

Catedra de anatomie umană și medicină operatorie (cond.: prof. T. Maros, doctor-docent) a I. M. F. din Tg.-Mureș

EFECTELE UNOR ANTIBIOTICE LARG FOLOSITE IN PRACTICA MEDICALĂ ASUPRA REGENERĂRII FICATULUI LA ȘOBOLAN

T. Maros, L. Seres-Sturm, E. Poenaru, E. Bălint

Necesitatea instituirii terapiei cu antibiotice apare frecvent în cursul tratamentului afecțiunilor hepatice și biliare. Inconveniente ivite în urma folosirii exagerate a unor antibiotice cu acțiune toxică asupra ficatului au impus o mai mare reținere în alegerea antibioticului și o atenție crescută în dozarea acestuia.

Faptul că în noile lucrări de hepatologie, cu caracter de sinteză, se acordă un spațiu larg efectelor hepatotoxice ale antibioticelor, dovedește că această latură a problemei reclamă și azi interes din partea specialiștilor.

Din această cauză am considerat că studiul influenței antibioticelor asupra regenerării ficatului, în condiții experimentale, poate completa cu date utile cunoștințele noastre actuale, referitoare la acțiunea hepatotropă a acestor produse.

Material și metodă

Cercetările noastre au fost efectuate pe două serii de animale.

Seria I cuprinde 60 de șobolani albi împărțiți pe 3 grupuri, a câte 20 de animale, la care am studiat efectele Penicilinei, Streptomicingei și ale Cloramfenicolului asupra ficatului integrului. Dozele administrate zilnic, termenii de sacrificare și metodele folosite la prelucrarea histologică a materialului de analiză sînt identice cu cele menționate la seria II.

Seria II toatlizează 212 șobolani albi, de ambele sexe, cu o greutate corporală între 130—150 g, la care am executat în narcoză cu eter hepatectomii parțiale după metoda lui *Higgins* și *Anderson* (1). Aceasta echivalează cu îndepărtarea a 63,5% ($\pm 6,5\%$) a întregului ficat.

Șobolanii ținuiți la același regim mixt de hrană, au fost împărțiți în următoarele loturi:

1. *Lotul martor* (110 șobolani). Se execută o hepatectomie parțială, fără să se aplice vreun tratament.

2. *Lotul „P”* este format din 30 de șobolani hepatectomizați, tratați zilnic intramuscular cu 2000 U.I./100 g corp Penicilină G

3. *Lotul „S”* cuprinde 30 de șobolani hepatectomizați, care au fost tratați zilnic cu 5 mg/100 g corp Streptomicingă sulfat, administrată pe aceeași cale.

4. *Lotul „Cl”* totalizează 42 de șobolani hepatectomizați, tratați zilnic intramuscular cu 5 mg/100 g corp Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu.

Dozele de antibiotice folosite de noi corespund cu aproximație celor aplicate la om în antibioterapia curentă.

Tratamentul, început cu 3 zile înainte de hepatectomie, a fost continuat pînă în ziua sacrificării (24 ore; 3, 7, 14 și 21 zile după hepatectomie). Sacrificările s-au făcut prin decapitare, între orele 11—12, pe nemîncate.

Regenerarea ponderală a ficatului s-a calculat cu formula lui *Canzanelli* (2) luînd în considerație, indicii de corecție introduși de *Bengmark* și *Olsson* (3).

Fragmentele de ficat, prelevate de la egală distanță de bontul de rezecție, au fost fixate în formol (1:9) și în lichidul Carnoy. Materialul secționat la gheață și în blocuri de parafină a fost colorat cu: He. Eo., Sudan III, reacția Feulgen și colorația verde de metil-pironină.

Frecvența mitozelor și a hepatocitelor cu doi nuclei a fost exprimată statistic, pe baza numărării a cite 3000 de celule hepatice, la cite 10 animale din lotul martor și la cite 5 animale din loturile tratate cu antibiotice.

