

REVISTA MEDICALĂ



P 86155

1-2

1985



COLECTIVUL
de redacție al Revistei medicale:

Redactor responsabil:	prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian
Redactori adjuncți:	conf. dr. Simu George prof. dr. doc. Maros Tiberiu șef lucr. dr. Nicolaescu Ioan
Secretari de redacție:	prof. dr. Roșca Gheorghe Szilágyi Ludovic

COLEGIUL DE REDACȚIE:

dr. Becuș Mirela, prof. dr. Bocskay Ștefan, prof. dr. Boga Coloman,
prof. dr. Bota Virgil, prof. dr. Cojocaru Aurel, conf. dr. Cotoi Simion,
dr. Deac Radu, prof. dr. Dudea Corneliu, prof. dr. Feszt Gheorghe,
prof. dr. Ieremia Lucian, prof. dr. László Ioan, prof. dr. Rácz Gabriel,
conf. dr. Rácz-Kotilla Elisabeta

REVISTA MEDICALĂ

PUBLICAȚIE

A INSTITUTULUI DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN TG.-MUREȘ
ȘI A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE,
FILIALA MUREȘ

Redacția: Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu nr. 38, telefon: 1 55 51

ANUL XXXI (1985)

Nr. 1—2

IANUARIE—DECEMBRIE

S U M A R

ACTUALITATEA MEDICALĂ

- G. Simu, I. Egyed-Zsigmond, D. Matei, Marina Bârsu, N. Manolescu: Observații microscopice asupra unor boli limfoproliferative cu posibilă etiologie virală 5
- Rodica Pascu: Sindromul de imunodeficiență dobândită (SIDD) 12

STUDII CLINICE

- E.V. Bancu, A. Keresztessy-Kosztá, T. Grozescu, C. Copotoiu, Ș. Bancu, M. Baghiu, M. Eșianu, T. Bara, M. Coroș, Liliana Tarău: Rezultate imediate și tardive în chirurgia cancerului colorectal 20
- E.V. Bancu, Ș. Bancu: Tromboze ale axului splenoportal. Evoluția unor bolnavi cu H.D.S. la care efectuarea șuntului mezenterico-cav a fost imposibilă 29
- C. Pană, Z. Naftali, T. Georgescu, F. Nagy, L. Creangă, C. Crăciun, V. Nistor, A. Boțianu: Profilaxia bolii tromboembolice postoperatorie cu doze mici de heparină 34
- E. Olosz, Șt. Monoki, Rodica Georgescu, Diana Petre, Enikő Olosz: Sensibilitatea și specificitatea semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară stângă și dreaptă 38
- M. Manasia, D. Vlăduțiu, I.M. Pațiu, C. Spănu: Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în tratamentul hipertensiunii arteriale 42
- R. Ispas: Relații între duritatea apei potabile, morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare 46
- Ana Bratu, C. Dudea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur: Evaluarea eficienței tratamentului cu glucoză-insulină-potasiu în cardiopatia ischemică, folosind harta electrocardiografică precordială 49
- E. Carașca, Maria Repolszki, S. Cotoi: Explorarea nodului sinuzal prin electrostimulare transesofagiană 52
- Barbara Szász, G. Borsai: Considerații etiopatogenetice și practice privind limfadenopatiile reactive 56
- C. Rusnac, Martha Adler, Olga Metz, Emilia Popșor, Julieta Dunca: Diabetul zaharat și infecția urinară la copii 61
- B. Așgian, Margareta Pfefferkon: Studii asupra scorului Apgar și al diverselor evenimente intranatale cu repercusiuni fetale, la totalul nașterilor din Clinica Obstetricală I, Tirgu-Mureș în anul 1984 64
- G. Stanciu, I. Krepsz, Eva Nagy, Klára Olosz, I. Kozma: Observații privind hemangioamele cutanate din evidența noastră în perioada 1980—1982 71
- Zsuzsánna Bordy, M. Kerekes, E. Módy: Assay of the antiproteasic activity of serum in different acute and chronic diseases 73

U.M.F. Târgu-Mureș



550008595

STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

<p>⊕ A. Cojocaru, Magdalena László, Irén Kövecsi: Efectul (tetrahidrofuranil 1—2) —5—fluorouracilului asupra reacției fagocitare in vitro</p> <p>V. Bota, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé, Mărioara Țambrea: Influența unui sirop cu Fe²⁺ asupra modificărilor produse de fenilbutazona în metabolismul unor enzime și electroliți</p> <p>T. Goina, Maria Olariu: Studiul spectrofotometric al sistemului Cu²⁺—acid tiomalic (H₃ATM) în soluție apoasă</p> <p>S. Cotoi, A. Madaras: Testul opririi respirației (Breath Holding); explicația fiziopatologică a mecanismului său antiaritmie</p> <p>L. Domokos, I. Nicoară, Elena Oprea, Simona Nicoară, M. Negruț: Incidența bioserotipurilor de Salmonella în județul Mureș între anii 1979—1983</p> <p>Stela Roșca, Gh. Roșca, Angela Szövérfy, Mariana Rus, M. Rocsin, Gh. Fényes, C. Talos: Studiul histologic al ficatului la șobolanii tratați cu Renacid.</p> <p>Szöllösi A., Boér K., Gyárfás Éva, Péter M., Domokos L., Bedő K., Losonczy Ibolya, Piros M. Sanda: Gyógy- és strandfürdők vizeinek egézségügyi elbírálása vegyi és mikrobiológiai mutatók alapján</p>	<p>76</p> <p>80</p> <p>85</p> <p>89</p> <p>92</p> <p>98</p> <p>101</p>
--	--

REFERATE GENERALE

<p>Z. Pap: Pneumonia interstițială plasmocelulară cauzată de Pneumocystis carinii</p> <p>Z. Rákossalvy: Fizioterapia o terapie a mediului intern</p>	<p>107</p> <p>113</p>
--	-----------------------

CAZUISTICA

<p>Z. Brassai, E. Horváth, E. Olosz, H.Gh. Pop, Ana Albu, P. Koválszki, M. Macavei: Sindromul de ciocan al hipotenarului, formă particulară în cadrul arteriopatiilor obliterante</p> <p>Nagy A.: Cystozusan letokolt empyema, tüdőgennyedést utánzó brochorrhoeaval</p>	<p>116</p> <p>120</p>
--	-----------------------

PROBLEME DE STOMATOLOGIE

<p>Șt. Bocskai, Éva László, A. Monea, Z. Kolozsvári, M. Bálint: Studii metalografice și electronoptice privind ultrastructura aliajului Gaudent S, în condiții diferite de turnare</p> <p>L. Ieremia, Mioara Balas: Evaluarea unor opinii contradictorii asupra corelației dintre factorii ocluzali și perturbările funcționale ale aparatului dentomaxilar (Ap. D. M.)</p> <p>Venera Mocanu-Bardac, L. Ieremia, P. Istec: Limitele cervicale ale microprotezelor și profilaxia îmbolnăvirilor parodontale.</p> <p>Nota I. Considerațiuni cu caracter aplicativ privind stabilirea nivelului limitelor cervicale</p>	<p>123</p> <p>126</p> <p>130</p>
--	----------------------------------

PROBLEME DE FARMACIE

<p>L. Adám, Gyöngyi Dudutz, Œara Adám, M. Giurgiu, Éva Szánthó, Zamfira Csath Stinzel, I. Fermanek: Obținerea rentabilă a unui preparat cu acțiune laxativă din ștevia stinelor (Rumex alpinus)</p> <p>Adriana Popovici, Sanda Piros, Liliana Bojica: Preparate antimicrobiene și antifungice pentru uz dermatologic extern</p> <p>Mărioara Monea, C. Csedő: Izolarea unor biflavonoizi din Juniperi fructus</p> <p>Z. Kisgyörgy, I. Füzi, Aurelia Márton: Contribuții la cunoașterea conținutului în flavonoide din produsul Crataegi folium</p> <p>Gyéresi Á., Szánthó Klaudia, Fülöp L.: A Scopolia lurida gyökér és gyökérkivonatok alkaloid-tartalmának meghatározása nátrium dioktilszulfoszukcinát mérőoldattal</p> <p>Maria T. Dogaru, Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz: Acțiunea extractelor de Physostegia virginiana (L) Benth. asupra sistemului nervos central</p>	<p>134</p> <p>138</p> <p>144</p> <p>147</p> <p>150</p> <p>153</p>
--	---

REVISTA MEDICALĂ

PUBLICATION

OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INSTITUTE,
TG.-MUREȘ,

AND OF THE UNION OF THE SOCIETIES OF MEDICAL SCIENCES,
MUREȘ BRANCH, ROMANIA

Editorial Office: Tirgu-Mureș, str. Gh. Marinescu, Nr. 38

Telephone: 1 55 51

VOLUME XXXI (1985)

Nr. 1—2

JANUARY—DECEMBER

TABLE OF CONTENTS

MEDICAL PROBLEMS OF THE DAY

- G. Simu, I. Egyed-Zsigmond, D. Matei, Mariana Bârsu, N. Manolescu*: Microscopic Observations on Lymphoproliferative Diseases with Possible Viral Aetiology 5
- Rodica Pascu*: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) 12

CLINICAL STUDIES

- E.V. Bancu, A. Keresztessy-Kosztá, T. Grozescu, C. Copotioiu, Ș. Bancu, M. Baghiu, M. Eșianu, T. Bara, M. Coroș, Liliána Tarău*: Immediate and Tardive Results in the Surgery of Colorectal Cancer 20
- E.V. Bancu, Ș. Bancu*: Thrombosis of Splenoportal Axis. Evolution of Some Superior Digestive Haemorrhage Cases in Which It Was Impossible to Carry Out Mesenterico-caval Anastomosis 29
- C. Pană, Z. Naftali, T. Georgescu, F. Nagy, L. Creangă, C. Crăciun, V. Nistor, A. Bojianu*: Prevention of Postoperative Thromboembolic Disease by Small Heparin Doses 34
- E. Olosz, Șt. Monoki, Rodica Georgescu, Diana Petre, Enikő Olosz*: Sensitivity and Specificity of the Palpation Signs of Left and Right Ventricular Hypertrophy 38
- M. Manasia, D. Vlădușiu, I.M. Pațiu, C. Spănu*: Inhibitors of Angiotensin I Conversion Enzyme in Treating Arterial Hypertension 42
- R. Ispas*: Relations Between the Hardness of Drinking Water, Morbidity and Mortality Due to Cardiovascular Diseases 46
- Ana Bratu, C. Ducea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur*: Evaluation of the Efficiency of the Treatment with Glucose-Insulin-Potassium in Ischaemic Cardiopathy by Using Precordial Electrocardiographic Map 49
- E. Carașca, Maria Repolszki, S. Cotoi*: Exploration of the Sinoatrial Node by Transoesophageal Electrostimulation 52
- Barbara Szász, G. Borsai*: Aetiopathogenetic and Practical Considerations Concerning Reactive Lymphadenopathy 56
- C. Rusnac, Martha Adler, Olga Metz, Emilia Popșor, Julieta Dunca*: Diabetes Mellitus and Urinary Infection in Children 61
- B. Așgian, Margareta Pfefferkorn*: Study on the Apgar-score and Various Intranatal Events with Foetal Repercussion in All Births at the Clinic of Obstetrics Nr. 1, Tirgu-Mureș, in 1984 64
- G. Stanciu, I. Krepesz, Eva Nagy, Klára Olosz I, Kozma*: Observations Regarding Cutaneous Haemangiomas in Our Records in 1980—1982 71

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

A. Cojocar, Magdalena László, Irén Kövecsi: Effect of (Tetrahydrofuranyl-2)-5-fluorouracil on the Phagocytic Reaction in vitro 76

V. Bota, Alexandrina Oşan, Iulia Kovács, I. Máthé, Mărioara Tămbrea: Influence of a Syrup with Fe²⁺ on the Modifications Produced by Phenylbutazone in the Metabolism of Certain Enzymes and Electrolytes 80

T. Goina, Maria Olariu: Spectrophotometric Study of the Cu⁺²-Thiomalic Acid (H₂ATM) System in Aqueous Solution 85

S. Cotoi, A. Madaras: Breath Holding Test; Physiopathological Explanation of Its Antiarrhythmic Mechanism 89

L. Domokos, I. Nicoară, Elena Oprea, Simona Nicoară, M. Negruţ: Incidence of Bioserotypes of Salmonella in the Mureş District Between 1979—1983 92

Stela Roşca, Gh. Roşca, Angela Szóvérsffy, Mariana Rus, M. Rocsin, Gh. Fényes, C. Talos: Histological Study of the Liver in Rats Treated with Renacid 98

A. Szöllösi, K. Boér, Eva Gyárfás, M. Péter, L. Domokos, K. Bedő, Ibolya Losonczy, Sanda Piros M.: Hygienic and Sanitary Appreciation of the Waters of Curative Baths and Swimming-pools Based on the Values of Certain Chemical and Bacteriological Indicators 101

COMPREHENSIVE REPORTS

Z. Pap: Plasmocellular Interstitial Pneumonia Caused by Pneumocystis carinii 107

Z. Rákosfalvy: Physiotherapy — a Therapy of Internal Medium 113

CAZUISTICS

Z. Brassai, E. Horváth, E. Olosz, H. Gh. Pop, Ana Albu, P. Koválszki, M. Macavei: Hypothenar Hammer Syndrome, a Special Form in Obliterant Arteriopathies 116

A Nagy: Thoracic Empyema with Cystic Aspect Associated with Clinical Symptoms of Pulmonary Suppuration 120

PROBLEMS OF DENTISTRY

Şt. Bocskai, Eva László, A. Monea, Z. Kolozsvári, M. Bálint: Metallographic and Electrono-optical Studies on the Ultrastructure of Gaudent S Alloy in Various Conditions of Casting 123

L. Jeremia, Mioara Balas: Evaluation of Certain Contradictory Opinions Regarding the Correlation Between the Occlusal Factors and the Functional Perturbations of the Dentomaxillary Apparatus 126

Venera Mocanu-Bardac, L. Jeremia, P. Iştac: Cervical Limits of Microprostheses and Prophylaxis of Parodontal Involvements.
Note I. Considerations with Applicative Character on Establishing the Level of Cervical Limits 130

PHARMACEUTICAL PROBLEMS

L. Adám, Gyöngyi Dudutz, Şara Adám, M. Giurgiu, Eva Szánthó, Zamfira Csath Stíncel, I. Formanek: Investigations with a View to Obtain Advantageously a Preparation with Laxative Action from Sorrel (*Rumex alpinus* L.) 134

Adriana Păpăvici, Sanda Piros, Liliana Bojiţă: Antimicrobial and Antifungal Preparations for External Dermatological Use 138

Mărioara Monea, C. Csedő: Isolation of Certain Flavonoids from *Juniperi fructus* 144

Z. Kisgyörgy, I. Füzi, Aurelia Márton: Contributions to the Knowledge of the Flavonoid Content in *Crataegi folium* 147

A. Gyéresi, Klaudia Szánthó, L. Fülöp: Determination of Total Alkaloid and Atropine Contents from *Scopoliae radix* and *Scopolia Extracts* 150

Maria T. Dogaru, Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz: Action of *Physostegia virginiana* (L.) Benth. Extracts on the Central Nervous System 153

Laboratorul de Anatomie Patologică, Centrul de Cercetări Medicale (cond.: prof. dr. doc. R. Z. Barbu, membru corespondent al Academiei de Științe Medicale) din Tirgu-Mureș, Disciplina de histologie (cond.: prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu), I.M.F. din Iași și Institutul de Cercetări Veterinare și Biopreparate Pasteur (cond.: prof. dr. I. V. Pătrașcu) din București

OBSERVAȚII MICROSCOPICE ASUPRA UNOR BOLI LIMFOPROLIFERATIVE CU POSIBILĂ ETIOLOGIE VIRALĂ

G. Simu, I. Egyed-Zsigmond, D. Matei, Marina Bârsu, N. Manolescu

În ultimii ani, o serie de observații au adus în discuție etiologia virală a unor tumori maligne umane, în special de natură limfomatoasă. Este interesant faptul că virusuri cu structură diferită, dar dotate cu aceeași exprimată preferință pentru anumite categorii de limfocite sînt capabile să determine boli limfoproliferative sau stări grave de imunodeficiență ducînd nu rar la apariția, în funcție de anumite condiții, de limfoame maligne. Este vorba de virusul Epstein-Barr (VEB), foarte probabil agentul etiologic al limfomului Burkitt și al altor leziuni limfoproliferative cu potențial de transformare limfomatoasă și de recent descoperitele retrovirusuri responsabile de producerea leucemiilor și limfoamelor umane cu celule T (VLUT), dar intervenind aparent și în inducerea sindromului de imunodeficiență cîștigată (SIDC).

Actualitatea problemei nu constă numai în demonstrarea naturii virale a unor tumori maligne umane ci și în progresele realizate în înțelegerea mecanismelor intime ale transformării maligne și a posibilităților deschise în prevenirea sau chiar producerea regresiei acestei transformări.

Leziuni limfoproliferative produse de virusul Epstein-Barr

Descoperirea VEB a fost urmarea studiilor asupra *limfomului Burkitt*, cea mai frecventă neoplazie malignă a copiilor din țările calde, dar înțilnită sporadic și în țările temperate, inclusiv în țara noastră (Simu, 1974). Epstein și Barr (1964) l-au pus în evidență în marea majoritate a culturilor de celule din această tumoare (98⁰/₀ din cazurile endemice, 20⁰/₀ din cele sporadice). Rolul virusului în producerea limfomului este demonstrat și de capacitatea sa de a determina transformarea malignă a culturilor de limfocite B, de a produce limfoame la unele specii de maimuțe, ca și de titrul ridicat de anticorpi față de antigenele sale la bolnavii respectivi. A fost atît de mult studiat încît este singurul virus căruia i se cunoaște cu oarecare exactitate data nașterii: el a apărut, probabil în urma mutației unui virus herpetic obișnuit, acum aproximativ 50 milioane de ani, cu puțin după separarea celor două complexe continentale, întrucît forme similare de virusuri herpetice limfotrope se întilnesc la toate speciile de maimuțe din lumea veche, nu și la cele americane.

Virusul infectează latent limfocitele B la o mare parte din populație, pînă la 80% din copiii sub 5 ani din Africa ecuatorială, datorită deosebitei sale afinități pentru o structură similară dar nu identică cu receptorul C3d de pe suprafața acestor limfocite. Ca orice virus ADN el poate realiza infecții de tip productiv cu liza celulelor infectate și eliberarea de noi corpusculi virali. Mai des produce însă infecții latente în cursul cărora ADN viral se integrează în genomul celular replicându-se împreună cu acesta și producind „imortalizarea“ celulelor infectate: procesul de diferențiere a acestor celule este oprit, ele căpătînd o capacitate de proliferare nelimitată, putînd genera limfomul malign. În condițiile unui organism cu imunitate normală această posibilitate este reprimată de mecanismele eficace ale supravegherii imunologice. Limfomul nu apare decît atunci cînd limfocitele T supresoare, care controlează proliferarea limfocitelor B, ca și celulele NK care distrug celulele infectate cu virus sînt deficiente. Coincidența ariei geografice a endemiei limfomului Burkitt cu cea a endemiei paludice ar demonstra acțiunea favorizantă imunoproliferativă și imunodepresoare a malariei. Infecția virală determină în majoritatea cazurilor o translocare de pe cromozomul 8 pe cromozomul 14, 2 sau 22, în vecinătatea genelor Ig din celulele B.

Apariția limfomului Burkitt nu este însă singura împrejurare care demonstrează capacitatea VEB de a induce proliferarea limfocitelor B. În țările temperate el este agentul etiologic al *mononucleozei infecțioase*, boală caracterizată printr-o „hiperplazie sălbatică a elementelor limfoide“ (Carter și Penman, 1969) care ridică anatomo-patologul deosebite dificultăți de diagnostic diferențial cu limfomul. După o perioadă de multiplicare activă în epiteliul rinofaringian, virusul infectează cu aviditate celulele B din structurile limfoide, determinînd concomitent infecții de tip productiv sau latent, cu prezența de corpusculi virali în sînge și de antigene caracteristice în celulele infectate. Apariția de anticorpi specifici și nespecifici, ultimii puși în evidență prin reacția Paul-Bunnell, este urmată de dispariția virusului din sînge, persistînd însă limfocitele B infectate latent. Detectarea pe suprafața acestor celule a unor antigene determinate de această infecție induce o intensă hiperplazie a celulelor T, sub formă de elemente blastice putînd constitui pînă la 98% din componentele unei leucocitoze de 12—18000/mm³ și producînd hipertrofia a multiple grupe limfonodulare și a splinei. Hiperplazia celulelor T permite în cele mai multe cazuri controlul eficient al celulelor B infectate și bolnavul se vindecă. Cel puțin 20% din populația zonelor temperate este purtătoare de limfocite B infectate latent cu VEB care se elimină periodic prin salivă. Nu se cunosc bine factorii care permit supraviețuirea unor astfel de celule în sîngele foștilor bolnavi și eliminarea periodică de corpusculi virali.

Ultimii ani au furnizat numeroase observații asupra faptului că și în regiunile temperate infecția persoanelor cu deficiențe imunologice congenitale sau cîștigate este urmată de forme grave, uneori mortale de mononucleoză infecțioasă sau de apariția de limfoame Burkitt sau de alt tip. În cazul *sindromului limfoproliferativ legat de cromozomul X* sau *sindromul Duncan*, deficiența celulelor T supresoare și NK transmisă recesiv prin cromozomul X determină în anumite familii incidența ridicată de forme grave de mononucleoză sau de limfoame printre băieți (Purtilo, 1976). Aspecte similare, independente de cromozomul X au fost

observate și în alte familii, în special la bolnavi cu ataxie-teleangiectazie (Purtilo și colab., 1981). Se descriu de asemenea din ce în ce mai frecvent boli prelungite asociate cu leziuni limfoproliferative (limfadenopatii multiple, splenomegalie) la persoane cu infecții persistente cu VEB (Tobi și colab., 1982). Este caracteristică infecția cu VEB la persoane cu limfadenopatie angioimunoblastică (Ziegler, 1981) sau granulomatoză limfomatoasă (Veltri și colab., 1982), boli caracterizate prin tulburări ale imunității sau incidența mare a limfomului Burkitt printre homosexuali, persoane preferențial expuse sindromului de imunodeficiență cistigată (Ziegler și colab., 1982).

Un aspect interesant este cel al patogenității VEB la purtătorii de transplant, în special renale, la care produce leziuni limfoproliferative, la început policlonale, reversibile, dar putând evolua în leziuni monoclonale, limfomatoase (Hanto și colab., 1983). Recent, Starzl și colab. (1984) au arătat că astfel de leziuni limfoproliferative, de cele mai multe ori imposibil de diferențiat microscopic de limfoame adevărate, pot regresa și dispar în urma întreruperii sau moderării tratamentului imunosupresiv, în special a ciclosporinei. Este caracteristică predilecția acestor leziuni pentru localizările extralimfonodulare, în special intestinale.

În ultimii 2 ani, în 15 cazuri de biopsii limfonodulare cervicale provenite de la bolnavi între 17 și 46 ani, în majoritatea lor (12) sub 30 de ani, pe secțiuni la parafină obținute după fixarea materialului în amestec Herovici și colorate cu hematoxilină-eozină, tricrom van Gieson, impregnație argentică Gömöri și verde metil-pironină Brachet, s-a pus în evidență o exprimată hiperplazie limfohistiocitară foarte similară celei întâlnite în nodulii limfatici ai bolnavilor cu mononucleoză infecțioasă: structura foliculară este parțial ștearsă pe seama unei intense hiperplazii de celule limfoide, de multe ori cu caracter blastice, evidentă atât la nivelul centrilor germinali cât și în zona paracorticală. Se întâlnesc și histiocyte hipertrofiate producând aspect de cer înstelat, uneori cu caracter epitelioid (fig. nr. 1). În 2 cazuri s-au întâlnit și celule mai mari, binucleate amintind celulele Reed-Sternberg. Modificările sînt similare și celor observate în nodulii limfatici cervicali ai bolnavilor cu carcinom nediferențiat al faringelui, a cărui apariție este de asemenea curent asociată cu infecția cu VEB. Rețeaua de reticulină, desenată de impregnația argentică, este însă persistentă. În 4 din cazuri în antecedente exista mononucleoza infecțioasă diagnosticată clinic-citologic și serologic (3 cazuri).

În unul din ultimele cazuri, un băiat de 17 ani, în antecedentele cărui existase cu 5 ani înainte o mononucleoză infecțioasă seronegativă, s-a pus în evidență în nodulii limfatici cervicali aspectul unui limfom cu celule neclivate mici, asemănător limfomului Burkitt. Proliferarea tumorală era constituită din celule uniforme ca formă și dimensiuni, cu nuclee rotunzi conținând nucleoli evidenți și prezentînd numeroase mitoze; citoplasma redusă era bazofilă și pironinofilă. Între aceste celule se întâlneau rare histiocyte hipertrofiate ca și o moderată hiperplazie de vase mici (fig. nr. 2). Rețeaua de reticulină apare complet disociată. Reacția Paul-Bunnell a fost negativă în timpul mononucleozei aparente indicînd existența unei depresiuni imunologice care a favorizat probabil transformarea limfomatoasă. Acest aspect amintește cazul publicat recent de Abo și colab. (1982).

Retrovirusuri producătoare de leziuni limfoproliferative

Retrovirusurile sînt virusuri ARN care cu ajutorul enzimei revers-transcriptază induc în celulele infectate sinteza de ADN complementar pe baza modelului propriu. Ele determină la diverse specii de vertebrate, în special la păsări, rozătoare, feline, bovine și unele maimuțe tumori maligne, în special leucemii și limfoame, de unde și denumirea de oncornavirusuri (virusuri ARN oncogene). Transformarea malignă poate fi efectuată însă numai în prezența în celulele respective a unor structuri specifice, numite gene transformatoare sau oncogene. Prezența oncogenelor în celulele normale sugerează că ele au rol în reglarea proliferării și diferențierii celulare normale dar în prezența a diferiți factori carcinogeni, inclusiv a virusurilor oncogene, ele au un rol important în producerea transformării maligne. Punerea în evidență în structura unor retrovirusuri a unor oncogene identice celor din celulele vertebratelor sugerează că acestea au fost „împrumutate“ de către virusuri în decursul evoluției (Gropman, 1983). Experimental s-a putut obține transformarea malignă a unor culturi de țesuturi prin adăugarea unor astfel de oncogene, inclusiv de origine umană.

