citează în text în paranteze rotunde conform modelului: (Figura 1, Tabelul 1), fiind specificată poziția acestora în text printr-un chenar în interiorul căruia se va înscrie numărul figurii sau al tabelului. Legenda figurilor sau tabelelor se redactează pe pagină separată.

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

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

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

MULȚUMIRI. Se prezintă la sfârșitul textului, înainte de bibliografie, împreună cu suficiente detalii privitoare la sprijinul primit (fonduri, echipamente, medicamente).

BIBLIOGRAFIA se citează în text în paranteze drepte [1, 2] și se numerotează în ordine alfabetică. Pentru fiecare referință se vor menționa cel mult trei autori, pentru restul folosindu-se abrevierea et al. Pentru titlul revistelor, abrevierile se vor face în conformitate cu Index Medicus, U.S. National Library of Medicine. Dacă revista nu este citată în Index Medicus, se scrie numele ei complet.

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

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

Exemplu:

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, Borggreffe 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.