Rezultate

Animalele au supraviețuit hepatectomia și tratamentul cu antibiotice fără complicații. La șobolanii tratați, reacția din jurul bontului de rezecție era mai redusă decât la martori și nu s-au observat aderențe peritoneale.

La seria I tabloul microscopic al ficatului prezintă următoarele aspecte esențiale: la grupul tratat cu Streptomycină și Cloramfenicol se constată chiar în prima zi o hiperemie portală și sinusoidală mai evidentă decât la martori, care se accentuează proporțional cu timpul scurs de la începerea administrării.

La șobolanii care primiseră Cloramfenicol se observă din ce în ce mai frecvent microhemoragii parenchimotoase, mai ales în zonele unde fenomenele de stază sînt mai accentuate. Inundarea parenchimului cu elemente sanguine se manifestă în mod deosebit la șobolanii sacrificați în ziua a 21-a.

La grupul tratat cu Streptomycină se schițează sporadic semnele unei reacții steatogene slabe. La șobolanii care au primit Cloramfenicol, steatoza care la început are un caracter pulverulent, se evidențiază din ce în ce mai exprimat în a doua etapă a perioadei de observație. ARN și ADN nu reflectă schimbări față de martori.

În tabelul I prezentăm valorile procentuale medii ale cîștigului ponderal hepatic la loturile care aparțin seriei II (în comparație cu martorii).

Tabelul nr. 1.

		Reg. %	Zile după hepatectomie			
			3	7	14	21
L o t u l I	M	$\bar{x} \pm Sx$	73,6±1,1	83,1±0,2	90,8±0,7	100,6±1,5
	P	$\frac{\bar{x} + Sx}{t}$	72,6±1,4	82,1±3,4	92,6±2,0	101 ±1,8
		t	0,442	0,464	0,928	0,198
		P	0,70	0,70	0,40	0,90
S	$\bar{x} \pm Sx$	73,1±3,8	81,0±2,2	92,9±3,2	101,2±2,4	
	t	0,221	1,047	0,892	0,176	
	P	0,90	0,30	0,40	0,90	
Cl	$\bar{x} \pm Sx$	76,8±5,6	83,8±3,2	80,2±4,4	92,1±5,0	
	t	1,177	0,360	3,430	2,448	
	P	0,30	0,80	0,01	0,02	

Cifrele din tabelul de mai sus exprimă media calculată la grupurile formate din cite 25 de șobolani (lotul M) și din cite 6 sau mai mulți șobolani (loturile tratate cu antibiotice)

La șobolanii din seria II, hepatectomizați și tratați cu antibiotice, tabloul microscopic al ficatului prezintă următoarea situație: La 24 de ore nu se remarcă nici o diferență în comparație cu martorii. După 3 zile, la loturile care au primit

Streptomycină și Cloramfenicol, apar semnele unei hiperemii mai accentuate decît la martori, care se menține pînă la sfîrșitul perioadei de observație. Începînd din ziua 3-a, la șobolanii tratați cu Cloramfenicol se evidențiază din ce în ce mai pregnant microhemoragii în zonele hiperemice ale parenchimului și infiltrate limfocitice în jurul spațiilor portobiliare.

În ziua a 7-a, la animalele tratate cu Streptomycină și Cloramfenicol (mai exprimat la aceștia din urmă) steatoza depășește gradul celei înregistrate la martori. Aceeași situație se constată și în ziua 14-a după hepatectomie.

În ultima zi de observație semnele unei steatoze moderate apar numai la șobolanii din lotul „Cl”. În privința ADN și ARN nu am găsit diferențe în raport cu lotul martor.

În tabelul II sintetizăm observațiile noastre cu privire la aspectul microscopic al ficatului.