Existența retrovirusurilor producătoare de leucemii și limfoame la animale, inclusiv la gibbon, considerat foarte apropiat biologic de om, cit și prezența în celulele umane a unor structuri ADN complementare genelor transformatoare ale retrovirusurilor oncogene au stimulat cercetările în direcția unui retrovirus cu proprietăți oncogene la om. El a putut fi pus în evidență de Gallo și colab. (1980), ca și de Hinuma și colab. (1981) în culturi de limfocite provenite din leucemii sau limfoame cu celule T și a fost numit *virusul leucemiei sau limfomului uman cu celule T* (VLUT). El a fost izolat la început de la un bolnav cu sindrom Sézary (formă particulară leucemică a limfomului T cutanat), apoi de la persoane adulte de obicei originare din insulele Mării Caraibilor, din regiunea de sud-est a Japoniei și din unele țări africane suferind de leucemii sau limfoame cu celule T, forme rare de leziuni limfoproliferative cu excepția regiunilor menționate. Se caracterizează printr-o proliferare de celule limfoide cu caracter polimorf, celule mici asemănătoare limfocitelor mature coexistind cu celule mai mari, prezentînd indentații nucleare care le conferă un aspect răsucit, cerebriiform; unele celule bi- sau multinucleate amintesc celulele Reed-Sternberg. Se întîlnesc și histiocite, unele cu caracter epitelioid, plasmocite, precum și o importantă proliferare de vase mici cu endoteliu intumescenț. Activitatea fosfatazei acide este de obicei pozitivă în celulele tumorale în care examinările imunologice pun în evidență indicii caracteristici limfocitelor T. Marea variație citologică a acestei forme de limfom justifică încadrarea sa printre limfoamele cu celule mari imunoblastice de tip polimorf în conformitate cu clasificarea Bethesda (1982).

Retrovirusul izolat apare structural diferit de retrovirusurile izolate anterior la animale. Majoritatea bolnavilor japonezi sau caraibieni prezintă un titru ridicat de anticorpi față de structurile proteice purificate ale virusului, ca și unele persoane aparent sănătoase din zonele endemice, spre deosebire de bolnavii cu alte forme de leucemii sau limfoame, inclusiv formele limfoblastice cu celule T ale copiilor, la care serologia este negativă. Cultivarea celulelor limfomatoase cu celule T normale



Fig. nr. 1: Nodul limfatic de la bolnav cu mononucleoză
infecțioasă: hiperplazie limfolhistiocitară difuză cu hiper-
trofia centrilor germinali și a zonei parafoliculare; aspect
de cer instelat. Hematoxilina-cozină, x 60

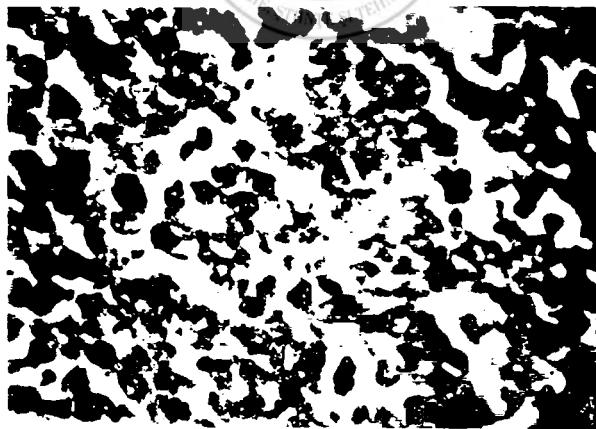


Fig. nr. 2: Limfom cu celule neclivate mici apărut la
un bolnav după 5 ani de la mononucleoză infecțioasă. He-
matoxilina-cozină, x 400

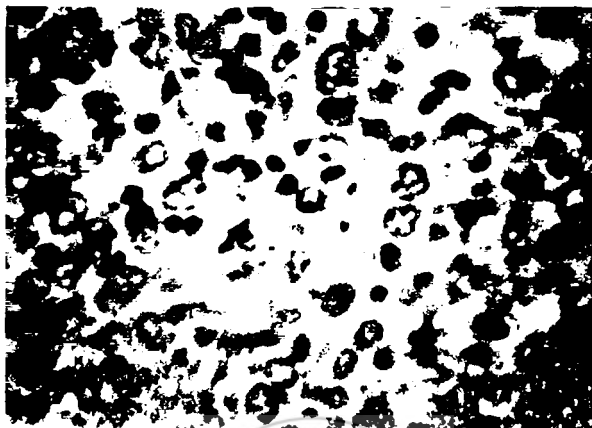


Fig. nr. 3: Limfom cu celule mari imunoblastice de tip
polimorf (limfom al zonei T). Hematoxilină-eozină, x 400

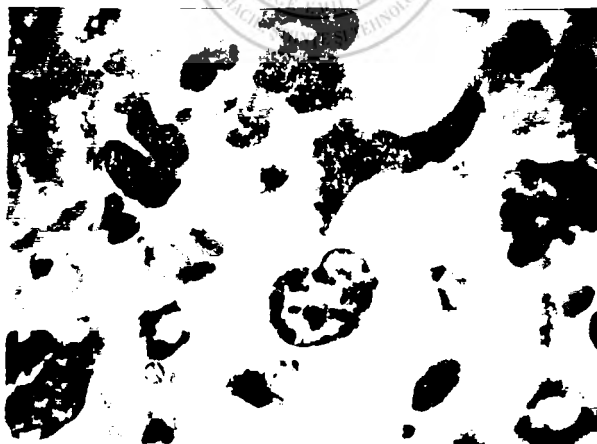


Fig. nr. 4: Limfom cu celule mari imunoblastice de tip
polimorf. Aspect de detaliu al caracterului indentat, răsucit
al nucleilor. Hematoxilină-eozină, 900 x

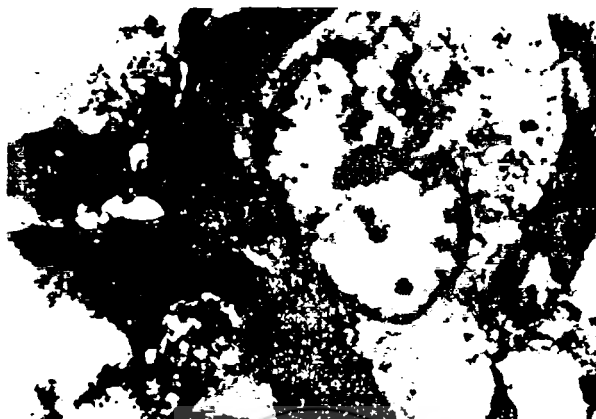


Fig. nr. 5: Limfom cu celule T. Precizarea morfologiei nucleare pe preparate deparafinate, postfixate în glutaraldehidă, incluse în epon și examinate la microscopul electronic după secționare și tratare cu acetat de uraniu. Metoda Hultquist-Karlsson, x 4400

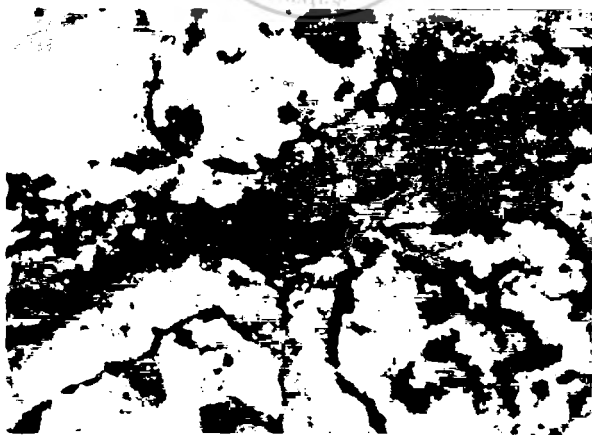


Fig. nr. 6: Limfom cu celule T. Același aspect. Metoda Hultquist-Karlsson, x 4400

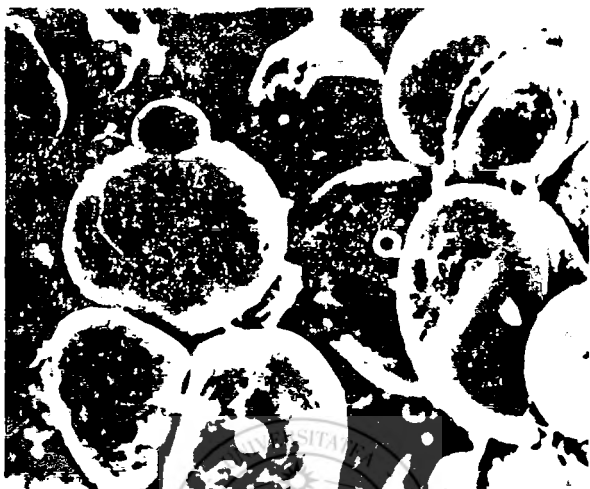


Fig. nr. 7: Limfom cu celule T. Celule limfoide neoplazice prezentînd butoni superficiali. Metalizare cu aur. Examinare la microscop electronic în relief. x 3000

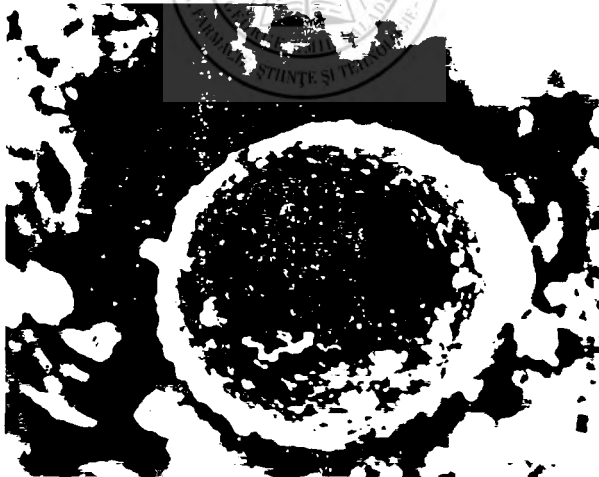


Fig. nr. 8: Limfom cu celule T. Celulă neoplazică prezentînd neregularități de membrană cu confluența butonilor superficiali. Metalizare cu aur. Examinare la microscopul electronic în relief. x 10000

produce transformarea neoplazică a celor din urmă. O formă înrudită dar distinctă de retrovirus a fost izolată de la un bolnav cu leucemie cu celule păroase, fiind numită VLUT-II, spre deosebire de primul virus VLUT-I (*Kalyanamaran* și colab., 1982).

Nu se cunoaște precis modalitatea de infecție. Se presupune contactul intim, fără să se excludă insecte vectoare. Descoperirea ulterioară la mai multe specii de maimuțe din emisfera răsăriteană, macaci japonezi și chinezi, maimuțe verzi africane, babuini caucazieni, a unor retrovirusuri identice sau foarte asemănătoare cu VLUT i-a determinat pe *Gallo* și colab. (1983) să presupună că boala a apărut în Africa, provenind prin infecția transmisă probabil printr-un vector de la maimuțe. De aici ea ar fi fost răspândită în America de negri și în Japonia de navigatorii portughezi; infecția de la maimuțe în Japonia nu poate fi însă exclusă.

În observații proprii, printre 223 cazuri de limfom malign ne Hodgkinian am întâlnit 5 cazuri în care, în conformitate cu recomandările grupului de experți de la Bethesda (1982) s-a stabilit diagnosticul de limfom cu celule mari imunoblastic de tip polimorf, corespunzând limfomului zonei T al clasificării Kiel (*Lennert*, 1982), pe secțiuni la parafină colorate cu metodele menționate anterior. Leziunile erau constituite dintr-o proliferare de celule limfoide atipice, cu caracter polimorf, pe lângă celule mari, cu nuclei mari prezentînd de multe ori incizuri profunde și nucleoli evidenți, cu citoplasmă pironinofilă existînd și numeroase celule mai mici cu aspect de limfocite mature. Se întâlneau și celule mari, binucleate sau multinucleate, ca și histiocite, uneori cu caracter epiteloid sau plasmocite. Celulele erau separate de septuri conjunctive subțiri sau hiperplazii vasculare de calibrul venulelor postcapilare (fig. nr. 3 și 4).

În unul din cazuri, un bărbat de 58 ani, din piesele incluse la parafină, după deparafinare, postfixare în glutaraldehidă și includere în epon, după tehnica Hultquist-Karlsson, s-au executat secțiuni la ultramicrotom, care după tratare cu uranil acetat și sol. Reinoltz, au fost examinate la microscopul electronic. Prin această tehnică devin mai evidente indentațiile nucleare caracteristice limfocitelor T conferindu-le un aspect cerebriform (fig. nr. 5 și 6). În alt caz, un bărbat de 39 ani, piese fixate în glutaraldehidă și tetraoxid de osmiu și metalizate cu aur au fost examinate în microscopie electronică în relief (scanning). Imaginile au arătat celule tumorale de tipul limfocitelor T prezentînd anizocitoză și atipii, în special neregularități de membrană cu confluența butonilor superficiali care produc uneori un aspect conopidiform (fig. nr. 7 și 8).

Retrovirusurile și sindromul de imunodeficiență cîștigată

Ultimul, dar nu cel mai puțin actual și interesant aspect de patologie legat de retrovirusuri este faptul că recent s-au făcut observații foarte sugestive în sensul că ele ar avea un rol esențial în producerea SIDA. Incidența acestei stări patologice grave crește progresiv în Statele Unite, dar și în unele țări europene și africane, în special printre homosexuali și cei care își fac injecții intravenoase de droguri, dar și printre cei care primesc transfuzii repetate, în special hemofilici și per-

soane de origine din Haiti. Se caracterizează prin depresia progresivă a imunității de tip celular, exprimată prin scăderea raportului dintre limfocitele T auxiliare și cele supresoare și prin deosebită susceptibilitate față de agenți puțin patogeni la persoane cu imunitate normală cum sînt unele virusuri (citomegalic, herpetic), microbacterii aviare, ciuperci (candida, aspergilus, criptococcus), paraziți (pneumocystis, toxoplasma, criptosporidii), avînd frecvent o evoluție fatală. Se întîlnesc frecvent hipertrofiile limfonodulare multiple (sindrom de limfadenopatie cronică, *Fauci*, 1984) urmare a unei hiperlazierii foliculare sau asociată cu involuția acestor structuri (*Ioachim*, 1983; *Davis* și colab., 1984). Complicații curente sînt sarcomul Kaposi și diverse tipuri de limfom (Burkitt, imunoblastic, limfoblastic, Hodgkin).

Legătura dintre retrovirusuri și SIDC a fost sugerată de capacitatea retrovirusului leucemiei feline, de a produce, în funcție de împrejurări, atît leucemie cît și un sindrom de imunodeficiență (*Hardy* și colab., 1976). de afinitatea retrovirusului uman (VLUT) pentru celulele T purtătoare ale antigenului OKT 4, celule cu rol auxiliar (helper) esențial în desfășurarea reacției imune (*Popovic* și colab., 1983), ca și de coincidența endemiei cu VLUT și a SIDC în bazinul caraibian, în special în Haiti. De fapt, *Essex* și colab. (1983) a pus în evidență în serul al pînă la 85% din bolnavii cu SIDC anticorpi față de VLUT, după cum *Gallo* și colab. (1983) au izolat virusul din limfocitele unor astfel de bolnavi, sugerînd că există forme mutante care și-au pierdut capacitatea oncogenă, avînd un efect toxic asupra limfocitelor T auxiliare (variații minime în genomul virusurilor murine leucemogene sînt urmate de pierderea capacității oncogene). Un al treilea retrovirus uman, diferit structural de primele 2 a fost izolat de la un bolnav cu SIDC de către *Barré-Sinoussi* și colab. (1983) și a putut fi menținut în culturi de limfocite T. Ultimele observații întăresc presupunerea că retrovirusuri, posibil de mai multe tipuri, ar fi responsabile, prin acțiunea nocivă asupra limfocitelor T, de apariția SIDC.

Concluzii

Datele din literatura de specialitate și unele observații proprii subliniază posibilitatea ca un număr important de limfoame sau leziuni limfoproliferative cu anumită tendință de transformare limfomatoasă să fie legate de infecții cu virusuri. în special cu virusul Epstein-Barr, rareori și cu retrovirusuri. În acest sens sînt necesare urmărirea evoluției și tratarea corectă a unor limfadenite persistente după mononucleoză infecțioasă sau alte boli aparent de natură virală, existînd posibilitatea ca astfel de leziuni, la persoane cu imunitate deficientă, să se transforme în limfom malign. Infecția virală trebuie confirmată de către laboratorul de imunologie și virusologie prin examinări serologice și virusologice.

Importanța capacității de reacție imună a organismului în determinarea evoluției acestor infecții impune restabilirea unei imunități deficiente printr-un tratament imunostimulant, inclusiv prin vaccinare specifică. Noi perspective terapeutice se deschid și prin descoperirea unor substanțe cu acțiune antivirală.

Bibliografie

1. Abo W., Kamada M., Motoya T.: *Lancet* (1982), I, 1272;
2. Barré-Sinoussi F., Chermann J. C., Rey F.: *Science* (1983), 220, 868;
3. Carter R. L., Penmann H. G.: *Histopathology of infectious mononucleosis*. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1969;
4. Davis J. M., Mouradian J., Fernandez R. D.: *Arch. Surg.* (1984), 119, 90;
5. Essex M., McLane M. F., Lee T. H.: *Science* (1983), 220, 259;
6. Fauci A.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 92;
7. Gallo R. C., Sliski A., Wong-Staal A.: *Lancet* (1983), II, 162;
8. Gallo R. C., Sarin P. C., Gelmann E. P.: *Science* (1983), 220, 865;
9. Groopman J. E.: *Am. J. Med.* (1983), 75, 377;
10. Hanto D. W., Gajl-Peczalska K. J., Frizzera G.: *Ann. Surg.* (1983), 198, 356;
11. Hardy W. D., Hess P. W., Mac Ewen E. G.: *Cancer Res.* (1976), 36, 582;
12. Ioachim H. L., Lerner C. W., Tapper M. L.: *J.A.M.A.* (1983), 250, 1306;
13. Kalyanaraman V. S., Sarngadharan M. G., Robert-Gouffon M.: *Science* (1982), 218, 571;
14. Lennert K.: *Non-Hodgkin-Lymphome (nach der Kiel-Klassifikation)*. Springer Ver., Berlin, 1981;
15. Manolescu N., Ciocnitu V., Dimitriu C.: *Ultrastructura unor celule sanguine în microscopia electronică de baleiaj*. Ed. St. Enciclop., București, 1979;
16. Popovic M., Sarin P. S., Robert-Gouffon M.: *Science* (1983), 219, 856;
17. Purtilo D. T.: *Lancet* (1976), II, 882;
18. Purtilo D. T., Sakamoto K., Saedmundsen A. K.: *Cancer Res.* (1981), 41, 4226;
19. Starzl T. E., Nalesnik M. A., Porter K. A., Iwatsuki S., Griffith B. P., Rosenthal J. T., Hakalo T. R., Shaw B. W., Hardesty R. L., Atchinson R. W., Jaffe R., Bahnson H. T.: *Lancet* (1984), I, 583;
20. Tobi M., Ravid Z., Feldmann-Weiss V., Ben-Chetrit E., Morag A.: *Lancet* (1982), I, 61;
21. Veltri R. W., Raich P. C., Mc Clung J. E., Shah S. H., Sprinckle P. M.: *Cancer* (1982), 50, 1513;
22. Ziegler J. L.: *New England J. Med.* (1981), 305, 735;
23. Ziegler J. L., Drew W. L., Miner R. C., Mintz L., Rosenbaum E., Gershon J., Lennette E. T., Greenspan J.: *Lancet* (1982), II, 435;
23. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: *Cancer* (1982), 49, 2112.

Sosit la redacție: 6 iunie 1985.

G. Simu, I. Egedy-Zsigmond, D. Matei, Marina Bârsu, N. Manolescu

MICROSCOPIC OBSERVATIONS ON LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES WITH POSSIBLE VIRAL AETIOLOGY

The lymph node biopsy of 15 young patients with persistent lymphadenopathies, 5 of them subsequent to infectious mononucleosis, were studied microscopically, concerning the capacity of Epstein-Barr virus to induce, depending on the immune response of the host, benign or malignant lymphoproliferative diseases. In the case of a 17-year-old patient, a sero-negative infectious mononucleosis evolved during 5 years into a small non-cleft cell lymphoma similar to Burkitt's lymphoma.

Concerning the relation between human retroviruses and T cell lymphoma of the adults, the authors revealed 5 cases of large cell polymorphous lymphomas (T cell lymphomas) studied by means of optic and electronic microscopy, possibly induced by such a viral infection. The recent findings in literature regarding the Epstein-Barr virus and retrovirus capacity to induce lymphoproliferative and lymphomatous lesions, as well as the practical implications of this phenomenon are discussed.

SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÎNDITĂ (SIDD)

Rodica Pascu

Istoric

Deși cazuri sporadice au fost observate începînd cu anul 1978, primele lucrări care au studiat sistematic apariția sarcomului Kaposi și/sau a infecțiilor oportuniste la bărbați homosexuali și/sau toxicomani anterior sănătoși, au fost publicate în 1981 și confirmate în 1982. Aspectul comun al tuturor pacienților era prezența unui defect al imunității celulare, considerat ca avînd rol fundamental în patogenia afecțiunilor mai sus amintite (20, 31, 33, 55, 80). Ca urmare, noul sindrom descris a fost denumit: „Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)” sau „Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)”.

Definiție

În 1983, Centrul pentru controlul bolilor (Centers for Disease Control — CDC) din Atlanta (Georgia, S.U.A.) a definit astfel SIDD: „O boală cu diagnostic sigur în care se dovedește prezența unei imunodeficiențe celulare la pacienții sub 60 de ani și la care nu există cauze cunoscute ale imunodeficienței sau alte stări cu rezistență scăzută asociate acestei afecțiuni” (citată de 23).

Pacienții care corespund întru totul criteriilor de diagnostic stabilite de CDC se includ în SIDD. Există însă un număr important de pacienți care nu îndeplinesc toate criteriile, dar care prezintă simptome sugerînd aspecte prodromale ale SIDD. Bolnavii din această ultimă categorie au fost încadrați în „chronic lymphadenopathy syndrome” sau „sindromul limfadenopatic cronic” (3, 26, 84).

Epidemiologie

Pînă la 31 decembrie 1984 au fost identificați 8 246 bolnavi în S.U.A. și 762 în Europa, cu netă tendință de creștere (88). În plus, au fost descrise cazuri cu SIDD în Japonia și Africa. Se admite că SIDD este endemic în centrul Africii și în Haiti, în legătură cu care sindromul a apărut în restul țărilor (58, 62, 64, 66, 87). În România, primul caz de SIDD a fost comunicat de *Moraru și colab.*, în decembrie 1985 (59).

Grupul cu riscul cel mai mare pentru SIDD este reprezentat de bărbații homosexuali sau bisexuali (76⁰/₀ din pacienți). Urmează toxicomanii care folosesc droguri pe cale intravenoasă (14,5⁰/₀ din bărbați și 50,8⁰/₀ din femei). O categorie aparte îl reprezintă imigranții haitieni în

S.U.A. (4,9⁰/₀ din bărbați și 10,8⁰/₀ din femei). Copiii hemofilici reprezintă o categorie importantă de risc pentru SIDD (0,8⁰/₀ din pacienți). Se notează că la aproximativ 3,8⁰/₀ din bărbații cu SIDD și la 38,4⁰/₀ din femeile cu această afecțiune nu se pot depista factori de risc. Dintre aceștia, 28⁰/₀ au primit sînge sau produse sanguine în ultimii 5 ani. La unii copii cu imunodeficiență neexplicată se postulează o transmitere perinatală sau intrauterină a SIDD (14, 37, 44, 63, 72, 77).

Aspectul clinic inițial al SIDD evidențiază pneumonia cu *Pneumocystis carinii* la 51⁰/₀, sarcomul Kaposi la 26⁰/₀, ambele afecțiuni la 7⁰/₀ și alte infecții oportuniste la 16⁰/₀ din pacienți (45). Pînă în prezent au fost identificați următorii agenți infecțioși oportuniști care afectează bolnavii cu SIDD: a) *virusuri*: herpes simplex, citomegalic, Papova, varicelo-zosterian, Epstein-Barr; b) *bacterii*: specii atipice de bacili tuberculoși: *Mycobacterium avium* intracelulare, *Nocardia asteroides*; c) *fungi*: *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Zygomycetes*; d) *paraziți*: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolitica* (23, 25, 45, 77).

Incidența sarcomului Kaposi este diferită în raport cu variatele grupe de bolnavi cu SIDD. Astfel, s-a putut demonstra că această formă de neoplasm este prezentă la 45⁰/₀ din bărbații homosexuali sau bisexuali și numai la 16⁰/₀ din toxicomanii cu SIDD. În plus, nici un bolnav hemofilic cu SIDD nu a făcut sarcom Kaposi (17, 37).

Transmiterea SIDD se face pe două căi: contactul sexual și transfuzia de sînge sau de constituenți sanguini. Studiul epidemiologic au sugerat că multiplele contacte sexuale traumatizează mucoasa anală și rectală și asigură calea de acces a infecției. Perioada de latență pare să fie între 7 și 24 luni. SIDD prin transfuzie sangvină apare mai ales la pacienții care au primit mai multe prize de sînge. Perioada de latență în această situație se întinde de la 5 luni la mai mulți ani (1, 2, 6, 14).

Mortalitatea printre bolnavii cu SIDD este foarte mare. Astfel, 80⁰/₀ din pacienții cu SIDD decedează în primii 2 ani de la diagnostic, iar la 3 ani mortalitatea este aproape 100⁰/₀ (2, 45).

Etiopatogenie

Mai multe teorii au fost avansate pentru explicarea SIDD. Dintre factorii infecțioși au fost incriminați următorii: virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, virusul hepatitei B sau anumite tipuri de fungi (18, 53, 69, 70, 78). Au fost de asemenea, incriminați și factori neinfecțioși: expunerea sistematică a mucoasei rectale față de leucocite alogenice sau spermă, utilizarea îndelungată a nitritului de amil sau de butil, epuizarea sistemului imun față de multiplele infecții sau față de tratamentul lor și predispoziția genetică (30, 39, 48, 61, 73).

Două tipuri de virusuri au fost considerate ca fiind responsabile pentru declanșarea SIDD: virusul citomegalic și virusul leucemiei/limfomului uman cu celule T (human T cell leukemia virus-HTLV).

Drew și colab. (19) au raportat prevalența infecției cu virus citomegalic la bărbații homosexuali. În plus, virusul citomegalic a putut fi asociat cu sarcomul Kaposi în Africa și Europa și a fost izolat din țesuturile și secrețiile multor pacienți cu SIDD (2, 56, 86).