Tabelul nr II

		L o t u l				
		M	P	S	Cl	
24 ore	Hiperemie	++	++	++	++	
	Microhemorag	—	—	—	—	
	Steatoză	+++	+++	+++	+++	
	ADN	++	++	++	++	
	ARN	++	++	++	++	
Z i l e	3	Hiperemie	++	++	+++	+++
		Microhemorag.	—	—	—	—
		Steatoză	+++	+++	+++	+++
		ADN	++	++	++	++
		ARN	++	++	++	++
	7	Hiperemie	+	+	++	++
		Microhemorag.	—	—	—	+
		Steatoză	++	++	+++	+++
		ADN	+	+	+	+
		ARN	++	++	++	++
	14	Hiperemie	+—	+—	+	+++
		Microhemorag.	—	—	—	++
		Steatoză	+—	+—	++	+++
		ADN	+	+	+	+
		ARN	+	+	+	+
	21	Hiperemie	—	—	—	++
Microhemorag.		—	—	—	+	
Steatoză		—	—	—	+	
ADN		+—	+—	+—	+—	
ARN		+	+	+	+	

Cît privește numărul mitozelor și al hepatocitelor cu doi nuclei, menționăm că nu am observat diferențe statistic semnificative față de lotul martor.

T. MAROS ȘI COLAB.: EFECTELE UNOR ANTIBIOTICE LARG FOLOSITE
ÎN PRACTICA MEDICALĂ ASUPRA REGENERĂRII FICATULUI LA ȘOBOLAN

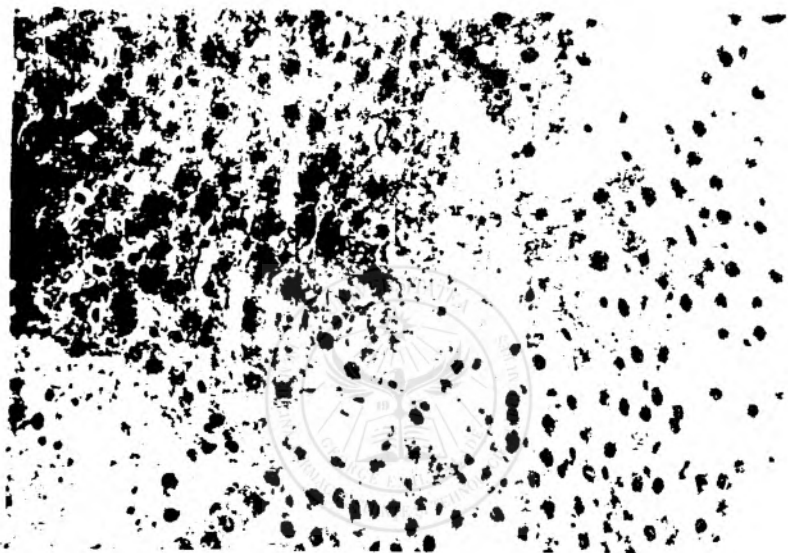


Fig. nr. 1

Discuții

În literatura de specialitate antibioticele au fost studiate mai mult sub raportul efectelor de prevenire a necrozelor hepatice provocate pe diferite căi (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Unii autori au demonstrat că aceste droguri reduc gradul steatozei hepatice de natură toxică sau alimentară (11, 12). Faptul că acțiunea necrotropă și lipotropă a Penicilinei și Aureomicinei se manifestă și în cazul inactivării lor pe cale enzimatică (13) a determinat pe unii să considere că efectele de mai sus se datoresc antrenării directe a unor mecanisme metabolice (14, 10), cum ar fi stimularea glicogenezei (15) și a formării grupurilor sulfhidrilice în ficatul lezat (15, 16). Mai recent s-a arătat că Tetraciclina influențează favorabil mecanismele imunobiologice ale organismului, mărind concentrația de Properdină în sînge (17).