Studiile consacrate HTLV sînt cu mult mai sugestive. HTLV face parte din categoria retrovirusurilor. Acestea sînt virusuri ARN capabile sã inducã la diverse specii de vertebrate tumori maligne, leucemii, limfoame, sarcoame sau carcinoame mamare, motiv pentru care au fost denumite virusuri oncogene. Inițial, HTLV a fost izolat de la un pacient cu mycosis fungoides, o formã de limfom cu celule T (67). Essex și colab. (21, 22) au arãtat cã pacienții cu limfadenopatie cronicã au o prevalență mare a anticorpilor față de antigenele membranelor celulare infectate cu HTLV. Secvențe ADN provirale au fost izolate din limfocitele bolnavilor cu SIDD (29). HTLV a fost izolat la aproximativ 30% din bolnavii cu SIDD (5, 27, 58). Jaffe și colab. (38) au detectat anticorpi față de antigenii membranei celulare infectate cu HTLV la indivizi care au donat sînge bolnavilor cu SIDD posttransfuzional. Mai recent, cercetãtorii au izolat tipul III de HTLV (HTLV III) și au identificat anticorpii față de acest virus la bolnavii cu SIDD sau limfadenopatie cronicã generalizatã (28, 68, 74, 75). În plus, alți investigatori au reușit sã transmitã la maimuțe o formã de SIDD prin inocularea unui ultrafiltrat plasmatic provenit de la pacienți sau alte primatate cu aceastã afecțiune și sã izoleze tipul D de retrovirus (16, 32, 50, 85).

Primele studii serologice epidemiologice au arãtat, atît în S.U.A. și Haiti, cît și în Europa un titru ridicat de anticorpi față de HTLV III, nu numai la bolnavii cu SIDD, dar și la persoane aparent sãnãtoase cu risc crescut pentru acest sindrom. Aceste cercetãri au relevat și aspectul particular al transmiterii curente heterosexuale a infecției în țãrile africane (8, 9, 43, 54, 76, 88).

Patogenic, se admite cã infecția viralã cu HTLV determinã o scãdere selectivã, profundã și persistentã a funcției și numãrului limfocitelor T ajutãtoare și o posibilã activare a limfocitelor T supresoare (31, 33, 51, 55).

Simptomatologie

Din punct de vedere clinic, SIDD se caracterizeazã printr-o fazã prodromalã nespecificã cuprinzînd febrã, astenie, scãdere în greutate și adenopatie generalizatã. La aceste simptome se adaugã cele induse de infecțiile cu germeni oportuniști și de sarcomul Kaposi sau alte tipuri de neoplasme.

Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* apare la aproximativ 50% din bolnavii cu SIDD și debuteazã insidios prin tuse și insuficiență respiratorie, fenomene care se mențin 2—10 sãptãmîni. Radiografia pulmonarã evidenciazã infiltrate difuze. Histopatologic se poate evidenciazã chistul atît în infiltratele pulmonare, cît și în lavaajul bronșic. Pneumonii difuze pot fi produse și de virusul citomegalic, *Cryptococcus neoformans* sau *Mycobacterium avium* intracelulare. Acest din urmã agent patogen a putut fi pus în evidență și în mãduva osoasã, nodulii limfatici și ficat (24, 31, 33, 47).

Infecțiile cu *Candida albicans* cu localizare în cavitatea bucalã, esofag sau plãmîn sînt frecvent întîlnite la pacienții cu SIDD (23, 25).

În SIDD au fost descrise douã tipuri de neoformații: sarcomul Kaposi și limfoamele maligne de diferite tipuri histologice. Rareori, pa-

cienții au atît sarcom Kaposi, cît și limfoame maligne. În plus, au fost descrise cancere de limbă și de rect (10, 26, 65, 81, 91).

Sarcom Kaposi se întîlnește la aproximativ 30% din pacienții cu SIDD. Această incidență este de două ori mai mare ca la bolnavii cu alte stări de imunodeficiență primară sau secundară. S-au descris patru forme clinice de sarcom Kaposi: a) nodulară-cutanată; b) floridă-destructivă; c) infiltrativă subtegumentară și osoasă; d) diseminată în diferite organe viscerale sau noduli limfatici. În S.U.A. și Europa sarcomul Kaposi poate fi remarcat și la cazuri de peste 60 de ani fără SIDD (incidența este de 0,03—0,06 la 100 000 locuitori). În Africa, sarcomul Kaposi reprezintă 90% din toate formele de neoplasme remarcate la copii și adulți tineri. Forma nodulară de sindrom Kaposi se întîlnește la 90% din pacienții africani și numai la 30% din cei cu SIDD (23, 25).

Clinic, în medie 40% din bolnavii cu SIDD prezintă complicații ale sistemului nervos în SIDD se constată la aproximativ 70% din cazuri. medic pentru simptomatologie neurologică. În studii necroptice afectarea sistemului nervos în SIDD se constată la aproximativ 70% din cazuri. Au fost descrise următoarele complicații neurologice: a) *sindroame virale* (encefalită subacută, meningită seroasă, encefalită herpetică, leucoencefalopatie multifocală progresivă, mielită, encefalită zosteriană); b) *infecții nevirale* (meningoencefalite cu *Toxoplasma gondii*, meningită cu *Cryptococcus neoformans*, abcese cerebrale cu *Aspergillus fumigatus*, diverse leziuni cerebrale cu *Candida albicans*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium intracellulare*); c) *neoplasme* (limfoame cerebrale primare, limfoame sistemice sau sarcoame Kaposi cu metastaze cerebrale); d) *boli cerebrovasculare* (hemoragii, infarcte); e) *leziuni ale sistemului nervos periferic* (paralizii de nervi cranieni, poliradiculopatii, polineuropatii, radiculopatii zosteriene); f) *afecțiuni musculare* (45, 81).

Corioretinitele sînt, de asemenea, frecvent întîlnite la bolnavii cu SIDD. Acestea se manifestă prin scăderea progresivă a vederii, exudate și hemoragii retiniene și sînt determinate de virusul citomegalic (4).

Diareea persistentă sau recurentă este o complicație obișnuită a pacienților cu SIDD. Problemele intestinale pe care le au acești bolnavi sînt determinate de infecții cu: *Entameoba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* sau *Cryptosporidium* (15, 23).

CDC a definit astfel sindromul limfadenopatic cronic al homosexualului: „limfadenopatia cu durată de cel puțin 3 luni, cu două sau mai multe localizări extrainghinale, în absența oricărei boli sau medicații care sînt cunoscute ca producînd modificări ganglionare“. Histologic se constată o hiperplazie reactivă a nodulului limfatic. Legătura acestui sindrom ca o afecțiune aparte, majoritatea autorilor îl prezintă ca prodrom al SIDD, întrucît cei mai mulți bolnavi cu limfadenopatie cronică fac ulterior SIDD (CDC, citat de 23).

Anomaliile imunologice

SIDD este una din cele mai devastatoare afecțiuni ale sistemului imun adult. Anomaliile imunologice întîlnite sînt caracteristice pacien-

ților cu SIDD însă nu apar în totalitate în mod obligator la toți bolnavii (23).

În primul rînd se constată o profundă limfopenie. Această limfopenie este produsă pe seama dispariției din singele periferic a celulelor T ajutoare. Paralel, se constată scăderea raportului dintre celulele T ajutoare și celulele T supresoare (pînă la 0,1), față de valorile normale care se cifrează între 1,6—2,3. Concomitent, se instalează o disfuncție a celulelor T care se manifestă in vitro prin scăderea transformării blastice, scăderea aloreactivității, scăderea citotoxicității specifice și nespecifice și scăderea abilității de stimulare a celulelor B. Se notează faptul că pacienții cu SIDD și sarcom Kaposi au un număr de limfocite T ajutoare mai mare decît cei cu SIDD și infecții oportuniste (31, 51, 55, 80, 84).

Limfocitele B din singele periferic al bolnavilor cu SIDD se caracterizează printr-un grad înalt de activare policlonală. Această activare se evidențiază serologic prin creșterea concentrațiilor imunoglobulinelor totale, cu deosebire a IgG și IgA. În plus, s-au evidențiat complexe imune circulante la cei mai mulți pacienți cu SIDD (26, 41, 84).

Tratament

Tratamentul bolnavilor cu SIDD vizează pe de o parte restaurarea sistemului imunitar, iar pe de altă parte combaterea infecțiilor oportuniste și/sau a neoplasmelor.

Murray și colab. (60) au demonstrat tulburarea producției limfocitelor și a interferonului gama la bolnavii cu SIDD. Interleukina-2, o limfokină, are in vitro, efecte stimulatoare asupra funcției celulelor T, însă încercările clinice au fost infructuoase (2, 45). Administrarea de interferon alfa sau gama la bolnavii cu SIDD nu a dat rezultatele scontate. În ideea restaurării funcțiilor sistemului imun s-a folosit, de asemenea, transplantul de măduvă osoasă sau transferul de limfocite mature. După o remisiune de scurtă durată, fenomenele au reapărut (23, 40).

Pentru tratamentul pneumoniei cu Pneumocystis carinii s-a folosit pentamidin și/sau trimethoprim-sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, Biseptol, Septrin) însă cu rezultate foarte slabe (23, 26).

Candidoza cu diferitele ei localizări la bolnavii cu SIDD nu reacționează la tratamentul antifungic convențional. Candidoza orală poate fi combătută în parte prin badijonări cu nistain sau clotrimazol. Adesea, cu deosebire în localizările esofagiene, este necesară administrarea orală de ketoconazol sau intravenoasă de amphotericin B. Leziunile herpetice mucoase și cutanate răspund favorabil la administrarea intravenoasă de acyclovir. Complicațiile criptococice sînt greu de tratat la pacienții cu SIDD. Totuși, terapia cu amphotericin B (0,6 g/kg corp pentru o lungă perioadă, pînă la o doză totală de 2—3 gr) determină o diminuare temporară a simptomatologiei. Mycobacterium avium intracelulare este de cele mai multe ori rezistent față de preparatele antituberculoase cunoscute (23, 33, 90).

Cryptosporidioza a fost tratată cu cel puțin 30 tipuri de preparate, inclusiv metronidazol, quinacrin, cotrimoxazol și tetraciclină, însă fără rezultate. Infecția cu virus citomegalic apărută la bolnavii cu SIDD nu

răspunde la tratamentul cu acyclovir sau vidarabină. Sulfadiazina și pyrimethamina au efecte temporare în limitarea progresiei toxoplasmozei la unii bolnavi cu SIDD. Nici celelalte infecții oportuniste nu se bucură de tratament eficace la bolnavii cu SIDD (15, 23, 45).

În ultima perioadă au fost încercate in vitro noi preparate, cum ar fi ribavirina și suramina (52, 57).

Unele rezultate încurajatoare au fost obținute în tratamentul sarcomului Kaposi. În acest scop s-au folosit singulare sau în combinație următoarele preparate: etoposidul, vinblastina, doxorubicina și bleomycina. De asemenea, a fost folosit interferonul alfa sau gama, cu efecte temporare. În toate încercările făcute s-a remarcat însă creșterea incidenței infecțiilor oportuniste (34, 40, 42, 46). În limfoamele cerebrale sau metasztazele cerebrale ale sarcomului Kaposi s-a folosit, pe lângă chimioterapia amintită, și radioterapia, cu aceleași rezultate trecătoare (45).

În momentul de față se încearcă obținerea unui vaccin față de HTLV sau a unei substanțe capabile să blocheze enzima reverstrascriptaza care convertește RNA în DNA, ultima încorporată în genomul celulei (45).

Profilaxie

Profilaxia SIDD are în vedere în primul rând aplicarea măsurilor sanitare care vizează homosexualii și toxicomanii (35, 71).

Un aspect important al profilaxiei SIDD este faptul referitor la posibila transmitere a acestei afecțiuni la personalul medical, cât și marea receptivitate a bolnavilor cu SIDD la agenți patogeni oportuniști potențial nocivi. Posibilitatea transmiterii directe a SIDD la personalul medical nu este încă dovedită. Numai patru pacienți cu SIDD au fost depistați din cadrul personalului medical direct implicat în îngrijirea cazurilor cu acest sindrom și care nu făceau parte din grupele cu mare risc (CDC, citat de 45). Într-un alt studiu, Conte (12) nu a remarcat cazuri cu SIDD la personalul medical.

În ciuda aparentei netransmiteri a SIDD la personalul medical, perioada latentă lungă de câțiva ani impune totuși luarea unor măsuri riguroase de prevenire a infecției. Aceste măsuri se suprapun pe cele care se iau pentru prevenirea hepatitei B (CDC, citat de 7, 11, 13).

Instrumentarul va trebui sterilizat cu etilen-oxid sau glutaraldehidă, iar acele de injecții vor fi sterilizate înainte de folosire (CDC, citat de 13). Spire și colab. (82, 83) au făcut noi recomandări pentru sterilizarea instrumentelor medicale și dezinfecția suprafețelor, cu scopul inactivării HTLV III.

Wormser și colab. (89) au studiat 25 de persoane care au fost expuse accidental la singele pacienților cu SIDD. Nici un individ nu a prezentat semne de imunodeficiență. Autorii recomandă totuși urmărirea lor în continuare. În momentul de față se încearcă punerea la punct a unei baterii de teste pentru depistarea HTLV III în prizele de sânge de la donatori și eliminarea în acest fel a transmiterii SIDD prin transfuzie (49).

Cercetări ample sînt în curs de desfășurare, iar autorii sînt încrezători în posibila descifrare a tainelor SIDD și stăvilirea expansiunii acestei afecțiuni.

Bibliografie

1. *Ammann A. J.* și colab.: *Lancet* (1983), 1, 956; 2. *Ammann A. J.* și colab.: *West J. Med.* (1984), 140, 66; 3. *Anderson M. G.* și colab.: *Lancet* (1984), 1, 880; 4. *Bachman D.* și colab.: *Ophthalmology* (1982), 98, 797; 5. *Barre-Sinouss F.* și colab.: *Science* (1983), 220, 868; 6. *Bove J. R.*: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 115; 7. *Britton C. B., Miller J. R.*: *Neurol. Clin.* (1984), 2, 315; 8. *Brun-Vezinet F.* și colab.: *Science* (1984), 226, 453; 9. *Cheing-song-Popov R.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 477; 10. *Ciobanu N.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 98, 151; 11. *Conte J. E.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 740; 12. *Conte J. E.*: *Infect. Surg.* (1984), 3, 265; 13. *Cordero A. S.* și colab.: *Can. Anaesth. Soc. J.* (1983), 32, 45; 14. *Curran J. W.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 69; 15. *Current W. L.* și colab.: (1984), 223, 602; 17. *DeJarlais D. C.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 1119; 18. *DeWaele M.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 304, 460; 19. *Drew W. L.* și colab.: *J. Infect. Dis.* (1981), 143, 188; 20. *Durack D. T.*: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1465; 21. *Essex M.* și colab.: *Science* (1983), 220, 859 (a); 22. *Essex M.* și colab.: *Science* (1983), 221, 1061 (b); 23. *Fauci A. S.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 92; 24. *Follansbee S. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 96, 705; 25. *Francioli P.*: *Schweiz. Med. Wschr.* (1983), 113; 938; 26. *Friedman-Kien A. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 693; 27. *Gallo R. C.* și colab.: *Science* (1983), 220, 865; 28. *Gallo R. C.* și colab.: *Science* (1984), 224, 500; 29. *Gelmann E. P.* și colab.: *Science* (1983), 220, 862; 30. *Goedert J. J.* și colab.: *Lancet* (1982), 1, 412; 31. *Gottlieb M. S.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1425; 32. *Gravel M.* și colab.: *Science* (1984), 223, 74; 33. *Greene J. B.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 97, 539; 34. *Groopman J. E.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1984), 100, 671; 35. *Hassell L. A.*: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 1395; 36. *Hughes W. T.* și colab.: *J. Pediat.* (1978), 92, 185; 37. *Jaffe H. W.* și colab.: *J. Infect. Dis.* (1983), 148, 339; 38. *Jaffe H. W.* și colab.: *Science* (1984), 223, 1309; 39. *Jorgensen K. A., Lawesson S. O.*: *N. Engl. J. Med.* (1982), 307, 893; 40. *Krown S. E.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 1071; 41. *Lane H. C.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 309, 453; 42. *Laubenstein L. J.* și colab.: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* (1983), 24, 228; 43. *Laurence J.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 311, 1269; 44. *Lederman M. M.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 79; 45. *Levy R. M.* și colab.: *J. Neurosurg.* (1985), 62, 475; 46. *Lewis B.* și colab.: *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* (1983), 24, 59; 47. *Macher A. M.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 99, 782; 48. *Marmor M.* și colab.: *Lancet* (1982), 1, 1083; 49. *Marwick C.*: *J.A.M.A.* (1984), 251, 2901; 50. *Marx P. A.* și colab.: *Science* (1984), 223, 1083; 51. *Masur H.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1981), 305, 1431; 52. *McCormick J. B.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 1367; 53. *McDonald M. I.* și colab.: *Lancet* (1983), 2, 882; 54. *Melby M.* și colab.: *Lancet* (1984), 2, 1444; 55. *Mildvan D.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1982), 96, 700; 56. *Mintz L.* și colab.: *Ann. Int. Med.* (1983), 99, 326; 57. *Mitsuya H.* și colab.: *Science* (1984), 226, 172; 58. *Miyoshi I.* și colab.: *Lancet* (1983), 2, 275; 59. *Moraru I.* și colab.: Sesiunea anuală de anatomie patologică, București, 20—21 decembrie 1985, 30; 60. *Murray H. W.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1984), 310, 883; 61. *Nussenzweig R. S.*: *N. Engl. J. Med.* (1982), 306, 423; 62. *Offenstadt G.* și colab.: *N. Engl. J. Med.* (1983), 308, 775; 63. *Oleske J.* și colab.: *J.A.M.A.* (1983), 249, 2345; 64. *Pape J. W.* și

colab.: N. Engl. J. Med. (1983), 309, 945; 65. Penn I.: Curr. Prob. Cancer (1982), 6, 3; 66. Piot P. și colab.: Lancet (1984), 2, 65; 67. Poiesz B. J. și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. S.U.A. (1980), 77, 7415; 68. Popovic M. și colab.: Science (1984), 224, 497; 69. Ravenholt R. T.: Lancet (1983), 2, 885; 70. Rinaldo C. R. și colab.: J. Infect. dis. (1980), 141, 488; 71. Rogers M. F. și colab.: Ann. Int. Med. (1983), 99, 151; 72. Rubinstein A. și colab.: J.A.M.A. (1983), 249, 2350; 73. Safai B. și colab.: Fed. Proc. (1982), 41, 414; 74. Sarngadharan M. G. și colab.: Science (1984), 224, 506; 75. Schupbach J. și colab.: Science (1984), 224, 503; 76. Schupbach J. și colab.: N. Engl. J. Med. (1985), 312, 265; 77. Scott G. B. și colab.: N. Engl. J. Med. (1984), 310, 76; 78. Sell K. W. și colab.: N. Engl. J. Med. (1983), 309, 1065; 79. Shesrer G. M.: N. Engl. J. Med. (1983), 308, 223. 80. Siegal F. P. și colab.: N. Engl. J. Med. (1981), 305, 1439; 81. Snider D. W. și colab.: Ann. Neurol. (1983), 14, 403; 82. Spire B. și colab.: Lancet (1984), 2, 899; 83. Spire B. și colab.: Lancet (1985), 1, 188; 84. Stahl P. și colab.: Am. J. Med. (1982), 73, 171; 85. Stromberg K. și colab.: Science (1984), 224, 289; 86. Urmacher C. și colab.: Am. J. Med. (1982), 72, 569; 87. Van De Perre P. și colab.: Lancet (1984), 2, 62; 88. Vogt M. și colab.: Schweiz. Med. Wschr. (1985), 115, 665; 89. Wormser G. P. și colab.: N. Eng. J. Med. (1984), 310, 1461; 90. Zakowski P. și colab.: J.A.M.A. (1982), 248, 2980; 91. Ziegler J. L. și colab.: Lancet (1982), 2, 631.



STUDII CLINICE

Clinica Chirurgicală nr. 1 (cond.: prof. dr. E. V. Bancu, doctor-docent)
din Tîrgu-Mureş

REZULTATE IMEDIATE ŞI TARDIVE ÎN CHIRURGIA CANCERULUI COLORECTAL

E. V. Bancu, A. Keresztessy-Kosztá, T. Grozescu, C. Copotoiu, Ş. Bancu,
M. Baghiu, M. Eşianu, T. Bara, M. Coroş, Liliana Tarău

Concerul de colon şi rect dă o frecvenţă tot mai mare printre îmbolnăvirile maligne ale tubului digestiv, ocupînd locul al doilea după cancerul gastric.

Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tîrgu-Mureş a avut preocupări serioase în această chirurgie, preocupări ce au depăşit ca longevitate o perioadă de 3 decenii.

Acum cînd ne găsim în etapa unei retrospective am putea afirma că strădaniile noastre au fost deosebite pe tărîmul acestei chirurgii, care este grevată şi astăzi de riscuri procurate mai ales de infecţie şi de o serie de particularităţi anatomice care fac din acest teritoriu digestiv un cîmp de acţiune chirurgical precar datorită unor ţesuturi mai fragile şi mai rău vascularizate.

Succesele spectaculare observate în ultimul timp pe plan mondial în chirurgia colorectală îşi au rădăcinile în cunoştinţele mai bune de anatomie vasculară sangvină şi limfatică a acestui mare teritoriu, în progresele realizate în anestezie, în pregătirea generală şi locală a bolnavilor de operat. Nu trebuie neglijate nici progresele tehnice pe linia materialelor de sutură prin folosirea aproape exclusivă a acelor atraumatice şi a materialelor sintetice monofil precum şi a aparatului sofisticate de sutură mecanică a colonei. Îngrijirea postoperatorie a bolnavilor operaţi reprezintă şi ea un pilon de bază al succeselor şi nu trebuie neglijată nici cea fericită ocazie în care un serviciu de chirurgie poate să colaboreze cu un serviciu de terapie intensivă competent.

Chiar dacă toate condiţiile de mai sus sînt reunite, chirurgia colonei rămîne o chirurgie de hotar care are menirea prin dificultăţile şi anvergura ei să dea marcă serviciului de chirurgie, care pentru a obţine rezultate bune, trebuie să aibă echipe bine antrenate atît pentru operaţii la rece cît şi în urgenţă, cunoscut fiind faptul că diferitele complicaţii ale cancerului colorectal care reclamă operaţii de urgenţă duc la deteriorarea prognosticului celor operaţi.

Majoritatea hotărîtoare a autorilor sînt de acord că îmbolnăvirea prin cancer colorectal survine în decadele 6—7—8 de viaţă, fapt ce agravează prognosticul bolnavilor, verificat fiind adevărul că vîrsta înaintată poate fi o tară a unor bolnavi ce se găsesc în faţa unei mari intervenţii chirurgicale.

Între anii 1968—1983 în Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tîrgu-Mureș au fost internați 936 de bolnavi cu cancer al colonului și rectului.

Din această statistică au fost studiați un număr de 633 bolnavi — internați consecutiv — și care au avut înscrși toți parametrii pe care ni i-am fixat spre studiu (1968—1982).

Dacă urmărim defalcarea bolnavilor pe ani (fig. nr. 1) ne dăm seama că numărul internărilor crește progresiv. În anul 1968 au fost internați 39 bolnavi, iar în 1981 (an de vîrf) 103 cazuri.

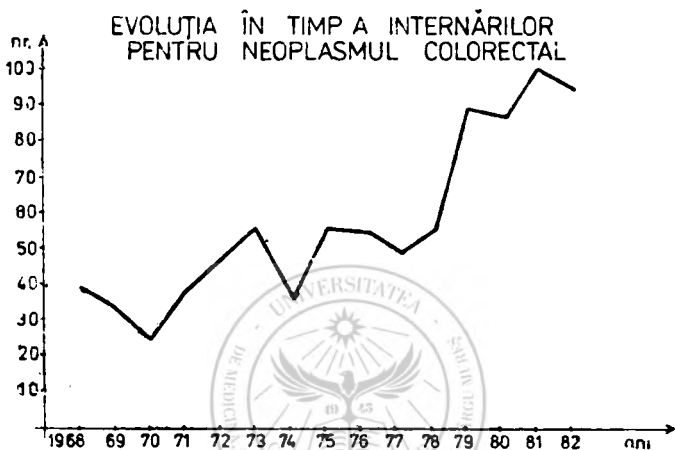


Fig. nr. 1

Creșterea frecvenței bolnavilor internați se datorește pe de o parte creșterii numărului îmbolnăvirilor în teritoriul pe care-l deservim — dar mai ales adresabilității crescute către clinica noastră a unor bolnavi din cele mai variate regiuni ale țării în special pentru cancer de rect.

În ceea ce privește localizarea cancerului colorectal trebuie să facem o precizare — toate acele cancere, pentru îndepărtarea cărora în limite de securitate oncologică le este necesară și rezecția unei porțiuni a rectului, trebuie să fie clasificate la cancerul rectal așa cum fac majoritatea chirurgilor. Noi am clasificat la localizare și cancerul joncțiunii rectosigmoidiene.

Dintr-o simplă privire orientativă (fig. nr. 2) ne dăm seama că cea mai frecventă localizare a cancerului intestinului gros este la nivelul rectului — reprezentînd $61,4\%$ — atunci cînd includem și cancerul joncțiunii rectosigmoidiene ($13,7\%$). Cancerul sigmoidian ocupă locul al doilea în orice circumstanță, 14% cînd luăm numai localizarea la buclă și $27,7\%$ dacă am adăuga și tumorile joncțiunii la localizarea sigmoidiană.

Putem spune că pe porțiunea de sub colonul iliac (sigmă, rect) sînt localizate peste 75% din cancerele intestinului gros — așa cum reiese

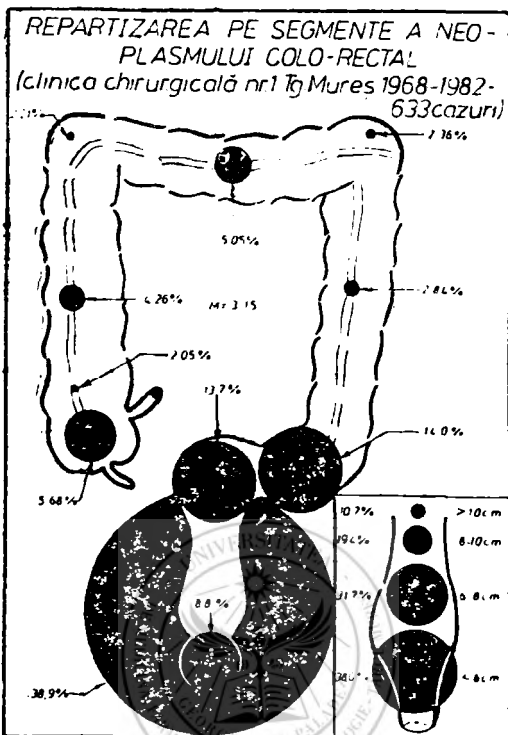


Fig. nr. 2

din statistica noastră. Cele mai rare localizări sînt ale colonului descendent (2,84%) și ale flexurii hepatice și lienale (2,21% respectiv 2,36%). Dacă sumăm cele două localizări (colon descendent și flexură lienală) la cea sigmoidiană ajungem la un procentaj de peste 19% — cancere ce dau cele mai multe complicații postoperatorii atît datorită necesității de a opera uneori în urgență cît și datorită dificultăților date de tehnica chirurgicală, de septicitatea crescută a regiunii și de posibilitățile precare de a putea pregăti uneori acest segment colic. Tocmai în aceste localizări vin în discuție foarte adesea operațiile seriate sau colostomiile de protecție în amonte pe colonul restant. Gravitatea operațiilor practicate pe colonul sigmoidian rezultă și din faptul bine cunoscut că rezecțiile segmentare de teapa operației Rejbard nu mai sînt bine văzute. experiența arătînd nesiguranța lor în ceea ce privește respectarea principiilor oncologice și slabele rezultate la distanță. De altfel cunoașterea mai bună a circulației limfatice de la nivelul colonului transvers a redus exerezele segmentare și în cazul localizării la acest nivel a tumorii — operațiile limitate rezervîndu-se bolnavilor vîrstnici și cu tare organice serioase.