În altă ordine de idei, s-a demonstrat că unele antibiotice pot provoca și efecte contrare celor menționate, ca de ex. steatoză hepatică (13, 18) și icter prin colostază (19, 20). S-a presupus că aceste efecte sînt expresia acțiunii antianabolice (21) și de inhibare a sistemelor oxidative (22) pe care antibioticele le exercită asupra țesutului hepatic.

Se cunosc date care confirmă influența dăunătoare a Tetraciclinei în cazul leziunilor degenerative ale parenchimului hepatic (23). De asemenea, accidente toxico-alerģice în care este cointeresat de obicei și ficatul, nu constituie o raritate în șirul complicațiilor antibioterapiei (13, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

Rezultă deci că, în funcție de dozele folosite și de durata administrării, unele antibiotice pot exercita efecte nocive asupra ficatului. Așa cum am arătat, în contextul acestor acțiuni multiple se conturează net o influență generală și locală asupra mecanismelor metabolice.

Acesta este motivul pentru care am considerat că cercetarea capacității de regenerare a ficatului rezeecat, sub influența unor antibiotice larg folosite, poate să contribuie la o mai apropiată cunoaștere a acestei laturi a problemei. Pe de altă parte, potrivit unor observații clinice (31) aplicarea largă a antibioticelor a schimbat tabloul clinic al hepatitelor infecțioase, frecvența și gravitatea sechelelor posthepatitice.

Din cercetările noastre rezultă că dozele terapeutice, aplicate în condițiile arătate, nu modifică indicele de mortalitate postoperatorie în comparație cu martorii. O acțiune hiperemizantă se evidențiază net în cazul Streptomicii și Cloramfenicolului (mai exprimat la acesta din urmă). Microhemoragii parenchimotoase apar numai în cazul Cloramfenicolului (Fig. 1). Steatoza este prezentă în ambele cazuri, confirmînd cele menționate și de alți autori (32,33) cu privire la efectele hepato-steatogene ale antibioticelor. De remarcat că nu am putut evidenția alterări distrofice mai accentuate sau efecte citonecrozante.

Leziunile vasculare cu caracter toxic și distrofia grasă a parenchimului hepatic, întîlnite mai ales la lotul tratat cu Cloramfenicol, credem că rămîn sub pragul clinic în patologia umană, rezolvîndu-se spontan după întreruperea tratamentului.

În privința regenerării ponderale a ficatului restant, o rămînere în urmă, statistic semnificativă în comparație cu martorii, s-a constatat numai la șobolanii tratați cu Cloramfenicol, în ziua 14-a și a 21-a. Încărcarea grasă, hipereimia și leziunile vasculare evidențiable în ziua 14 și 21-a, parțial la lotul tratat cu Streptomycină, intergral și foarte exprimat la cel tratat cu Cloramfenicol, demonstrează că aceste antibiotice tulbură mecanismele care stau la baza regenerării fiziologice a ficatului.

Faptul că mitozele, celulele binucleate, cât și concentrația de acizi nucleici în hepatocite nu au prezentat modificări comparativ cu marteorii, vine în sprijinul ipotezei că antibioticele folosite de noi nu inhibă proteinosinteza și mecanismele diviziunii celulare în ficatul pe cale de regenerare.

Deficitul ponderal, semnalat la șobolanii tratați cu Cloramfenicol, se datorește probabil unor disfuncții metabolice menționate de unii autori (33, 34, 35) care nu sînt direct corelate cu procesul diviziunii celulare.

Pornind de la faptul că stagnarea cîștigului ponderal hepatic se manifestă în etapa cînd tulburările circulatorii se situează pe prim plan, considerăm că alterările citoenzimatice care determină rămînerea în urmă a regenerării ficatului, se nasc pe fondul unei alterări vasculare primitive.

Datele de mai sus atestă posibilitatea unei acțiuni nespecifice cu substrat metabolic, pe care unele antibiotice o exercită asupra ficatului normal și pe cale de regenerare.

Sosit la redacție: 9 iunie 1968.