După cum vedem, trăim astăzi o era nouă a hemicolectomiilor mai mult sau mai puțin extinse, hemicolectomia dreaptă pentru cancerul colonului transvers putînd fi lărgită pînă sub unghiul lienal al colonului în anumite circumstanțe.

Un alt factor etiologic pe care l-am studiat printre altele a fost acela al sexului și am constatat pe cei 633 bolnavi că diferențele între îmbolnăvirile la bărbați și femei nu au fost esențiale (54,5⁰/₀ față de 45,5⁰/₀).

Cancerurile cele mai joase (anorectale) sînt de 2 ori mai frecvente la femei, iar cancerul colonului drept de 2 ori mai frecvent la bărbați. În restul regiunilor frecvența tumorilor este asemănătoare la bărbați și femei.

În ceea ce privește cancerul rectal este bine cunoscut la noi aforismul lui *Mandache* că la 75⁰/₀ din bolnavii cu cancer rectal diagnosticul se află în virful indexului care palpează la tușeu rectal. Am putea deduce de aici că 75⁰/₀ din aceste cancere se găsesc la sub 10 cm de la limita mucoțanată a anusului. În cazuistica noastră 89,1⁰/₀ din cancerurile rectale se găsesc sub 10 cm de anus, iar 38⁰/₀ din acestea sînt sub 6 cm.

Astăzi este bine cunoscut faptul că pînă la 6—7 cm de limita mucoțanată vasele limfatice sînt orientate numai ascendent. Rezultă de aici faptul că toate tumorile localizate sub 7 cm trebuie rezecate larg, cu îndepărtarea aparatului sfincterian și terminate cu anus contra naturii iliac stîng. Dacă noi am înregistrat la cei 633 bolnavi studiați că la 61,4⁰/₀ tumorile a avut localizare rectală și că la 38⁰/₀ dintre aceștia au avut tumorile localizate sub 6 cm și 31,7⁰/₀ între 6 și 8 cm, rezultă că necesitatea rezecției abdominoperineale cu anus iliac definitiv a fost necesară în mult mai mult de 40⁰/₀ dintre cancerurile rectale. Cifra dată de noi este superioară aceleia dată de *Mandache* (26⁰/₀) la Congresul Internațional de la New Orleans (1974) pe 482 rezecții consecutive de rect.

Incidența de vîrf a cancerului colorectal în cazuistica noastră a fost în decada a 7-a și după ea (33⁰/₀) față de o comunicare recentă din Glasgow (*Am.J.of Surg.*, 1984) în care în decada a 8-a și după ea au colonului stîng este hotărîtoare și că operațiile seriate vin mai ales aici în îmbolnăvirea cînderoasă colorectală apare tot mai frecvent la vîrste foarte înaintate, întîmplarea constituind un factor de risc chirurgical de care trebuie să ținem seama în tratamentul acestor bolnavi.

Durata medie de la apariția primelor semne de boală la internarea bolnavilor a fost de 12 luni. Majoritatea bolnavilor (39,6⁰/₀) s-au internat în primele 6 luni; 9,8⁰/₀ s-au prezentat la un interval de sub o lună de la apariția simptomelor iar 14,5⁰/₀ se prezintă în urgență datorită apariției complicațiilor.

Depistarea bolnavilor în stadiul I sau în stadiul A după *Dukes* este foarte rară. La noi doar în 7,3⁰/₀ bolnavii au fost internați în stadiul I. În comunicarea din Glasgow (1984) doar 10 bolnavi din 456 au fost operați în stadiul A și toți au supraviețuit la 5 ani.

În ceea ce privește simptomatologia — rectoragia este prezentă cu atît mai frecvent cu cît tumorarea este mai jos situată. Ea s-a manifestat la 65,4⁰/₀ a bolnavilor cu tumori rectale, la 39⁰/₀ a celor cu tumori sigmoidiene și la 15,5⁰/₀ a bolnavilor cu tumori localizate în restul colonului.

Tulburările de tranzit în sensul ocluziei și subocluziei au fost cele mai frecvente în cazul tumorilor jos situate pe colonul stîng (39⁰/₀). În-

jumătăindu-se pentru localizările rectale și ale colonului drept.

Majoritatea autorilor sînt de acord că a opera în urgență pentru ocluzie sau peritonită, înseamnă a umbri prognosticul imediat postoperatoriu dar și procentajul supraviețuirilor la distanță.

Dacă obstrucțiile colonului drept nu aduc riscuri atît de mari cu ocazia hemicolecțiilor drepte efectuate în urgență, a opera bolnavul cu ocluzie procurată de obstacol tumoral pe colonul stîng înseamnă a opera un bolnav nepregătit local și a face suturi într-un mediu foarte septic, fapt ce compromite anastomozele și agravează prognosticul imediat postoperatoriu. Am ajuns la concluzia că răbdarea în chirurgia colonului stîng este hotărîtoare și că operațiile seriate vin mai ales aici în discuție. Operația minimă (colostomia de degajare) este adesea salutară în asemenea cazuri ea permițînd atît o curățare și aseptizare a colonului de operat cît și o remontare a unui bolnav vîrstnic și tarat atunci cînd este cazul.

Perforațiile paratumorale sau diastatice — la distanță — sînt cauzele complicațiilor prin peritonită. Această incidență a fost întilnită de noi de 23 ori pe cele 633 de cazuri. La 9 bolnavi dintre aceștia s-a ajuns la fistulizări iar la 14 la peritonite generalizate sau localizate. La

La toți bolnavii internați în clinică li s-au făcut examinări paraclinice pentru stabilirea diagnosticului, pentru diagnosticul diferențial uneori, pentru descoperirea unor tare organice în vederea stabilirii momentului operator și pentru determinarea riscului anestezic și chirurgical. Au fost necesare irigografiile la 150 bolnavi, rectosigmoidoscopii la 120, colonoscopii la 8, pasaj baritat în 25 de cazuri.

Diagnosticul a fost pus corect la marea majoritate a bolnavilor. Diagnosticul de tumoare a fost omis uneori în urgență (ocluzie, peritonită) cînd s-a pus diagnosticul complicației și tumoarea a fost găsită intraoperator.

Nu am găsit în cazuistica noastră ceva deosebit în ceea ce privește forma anatomopatologică a tumorii. Majoritatea tumorilor vegetante se găseau la nivelul rectului și colonului drept și cele schiroase la nivelul colonului stîng.

După examinările histopatologice efectuate postoperatoriu sau după biopsii din tumori rectale am ajuns la concluzia că în marea majoritate a cazurilor (85,6%) a fost consemnat adenocarcinomul, urmînd în ordine polipii malignizați (5,7%), cc. epidermoid, sarcoame și melanosarcoame (2,2%); a fost depistat limfomul malign la 3 bolnavi.

La cei 633 bolnavi s-au efectuat 558 intervenții. Aceste operații au fost efectuate la cei 577 bolnavi nou internați și la cei 56 reinternați. Din cei 577 bolnavi nou internați au fost operați 511 (88,6%), 37 au refuzat intervenția iar la 29 operația a fost contraindicată.

Din totalul de 558 intervenții efectuate la cei 633 bolnavi studiați am consemnat 71,3% operații cu intenție de radicalitate, 23% operații paliative și 5,7% laparotomii (fig. nr. 3).

Din totalul bolnavilor operați în 14,3% s-au efectuat operații seriate.

Operațiile seriate au fost efectuate pentru bolnavi operați în urgență (colostomii, operație Hartmann), sau pentru asigurarea anastomozelor în hemicolecțiile lărgite stîngi sau rezecțiile anterioare (Dixon), mai ales cînd se practică anastomoze colorectale retroperitoneale joase.

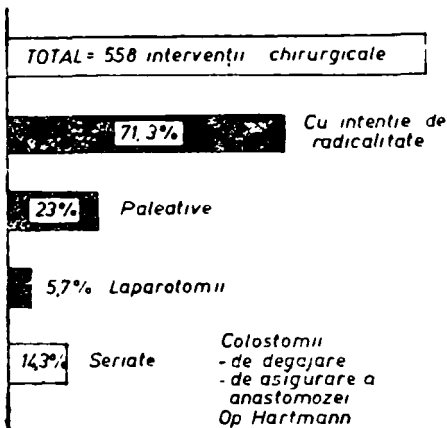


Fig. nr. 3

Operațiile efectuate în intenția extirpării radicale a tumorii:

1. Rezecții de rect abdominoperineale (Miles)	104
2. Hemicolectomii drepte	75
3. Colectomii segmentare (transvers, sigmoid)	56
4. Rezecții anterioare (Dixon)	50
5. Rezecții abdominoendanaale (Babcock sau Bacon-Mandache)	44
6. Rezecțiile colorectale cu telescopare prin can. anal	11
7. Operații Hartmann	20
8. Hemicolectomii stîngi lărgite sau colectomii limitate	38

Au fost efectuate și operații complexe, extirpîndu-se concomitent cu rectul sau colonul și alte organe: histerectomii, colpectomii posteroare și o colectomie totală, enterotomii segmentare, rezecție gastrică, splenectomii, anexectomii, enteroplicaturi Child-Phillips, chiuraj ganglionar inghinal etc.

Din cele 558 intervenții au fost necesare reintervenții pentru complicații de 69 de ori.

La cele 558 operații am consemnat un număr important de complicații astfel:

- cardiovasculare 24 (tromboze 13, embolii pulmonare 6, decompensări cardiace 5);
- respiratorii 23 (pneumonii și bronhopneumonii 15, infarct pulmonar, 2, EPA 4, abces pulmonar 1, laringită striduloasă 1);
- minore 16: cistite 13, orhiepididimite 1; IRA 2;
- nervoase 11: psihoze exogene 4, pareze radiale 2, pareze ale n. cranieni VI—VII — 2, hemipareze 1, come 2 (infarct cerebral);
- digestive: hematemeze 2, pancreatită ac. edematoasă 1;
- alte complicații: septicemii 5, insuficiență hepatorenală 5, CID 3, icter 3, stop cardiorespirator 6.

La cele 558 operații am avut 67 supurații deosebite ale plăgii (12%). Am putea spune că privind pe grupe de afecțiuni supurațiile într-un serviciu cu o situație bună pe plan național, cel mai mare număr de supurații ni-l dau de departe intervențiile pe colon și rect.

Complicații locale. Printre acestea amintim insuficiențele de sutură coloenterală, colocolică sau colorectală — care ne-au dat un număr de 25 de cazuri la 558 operații din 633 bolnavi internați. Aceste insuficiențe de sutură de diferite gravități au dat un procentaj de 4,4% — fără folosirea în nici un caz a firelor sintetice cu ace atraumatice, fiind vorba în 17 cazuri de fistule stercorale la nivelul colonului, 8 dehiscențe colorectale. Am consemnat de asemenea eviscerații în 9 cazuri și dehiscențe serioase ale plăgii la 6 bolnavi.

Am constatat 14 sfacelări de ansă colică terminală la cei 293 bolnavi operați pentru cancer de rect (anse coborâte pentru telescopare transanală, pentru operația Dixon sau pentru anus iliac definitiv).

Au fost înregistrate 7 ocluzii precoce postoperatorii. Ocluzia înaltă sau staza prelungită produsă prin cudarea primei anse jejunale la nivelul ligamentului lui Treitz ne-a hotărât să facem în ultimul timp o anastomoză entero-enterală latero-laterală între D₃ și prima ansă jejunală atunci când coborim colonul transvers în cursul intervențiilor după ligatura arterei și venei mezenterice inferioare.

Pentru studiul rezultatelor postoperatorii imediate am ținut seama de o serie de factori, pentru a putea avea aspecte reale asupra deceselor la bolnavii cu cancer al colonului și rectului și fără tare care să compromită actul operator.

Din cei 558 bolnavi operați, 97 au decedat la un interval de timp inferior a 30 zile de la actul operator, dar din aceștia, 30 erau bolnavi gravi, tarați în decadele VIII și IX de vîrstă, iar la 4 bolnavi s-a practicat doar o laparotomie, cazurile fiind considerate depășite. Dacă raportăm la numărul total de intervenții cu intenție de radicalitate (398) numărul bolnavilor decedați sub 30 de zile de la actul operator, din care am exclus pe cei vîrstnici și tarați și la care s-au practicat rezecții de colon sau colon-rect (40), obținem un procentaj de 10%, ceea ce reprezintă cifra reală a mortalității postoperatorii precoce (fig. nr. 4).

TOTAL OPERAȚII 558	DECESE SUB 30 ZILE 97 (17%)	DECESE SUB 30 ZILE EXCLUSIV BOLNAVI TA RATI SI VIRSTNICI 67 113%
- RADICALE = 398	57 14.3%	40 10%
- PALEATIVE = 128	36 28.1%	25 19.5%
- LAPAROTOMII = 32	4 12.4%	2 6.2%

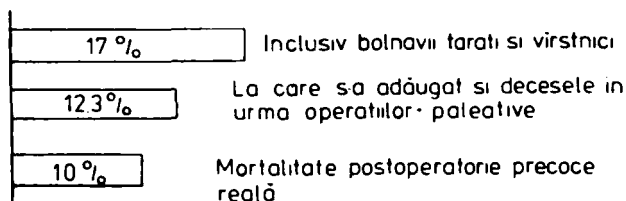


Fig. nr. 4

Acest procentaj crește la 12⁰/₀ în cazul în care luăm în considerare și bolnavii care au decedat sub 30 de zile și la care li s-au efectuat intervenții paliative, iar dacă mai adăugăm și bolnavii tratați și vîrstnici acesta crește la 17⁰/₀. Ne dăm seama deci, din această creștere vertiginosă a ratei mortalității postoperatorii precoce, de rolul important pe care-l joacă cei 2 factori: terenul (tarat, vîrstnic) și precocitatea intervenției chirurgicale.

Pentru a putea obține date în legătură cu supraviețuirile la distanță am recurs la metoda corespondenței cu bolnavii, familiile lor, cu medicii de circumscripție și cu cabinetele oncologice ale policlinicilor județene, iar o parte din bolnavi au fost consultați la cabinetul de chirurgie. Am obținut relații în legătură cu 322 de bolnavi, 282 operați și 40 neoperați, referitoare la evoluția postoperatorie pe o perioadă cuprinsă între 4 și 17 ani.

Din cei 282 de bolnavi operați (cu intenție de radicalitate și paliativ) au supraviețuit la 5 ani 25,3⁰/₀, la 10 ani 7,5⁰/₀ și la 15 ani 3,2⁰/₀ (fig. nr. 5). Dacă însă luăm în considerare numai bolnavii operați cu intenție de radicalitate, această rată se ridică la 31,4⁰/₀ (39⁰/₀ pentru tumorile colonului și 29⁰/₀ pentru cele rectale). În momentul de față tră-

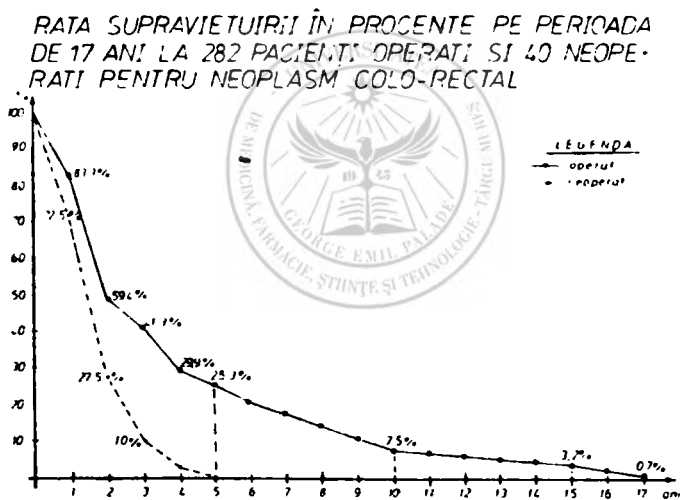


Fig. nr. 5

iesc 95 din 282 bolnavi operați, despre care am reușit să obținem informații.

Avînd în vedere că mulți dintre bolnavii tratați în serviciul nostru au fost vîrstnici, putem afirma că scăderea vertiginosă a ratei supraviețuirii la 10 și 15 ani se datorește și deceselor de alte cauze, incluzînd și vîrsta înaintată.

Toți cei 40 de bolnavi care nu au fost operați au decedat la 1—3 ani, sau la mai puțin de 1 an din cauza refuzului intervenției sau a contraindicației noastre.

Din cazuistica noastră rezultă că cea mai mare rată a supraviețuirii la 5 ani ne-au dat-o bolnavii din decada a V-a de vîrstă (42,5%) și cei la care tumoarea era localizată pe colonul drept și rectal superior.

Concluzii

Rezultatele imediate și tardive ale tratamentului chirurgical al cancerului colorectal sînt susceptibile de ameliorare. Pentru atingerea acestui deziderat ne-am propus următoarele:

1. Asigurarea unei munci mai sustinute în teren pentru depistarea cît mai precoce a cazurilor de îmbolnăvire.

2. Inșușirea deprinderii de a efectua operații seriate pentru cazurile care se prezintă în urgență, cunoscut fiind faptul că aceste forme complicate deteriorează atît rezultatele imediate cît și la distanță.

3. Stabilirea momentului operator în funcție de pregătirea generală și locală a bolnavului. În acest sens se va scădea septicitatea coloretului prin folosirea obligatorie preoperatoriu a sulfamidelor și antibioticilor indicate, completată de antibioterapia postoperatorie.

4. Renunțarea la operația radicală dacă interoperatoriu s-a constatat o pregătire precară a colonului și trecerea la operații seriate.

5. Folosirea în toate suturile pe colon și rect a acelor atraumatice cu fire sintetice (4/0).

6. Introducerea în acest caz la toate anastomozele colorectale a suturii monoplan — totale inversante.

7. Asigurarea anastomozelor colorectale și colo-colice joase (unde este cazul) cu o colostomie de protecție.

8. Efectuarea anastomozei entero-enterale între D₃ și prima ansă jejunală în toate cazurile în care se coboară colonul transvers pentru telescopare sau anastomoză.

9. Continuarea studiului rezultatelor imediate și tardive, și ape-larea la chirurgia experimentală de tot atîtea ori cînd abordăm o manevră nouă în chirurgia coloretului.

V. E. Bancu, A. Keresztessy-Kosztia, T. Grozescu, C. Copotoiu, Ș. Bancu,
M. Baghiui, M. Eșianu, T. Bara, M. Coroș, Liliانا Tarău

IMMEDIATE AND TARDIVE RESULTS IN THE SURGERY OF COLORECTAL CANCER

Studying 633 patients consecutively hospitalized at the Surgical Clinic Nr. 1, Tirgu-Mures, between 1968—1982, the authors pointed out that the number of patients suffering from colorectal cancer was increasing progressively from 39 hospitalizations in 1968 to 103 cases in 1981, which represented the peak year. In 61.4% of these cases the lesion was localized at the level of the rectum. The most frequent cancers were rectosigmoid ones, and the sigmoid and rectal cancers

taken together showed 75% of the clinical material studied. In 38% of the rectal cancers the localization was under 6 cm of muco-cutaneous limit. Most cases (33%) belonged to the 7th decade of age. Only 7.3% of the cases were hospitalized in stage I (DUKES). In the 633 patients 558 interventions were performed, of which 71.3% were operated on with radical intention, 23% underwent palliative surgery and 5.7% laparotomy.

The authors present the type of interventions. An important number of patients had postoperative complications and 12% suppurations of the wounds. Postoperative death-rate was 9.19%, which rose to 12% by adding those who died after palliative interventions, and if we also add old and debilitated patients, the death-rate rose to 17%. The tardive results showed 31.4% of survivals after 5 years if we take into consideration only those patients who underwent interventions with radical intention.

Clinica Chirurgică nr. 1 (cond.: prof. dr. E. V. Bancu, doctor-docent)
din Tirgu-Mureş

TROMBOZE ALE AXULUI SPLENOPORTAL. EVOLUȚIA UNOR BOLNAVI CU H.D.S. LA CARE EFECTUAREA ȘUNTULUI MEZENTERICO-CAV A FOST IMPOSIBILĂ

E. V. Bancu, Ș. Bancu

Bolnavii cu tromboze ale axului venos splenoportal ajung în clinică mai ales cu ocazia hemoragiei digestive sau a hipersplenismului. Ei sînt de obicei tineri adolescenți sau la vîrstă în jur de 10 ani și rareori adulți. Trombozele apar mai frecvent la tineri și copii datorită supurației bontului cordonului ombilical după naștere. Cînd apar la adult ne gîndim mai ales la piletromboze pe seama unui proces supurativ intraperitoneal oarecare. Afectiunea este însoțită de splenomegalii considerabile pe lîngă păstrarea funcțiilor hepatice. Acest fapt a sugerat ideea stadiului I al „splenopatiei cu anemie” descris de *Banți*. Cum lipsa cointeresării ficatului este adesea neglijată unii bolnavi sînt etichetați drept cirofici cu splenomegalie. De altfel, trombozele axului splenoportal pot surveni și în cadrul unei ciroze hepatice mai ales în formele avansate cu curente hepatofuge dezvoltate. Acestea din urmă sînt cazurile cele mai greu de tratat cu ocazia hemoragiilor digestive și prognosticul lor este cel mai grav. Am avut ocazia să întîlnim sindrom Cruveilhier-Baugarten, cu repermeabilizarea puternică a venei ombilicale și a unei vene paraombilicale pe lîngă tromboza axului splenoportal. Cu toate că vena omfalică era ușor de preparat, pătrunderea în retroperitoneu pentru evidențierea cavei a fost imposibilă.

Perseverînd în greșeli de diagnostic, mulți bolnavi cu tromboze splenoportale extrahepatice sînt interpretați preoperator, cu ocazia H.D. a fi cirofici. Așa s-a întîmplat și în cazurile noastre.

Obs. nr. 1. Bolnava R. E. de 18 ani se internează în Clinica Chirurgică nr. 1 din Tirgu-Mureş la 18 V 1970 cu diagnosticul de H.D.S. manifestată prin hematemeze și melene. Din antecedentele personale reiese

că i s-a efectuat o splenectomie la vîrsta de 10 ani. Boala actuală a început brusc la 17 V 1970 cînd este trezită din somn de o stare de rău și varsă o cantitate mare de sînge roșu, ca apoi să aibă un scaun melenic abundent. La 18 V are din nou hematemeze și se internează în spitalul din Sighișoara de unde ne este transferată de urgență. În clinica noastră este pregătită pentru intervenție și se practică laparotomia la 19 V 1970. Intraoperatorial constatăm vene mult dilatate care trădează existența unei hipertensiuni portale. În jurul lojei splenice și la nivelul pediculului hepatic aspect angiomasos. Retroperitoneul puternic infiltrat trame puternice limfatice și vasculare fac imposibilă orice disecție. Ne dăm seama că porta și splenica sînt trombozate, iar vena mezenterică superioară este inabordabilă. Ficatul de aspect normal macroscopic. Sîntem în situația de a trebui să recurgem la o operație de deconexiune paleativă. Specificăm că bolnava prezintă tulburări de comportament cu alterarea vioiciunii mentale care au apărut după hemoragia digestivă. Facem o gastrotomie subcardială și constatăm varice mari esofagiene procidente în orificiul cardiac. Suturăm varicele pericardial, preparăm esofagul și-l suspendăm cu o meșă tractoare. Aplicăm un buton Boerema în scopul unei deconexiuni transesofagiene și refacem planurile. Bolnava merge bine postoperator fiind alimentată prin sondă gastrică trecută în stomac prin buton. Fenomenele de encefalopatie dispar și se reinstalează rapid echilibrul psihic. La 6 săptămîni postoperator apar fenomene de disfagie pentru care se reinternează în clinică la 15 VIII 1970 cînd i se efectuează o gastrostomie de alimentație, avînd în vedere stenoza de la nivelul deconexiunii transesofagiene. Bolnava rămîne cu gastrostomie (cu vene dilatate) și a esofagului inferior. Se practică o esogastro-pină la 1 X 1970 cînd se reinternează și apoi i se efectuează o esogastrostomie fundică pe cale toracică (Sauerbruck). Evoluția postoperatorie simplă, bolnava părăsind clinica vindecată cu orificiul de gastrostomie închis (fig. nr. 1).

După 15 ani bolnava este în stare generală bună. Am revăzut-o în nenumărate rînduri. Nu a mai avut hemoragii nici fenomene de encefalopatie. Între timp s-a integrat foarte bine în societate și familie. S-a căsătorit și are copii.

Obs. nr. 2. Bolnavul P. M. de 57 ani se internează în clinica noastră. A refuzat intervenția propusă cu toate că a avut hematemeze serioase. În mai multe rînduri cu diagnosticul de hemoragie digestivă ulceroasă. La 18 IV 1979 se reinternează pentru hematemeză gravă. Este supraponderal avînd în jur de 130 kg. Sîntem obligați să intervenim la 23 IV 1979. Cu ocazia laparotomiei constatăm stomac și ficat indemne, splină mult mărită și fenomene serioase de hipertensiune portală (vase mult dilatate în teritoriul epiploic stîng și în ligamentul gastrocolic). Retroperitoneul puternic infiltrat și în zona ligamentului gastrohepatic fenomene de angiomasoză. Ficatul de aspect normal. Teritoriul splenic nu poate fi explorat din cauza obezității neobișnuite.

Hotărîm deconexiune azigoportală prin scheletizarea stomacului și triplă ligatură a pediculelor gastrice (coronară, gastroepiploica dreaptă și gastroepiploica stîngă cu vasele scurte). Abordul spre regiunea fornicului a fost foarte dificil. Bolnavul are o evoluție bună postoperatorie. În ziua a 12-a este trezit din somn de o hematemeză masivă care se repetă peste noapte — bolnavul fiind menținut în viață cu peste 10 l sînge.

Se reintervine la 6 V 1979, de astă dată printr-o incizie epigastrică transversală care este trecută pe torace, secționându-se rebordul costal și pătrunzându-se în torace prin spațiul VII intercostal și deschizându-se diafragma. S-a realizat astfel o toracofrenolaparotomie de 75 cm, bolnavul fiind foarte voluminos (incizia Marshal). Se trece la efectuarea unei splenectomii dificile și apoi la o rezecție polară superioară a stomacului stomie T-L după procedeul Sweet. Stomacul este complet eliberat de vase pînă la pilor unde se vede pachetul piloric și în vecinătatea căruia facem o mică piloroplastie. Refacem planurile. Evoluție postoperatorie simplă.

După 7 ani bolnavul se află în stare de sănătate deplină, fiind bine încadrat în societate și familie. Nu a mai avut hemoragii digestive.

Obs. nr. 3. Bolnavul T. V. de 56 ani, se internează în clinica noastră fiind transferat de la un spital județean cu diagnosticul de ciroză hepatică, hipertensiune portală, varice esofagiene, hemoragie digestivă superioară. La internare bolnavul este într-o stare generală bună, fiind pregătit pentru șunt portocav în serviciul de interne al unui spital județean de un internist cunoscător al problemelor hipertensiunii portale.

Tabloul sangvin, ionograma, ureea, creatinina, proteinele totale, serinele, indexul de protrombină, bilirubina, sînt de valori bune, astfel nu contraindică operația de șuntare.

După pregătirea preoperatorie intervenim la data de 12 XI 1985 (Cond. op. nr. 1471) prin laparotomie mediană. La explorare găsim vase mult dilatate în teritoriul supramezocolic. Angiomatoză a pediculului hepatic și a zonei splenice, venele epiploice monstruoase. Ficatul de aspect normal macroscopic, splina mult mărită. Sîntem în fața unui diagnostic clar de tromboză a axului splenoportal și sîntem nevoiți să schimbăm tactica operatorie, vena portă și splenică fiind impracticabile. Ridicăm mezocolonul și sub unghiul lui Treitz (în dreapta) palpăm un cordon dur în dreapta băților arterei mezenterice superioare, care ar corespunde venei mezenterice superioare. Deschidem foia peritoneală a mezenterului pentru a prepara vena mezenterică superioară dar disecția este iluzorie din cauza vaselor de neoformație care amenință prin hemoragie viața bolnavului. Înaintarea spre vena cavă este de asemenea imposibilă — D₃ și pancreasul făcînd un bloc masiv, fiind prinse într-un baraj limfatic străbătut de vase de neoformație. Sîntem obligați să renunțăm la realizarea șuntului mezenterico-cav și efectuăm o deconexiune azigoportală printr-o întinsă scheletizare a curburilor stomacului de la cardiac la pilor păstrînd doar pediculul vascular piloric. Refacem planurile anatomic. Bolnavul merge bine postoperator imediat dar în ziua a 5-a apar hematemezele pe care nu le-a mai avut în ultima lună, operația noastră făcîndu-se „la rece“ nu în urgență întîrziată ca în cazurile anterioare. Hotărîm reintervenția prin toracofrenolaparotomie Marshal (19 XI 1985; cond. op. nr. 1512). Efectuăm splenectomia și rezecția polară superioară gastrică și a esofagului inferior cu o anastomoză esogastrică termino-laterală după procedeul Sweet. Revăzînd stomacul constatăm că este complet devascularizat și liber pînă la pilor numai acolo observîndu-se micul pachet piloric. Renunțăm la piloroplastie pentru a nu sacrifica din ramurile arterei pilorice. Refacem planurile. Evoluția postoperatorie a fost bună la început, în afara unei supurații de plagă. Bolnavul nu a mai

repetat hemoragia, dar are fenomene intermitente de encefalopatie portală. Nu poate fi trecut pe regim hipoproteinat din cauza hipoproteinemiei. Părăsește clinica la 15 I 1986 (fig. nr. 2).

Discuții

Infiltrarea limfatico-vasculară a retroperitoneului la bolnavi cu H.P. prin tromboza axului splenoportal ne obligă să renunțăm la efectuarea unui șunt prin folosirea singurei vene rămase apte care este mezenterica superioară. Sînt însă situații în care nu numai riscul hemoragiei ne face să ne abținem de la continuarea disecției (obs. nr. 2). Uneori, chiar dacă prin mari dificultăți putem prepara vena mezenterică, aceasta ne apare inaptă pentru anastomoză, fiind deformată, cu perete subțire și mat, gîtuirea pe alocuri, ca și cînd s-ar găsi după o tromboflebită cu repermeabilizare venoasă. În alte situații trunchiul venei este atît de scurt încît nu se poate efectua aici o anastomoză cu grefonul de material plastic. Să nu neglijăm nici situațiile în care blocul masiv pancreaticoduodenal și infiltrarea limfatică profundă în retroperitoneu nu ne permit prepararea venei cave (obs. nr. 3). În asemenea situații se poate recurge la diferite tipuri de deconexiuni (deconexiunea Boerema — obs. nr. 1), și cel mai comod este de a devasculariza stomacul cu sau fără ligatura arterei splenice (în scopul reducerii aportului spre splină în condițiile drenării defectuoase a singelui venos splenic printr-o venă splenică trombozată), pentru a scădea fluxul spre stomac prin venele splenogastrice (gastricele posterioare, esogastrice tuberozitare).

În trombozele axului splenoportal sîngerările apar din varicele de la nivelul esofagului inferior și fornixului gastric (obs. nr. 1, 2, 3). Sîngerările din rect sînt deosebit de rare iar din intestinul subțire par să nu survină niciodată. Autorii sînt de acord astăzi că atunci cînd un șunt este imposibil de realizat din diferite cauze (obs. nr. 1, 2, 3) trebuie să se recurgă la o metodă de transecțiune esofagiană sau la injecții sclerozante ale varicelor. Unii autori sînt de părere (5) că deși aceste metode sînt eficace inițial, hemoragiile revin după 2—3 ani, fapt pe care noi nu l-am constatat (obs. nr. 1, 2).

Transecția esofagiană se poate realiza fie transesofagian (obs. 1) și mai ales printr-o rezecție polară superioară (obs. nr. 2, 3), atunci cînd și vena splenică este trombozată și cînd splenectomia (cînd splina este pe loc) ne arată o venă de nefolosit pentru șuntul splenorenal (obs. nr. 2, 3). Cînd se face splenectomia prin ligatura arterei splenice și a arterelor gastrice stîngi se produce o reducere considerabilă a fluxului de sînge spre sistemul portal, de pe o parte, se întrerup deci venele scurte care duc singele spre zonele periculoase, se suprimă prin ligatura venei coronare calea cea mai periculoasă de derivație, iar prin îndepărtarea polului superior al stomacului și a esofagului inferior dispare chiar aria în care se materializează hemoragia prin ruperea varicelor.

Unii autori (5) sînt de părere că după rezecția polară superioară ar putea după cîțiva ani să apară o nouă zonă periculoasă întinsă între esofagul de sub crosa arterei și canalul piloric (submucoasa antrală) și sîngerările să reapară. În acest context propun de la început gastrectomia totală cu îndepărtarea concomitentă a esofagului de sub cîrja aortei



Fig. nr. 1



Fig. nr. 2

și o jejunostomie. Cu toate că operația este logică pare prea laborioasă în condiții de urgență, dar poate veni în discuție dacă hemoragia se repetă după ani, fapt neconstatat de noi (obs. nr. 2).

A fost interesant să fim atenționați de faptul că stomacul devascularizat (obs. nr. 2, 3) cu un mic pedicul vascular piloric, prezenta o sîngerare puternică cu ocazia rezecției polului superior, fapt evident pentru noi cînd am aplicat firele hemostatice Eiselsberg pe cele două fețe ale stomacului. Toate vasele din submucoasă se prezentau ca și cînd ar fi conținut sînge arterial, sîngerările survenind în jet și sîngele fiind bine oxigenat (angioamele subhepatice și perisplenice asigurînd amestecul sîngelui arterial și venos).

Deși orice astfel de operație de deconexiune este laborioasă pentru bolnavii oboșiți prin pierderi succesive de sînge, curajul ne este facilitat de aspectul macroscopic normal al ficatului. Cu toate acestea este bine să intervenim sau să reintervenim în urgență întîrziată după aplicarea unei sonde Blakemore (obs. nr. 3) care să ne permită să oprim hemoragia și să evacuăm sîngele din intestin evitînd fenomene de encefalopatie prin hiperamonemie (obs. nr. 1).

Pe baza unei experiențe de mulți ani sîntem în măsură să afirmăm că în situația în care la bolnavi cu tromboze ale axului splenoportal, realizarea șuntului mezenterico-cav este imposibilă, cea mai bună operație de deconexiune este rezecția polară superioară a stomacului și a esofagului inferior. Reușita intervenției ne este asigurată de un ficat quasi suficient ca funcțiune cu toate că el este insuficient din punct de vedere metabolic prin lipsa unui flux portal puternic datorită trombozei portale, venele Sappey din angiomul periportal nefiind suficiente pentru păstrarea unui flux bun. Considerăm că acest gen de operații nu este binevenit la cirotici, la care o intervenție minimă (sclerozări sau ligaturi de varice), sau simpla tamponare Blakemore trebuie să pregătească terenul pentru operația definitivă care trebuie să fie un șunt portocav, realizat înaintea apariției unei noi hemoragii.

Bibliografie

1. Bancu E. V.: Chirurgia (București) (1982), 31, 4, 285; 2. Bancu E. V., Keresztessy-Kosztá A., Copotoiu C., Bancu Ș.: Rev. med. (1981), 27, 1, 3;
3. Bancu E. V., Pápai Z., Georgescu T., Bálint E.: Rev. med. (1975), 21, 1, 9;
4. Bancu E. V., Bálint E., Stanciu G., Wilhelm E.: Chirurgia (București) (1971), 7, 599; 5. Self I. B.: Thorax (1969), 24, 435.

V. E. Bancu, Ș. Bancu

THROMBOSIS OF SPLENOPORTAL AXIS. EVOLUTION OF SOME SUPERIOR DIGESTIVE HAEMORRHAGE CASES IN WHICH IT WAS IMPOSSIBLE TO CARRY OUT MESENTERICO-CAVAL ANASTOMOSIS

The lymphatico-vascular infiltration of the retroperitoneum in patients with portal hypertension through thrombosis of splenoportal axis caused us to give up making a mesenterico-caval shunt. In such situations it is possible to resort to various types of azygoportal disconnections. One of these methods is oesophageal transection; for this purpose superior polar resection may also be used.

Three such cases are presented, in 2 of them we made superior polar resections followed by eso-anrostomy, and in 1 female patient oesophageal (Boerema) transection, which after oesophageal stricture was supplemented at reintervention by Sauerbruch's basic esogastric derivation.

Both patients with superior polar resection underwent an emergency operation with disconnections by triple ligation of gastric pedicles (coronary, left gastro-epiploic, right gastro-epiploic). Although at the reintervention the stomach remained with a single pedicle, its blood supply was good when eso-antral anastomosis was varried out.

Clinica Chirurgică nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Pană, doctor-docent)
din Tîrgu-Mureş

PROFILAXIA BOLII TROMBOEMBOLICE POSTOPERATORIE CU DOZE MICI DE HEPARINĂ

C. Pană, Z. Naftali, T. Georgescu, F. Nagy, L. Creangă, C. Crăciun,
V. Nistor, A. Boşianu

Interesul deosebit acordat în ultimii zece ani profilaxiei bolii tromboembolice postoperatorii (BTEP) se datoreşte:

— creşterii incidenţei BTEP direct proporţional cu sporirea numărului operaţiilor legată strîns de progresele anesteziei şi terapiei intensive, extinderea indicaţiilor operatorii la vîrstnici datorită creşterii longevităţii şi a supravieţuirilor după operaţii, perfecţionarea metodelor paraclinice de diagnostic al BTEP;

— gravităţii complicaţiilor BTEP: embolie pulmonară (EP) şi sindromul posttrombotic (SPT);

— răspunsului nesatisfăcător al BTEP declarat la tratamentul anticoagulant şi trombolitic.

Orientarea asupra profilaxiei BTEP a condus la metode noi profilactice ca: stimularea electrică a extremităţilor pelviene în timpul operaţiei (*Doran, White*), stimularea mecanică a musculaturii extremităţilor pelviene în timpul imobilizării în pat (*Baciu, Dumitrescu*), administrarea de Dextran 70 şi de doze mici de heparină.

Noi, încurajaţi de rezultatele foarte bune publicate de unii autori străini (2, 3, 5, 6, 8, 10), practicăm profilaxia BTEP cu doze mici de heparină din anul 1975.

Material şi metodă

Lotul de operaţi cărora li s-a practicat profilaxia BTEP cu doze mici de heparină în intervalul 1975—1981 constă din 3283, care reprezintă 33,90% din totalul operaţiilor în acelaşi interval de timp (9 379). Am practicat heparinarea numai în caz de operaţii mari 2189 (66,70%) şi mijlocii 1094 (33,30%).

Procentul operațiilor heparinați pre- și postoperatoriu (cu scop profilactic) pare relativ mic, din motive obiective: în anul 1978 nu am putut-o aplica la nici un operat din motive organizatorice, iar în intervalul 1979—1981 am fost nevoiți să selectăm bolnavii pentru această metodă profilactică.

Am selecționat bolnavii după următoarele criterii, care fac parte, izolat ori asociat, din constelația trombogenă: vîrsta peste 40 de ani, amplexarea operației și felul anesteziei, bolnavii cu cancer, operații cu boli asociate: bronhopulmonare cronice, cardiocirculatorii cronice, purtătorii de boală varicoasă a extremităților pelviene, diabetul zaharat, bolnavii cu BTEP, EP ori SPT în antecedente, obezi, supraponderali ș.a.m.d.

Posologia a constat din 5 000 u.i. de heparină, doză pe doză, injecate subcutanat în peretele abdomenului, prima doză cu 2 ore înainte de operație și aceeași doză din 12 în 12 ore după operație, pînă la mobilizarea activă completă a operațiilor (în medie 6 zile). Au fost respectate contraindicațiile heparinei.

Am urmărit pre- și postoperator pînă la externare următorii parametri:

— clinici: perimetrul gambelor, edemul maleolar, temperatura cutanată, durerea subiectivă și obiectivă în molet, semnul Homans, testul Lövenburg (aparitia durerii la presiunea de 50—70 mmHg); am considerat semnificative pentru BTEP nemanifestă clinic: diferența de 1 cm a perimetrului gambelor, edemul maleolar cu godeu, creșterea temperaturii cutanate cu 0,7°C; iar împăștarea dureroasă a moletului, semnul Homan și testul Lövenburg le-am considerat semne de început ale BTEP;

— paraclinici: timpul venos de coagulare (TVC), testul Howell, testul Quick, titrul fibrinogenului, titrul antitrombinei III (inactivarea trombinei), timpul parțial al tromboplastinei (timpul cefalinei), numărul plachetelor, agregarea trombocitară cu ADP, titrul FIMO (complex de monomeri ai fibrinei), liza euglobulinelor.

Menționăm că nu am practicat flebografia, nici explorarea venelor cu fibrinogen marcat cu iod radioactiv, folosite de unii autori pentru depistarea BTEP în stadiul preclinic.

Repartiția operațiilor heparinați după vîrstă-sex, felul anesteziei și al operației este cuprinsă în tabelele nr. 1, 2 și 3.

Tabelul nr. 1

Grupe de vîrstă	Bolnavi		Sex	Nr.	%
	Nr.	%			
16—20 ani	331	10,08	Bărbați	1 597	48,65
21—30 ani	444	13,52	Femei	1 686	51,35
31—40 ani	528	16,08			
41—50 ani	692	21,07			
51—60 ani	592	18,05			
60 ani	696	21,20			
TOTAL	3 283	100,00	TOTAL	3 283	100,00

Tabelul nr. 2

Anestezia	Bolnavi	
	Nr.	%
Generală	2 291	69,79
Peridurală	698	21,26
Locală	294	8,95
TOTAL	3 283	100,00

Tabelul nr. 3

Felul operației	Nr.	%
Mari	2 189	66,70
Mijlocii	1 094	33,30
TOTAL	3 283	100,00

Rezultate

În lotul de operați heparinați profilactic nu a fost semnalat nici un caz de BTEP. Parametrii paraclinici nu au prezentat modificări semnificative, iar cei clinici au prezentat modificări rare, izolate și nesemnificative la 283 operați (8,6%).

Neajunsurile metodei semnalate de noi și alții au fost neînsemnate și extrem de rare, ca:

— sufuziuni sangvine limitate la locul injecțiilor subcutanate postoperatoriu,

— singerări cu ceva mai mari pe tubul de dren după operații de labrate ca operația Halsted ș.a.m.d.

— singerarea am evitat-o în ultimii 2 ani prin utilizarea electrocauterului,

— hematoame ale plăgii operatorie la 90 operați pe abdomen (0,2%), care s-au resorbit spontan, nu au impus reintervenție și nu au afectat calitatea cicatrizării plăgii operatorie.

Nu am înregistrat hemoragii postoperatorii care să necesite transfuzii, hemostatice ori reintervenții.

În lotul martor de 6 096 operați neheparinați am înregistrat 116 cazuri (1,91%) BTEP. În acest lot am încadrat și 5 operați, la care profilaxia BTEP cu doze mici de heparină a fost întreruptă nejustificat în ziua operației ori în a doua zi postoperatoriu.

Discuții

Rezultatele noastre, ca și cele publicate de alți autori, așează pe primul plan administrarea dozelor mici de heparină printre măsurile de profilaxie a BTEP cunoscute astăzi. Puținele neajunsuri și rare sînt fără importanță în practică în comparație cu gravitatea EP și a SPT. Tot în sprijinul acestei metode de profilaxie a BTEP vine incidența complicației în lotul de operați neheparinați (1,91%); ca și cei 5 operați, la care s-a început administrarea de heparină dar aceasta a fost întreruptă, mai mult sau mai puțin justificat, imediat ori la 2 zile de la operație și urmată de apariția BTEP.

Cu toată eficiența profilaxiei BTEP cu doze mici de heparină, noi am asociat-o constant cu unele măsuri fizice clasice ca: bandajul compresiv al gambelor pre-per-și postoperatoriu și mobilizarea precoce în pat și din pat.

Modificările nesemnificative ale parametrilor clinici înregistrate ar putea fi interpretate ca semne discrete ale BTEP incipiente (localizată încă în molet). În această eventualitate, experiența demonstrează că dozele mici de heparină administrate pre- și post-operatoriu sînt în măsură să anihileze potențialul evolutiv și să vindece BTEP incipientă.

Doza preoperatorie de heparină este obligatorie, pentru că autorii care practică de rutină flebografia și explorarea cu fibrinogen marcat cu iod radioactiv au constatat semne de trombogeneză în timpul operației, la unii bolnavi chiar înainte de operație. Rezultatele noastre se încadrează în cele obținute și de alți autori.

În concluzie, profilaxia BTEP cu doze mici de heparină este metoda cea mai eficientă. Doza administrată preoperatoriu nu influențează cu nimic sîngerarea în timpul operației. Se poate practica în orice serviciu de chirurgie.

Bibliografie

1. Altdorfer R., Duckert F., Fridrich R., Gruber M. F.: Aktuelle Chirurgie (1975), 10, 5, 293; 2. Analyses: J. Chir. (1973), 105, 2, 214; 3. Belch J. și colab.: Scott. Med. J. (1981), 26, 2, 115; 4. Brisman R., Parcks L. C., Haller J. A.: Am. Surg. (1971), 174, 137; 5. Kher A., Toulemonde F.: Ann. Chir. (1975), 29, 2, 161; 6. Nicolaidis A., Dupont P., Parsons D., Apleberc M., Kovan F. T., Esah K. M., Walker C. J.: Brit. J. Surg. (1974), 61, 320; 7. Pană C. și colab.: Chirurgia (1978), 6, 421; 8. Rosenberg I. L., Evans Mary, Pollock A. V.: Brit. Med. J. (1975), 22, 649; 9. Weber H., Schondorf T. H.: Med. Welt (1981) 32, 9, 277; 10. Williams H. T.: Lancet (1971), 2, 950.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1982.

C. Pană, Z. Naftali, Tr. Georgescu, F. Nagy, L. Creangă, C. Crăciun, V. Nistor, A. Boțianu

PREVENTION OF POSTOPERATIVE THROMBOEMBOLIC DISEASE BY SMALL HEPARIN DOSES

The study includes 3,283 patients of different ages operated on for various conditions during 1975—1981, and treated perioperatively with small heparin doses subcutaneously in deep venous thrombosis after major surgery. None of the patients developed signs of postoperative thromboembolism. In the group of 6,096 patients non-heparinized postoperatively, the complication incidence was 1.91%. The method is efficient provided it is applied after the surgical intervention until the patients are completely mobilized. The method is readily applicable, there is no risk, and haemostasis is ensured.

SENSIBILITATEA ŞI SPECIFICITATEA SEMNELOR PALPATORICE DE HIPERTROFIE VENTRICULARĂ STÎNGĂ ŞI DREAPTĂ

E. Olosz, Şt. Monoki, Rodica Georgescu, Diana Petre, Enikő Olosz

Am studiat în cursul ultimilor ani valoarea diagnostică a unor semne elementare simple de hipertrofie ventriculară, şi anume, semnele palpatorice ale hipertrofiilor ventriculare drepte şi stîngi. Datele găsite le-am prelucrat cu ajutorul unor metode matematice relativ recent publicate de noi (9).

Material şi metodă

Pe un material de 100 bolnavi aleşi la întîmplare din cazurile internate la Clinica Medicală nr. 2, în secţia de explorări hemodinamice, am găsit 43 cazuri cu hipertrofie ventriculară dreaptă izolată, 15 cu hipertrofie ventriculară stîngă izolată, 22 cu hipertrofie biventriculară şi 20 fără hipertrofie ventriculară. Procentul relativ mai mare al cazurilor de hipertrofie ventriculară este comparabil cu cel al unor secţii cu profil cardiologic, unde se practică cateterismul cardiac. Numărul relativ mai mare al hipertrofiilor ventriculare drepte a provenit din stenoze mitrale şi defecte septale interatriale.

Palparea cordului: am luat în consideraţie numai acele semne palpatorice care furnizează informaţii privitoare la hipertrofia ventriculară dreaptă sau stîngă. Astfel, la hipertrofia ventriculară dreaptă: şoc apexian deplasat spre stînga dar în spaţiul intercostal V; pulsaţie parasternală stîngă; pulsaţie epigastrică. La hipertrofia ventriculară stîngă: şoc apexian în afara liniei medioclaviculare, în spaţiul intercostal VI sau VII: şoc cu caracter liftant, deci şoc care ridică în mod vizibil degetul. Pentru creşterea sensibilităţii palpării, şocul a fost palpat şi în decubit lateral stîng (bineînţeles, scăzînd două laturi de deget din sediul şocului găsit în această poziţie). De asemenea, regiunea parasternală stîngă a fost palpată şi în expiraţie, în poziţie sezîndă, cu trunchiul aplecat înaintea. Aceste tehnici de palpare folosite de noi au făcut să crească sensibilitatea decelabilităţii semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară.

Testul de referinţă

Pentru a decide cît mai corect în privinţa prezenţei sau absenţei reale a hipertrofiei ventriculare, am recurs la o serie de teste paraclinice şi clinice: radiografia toracice (P-A şi LLS), înregistrări ECG în 12 derivaţii, cateterismul cardiac al compartimentelor cardiace drepte, semne clinice de insuficienţă cardiacă (atrială stîngă şi/sau ventriculară dreaptă, ventri-

culară stângă), și semnele clinice ale unei afecțiuni cardiace generatoare de hipertrofie ventriculară. Pe baza acestor teste de referință am considerat că hipertrofia este sau nu prezentă în mod real.

Metoda matematică de prelucrare a datelor

Prelucrarea statistică a datelor obținute am făcut-o după metoda școlii de semiologie din Tîrgu-Mureș, bazată pe teoria mulțimilor și teoria probabilităților, comunicată prima dată în 1968 și comunicată și publicată cu numeroase ocazii între 1968—1980. Pentru ilustrarea rezultatelor obișnuim să folosim diagrame Venn: un patrulater în care sînt înscrise două cercuri care se întretaie; cercul din stînga reprezintă mulțimea cazurilor care au boala studiată (de exemplu hipertrofia ventriculului drept (HVD) sau sting (HVS), iar cercul din dreapta reprezintă mulțimea cazurilor care prezintă semnele palpatorice ale hipertrofiei ventriculare. În patrulater se creează astfel 4 zone care corespund mulțimilor de cazuri „real pozitive” (zona de întretăiere a celor două cercuri), „fals negative” (zona semilunară din stînga), „fals pozitive” (zona semilunară din dreapta) și „real negative” (zona din patrulater în afara celor două cercuri). Fiecare caz a fost trecut în compartimentul corespunzător al diagramei Venn și s-a trecut la calcularea sensibilităților și specificităților semnelor pozitive și negative pe baza formulelor de calcul:

1. Sensibilitatea semnului pozitiv $= \bar{S} = \frac{B \cap S}{B}$ din care rezultă probabilitatea $P_B(\bar{S})$, deci în condiția prezenței bolii, cu ce probabilitate va fi prezent semnul, sau cu alte cuvinte prezența semnului, cu ce probabilitate îi clasifică corect pe cei bolnavi.

2. Sensibilitatea testului negativ (a lipsei semnului) $= \bar{S} = \frac{\overline{B \cap S}}{\bar{B}}$ din care rezultă probabilitatea $P_{\bar{B}}(\bar{S})$, deci probabilitatea ca în absența semnului, în ce procent îi clasifică corect pe cei care nu au boala studiată. Notăm că epidemiologii și OMS, în loc de sensibilitate a testului negativ folosesc denumirea de „specificitate”.

3. Specificitatea semnului pozitiv $= S = \frac{B \cap S}{S}$ din care rezultă probabilitatea $P_S(B)$, deci în condiția prezenței semnului cu ce probabilitate e prezentă boala. Menționăm că în nomenclatura epidemiologică și OMS, în loc de specificitatea testului pozitiv se folosește „valoarea predictivă a testului pozitiv”.

4. Specificitatea semnului negativ $= \bar{S} = \frac{\overline{B \cap S}}{S}$ din care rezultă probabilitatea $P_S(\bar{B})$, deci probabilitatea ca în absența semnului să fie absentă și boala. În nomenclatura epidemiologică și OMS, în locul specificității testului negativ se folosește „valoarea predictivă a testului negativ”.

Rezultate

În privința semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară dreaptă, din cele 43 de cazuri cu prezența reală a hipertrofiei ventriculare drepte, semnele palpatorice ale HVD au fost prezente în 37, deci $\frac{37}{43} = 0,86$ (86%) sensibilitate a semnului prezent. Cu alte cuvinte, prezența acestor semne a clasificat corect 86% din cazurile de HVD.

Din cele 57 de cazuri care nu au avut HVD semnele palpatorice au fost real pozitive în 53 și fals pozitive în 4 și astfel sensibilitatea semnului absent a fost de $\frac{53}{57} = 0,92$ (92%), deci 92% din cei fără HVD au fost corect clasificați prin lipsa acestor semne.