Bibliografie

1. HIGGINS G. M., ANDERSON R. M.: Arch. Path. (1931). 12, 186; 2. CANZANELLI A., RAPPORT D., GUILD R.: Endocr. (1949). 45, 91; 3. BENGMARK S., OLSSON R.: Acta hepato-splenol. (1963). 10, 282; 4. MARKOWITZ J., RAPPAPORT A., SCOTT A. C.: Am. J. Dig. Dis. (1949). 16, 344; 5. DAVIS L., TANTURI C., TARTINGTON J.: Surg. Gynecol. Obstet. (1949). 89, 360; 6. GYÖRGY P., STOKES J., SMITH W. H., GOLDBLATT H.: Am. J. Med. Sci. (1950). 220, 6; 7. MILNES R. F.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. (1951). 77, 653; 8. EZE W. C.: A. M. A. Arch. Surg. (1952). 65, 684; 9. BÜCHLERL E., DÜBEN W.: Langenbeck's Arch. Klin. Chir. (1954). 278, 239; 10. EGER W.: Dtsch. med. Wschr. (1956). 81, 598; 11. GYÖRGY P., BOLDBLATT H.: J. Exptl. Med. (1949). 89, 245; 12. ABEDI-DJOURABTSCHI M., HARTMANN F.: Z. physiol. Chem. (1954). 298, 193; 13. LEPPER M. H., ZIMMERMANN H. J., CALDWELL E. R., SPIES H. W., WOLFE C. K., DOWLING H. F.: A. M. A. Arch. Internal Med. (1951). 88, 271; 14. GYÖRGY P.: Ann. N. Y. Acad. Sci. (1954). 57, 925; 15. EGER W.: Med. Wschr. (1955). 5, 294; 16. EGER W.: Arzneim. Forsch. (1957). 7, 601; 17. KUBELKA V., RYBÁK M.: Nature (1961). 191, 820; 18. SBOROW V. M., SUTHERLAND D. A.: Gastroenterology (1951). 18, 598; 19. OLITZKY L., BERKOFF H.: cit. Popper H. și Schaffner F. în Die Leber (Struktur und Funktion) Georg Thieme, Stuttgart, 1961, 462; 20. BATEMAN J. C., BARBERIO J. R., CROMER J. K., KLOPP C. T.: Antibiotics and Chemotherapy (1953), 3, 1; 21. FALON W. W., NOLL J. W., PRIOR Y. T.: I. Lab. Clin. Med. (1953), 41, 596; 22. ZIMMERMANN H. J., HUMOLLER F. L.: cit. Popper H. și Schaffner F. în Die Leber (Struktur und Funktion). Georg Thieme, Stuttgart, 1961, 462; 23. BRIGGS R. C.: citat ca mai sus; 24. YESNER R., KUNKEL P.: Yale J. Biol. Med. (1951). 23, 299; 25. DABIS L., MAGYAR I.: A vírus hepatitissek. Művelt Nép. Budapest, 1955; 26. KASSZIRSZKI I. A., VEISSBERG G. E., ASKAROV U. A.: Klin. Med. (1955). 7, 8; 27. ASKAROV U. A.: Antibiotiki (1959), 2, 108; 28. FEDULOVA E. G., TRINUS E. K.: Antibiotiki (1961). 6, 336; 29. MURPHY E. S., MIRELES M. M.: Arch. Path. (1962), 73, 355; 30. VOICULESCU M.: Antibiotice. Ministerul Sănătății, București, 1962; 31. KELEMEN L.: comunicare verbală; 32. GOLDBERG L. E.: Antibiotiki (1959), 2, 78; 33. MURAVEISKAIA V. S., BELOVA I. P.: Antibiotiki (1959), 1, 87; 34. KUDREAVTEVA V. I.: Antibiotiki (1960), 2, 58; 35. GUBERNIEV M. A., BÍKOVA M. A.: Antibiotiki (1956), 4, 18