Din cele 41 de cazuri la care erau prezente semnele palpatorice de HVD, în mod real a fost prezentă și hipertrofia ventriculară dreaptă, deci specificitatea semnului prezent a fost de $\frac{37}{41} = 0,90$ (90%), sau cu alte cuvinte, din prezența semnelor s-a putut deduce cu o probabilitate de 90% prezența reală a HVD (valoare predictivă a testului pozitiv în nomenclatura epidemiologică).

Specificitatea lipsei semnelor de HVD $\frac{53}{59} = 0,89$ (89%) s-a calculat împărțind mulțimea cazurilor fără semne palpatorice de HVD cu mulțimea cazurilor fără HVD. Deci, pe baza absenței acestor semne palpatorice putea fi exclusă cu o probabilitate de 89%.

În privința semnelor palpatorice în hipertrofia ventriculară stângă izolată, din cele 15 cazuri de HVS în 13 au fost prezente semnele palpatorice $\frac{13}{15} = 0,86$ (86%), deci în acest procent au fost corect clasificate cazurile de HVS, ceea ce reprezintă sensibilitatea semnului prezent.

Sensibilitatea lipsei semnelor în HVS a fost calculată din cele 85 de cazuri fără HVS, din care semnele palpatorice au fost real negative în 81 și fals pozitive în 4, $\frac{81}{84} = 0,95$ (95%), deci în acest procent au fost corect clasificate cazurile fără HVS.

Specificitatea semnului palpatoric prezent: din cele 17 cazuri în care aceste semne au fost prezente în 13, am constatat că ele au fost real pozitive și în 4 fals pozitive. $\frac{13}{17} = 0,76$ (76%) sau cu alte cuvinte din prezența semnelor cu o probabilitate de 76% s-a putut deduce prezența reală a HVS.

Specificitatea absenței semnelor palpatorice de HVS a fost calculată din totalitatea cazurilor fără HVS, din care semnele palpatorice au fost real negative în 81 și fals negative în 2 $\frac{81}{83} = 0,97$ (97%), sau cu alte cuvinte lipsa semnelor palpatorice exclude prezența HVS cu o probabilitate de 97%.

Comparând valoarea semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară cu valoarea semnelor electrocardiografice, în ansamblu sensibilitatea celor palpatorice este aproximativ egală cu cele electrocardiografice și în nici un caz nu mai mică. În privința semnelor ECG am luat în considera-

ție nivelul de cel puțin 1 criteriu prezent, indiferent care, din cele 6 grupe de criterii luate în considerație.

În privința specificității semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară, ele au o valoare diagnostică mai mare decât criteriile ECG:

— În hipertrofia ventriculară dreaptă specificitatea prezenței semnelor palpatorice este 90% față de 56% electrocardiografic.

— În hipertrofia ventriculară stângă specificitatea semnelor palpatorice prezente este de 76% față de 36% electrocardiografic.

— În hipertrofia ventriculară dreaptă specificitatea absenței semnelor palpatorice a fost de 98% față de semnele ECG care au fost de 80%.

— În hipertrofia ventriculară stângă absența semnelor palpatorice a avut o specificitate de 97% față de valoarea semnelor ECG de 91%.

Din studiul nostru reiese deci că valoarea semnelor palpatorice de hipertrofie ventriculară depășește valoarea diagnostică a semnelor ECG, cel puțin la nivelul de „cel puțin un criteriu electrocardiografic, indiferent care“. Este adevărat că la nivelul de „cel puțin 3 criterii ECG prezente“ se întâmplă ca specificitatea criteriilor ECG să ajungă chiar la valoarea de 100%, dar în astfel de condiții de multe ori sensibilitatea scade sub 25%.

Bibliografie

1. *Antalóczy Z.*: Az electrocardiologia az orvosi gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1976; 2. *Dudea C., Vlaicu R.*: Propedeutica bolilor cardiovasculare. Ed. Medicală, București, 1976; 3. *Estes H. J. R.*: Principles of electrocardiography. In: Principles of internal medicine. Ed. VI, 1970, 1089; 4. *Friedberg Ch. K.*: Diseases of heart. Ed. Saunders, Philadelphia, 1958; 5. *Holzmann*: Klinische Elektrokardiographie. Ed. Thieme, Leipzig, 1955; 6. The Lancet-Editorial: The value of diagnostic tests. No. 8120. vol. I, 1979, 809; 7. *Olosz E., Voloc N., Monoki I.*: Revista medicală (1975), 21, 1, 15; 8. *Olosz E., Koválszki P., Monoki I.*: Rev. Roum. Méd. Méd. Int. (1980), 18, 4, 425; 9. *Viciu E., Fotiade B., Popa T., Samfirescu T.*: Electrocardiografie clinică. Ed. Medicală, București, 1966.

Sosit la redacție: 4 februarie 1985

E. Olosz, Șt. Monoki, Rodica Georgescu, Diana Petre, Enikő Olosz

SENSITIVENESS AND SPECIFICITY OF THE PALPATION SIGNS OF LEFT AND RIGHT VENTRICULAR HYPERTROPHY

The authors have studied the sensitiveness of the presence and absence of the palpation signs of left and right ventricular hypertrophy, as well as the specificity ("predictable value") of the presence or absence of these signs. Comparing the diagnostic value of the palpation signs with that of ECG signs at the level of "at least one ECG criterion of HVS or HVD", the conclusion is that the palpation signs of ventricular hypertrophy are more specific than the ECG signs, and the sensitiveness of the palpation signs is approximately equal to the electrocardiographic sensitiveness.

INHIBITORII ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI I ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

M. Manasia, D. Vlăduțiu, I. M. Pațiu, C. Spânu

Sistemul renină-angiotensină (SRA) reprezintă un ansamblu hormonal complex, care contribuie la menținerea presiunii arteriale și modulează balanța sodică a organismului. Creșterea secreției de renină are un rol patogenetic important în numeroase forme de hipertensiune arterială (HTA): din nefropatiile parenchimotoase, anomalii vasculare renale, în anumite forme de HTA esențială („cu renină crescută” — cca 15—20 din HTA esențiale) (1, 2, 3, 7).

Există în prezent numeroși inhibitori ai SRA; dintre aceștia inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I (captopril, enalapril) au dus la o mai bună cunoaștere a SRA și au și o largă utilizare în diagnosticul și tratamentul HTA (5, 13, 15).

Lucrarea de față analizează rezultatele terapiei cu captopril (Lopirin, produs de firma Squibb) la pacienți cu HTA secundară unor nefropatii parenchimotoase cu insuficiență renală cronică; efectele administrării medicamentului au fost urmărite atât în condiții de cură „acută” (doză unică) cât și după tratament mai prelungit (evoluție clinică, dozarea activității reninei plasmatice) (ARP).

Material și metodă

Acțiunea captoprilului (Lopirin) a fost cercetată la 14 bolnavi cu HTA și insuficiență renală cronică. Un prim grup includea 10 pacienți hemodializați periodic (cl. creatininic sub 5 ml/min.), la care depleția volemică din timpul dializei exacerba HTA. Medicația antihipertensivă a fost întreruptă pentru 3—7 zile, după care s-a urmărit tensiunea arterială și ARP înainte de hemodializă, la 3 și 6 ore de la începutul acesteia. Determinările au fost repetate în condițiile administrării a 25 mg captopril la începutul dializei (pacienții erau supuși unui regim de 2—3 dialize de 6 ore pe săptămână; Na în dializat — 136 mEq/l). Grupul al doilea a fost constituit din 4 bolnavi cu insuficiență renală cronică tratați „conservativ” (cl. creatininic 40—12 ml/min.), cu HTA marcată (tensiunea diastolică peste 120 mm Hg), refractară la tratamentul cu regim și combinații variate de diuretice, propranolol, hipopresol, clonidină. Și la acești pacienți tratamentul antihipertensiv a fost întrerupt 3—7 zile: s-a administrat apoi captopril în doză inițială de 25 mg/24 ore, ulterior crescându-se la 75—225 mg/24 ore (durata tratamentului: 2 săptămâni). S-a urmărit evoluția tensiunii arteriale și ARP, aceasta din urmă fiind dozată radioimunologic, cu Angiotensin I Radioimmunoassay kit C 1 S Sorin Biomedica (valori normale 0,11—1,78 ng/ml/h; natriureza a fost de 90—120 mEq/24 ore).

Rezultate, discuții

La primul lot de pacienți cu insuficiență renală cronică hemodializați periodic, HTA era tipic „angiotensin II dependentă”; reducerea volumului circulant în cursul ședinței de hemodializă a determinat creșterea tensiunii arteriale, de la valori medii de 184,5/112 mm Hg la 194/104 (fig. nr. 1), în paralel cu creșterea ARP de la media de 1,99 ng/ml/h la

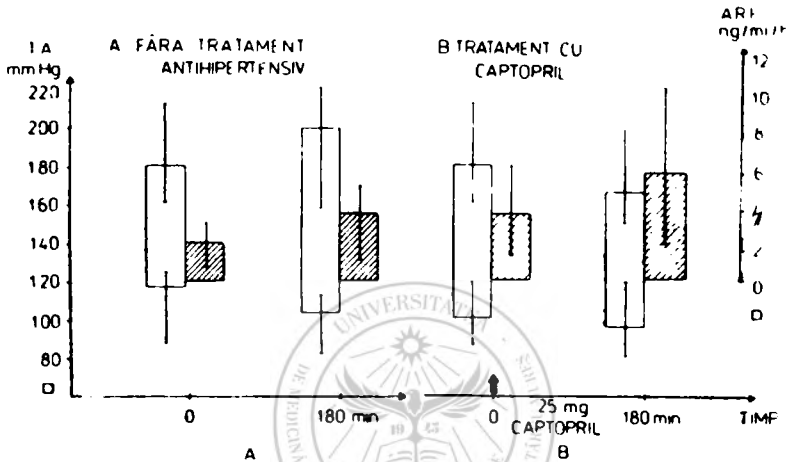


Fig. nr. 1: Scăderea tensiunii arteriale după captopril, la un grup de renali cronici hemodializați periodic. Hipertensiunea acestor pacienți se accentuează în timpul dializei fără medicație antihipertensivă (A), dar scade după 25 mg captopril administrat la începutul dializei (B). Activitatea reninei plasmatice (ARP) crește la dializă.

4,17 ng/ml/h („hipertensiune hipovolemică postdialitică”). Administrarea a 25 mg captopril înainte de începerea hemodializei (cu blocarea transformării angiotensinei I în angiotensină II) a dus la scăderea tensiunii arteriale în timpul dializei, până la o medie de 152/98 mmHg. Reducerea cantității de angiotensină II — care inhibă prin feed-back negativ secreția de renină — a făcut cu ARP să crească după captopril la o medie postdialitică de 5,8 ng/ml/h.

Se știe că hipertensiunea uremicilor reacționează diferit la depleția volemică de la hemodializă: diminuarea volumului circulant duce la scăderea valorilor tensionale la 80% din pacienți („HTA volumdependentă”), dar exacerbează HTA la cca 20% („HTA renin-respectiv angiotensin II dependentă”) (4, 9, 16). Aceștia din urmă constituie adesea pacienții „problemă” ai centrelor de hemodializă și ei beneficiază cel mai mult de tratamentul cu inhibitori ai SRA (și în particular cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I), așa cum o confirmă și rezultatele expuse.

La al doilea grup — cel al bolnavilor cu insuficiență renală tratată numai cu regim alimentar și medicamente — tensiunea arterială medie a fost de 240/130 mmHg; după 25 mg captopril valorile au scăzut în medie cu 39/25 mmHg; tensiunea s-a menținut redusă cît timp s-a continuat tratamentul (cu 75—225 mg/24 ore), ARP a crescut net după tratament (la unul din pacienți, de ex., la 8 ng/ml/h la 10 zile de tratament și la 20 ng/ml/h la 14 zile) (fig. nr. 2).

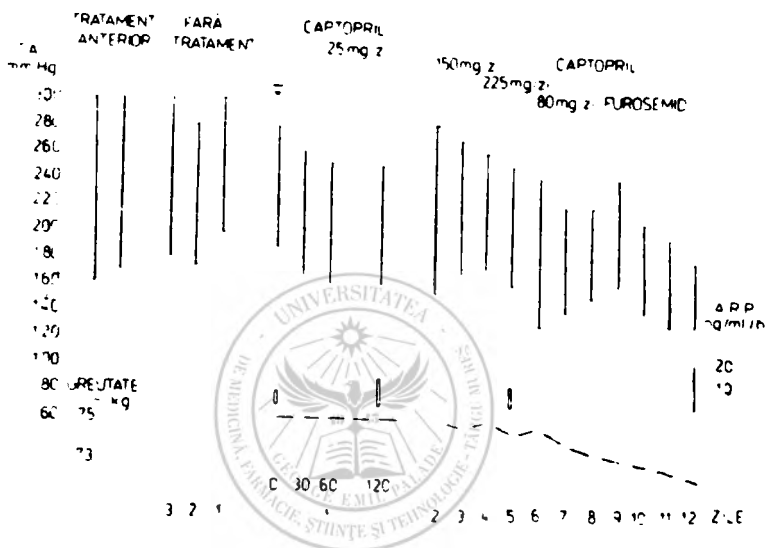


Fig. nr. 2: Eficiența tratamentului cu captopril (singur și în asociație cu furosemid) la un pacient cu hipertensiune arterială refractară la alte antihipertensive (ARP-activitatea reninei plasmatică).

Captoprilul (Lopirin, Capoten, Captolane) s-a dovedit deci eficient în reducerea valorilor tensionale ale bolnavilor cu insuficiență renală cronică analizați. Preparatul este recomandat mai ales în HTA „refractare” la tratamentul convențional bine condus, în HTA renovasculară, HTA „malignă”, HTA din nefropatiile cronice (8, 10, 18, 20). Captoprilul reprezintă primul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I activ pe cale orală (inhibitorul precedent — teprotidul, SQ 20 881 — poate fi administrat numai intravenos); a fost sintetizat în 1977 de către Ondetti și colab. în laboratoarele Squibb (2, 3). Administrat à jeun, preparatul se absoarbe rapid, în proporție de aproximativ 75%, efectul antihipertensiv devenind evident la 60—90 min. (13, 17, 19, 20). Se elimină preponderent renal, fiind deci necesară reducerea dozei la bolnavii cu retenție azotată. Dozele administrate în HTA se cresc progresiv (pentru evitarea eventualei hipotensiuni ortostatice); se începe cu 25 mg de 3 ori pe zi și se poate ajunge la cel mult 400 mg/24 ore (2, 3, 17, 19).

Efectul antihipertensiv este potențat de diuretice, care corectează și posibilă hiperpotasemie. Captoprilul s-a dovedit util și în unele forme de insuficiență cardiacă refractară la terapia convențională corect condusă (vasodilatație arteriovenoasă cu scăderea pre- și postsarcinii). Efectele secundare apar mai ales la doze peste 200—300 mg/24 ore, după administrare de mai lungă durată: erupții cutanate, pruriginoase, proteinurie, neutropenie, agranulocitoză, pierderea temporară a gustului etc.; ele dispar de regulă la diminuarea dozelor sau la întreruperea terapiei (11, 13, 17). Lipsa efectelor secundare la bolnavii urmăriți de noi este probabil urmarea dozelor relativ mici și a duratei scurte de administrare.

Efectele adverse ale captoprilului sînt legate de gruparea SH; noua generație de inhibitori ai enzimei de conversie, dintre care se remarcă enalaprilul (MK 421, Renitec^R) nu au această grupare și au o toleranță mult superioară (14, 15). Enalaprilul poate fi administrat pe cale orală, are activitate antihipertensivă mai puternică decît captoprilul, la doze inferioare (10—20—60 mg/24 ore) (14, 15).

În concluzie, captoprilul — inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I — s-a dovedit eficient în scăderea valorilor tensionale la bolnavii cu nefropatii cronice analizate, chiar și în situațiile în care alte antihipertensive nu au putut reduce adecvat valorile tensionale.

Bibliografie

1. Atlas A., Niarchos A., Case D.: Amer. J. Nephrolol. (1983), 3, 118;
2. Brenner B., Stein J.: Hypertension. Ed. Churchill-Livingstone. London, 1981;
3. Cervol P., Elkik F., Thibonnier M., Plouin P., Menard J.: Nouv. Presse Med. (1981), 10, 9, 1525;
4. Ferguson K., Vlasse J.: Systematic approach to therapy and special therapeutic problems of hypertension. In: Clinical Hypertension and Hypotension (sub red.: Brunner H., Gavras H.), Ed. Dekker, Basel, 1982, 483;
5. Gavras I., Gavras H.: Ann. Int. Med. (1983), 98, 556;
6. Gavras H., Gavras I., Hadziniolaou P., Brunner H.: J. Cardiovasc. Med. (1980), 5, 4, 327;
7. Gross F., Liedtke R.: Pharmacology and clinical use of the angiotensin I converting enzyme inhibitors. Ed. G. Fisher, Stuttgart, 1980;
8. Kinkaid-Smith P., Wathworth J.: Hypertension, mechanism and management. Dis. Health Sci., New York, 1982;
9. Laragh J., Bühler F., Seldin D. (sub red.): Frontiers in hypertension research. Ed. Springer, New York, 1981;
10. Manasia M., Căprioară M., Vlăduțiu D., Spănu C., Pațiu I. M.: Tratatamentul hipertensiunii arteriale la bolnavii încadrați în programul de hemodializă periodică. Lucrare comunicată la cea de-a XVIII-lea Sesiune a cadrelor didactice și studenților. I.M.F. Cluj-Napoca, 1981;
11. Manasia M., Pațiu I. M., Vlăduțiu D., Spănu C., Barabás E., Gherman M.: Influența captoprilului asupra activității reninei plasmatică la bolnavii hipertensivi cu insuficiență renală cronică. Simpozionul Național de Endocrinologie. Volum de rezumate. Cluj-Napoca, 1984, 43;
12. Manasia M., Vlăduțiu D.: Viața med. (1982), 29, 1, 5;
13. Mimram A., Targhetta R., Iaroche B.: Nouv. Presse Med. (1981), 10, 8, 1579;
14. Nasol Ph.: Presse Med. (1984), 13, 752;
15. Navis J., Jong E., Donker A., de Zeeuw D.: Proc. EDTA (1983), 20, 577;
16. Paganini E., Tarazi R.: Hypertension in the dialytic population. In:

Arterial Hypertension (sub red. Rosenthal J.), Ed. Springer, New York, 1982, 504; 17. Rubin B., Antocanio I.: *Nouv. Presse Med.* (1981), 10, 19, 1531; 18. Safar M., Weiss J.: *Hypertension Arterielle*. Ed. Masson, Paris, 1983, 219; 19. Winchester F.: *Dial. Transpl.* (1984), XIII, 1, 31; 20. * * * Capoten, the use of the angiotensin converting enzyme inhibitor captopril in the treatment of cardiovascular diseases. Proc. Symp. Moscow, Ed. Squibb, 1983.

Sosit la redacție: 1 martie 1985.

Spitalul Județean, Secția cardiologie (cond.: dr. R. Ispas, medic primar) din Sibiu

RELAȚII ÎNTRE DURITATEA APEI POTABILE, MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA PRIN BOLI CARDIOVASCULARE

R. Ispas

Factorii care prezintă un risc de îmbolnăvire a aparatului cardiovascular sînt multipli și heterogeni (1), fiind în principal reprezentați prin: H.T.A., hipercolesterolemie, fumat, sedentarism, obezitate și diabet.

În ultimele 2—3 decenii au fost publicate numeroase lucrări privind intervenția și altor factori de risc, afară de cei menționați mai sus, în etiopatogenia unor boli cardiovasculare cronice degenerative. Astfel, a fost incriminat în determinismul acestor boli, variații ale mediului extern, dezechilibrul oligoelementelor (2, 3) și calitatea apei potabile (5).

Pornind de la datele semnalate în literatura de specialitate, am întreprins un studiu epidemiologic privind relațiile posibile între morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare în județul Sibiu și calitatea apei potabile, consumată de populația acestui județ.

Material, metodă, rezultate

Înainte de a expune metoda și rezultatele cercetării efectuate, menționăm că sub noțiunea de duritate înțelegem gradul de mineralizare a apei, această duritate fiind (5):

— temporară (carbonată), dată de bicarbonații de calciu și de magneziu dizolvați în ea;

— permanentă (necarbonată), care este dată de celelalte săruri de calciu și de magneziu, solubilizate în apă (azotați, fosfați, sulfați etc.).

Suma celor două durități (temporară + permanentă) reprezintă duritatea totală a apei și se exprimă în grade germane de duritate. Un astfel de grad echivalează cu 10 mg CaO/litru apă. În diverse localități urbane din județul Sibiu au fost constatate, prin determinări repetate, durități variate ale apei potabile, după cum reiese din tabelul următor (5):

Localitatea	Sibiu		Agnita		Cisnădie		Mediaș		Dumbrăveni	
	18 X 1979	25 I 1980	10 X 1979	27 II 1980	8 VIII 1979	5 III 1980	30 VII 1979	5 VIII 1980	31 I 1979	6 VI 1980
apă brută	0,89	1,26	17,1	22,5	0,85	1,24	17,05	13,40	24,9	32,7
apă decantată	1,2	1,1	17,1	21,1	0,83	1,24	13,06	14,26	21,7	33,6
apă filtrată	0,9	1,2	17,1	22,5	0,85	2,24	15,05	15,03	19,03	31,8
apă clorurată	2,1	2,2	18,6	19,8	0,87	2,24	16,38	14,26	17,95	30,0

Se poate observa că populația municipiului Sibiu și cea a orașului Cisnădie consumă o apă potabilă slab mineralizată, cu oscilații între 0,89—2,20 grade germane, pentru prima localitate, și între 0,85—2,24 grade germane pentru cea de a doua. În contrast cu aceste localități, în municipiul Mediaș și în orașele Agnita și Dumbrăveni, apa potabilă consumată de populația respectivă este foarte mineralizată, durezza acesteia variind de la 13,06 la 17,05 grade germane pentru Mediaș, 17,1 la 22,5 grade germane pentru Agnita și 17,95 la 33,6 grade germane pentru Dumbrăveni. Rezultă din punct de vedere al durezzații apei, la extreme se situează municipiul Sibiu, care dispune de o apă foarte slab mineralizată („moale”) și orașul Dumbrăveni, unde se consumă o apă puternic mineralizată („dură”).

Pornind de la această constatare, am studiat morbiditatea intraspitalicească prin boli cardiovasculare, pe perioada 1976—1979, comparativ cu Spitalul Județean Sibiu (secțiile cardiologie, medicală I și medicală II) și în Spitalul Municipal Mediaș (secția medicală).

În intervalul de timp amintit, în Spitalul Județean Sibiu s-au internat 7798 bolnavi cardiovasculari (H.T.A. esențială, cardiopatie ischemică cronică, infarct miocardic, alte boli ischemice cardiace, cardiopatii simptomatice) și alte forme de cardiopatii (miocardioscleroză, miocardio-patie), cardiopatii reumatismale cronice în timp ce în aceeași perioadă în Spitalul Municipal Mediaș au fost spitalizați 2535 cardiovasculari.

Față de totalul de 27252 bolnavi spitalizați în spitalul județean Sibiu în perioada 1976—1979, numărul bolnavilor cardiovasculari reprezintă 34,89%, în timp ce la 11351 bolnavi internați în Spitalul Municipal Mediaș, în aceeași perioadă de timp, proporția celor suferinzi de inimă și vase reprezintă 22,4%.

Am omis intenționat din morbiditatea intraspitalicească în ambele spitale, o serie de bolnavi cu suferințe cardiovasculare, ca: reumatismul cardioarticular acut, emboliile arteriale, cordul pulmonar cronic, bolile cerebrovasculare, bolile venelor, pentru faptul că aceste cazuri se internează și în alte secții ale spitalului (chirurgie, pneumologie, pediatrie, dermatologie, neurologie etc.), în afară de secțiile medicale și cardiologie. Este evident că proporția de bolnavi cardiovasculari spitalizați în cele 4 secții luate în studiu este în realitate mai mare.

Referitor la mortalitatea prin boli cardiovasculare și duritatea apei potabile, studiul nostru s-a efectuat pe populația zonei Miercurea Sibiului, unde din punct de vedere al mineralizării apei potabile, există două zone: Zona I, unde populația consumă o apă dură (în medie 23,3 grade germane) și Zona a II-a, unde mineralizarea apei este mult mai redusă (în medie 5,8 grade germane).

În intervalul 1975—1979, din totalul deceselor înregistrate la oficiul stării civile în zona I, proporția deceselor prin boli cardiovasculare cronice degenerative a fost de 20,7⁰/₀, în timp ce în Zona a II-a, această proporție a fost de 32,9⁰/₀.

Discuții și concluzii

Referitor la calitatea apei potabile, încă din 1957, Kobayshi a arătat, într-un vast studiu epidemiologic, că între „natura chimică a apei de râu și moartea prin apoplexie”, care în Japonia este de 4—8 ori mai mare ca în S.U.A. și Marea Britanie, există unele relații (4). În 1960, Schroeder afirma că „pare a fi demonstrată existența unei relații negative între cazurile de deces prin boli cardiovasculare, coronaropatie, accidente cerebrale și duritatea apei” (4).

Din studiul epidemiologic efectuat reiese că între morbiditatea prin boli cardiovasculare și duritatea apei potabile există o relație, în sensul creșterii ei la cei ce consumă apă slab mineralizată.

Cifrele sînt demonstrative, dat fiind faptul că populația celor două municipii studiate întrunește condițiile loturilor comparabile: aceeași vîrstă și alimentație, același grad de industrializare, același nivel socio-economic etc.

Studiul asupra mortalității prin boli cardiovasculare în relație cu duritatea apei în zona Miercurea Sibiului arată o creștere semnificativă a deceselor la cei care consumă apa slab mineralizată.

În concluzie se poate spune că gradul mai ridicat de mineralizare a apei (duritatea crescută) conferă protecție aparatului cardiovascular, în timp ce o apă slab mineralizată favorizează creșterea morbidității și mortalității prin boli cardiovasculare cronice.

Bibliografie

1. Moga A., Orha ., Stăncioiu N.: Cardiopatiile cronice majore. Ed. Acad. R.S.R., București, 1974;
2. Masironi R.: Trace elements in cardiovascular diseases. In vol.: Use of activation analysis in studie of mineral metabolism in men. Proceedings of IAEA, Teheran, 3—7 Jun. 1968. Vienne, Agence Internationale de l'énergie atomique, Collection Rapports techniques, nr. 122;
3. Masironi R.: Bull. Org. Mond. Santé (1964). 40. 305;
4. Cottet J., Cristol R.: Bull. Acad. Nat. Med. (1982), 166, 3, 421;
5. Ispas R.: Contribuții referitoare la rolul apei potabile în etiopatogenia unor boli cardiovasculare. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca. 1981.

Sosit la redacție: 4 martie 1985.

RELATIONS BETWEEN THE HARDNESS OF DRINKING WATER, MORBIDITY AND MORTALITY DUE TO CARDIOVASCULAR DISEASES

Correlating the degree of hardness of drinking water with the morbidity due to cardiovascular diseases in two towns having water with great differences of hardness, an increase of the morbidity related to the consumption of poorly mineralized water has been pointed out. Studying the morbidity in a place with two sectors of drinking water sources differing in hardness, we found an increased mortality rate in those drinking soft water. The conclusion is that mineralized hard water confers certain protection to the cardiovascular apparatus.

Clinica Medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Dudea, doctor în medicină) și
Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină) din
Tirgu-Mureș

EVALUAREA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI CU GLUCOZĂ- INSULINĂ-POTASIU ÎN CARDIOPATIA ISCHEMICĂ, FOLOSIND HARTA ELECTROCARDIOGRAFICĂ PRECORDIALĂ

Ana Bratu, C. Dudea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur

În tratamentul cardiopatiei ischemice (CI) unul din obiectivele principale vizează limitarea leziunilor tisulare produse de ischemia miocardică acută. Una dintre metodele preconizate în acest scop constă în administrarea soluției de glucoză-insulină-potasiu (GIK) (14, 17, 21), a cărei utilizare se bazează pe date experimentale și clinice în cazul infarctului miocardic acut (1, 16, 19, 20). Efectul s-ar explica prin aceea că glucoza și insulina stimulează utilizarea oxidativă și neoxidativă a hidraților de carbon miocardici și cresc stocajul intracelular de glicogen. În plus, scad acizii grași liberi prin facilitarea esterificării lor în trigliceride și prin inhibarea lipolizei. Conversia lipidelor în hidrați de carbon în timpul perfuziei reduce necesarul miocardic de oxigen. Insulina are și un efect inotrop pozitiv. Amestecul de glucoză-insulină îmbunătățește nutriția organismului, scade edemul tisular prin efectul său hiperosmolar, ameliorează perfuzia miocardică și contractilitatea sa. În fine, potasiul din GIK tinde să refacă pierderile din celulele ischemiate. (4, 5, 6, 7, 8, 15, 18).

O metodă de obiectivizare a ischemiei cardiace cronice (subendocardice) constă din punerea în evidență a modificărilor electrocardiografice de tip „ischemic“, în primul rând subdenivelarea segmentului ST. În cercetarea noastră am utilizat acest criteriu pentru a urmări efectele tratamentului cu GIK. Deoarece s-a dovedit (9, 10, 11, 12), inclusiv din cercetările noastre (2), că HEP (harta electrocardiografică precordială) poate oferi relații mai complete și detaliate decât electrograma standard, ne-am propus să urmărim eficiența terapiei cu GIK prin această tehnică electrocardiografică specială.

Material și metodă

S-a studiat un grup format din 75 de bolnavi cu CI a căror electrocardiogramă îndeplinea următoarele criterii:

1. subdenivelarea ST a fost mai mare de 1 mm pe electrocardiograma standard, în repaus;
2. prezentau ritm sinuzal;
3. lipsa unda U evidentă;
4. s-au exclus alte cauze de modificare a segmentului ST: hipertrofia ventriculară stângă, blocul de ramură stângă, modificările mari electrolitice, supradozajul digitalic, leziunile miocardice de altă natură decât ischemia, diabetul zaharat, înregistrarea după un efort fizic.

Toți bolnavii au fost compensați în momentul investigației. Ei au fost împărțiți în două loturi (lotul A și lotul B). La 38 de bolnavi (lotul A) s-a administrat soluția de GIK (glucoză 5% 250 ml, insulină cristalizată 5 UI, clorură de potasiu 10 mEq/l). Ceilalți 37 de bolnavi au constituit lotul B — martor — la care s-a făcut tratament individualizat, fără să se administreze GIK sau alte medicamente care ar putea influența aspectul electrocardiogramei. Tuturor bolnavilor li s-a făcut de două ori harta precordială, la interval de șapte zile (lotul A, înainte și după tratament cu GIK). S-a urmărit amplitudinea subdenivelării segmentului ST, apoi s-a calculat suma acestor subdenivelări (Σ ST) și numărul derivațiilor care prezentau subdenivelarea ST peste 1 mm

(NST). S-a calculat raportul $\frac{\Sigma ST}{NST}$.

Media aritmetică globală, atât în cazul lotului A cât și în cazul lotului B, înainte și după tratament, se obține astfel: $M = \frac{\Sigma \frac{\Sigma ST}{NST}}{N}$

(în care M = media aritmetică globală a lotului, $\frac{\Sigma ST}{NST}$ = valorile obținute la cazurile din lot, N = numărul total al cazurilor din lot).

Calculând media mediilor $\frac{\Sigma \frac{\Sigma ST}{NST}}{N}$ se obține înainte de tratament

$$M = \frac{80,7}{38} = 2,12 \text{ mm, după tratament } M' = \frac{40,42}{38} = 1,06 \text{ mm, diferența mediilor fiind } Md = \frac{40,27}{38} = 1,06 \text{ mm.}$$

Se observă că ameliorarea este semnificativă, ajungându-se de la 2,12 mm cât a fost inițial, la 1,06 mm după tratament.

Calculându-se media mediilor aritmetice a ST în cazul lotului martor, se obține înainte de tratament $M = \frac{82,81}{37} = 2,24$ mm, după trata-

$$\text{ment } M' = \frac{75,02}{37} = 2,03 \text{ mm, diferența mediilor fiind } Md = \frac{7,39}{37} = 0,2 \text{ mm.}$$

Deci în acest caz revenirea segmentului ST este de 0,2 mm.

Rezultate și concluzii

Dacă se calculează media revenirii segmentului ST în cazul lotului tratat, se obține o ameliorare de 1,06 mm. deci semnificativă.

La lotul martor, ameliorarea este de 0,2 mm, adică nesemnificativă.

Administrarea soluției de GIK are ca rezultat ameliorarea semnificativă a aspectului HEP, în sensul revenirii spre linia 0 a segmentului ST după tratament. Diferența dintre datele obținute după șapte zile de tratament arată o revenire a segmentului ST, în medie de cinci ori mai bună în lotul tratat față de lotul martor ($\frac{1,06 \text{ mm}}{0,2 \text{ mm}} = 5$). Lotul martor la care nu s-a făcut tratament cu GIK nu prezintă o modificare semnificativă a aspectului ECG.

Considerându-se modificările segmentului ST ca un indicator al ischemiei miocardice, utilizarea HEP poate oferi criterii cuantificate cu privire la eficiența tratamentului aplicat în această boală.

Bibliografie

1. Brachfeld N.: *Circulation* (1973) 48, 2, 459; 2. Bratu Ana, Ducea C., Cotoi S., Maria Repolski, Bucur I.: *Revista medicală* (1984), XXX, 2, 55; 3. Braunwald E., Maroko P. R.: *Cur. Probl. Cardiol.* (1978), 3, 9; 4. Campbell B.: *J. of the Tennessee Med. Ass.* (1979), 72, 10; 5. Gessler U.: *Fortschritte der Medizin* (1978), 25, 7, 1308; 6. Gessler U.: *Münch. med. Wschr.* (1979), 121, 35, 110; 7. Kostis J. B. et al.: *Am. Heart J.* (1979), 98, 3, 351; 8. Lye M., Winston B.: *Brit. Heart J.* (1979), 42, 5, 568; 9. Madias J. E., Ventkataram K., Hood W. B.: *Circulation* (1975), 52, 799; 10. Madias J. E., Hood W. B.: *Am Heart J.* (1977), 93, 603; 11. Madias J. E., Hood W. B.: *Electrocardiol. J.* (1978), 11, 97; 12. Maroko P. R. et al.: *Am J. Cardiol.* (1972), 29, 223; 13. Mills H. et al.: *J. Electrology* (1979), 12, 4, 407; 14. Maroko P. R. et al.: *Circulation* (1972), 45, 1160; 15. Opie L. H.: *An international symp. Manila, 1978*, 43; 16. Opie L. H., Ruymel K., Owen P.: *Circulation* (1975), 52, 49; 17. Mittra B.: *Lancet* (1965), 2, 607; 18. Rannels E., Kao R., Howard E.: *Circulation* (1973), suppl. IV, 95; 19. Rogers W. J. et al.: *Circulation* (1979), suppl. 2, 165; 20. Sodi P. et al.: *Chest* (1963), 43, 424.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1980

Ana Bratu, C. Ducea, S. Cotoi, Maria Repolszki, I. Bucur

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE TREATMENT WITH GLUCOSE—INSULIN—POTASSIUM IN ISCHAEMIC CARDIOPATHY BY USING PRECORDIAL ELECTROCARDIOGRAPHIC MAP

In a group of 38 cases with electrocardiographic modifications typical for subendocardial myocardial ischaemia (excluding other causes showing the same electrocardiographic aspect), we administered solution of glucose—insulin—potassium (GIK) for seven days. The comparison was made with a control group of 37 patients suffering from ischaemic cardiopathy, chosen according to the same

criteria and they were not given GIK. In all patients we recorded precordial electrocardiographic maps (PEM) before and after the treatment for seven days. By calculating the mean of the amplitude of the shifted ST segment, we observed a recurrence towards the isoelectrical line, which was five times greater in the treated group than in the controls. In conclusion, GIK treatment produces a rapid recurrence of ST segment in ischaemic cardiopathy, and PEM affords the possibility of quantification of therapeutic efficiency from this point of view.

Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureş

EXPLORAREA NODULUI SINUZAL PRIN ELECTROSTIMULARE TRANSESOFAGIANĂ

E. Caraşca, Maria Repolszki, S. Cotoi

Modificările funcţiei nodului sinuzal au grade de manifestare variate. Când disfuncţia sinuzală este evidentă, electrocardiograma convenţională poate fi suficientă în diagnosticul şi stabilirea conduitei terapeutice. Alteori, identificarea suferinţei nodului sinuzal precum şi stabilirea sancţiunii terapeutice este mai laborioasă, necesitînd explorări complementare: monitorizare Holter, manevre vagale, proba de efort, probe farmacodinamice, studii electrofiziologice (12, 3, 16, 13, 15).

Majoritatea manifestărilor de suferinţă sinuzală sînt încadrabile în criteriile de diagnostic ale bolii nodului sinuzal (10, 11). Prin faptul că există variaţii fiziologice mari în parametrii de apreciere a funcţionalităţii nodului sinuzal şi prin marea varietate teoretică de manifestări a malfuncţiei nodului sinuzal, decizia asupra suferinţei acestuia este uneori greu de luat, investigarea lui complexă devenind necesară.

Studiile electrofiziologice de explorare a nodului sinuzal au fost efectuate pînă nu de mult exclusiv la nivel intracavitar. În ultimii ani, o parte din explorările intracavitare au putut fi substituite cu cele efectuate transesofagian, ultimele avînd avantajul de a fi mai puţin invazive, mai uşor repetabile şi oferind rezultate comparabile celor obţinute pe cale intracavitară (4, 14, 5, 6, 2, 17).

Scopul lucrării este de a evidenţia, pe baza experienţei proprii, posibilităţile de explorare a funcţiei nodului sinuzal prin stimulare transesofagiană.

Metodologie

Parametrii obţinuţi pe această cale au fost: timpul de recuperare a nodului sinuzal, timpul de conducere sinoatrială şi refractoritatea efectivă a nodului sinuzal.

Electrostimularea atrială transesofagiană s-a efectuat cu sonde şi electrostimulatoare de construcţie proprie, după o metodologie descrisă

anterior, sonda esofagiană fiind plasată în poziția optimă de stimulare urmărind electrogramele esofagiene (5, 6, 7, 8).

Aceiași parametri au fost determinați și experimental la ciine, cu toracele deschis, avînd o abordare directă a atriului stîng și drept cu sonda electrod de stimulare.

Determinarea timpului de recuperare a nodului sinuzal:

Se începe electrostimularea cu o frecvență de 90—100 pe minut, în funcție de lungimea ciclului cardiac de bază, timp de 30 de secunde, după care stimularea este întreruptă brusc. Manevra se repetă la frecvență de 120 și 150 pe minut. Distanța dintre ultimul stimul și apariția primei unde P sinuzale reprezintă timpul de recuperare a nodului sinuzal. S-au făcut și determinări cu frecvență unică de stimulare (100—120 pe minut) (19).

Pentru a evita limitele valorice prea largi ale timpului de recuperare a nodului sinuzal, care depind de lungimea ciclului cardiac de bază, în ritmurile cardiace ce se abat de la limitele teoretice ale frecvenței normale am calculat timpul de recuperare a nodului sinuzal corectat, a cărui valoare rezultă din scăderea duratei ciclului de bază din timpul de recuperare a nodului sinuzal (15, 1), (fig. nr.1).

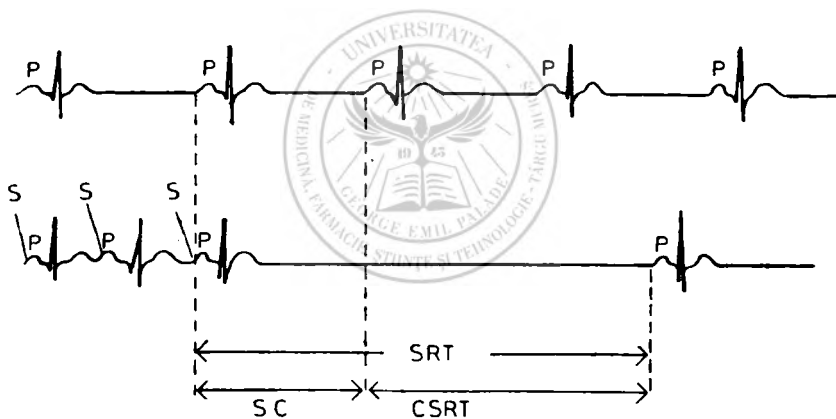


Fig. nr. 1. Timpul de recuperare sinuzală (SNRT)

În anumite cazuri, pentru evaluarea activității intrinsece a nodului sinuzal s-a instituit blocada autonomă propusă de Jordan și colab. în 1978 cu atropină 0,04 mg/kg și propanolol 0,02 mg/kg.

Determinarea timpului de conducere sinoatrială :

A fost făcută după metoda Narula (16) descrisă pentru electrostimularea intracavitară, ca fiind mai simplă și mai puțin laborioasă decît cea recomandată de Strauss (18), care utilizează extrastimuli programați.

Se practică o electrostimulare la o frecvență cu 10 bătăi mai ridicată decît ritmul spontan. După 8—10 bătăi stimulate se întrerupe brusc stimularea; din lungimea ciclului poststimulare extragem valoarea medie a

ciclului sinuzal spontan (calculat din 10 cicluri spontane anterioare electrostimulării), și obținem timpul de conducere sinoatrială ante și retrograd. Se face media a patru-cinci măsurători (fig. nr. 2).

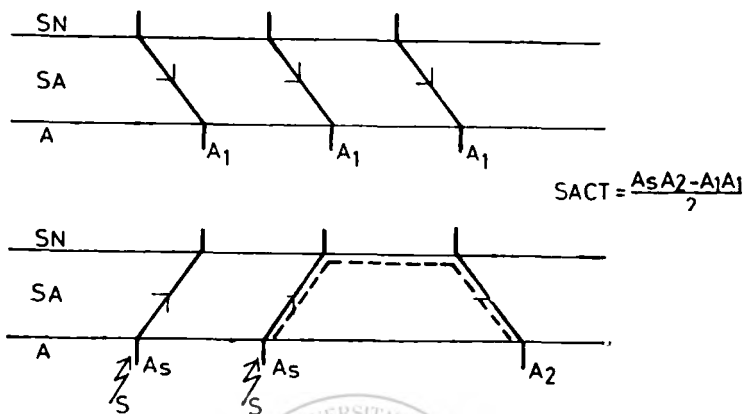


Fig. nr. 2: Timpul de conducere sinoatrială (SACT—NARULA)

Determinarea perioadei refractare efective a nodului sinuzal :

Am utilizat tehnica stimulării atriale programate, sau metoda stimulării cu frecvență apropiată de cea a nodului sinuzal (coaction) (13). Cel mai lung interval de cuplare, la care extrastimulul atrial nu reușește să penetreze nodul sinuzal și să producă fenomenul de reset, realizând interpolare și nu pauză decalantă este apreciat ca perioadă refractară efectivă a nodului sinuzal (fig. nr. 3).

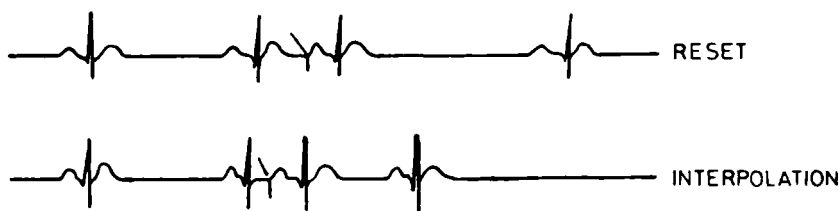


Fig. nr. 3: Perioada refractară efectivă a nodului sinuzal

Determinările comparative, pe cale transesofagiană și endocavitară, făcute de noi, la aceiași pacienți, a celor trei parametri (timpul de recuperare a nodului sinuzal, timpul de conducere sinoatrială și refractoritatea efectivă a nodului sinuzal) au evidențiat o prelungire constantă a valorilor parametrilor determinați transesofagian cu circa 20 msec. față de valorile determinate endocavitar. Înregistrările sincrone ale atriogramelor recoltate endocavitar, transesofagian și într-o derivație precordială

stabilesc debutul sincron al undei P din precordiale cu atriograma intracavitară și un decalaj între ele cu atriograma esofagiană similar cu diferența valorilor obținute la determinările celor trei indicatori, ceea ce denotă că se poate face o corecție a valorilor stabilite pe cale transesofagiană prin scăderea intervalului de decalare dintre unda P și atriograma esofagiană. Valorile astfel corectate se pot raporta real la datele din literatura de specialitate ce au fost stabilite exclusiv prin studii intracavitare.

Discuții

În cazuistica noastră, electrostimularea atrială pe cale transesofagiană a fost posibilă în 90% din cazuri. Datele din literatura de specialitate sînt apropiate celor găsite de noi.

Eficiența dovedită a electrostimulării transesofagiene a făcut aplicabile o parte dintre metodele de testare a funcției nodului sinuzal pe această cale, mai puțin invazivă. Dintre metodele de testare a funcției nodului sinuzal se poate determina transesofagian timpul de recuperare a nodului sinuzal, timpul de conducere sinoatrială, refractoritatea efectivă a nodului sinuzal, deși literatura de specialitate rămîne săracă în date (14, 2, 17, 20).

Metodologia de determinare a acestor parametri prin electrostimulare transesofagiană este identică cu cea aplicată în electrostimularea intracavitară a atriului drept. Diferența esențială derivă din faptul că prin raporturile anatomice ale esofagului cu atriul stîng, electrostimularea transesofagiană se face la distanța de nodul sinuzal, spre deosebire de cea intracavitară ce oferă posibilitatea poziționării sondei în imediata apropiere a acestuia, reușindu-se chiar înregistrarea potențialului de nod. Datorită raporturilor anatomice este nevoie de a utiliza un factor de corecție-timp de 20 msec.

Studiile experimentale la cîine, cu torace deschis, au dus la obținerea unor valori foarte apropiate a timpului de conducere sinoatriale determinat prin electrostimulare pe atriul drept (parasinuzal), față de durata potențialului de nod sinuzal și a dovedit a fi reală corecția menționată, atunci cînd valoarea timpului de conducere sinoatriale determinat transesofagian a fost comparată cu durata potențialului de nod sinuzal și cu valoarea timpului de conducere sinoatriale obținut prin electrostimulare parasinuzală (9).

Practicarea metodei este bine suportată de pacient, are capacitate de reproductibilitate și comportă riscuri minime, încît poate fi practică pe scară mai largă decît cea intracavitară.

Electrostimularea transesofagiană constituie deci o metodă neinvazivă, relativ simplă, fiind capabilă să ofere pentru practică parametri importanți în aprecierea funcției nodului sinuzal, iar utilizînd factorul de corecție-timp privind stimularea atrială stîngă să aibă aceleași valori ca și în cazul metodei clasice de stimulare intracavitară.

Bibliografie

1. Alpert M. A., Greg M. D., Flaker C.: JAMA (1983), 250, 16; 2. Andersen H. R., Pless P.: Pace (1983), 6, 674; 3. Blanc J. J., Gestin E., Lamotte A., Bosch J., Granatelli D., Penher Ph.: Ann. Cardiol. Angéiol.

(1979), 29, 319; 4. *Burack B., Furman S.*: Am. J. Cardiol. (1969), 23, 469; 5. *Cotoi S., Carașca E., György A., Zimmermann R.*: Timișoara medicală (1982), 1, 27; 6. *Cotoi S., Carașca E., Incze A.*: Revista medicală (1983), XXIX, 1—2; 7. *Cotoi S., Tóth Z., Carașca E., György A.*: Electrostimulator cardiac. Brevet de invenție nr. 83132/1983; 8. *Cotoi S., Carașca E., György A., Tóth Z.*: Sondă electrod esofagiană pentapolară pentru înregistrarea electrogramelor, Certificat de inovator nr. 91/1984; 9. *Cotoi S., Repolszki M., Carașca E., Incze A., Badiu Gh.*: Physiology (1985), depusă spre publicare; 10. *Ferrer M. I.*: JAMA (1968), 206, 645; 11. *Ferrer M. I.*: Circulation (1973), 47, 635; 12. *Hertzeanu H., Yahini J. H., Neufeld N. H.*: Acta Cardiol. (1979), 34, 375; 13. *Kerr C. R., Strauss H. C.*: Circulation (1983), 68, 6, 1231; 14. *Lubell L.*: Am. J. Cardiol. (1971), 27, 641; 15. *Medvedowsky L. L., Barnay C.*: Ann. Cardiol. Angéiol. (1984), 33, 19; 16. *Narula O. S., Shantha N., Vasquez M., Towne W., Linhart J. W.*: Circulation. (1978), 58, 706; 17. *Ridikis I., Rimsha E., Drog A., et al.*: Kardiologia (1981), 12, 72; 18. *Strauss H. C., Saroff A. L., Bigger J. T., Giardina E. G.*: Circulation (1973), 47, 86; 19. *Treese N., Kasper W., Pop T., Meinertz T.*: Klin. Wochenschr. (1983), 61, 523; 20. *Urtler G., Krawiynska E.*: Pol. Arch. Med. Wewn. (1977), 59, 367.

Sosit la redacție: 24 ianuarie 1985.

E. Carașca, Maria Repolszki, S. Cotoi

EXPLORATION OF THE SINOATRIAL NODE BY TRANSOESOPHAGIAL ELECTROSTIMULATION

The method shown in this paper is a simple one, by which it is possible to appreciate the function of the sinoatrial node. Our own apparatuses and technique afford an accurate appreciation of the parameters characterizing the sinoatrial node: the time of recovery of the sinoatrial node, the time of sinoatrial conduction and the actual refractory period of the sinoatrial period.

Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină),
Centrul de recoltare și conservare a singelui (cond.: dr. G. Borsai,
medic primar) din Tîrgu-Mureș

CONSIDERAȚII ETIOPATOGENETICE ȘI PRACTICE PRIVIND LIMFADENOPATIILE REACTIVE

Barbara Szász, G. Borsai

Întrebarea principală pe care și-o pune medicul practician în fața unui sindrom limfoproliferativ este, cum să diferențieze formele de boală malignă de procesele reactive? Ganglionul limfatic reprezintă, alături de celelalte organe limfoide periferice, sediul reacțiilor imune. Aceste

elemente vor suferi în consecință, modificări structurale și funcționale în cursul numeroaselor solicitări antigenice induse de diferiți factori, în special de cei de natură infecțioasă, infectoalergică precum și de boli autoagresive (7). Astfel, creșterea în volum cu modificarea structurii limfoganglionare poate să apară atât pe parcursul reacțiilor inflamatoare declanșate de numeroși agenți, cât și în cursul proliferărilor maligne ca în leucemii, tumori maligne cu punct de plecare din sistemul limfatic sau din alte organe (7).

Berceanu, pe baza observațiilor clinice și experimentale personale clasifică bolile sistemului celular al imunității (S.C.I.) în trei grupe:

1. boli prin limfoproliferări reactive;
2. limfoproliferările maligne, adică tumorile primare ale S.C.I. (boala Hodgkin, limfoamele maligne nehodgkiniene, mielomul multiplu etc.) și
3. leziuni limfatice de graniță (1, 2).

Bolile prin limfoproliferările reactive se pot clasifica după etiologie în: infecții virale (mononucleoză infecțioasă, limfocitoză acută infecțioasă, boala ghearelor de pisică etc.), infecții bacteriene (tuberculoză, germeni piogeni), infecții parazitare (histoplasmoză, toxoplasmoză), infecții micotice (actinomicoză, aspergiloză etc.), substanțe chimice (difenilhidantoin) și imunoproliferări în bolile autoimune (lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren etc.) (9, 13).

Limfoproliferările de graniță (limfadenopatia angioimunoblastică, imunoproliferări în disgamaglobulinemii etc.) constituie un grup polimorf caracterizat printr-o patogenie imunoreactivă pe fond de deficit imun și printr-o evoluție posibilă spre limfoamele maligne sau spre bolile autoimune (3, 4, 10). Istoricul unei bolnave de la noi ilustrează o asemenea evoluție:

Cazul nr. 1: B.T., vinzătoare, de 34 de ani, se prezintă pentru consultație având o limfadenopatie supraclaviculară stângă de o mărime de 2×3 cm. Subiectiv asimptomatic, fără alte modificări obiective. Dintre explorările paraclinice menționăm scăderea limfocitelor T periferice (numărul absolut de limfocite: 946 mm^3 , din care rozete E: 30%), precum și anergia cutanată (intradermoreacțiile negative la tuberculină, fito-hemaglutinină și la dinitroclorbenzol). Examenul histopatologic semnalează limfadenopatie angioimunoblastică. Peste doi ani bolnava revine cu sindrom de compresie mediastinală, având și adenopatie supraclaviculară și laterocervicală. Examenul histopatologic repetat precizează de această dată diagnosticul de boala Hodgkin.

Ațit formele reactive cât și cele maligne au în fond o natură proliferativă comună. Aceasta din urmă în procesele reactive este moderată, controlabilă și polimorfă, cu participarea tuturor grupelor celulare existente în organul afectat. Spre deosebire de acest fapt, în tumorile maligne proprii ale ganglionilor, structura normală a acestora este complet bulversată și înlocuită de proliferarea agresivă a celulelor neoplazice (1).

Gradul acestei proliferări, reflectindu-se clinic prin creșterea în volum a organului, depinde de puterea imunogenă a antigenului, de difuzarea ei sistematică precum și de persistența ei în organism. De notat că după natura antigenului stimulant și în procesele reactive pot exista în singele periferic descărcări de celule proliferante: provocând leucocitoză, limfocitoză, apariția de celule mononucleare, fenomen observat în tuberculoză, mononuclează, bruceloză, toxoplasmoză etc. (1, 2).

Dificultățile de diagnostic create uneori de limfadenopatiile reactive în bolile autoimune, respectiv în unele infecții, le exemplificăm cu următoarele cazuri observate:

Cazul nr. 2: H. I., casnică de 41 de ani, în antecedentele ei bogate figurează un chist papilifer tiroidian malignizat, pentru care i s-a făcut tiroidectomie subtotală, urmată de radioterapie. Bolnava menționează și un proces tuberculos cu localizare pulmonară și osteoarticulară. Se prezintă pentru scădere ponderală de 20 kg în decurs de 1 an, însoțită de o stare febrilă intermitentă, imitând curba Pel-Epstein. La examenul fizic în regiunile supraclaviculare și laterocervicale se palpează o poliadenopatie cu unii ganglioni mai voluminoși de 4—5 cm diametru. Dintre explorările efectuate menționăm: VSH 85/120, leucocite: 3 000/mm³, medulogramă: eozinofilie cu excitație pe seria plasmocitară, plasmocitele formînd pe alocuri grupe de 3—6 celule, unele binucleate. Intradermo-reacția (IDR) la PPD: 25 mm. Avînd în vedere mai multe posibilități, ca de exemplu: metastaze ganglionare, limfadenită tuberculoasă sau boala Hodgkin, am recurs la biopsie ganglionară. Examenul histopatologic a relevat doar o hiperplazie limfoganglionară (cu unele semne de reacție imună) cu foliculi mari, voluminoși cu histiocite tumefiate, activate, cordoane medulare lărgite. Pe parcursul evoluției a mai apărut eritem facial, poliartrită, poliserozită și semne de sindrom miocardic. Prezența celulelor lupice în acest context ne determină să confirmăm boala lupică. Acest caz ilustrează posibilitatea apariției limfoproliferărilor reactive, chiar cu tabloul clinic al unei adenopatii voluminoase, tumorale.

Cazul nr. 3: F. E., femeie de 34 de ani, medic stomatolog, se internează pentru subfebră, poliartralgi și dureri musculare difuze, acuze care au debutat cu trei luni înainte de internare. La examenul fizic se constată limfadenopatie generalizată precum și hepato-splenomegalie. Dintre explorările paraclinice amintim VSH 28/55, leucocite 6 400/mm³, cu formulă: segm. 44%, mono. 16%, limfo. 40%, IDR la PPD, la fito-hemaglutinină precum și la toxoplasmină negative. Tabloul ampretei ganglionare efectuate în urma biopsiei din regiunea axilară stîngă a întărit suspiciunea clinică de limfom malign nehodgkinian, evidențiind printre numeroase limfocite, predominant forme imature, prolimfocite și cîteva limfoblaști. Printre limfocite s-au observat, în număr mai redus, celule mari de tip reticular, avînd o mărime de 20—25 micrometri, cu nucleu fin structurat, conținînd 4—8 nucleoli mari neregulați. Examenul histopatologic este mai puțin concludent, precizează doar o reacție cu celule epiteloide în focare mici. Reacția serologică de imunofluorescență la toxoplasmină (IF) a prezentat un titru foarte înalt: 1/1280. După un tratament adecvat cu Pirimetamină și sulfadiazină simptomele subiective și obiective ale bolnavei au dispărut complet, fiind fără acuze de peste 2 ani.

Cazul nr. 4: K. Zs., muncitoare de 28 de ani, este trimisă cu suspiciunea bolii Hodgkin avînd pe lingă polialgi, transpirații și adenopatie apărută cu cîteva luni înaintea internării. La examenul fizic se constată limfoganglioni măriți în mod generalizat, avînd dimensiuni de 2×2 respectiv 2×1 cm și un limfoganglion laterocervical drept de 3×4 cm. Dintre rezultatele de laborator menționăm VSH 27/46, leucocite 6 600/mm³ cu: limfocite 44% (2 903 mm³), IDR la PPD negativă. Examenul histopatologic al ganglionului laterocervical drept extirpat a evidențiat păs-

trarea structurii ganglionare cu hiperplazie limfohistiocitară cu prezența de celule epiteloide în focare mici, relevându-se și unele celule gigante multinucleate. Pe baza acestui aspect nu s-a putut exclude cu desăvârșire un limfom malign pe cale de constituire cu celule Hodgkin. De asemenea, s-a impus și problema diferențierii față de o limfadenită tuberculoasă, cu atât mai mult cu cât în această piesă s-au mai observat și focare de necroză hemoragică. Rezultatul IF la toxoplasmină: 1/2 560, tratamentul amintit la cazul precedent a fost urmat de vindecare.

Intr-un sistem imunitar cu reactivitate normală, o agresiune infecțioasă este combătută prin secreție de anticorpi, iar complexele imune ce rezultă de pe urma reacțiilor antigen-anticorp sînt curățate prin activitatea macrofagelor. Uneori însă sistemul imun al organismului nu reușește să elimine antigenul invadant și nici complexele imune, astfel că starea de reactivitate continuă. Foarte probabil, self-perpetuarea reacțiilor este condiționată de persistența antigenului, determinată printr-un deficit imun la nivel de limfocit T (T helper), care nu activează în suficientă măsură clearance-ul antigenelor de către macrofage, sau este vorba de o sursă persistentă de antigen (1).

De fapt, în cursul evoluției reacțiilor de limfoproliferare sînt posibile următoarele eventualități: a) procesul să se stingă prin revenirea capacității imune normale, b) proliferarea să se autoperpetueze, c) suprasolicitarea imună prin persistența antigenului să modifice toleranța imună în sensul declanșării unei reacții imune față de self, rezultînd o boală autoimună și c) proliferarea reactivă prelungită a SCI transformîndu-se într-o proliferare malignă (1, 5, 14).

În ultimii ani, rolul infecțiilor virale pare să fie din ce în ce mai implicat în transformarea limfoproliferărilor reactive în proliferări de lungă durată și apoi în cele maligne. Următoarea observație relatată confirmă ipotezele emise de *Lukes, Shiftan, Rappaport* și alții privind transformarea celulelor limfoide reactive în celule maligne (6, 11, 12).

Cazul nr. 5: K. V., elev de 18 ani în urmă cu un an a prezentat o mononucleoză infecțioasă formă comună. După dispariția tuturor semnelor de infecție s-a putut constata persistența hepato-splenomegaliei. Simptomatologia bolii maligne a apărut relativ brusc: junghiuri toracice, tuse iritativă, limfadenopatie supraclaviculară și axilară, tumoare mediastinală voluminoasă, infiltrație masivă medulară. Diagnosticul histopatologic: limfom imunoblastic.

La alte două bolnave am putut urmări de asemenea transformarea limfoproliferărilor reactive în limfom malign. Dintre ele relatăm:

Cazul nr. 6: K. G., casnică de 51 de ani a cărei boală, a debutat cu crize Raynaud, sclerodermia fiind confirmată histologic încă la vârsta de 34 ani. Limfadenopatia generalizată acompaniată de adinamie, subfebrilitate, transpirații, inapetență, scăderea ponderală, a fost etichetată la început ca limfadenopatie reactivă în cadrul bolii autoimune aflate în fază de recrudescență. Biopsia ganglionară efectuată din regiunea laterocervicală stingă precizează însă diagnosticul de limfom limfocitar difuz slab diferențiat.

Pe baza celor relatate putem formula următoarele concluzii:

1. Sindromul limfoproliferativ în bolile autoimune, în stările de deficit imun, precum și în limfoame maligne reprezintă verigi diferite ale

aceluiași proces patologic, fiind într-o interdependentă și interrelație patogenetică foarte strinsă.

2. Nici o constelație clinică sugestivă pentru limfom malign nu justifică începerea unui tratament radio-chimioterapeutic, în lipsa unui rezultat histologic concludent. Posibilitatea etiologiei inflamatorii, autoimune etc. (ca în cazurile nr. 2, 3 și 4) ne obligă la o atitudine foarte circumspectă. Tratamentul citostatic nejustificat, pe lângă efectul mutagen și numeroase alte efecte secundare nedorite, de pildă prin accentuarea imunodepresiei, poate chiar să favorizeze evoluția spre un limfom malign.

3. În cazul oricărei proliferări reactive benigne cu evoluție îndelungată (îndeosebi în bolile autoimune cu limfadenopatii, purpura disglobulinemică, sindromul Sjögren, gamopatii monoclonale benigne, unele viroze), trebuie avut în vedere posibilitatea trecerii în limfoame maligne (cazurile nr. 5 și 6).

În fața situațiilor dubioase, unde suspiciunea limfoproliferării maligne nu poate fi abandonată, atitudinea corectă nu poate fi alta decât supravegherea atentă a bolnavului (dispensarizarea) și repetarea biopsiei — de preferință dintr-o altă regiune — pînă la obținerea unui rezultat concludent.

Bibliografie

1. Berceanu Șt.: Hematologie clinică, Ed. Medicală, București, 1977, 584;
2. Berceanu Șt.: Semnificația biologică și practică a transformării imunoproliferărilor reactive în proliferări maligne limfoide, Masă rotundă cu tema „Leziuni limfatice la limita dintre reacția imună și limfomul malign“, Tg.-Mureș, 20 XI 1982;
3. Blanc A. P., Gastaut J. A., Lefevre P., Tubiana N., Favre R., Carcassoni Y.: Sem. Hôp. Paris (1980), 56, 9—10, 477;
4. Hesselmann J., Külker R.: Med. Welt. (1977), 28, 1884;
5. Kapanci Y., Jacot-Des-Combes E.: Schweiz. med. Wschr. (1979), 109, 1362;
6. Lukes J. R., Collins R. D.: Cancer Treatm. Rep. 61, 6, sept. 1977;
7. Macavei I., Simu G.: Diagnosticul citologic și histologic al adenopatiilor, Ed. Dacia Cluj-Napoca, 1977, 34;
8. Máthé G., Amiel J. L., Machover D., Gerard-Marchant R., Caillou B.: Ann. Méd. Int. (1976), 127, 11, 849;
9. Miettinen M., Franssila K.: Histopatologie (1982), 6, 129;
10. Popa G.: Actualități în hematologie, Edit. Junimea, Iași, 1980, 66;
11. Rappaport H.: Bulletin du Cancer (1974), 61, 1, 11;
12. Shiftan T. A., Mendelsohn J.: Blut (1979), 38, 1;
13. Schmid U., Helbron D., Lennert K.: Virchows Arch. (Pathol. Anat.) (1982), 395, 11;
14. Wessel H.: Dt. Gesundh. Wesen (1979), 34, 20, 913.

Barbara Szász, G. Borsai

AETIOPATHOGENETIC AND PRACTICAL CONSIDERATIONS CONCERNING REACTIVE LYMPHADENOPATHY

Initially the authors present three patients with reactive lymphadenopathy (caused by disseminated lupus erythematosus and toxoplasmosis, respectively), pointing out the difficulties encountered in differential diagnosis as compared with malign-

nant lymphomas. In three other cases they were able to follow up the transformation of reactive lymphoproliferations in malignant lymphoma, namely an angioimmunoblastic lymphoma in Hodgkin's disease, an infectious mononucleosis in immunoblastic lymphoma, and finally the appearance of a slightly differentiated diffuse lymphocytic lymphoma based on scleroderma. The casuistics described in the paper proves the fact that the lymphoproliferative syndrome in autoimmune diseases, in conditions of immune deficiency and in malignant lymphomas may be considered as some different links of the same pathologic process, revealing a very close pathogenetic interdependence and interrelation between themselves.

Clinica de Pediatrie nr. 3 (cond.: conf. dr. C. Rusnac, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureş

DIABETUL ZAHARAT ŞI INFECŢIA URINARĂ LA COPII*

C. Rusnac, Martha Adler, Olga Metz, Emilia Popşor, Julieta Dunca

Între cauzele favorizante de ordin general care pot iniţia şi întreţine o infecţie urinară, diabetul zaharat se situează la loc de frunte, atît la adulţi cît şi la copii (2, 4, 6, 7, 8, 10). Asupra acestui lucru au atras atenţia încă din 1935 *Sharkey* şi *Root*, iar ulterior şi alţi autori, printre care merită să fie citaţi: *Baldwin* şi *Root* (1940), *Styron* (1949), *Nilson*, *Root* şi *Marble* (1951), *Joron* (1955), *Croizat* şi *Derot* (1961), *Brune* (1968), *Fabre* (1971), *Courtois* (1973) (citaţi de 3), *Georgescu* (1974) (3).

Dat fiind faptul că în literatura de specialitate care ne-a stat la dispoziţie nu am găsit referiri la relaţia dintre diabetul zaharat şi infecţia urinară la copii, am luat în studiu această problemă, cu atît mai mult cu cît clinica de pediatrie din Tîrgu-Mureş dispensează un număr de 216 copii cu diabet zaharat.

Material şi metodă

Au fost cercetate fişele de dispensarizare ale celor 216 diabetici (147 fete şi 69 băieţi), cu vîrsta între 2 şi 18 ani, unii dintre ei urmăriţi de peste 15 ani, şi la care am cercetat incidenţa infecţiei urinare şi relaţia acesteia cu vîrsta, sexul, mediul de provenienţă a bolnavilor şi vechimea diabetului, etiologia, forma de manifestare a infecţiei urinare, asocierea cu eventuale malformaţii ale aparatului urinar şi/sau litiază urinară, evoluţia respectiv numărul puseelor de boală şi conduita terapeutică. Rezultatele obţinute au fost comparate, pe de o parte cu datele din literatura de specialitate, privind adulţii diabetici, pe de altă parte cu observaţiile personale privind infecţia urinară la copiii nediabetici (1).

* Lucrare comunicată la al X-lea simpozion naţional de nutriţie şi boli metabolice „Zilele de diabetologie”, Tîrgu-Mureş, 25—26 mai 1984

Rezultate și discuții

Incidența infecției urinare în rîndul copiilor cu diabet zaharat a fost de 8,3⁰/₀ față de 14,7⁰/₀ sau chiar 19⁰/₀, procente găsite de *Schrub* (9) și, respectiv, *Joron* (5) la adulții diabetici. Față de frecvența constatată de noi la copii fără diabet (1) și anume 1,9⁰/₀, cea întîlnită la copiii diabetici este de peste 4 ori mai mare, ceea ce confirmă rolul favorizant al diabetului zaharat în apariția infecției urinare și în copilărie.

După vîrstă, cazurile noastre s-au repartizat în exclusivitate peste 10 ani și, mai ales, după 12 ani (3 cazuri între 10 și 12 ani restul de 15 peste această vîrstă). Or, în rîndul copiilor fără diabet, infecția urinară s-a întîlnit la această vîrstă numai într-o proporție de 26,75⁰/₀. La prima vedere am fost tentați să credem că acest fapt este în legătură cu vechimea diabetului, dar analizînd cazurile din acest punct de vedere am exclus această ipoteză, 1 caz de infecție urinară avînd o vechime a diabetului sub 1 an; 7 cazuri o vechime de 1—3 ani; 2 cazuri între 3 și 5 ani; 6 cazuri între 5—10 ani și numai 2 cazuri apărînd după 10 ani de la debutul diabetului. De fapt, concluzia că vechimea diabetului nu are nici o importanță în determinarea infecției urinare am găsit-o consensată și la adulți. De pildă, *Schrub* (9) a diagnosticat pielonefrită la 26 diabetici recenți (sub 1 an vechime), și la 36 bolnavi cu debut de peste 10 ani. În schimb, relația cu sexul este valabilă atît pentru diabeticii adulți cît și pentru copii. Astfel, între cele 18 cazuri personale am găsit 1 singur băiat, așa precum *Styron* (cit. 3), între 78 diabetici adulți cu pielonefrită găsește numai 6 bărbați.

Mediul de proveniență a bolnavilor noștri nu a influențat asocierea diabet-infecție urinară, 11 copii aparținînd mediului urban și 7 celui rural, în schimb analiza bacteriologică a urinei ne-a relevat următoarea situație, comparativ cu copiii fără diabet, adulții cu și fără diabet (după *Schrub* și *Courtois*, 9).

Din punct de vedere clinic, marea majoritate a cazurilor de infecție

Germenii izolați	Copii*		Adulți**	
	Diabetici	Nediabetici	Diabetici	Nediabetici
E. coli	40%	68,94 ⁰ / ₀	75 ⁰ / ₀	74,1 ⁰ / ₀
Klebsiella	16,67 ⁰ / ₀	13,10 ⁰ / ₀	19 ⁰ / ₀	16,3 ⁰ / ₀
Proteus	16,67 ⁰ / ₀	7,81 ⁰ / ₀	9,8 ⁰ / ₀	16,1 ⁰ / ₀
Enterobacter	6,67 ⁰ / ₀	2,73 ⁰ / ₀	6,5 ⁰ / ₀	3,8 ⁰ / ₀
Piocianic	3,33 ⁰ / ₀	2,08 ⁰ / ₀	9,2 ⁰ / ₀	11,5 ⁰ / ₀
Stafilococ hemolitic	20 ⁰ / ₀	1,95 ⁰ / ₀	6,4 ⁰ / ₀	2,3 ⁰ / ₀
Streptococ hemolitic	6,67 ⁰ / ₀	0,60 ⁰ / ₀	6,1 ⁰ / ₀	4,7 ⁰ / ₀
Asocieri microbiene	10 ⁰ / ₀	2,73 ⁰ / ₀	5,3 ⁰ / ₀	3,9 ⁰ / ₀

* Cazuri personale.

** După *Schrub* și *Courtois* (9).

urinară la copiii diabetici (77,8⁰₀) au evoluat asimptomatic, restul de 22,2⁰₀ manifestându-se cu febră, dureri abdominale sau lombare, tulburări micționale, enureză nocturnă. Față de numai 3⁰₀ cazuri de infecții urinare asimptomatice întâlnite la copiii nediabetici, proporția de peste 70⁰₀ găsită la cei cu diabet este semnificativă, ceea ce îndreptățește recomandarea ca orice copil diabetic să fie investigat periodic și din punct de vedere al unei eventuale infecții urinare. O altă observație pe care am făcut-o la copiii noștri a fost aceea că la nici unul infecția urinară nu a decompensat diabetul, chiar și atunci când ea a fost manifestă clinic.

Laboratorul a arătat numai în 2 cazuri uree sangvină crescută pînă la 57 și, respectiv, 60 mg⁰₀, concomitent cu o creatininemie de 1,30 și, respectiv, 1,45 mg⁰₀. Luînd în considerare aceste date și unele manifestări clinice prezente în alte două cazuri (febră, dureri lombare) se poate spune că numai la 4 copii din 13 a fost vorba de o infecție urinară „înaltă” (tip pielonefrită), restul fiind cistite sau cistopielite. Reamintim că la copiii fără diabet am găsit aproape în 60⁰₀ din cazuri pielonefrite și numai într-o proporție mai mică infecții urinare „joase”.

După evoluție, 10 cazuri de infecție urinară la diabetici se găseau la primul puseu (55,6⁰₀), restul erau infecții recidivante (4 cazuri cu 2 pusee, 2 cazuri cu 5 pusee și cite 1 caz cu 3 și, respectiv, 4 pusee). Nici un caz nu a prezentat însă semne clinice sau de laborator care să pledeze pentru o pielonefrită cronică, deși la aproape jumătate din copii (8 din 18), infecția urinară evolua de peste 5 ani de zile.

În privința unor cauze favorizante locale, investigațiile radiologice ale aparatului urinar, litiază sau reflux vezico-ureteral, au fost negative, în schimb am găsit destul de frecvent vulvovaginite bacteriene sau micotice și, de asemenea, enureză diurnă și/sau nocturnă.

Tratamentul de atac în puseele acute de infecție urinară a constat exclusiv din monoterapie, cele mai bune rezultate obținându-se (chiar înainte de primirea rezultatului uroculturii și antibiogrammei) cu Biseptol la 11 copii, acid nalidixic la 4, Ampicilină la 2 și Neoxazol la 1 copil. Profilaxia recidivelor a fost necesară în 4 cazuri, la care infecția urinară a recidivat imediat după întreruperea tratamentului de atac, și ea s-a făcut cu Nitrofurantoin în cură prelungită.

Concluzii

Infecția urinară se întâlnește cu o frecvență mai mare la copiii diabetici, în raport cu cei fără diabet, glicozuria constituind, după cum se știe, un mediu excelent de dezvoltare a bacteriilor. Dacă apariția infecției nu are nici o legătură cu vechimea diabetului, sexul joacă în schimb un rol preponderent, raportul fete/băieți fiind în materialul nostru de 17/1. Etiologia a fost dominată tot de bacilul coli, dar pe locul doi ca frecvență s-a situat stafilococul aureu hemolitic. Clinic, marea majoritate a cazurilor a evoluat asimptomatic, iar după sediul anatomic, cele mai multe infecții urinare au fost „joase” (de tip cistită). Vulvovaginita a constituit factorul favorizant cel mai frecvent întâlnit, iar tratamentul s-a bazat în principal pe chimioterapice precum Biseptol, respectiv Neoxazol și acid nalidixic, în puseul acut, și Nitrofurantoin pentru profilaxia recidivelor. Dat fiind faptul că bolnavii diabetici dispun de un factor favorizant de prim ordin, personal opinii pentru o cură de consolidare

de 6 săptămîni în continuarea tratamentului de atac, dat fiind că recidivele au apărut în exclusivitate în primele 3—4 săptămîni de la întreruperea tratamentului de atac.

Bibliografie

1. Adler Martha, Rusnac C., Metz Olga, Bérczes Judith, Jeremiás B.: Revista medicală (1984), 1, 84; 2. Fabre J., Petitpierre B.: Schweiz. med. Wschr. (1971), 101, 217; 3. Georgescu Șt.: Viața med. (1974), 21, 5, 9; 4. Geormăneanu M. (sub redacția): Tratat de pediatrie. Ed. Medicală, București, 1984, vol. II; 5. Joron G. E., Vies J.: Diabetes (1965), 4, 99; 6. Lefavre J., Delbarre M.: J. Méd. Caen (1968), 3, 123; 7. Mincu I.: Diabetul zaharat. Ed. Medicală, București, 1977; 8. Popescu V., Arion C., Dragomir D., Georgescu Maria, Vlășceanu Ștefania, Popescu A., Spătaru Laura, Trușca Gabriela, Vasilescu Mihaela, Vișinescu Mioara: Pediatria (1982), 2, 163; 9. Schrub J., Courtois H.: Cah. Méd. (1973), 14, 925; 10. Turcanu L., Sabău I.: Nefrologie pediatrică. Ed. Medicală, București, 1977.

Sosit la redacție: 19 ianuarie 1985

C. Rusnac, Martha Adler, Olga Metz, Emilia Popșor, Julieta Dunca

DIABETES MELLITUS AND URINARY INFECTION IN CHILDREN

The authors have investigated the dispensary files of 216 diabetic children (147 girls and 69 boys) aged between 2 and 16 years, whose ratio of urinary infection was 8.3% (18 children). A single patient was male, the remainder were females over 10 years, without any connection with the duration of diabetes. *Escherichia coli* was present in 40% of the children, *Staphylococcus aureus haemolyticus* in 20%, *Klebsiella* and *Proteus* in 16% each. Fever and lumbar pain occurred only in 2 children, and in 2 others slight nitrogenous retention was found. The authors consider that in 4 cases acute pyelonephritis and in the other 14 acute cystitis may have been diagnosed.

Clinica de Neuropsihiatrie Infantilă (cond.: conf. dr. B. Așgian, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureș

STUDIU ASUPRA SCORULUI APGAR ȘI AL DIVERSELOR EVENIMENTE INTRANATALE CU REPERCUSIUNI FETALE, LA TOTALUL NAȘTERILOR DIN CLINICA OBSTETRICALĂ I TÎRGU-MUREȘ ÎN ANUL 1984

B. Așgian, Margareta Pfefferkon

În ultimul timp a început să se dea importanța cuvenită efectelor malefice ale evenimentelor patologice perinatale asupra creierului, cu apariție imediată sau tardivă a manifestărilor clinice. În acest cadru, credem că ar prezenta interes cunoașterea frecvenței de survenire a acestor

evenimente patologice perinatale. În acest scop, am analizat nașterile de la Clinica Obstetricală nr. I din Tirgu-Mureș în decursul anului 1984, urmărind la fiecare caz, scorul Apgar și eventuala prezență a evenimentelor patologice perinatale. În lucrare ne referim exclusiv la evenimentele patologice *intranatale*, întrucât acestea sînt cele mai numeroase, reprezentînd 30—60% dintre toți factorii perinatali (Aicardi, 1971; Connell, 1979; Diament, 1979; Ey și colab., 1974; Michaux, 1967; Pavel, 1973; Popescu, 1970; Ruscescu și Popescu, 1965; Rusnac, și colab., 1981 ș.a.)

Rezultate și discuții

În cursul anului 1984, la Clinica Obstetricală nr. I din Tirgu-Mureș s-au născut 2 185 feți vii, dintre care 907 (41,6%) băieți și 1 278 (58,4%) fete. Din numărul total de 2 185, numărul nașterilor care au decurs eutocic și fiziologic și fără apariția intranatală a vreunui factor matern, fetal sau ovular anormal sau patologic, a fost de 1 282, adică 58,7%. Restul de 903 nașteri (adică 41,3%) s-au desfășurat fie *eutocic*, dar cu prezența unor factori anormali sau patologici, fie *distocic*, necesitînd diverse intervenții, manevre sau operații.

Analiza după scorul Apgar al celor 1 282 copii cu naștere normală ne arată că 587 copii (45,8%) au avut scor: 10; 662 copii (51,6%) scor 9; au fost și 33 copii (2,6%) avînd scor Apgar 8; nici unul cu scor Apgar sub 8. Menționăm că între copiii cu scorul Apgar 10 figurează și 170 noi-născuți care în minutul 1 după naștere prezentaseră o acrocianoză evidentă la toate 4 membrele, virată spre roz în următoarele 4 minute după naștere.

Copiii care au suferit la naștere influența unor evenimente patologice au fost grupați după numărul factorilor patogeni surveniți. Astfel, din totalul de 903 copii, au suferit influența unui singur factor patologic intranatal 570 copii (63,1%), a 2 factori 186 copii (20,6%) și a mai multor factori intranatali 147 copii (16,3%). Analiza după scorul Apgar al acestor 3 grupe de copii, numerică și procentuală (tabelul nr. 1, fig. nr. 1), evidențiază că între numărul factorilor patologici intranatali și scorul Apgar există un raport invers proporțional. Cifra globală este totuși în favoarea

Tabelul nr. 1

Grupul de copii	Nașteri normale	Nașteri cu evenimente intranatale patologice					Nr. total nașteri	% Scor Apgar
		1 factor	2 factori	mai multi factori	Nr. total	% față de 903		
Cu scor Apgar 9—10	1249	480	97	29	606	67,1%	1855	84,9%
Cu scor Apgar 7—8	33	72	73	44	189	20,9%	222	10,2%
Cu scor Apgar sub 7	—	18	16	74	108	12,0%	108	4,9%
Total	1282	570	186	147	903	100,0%	2185	100,0%

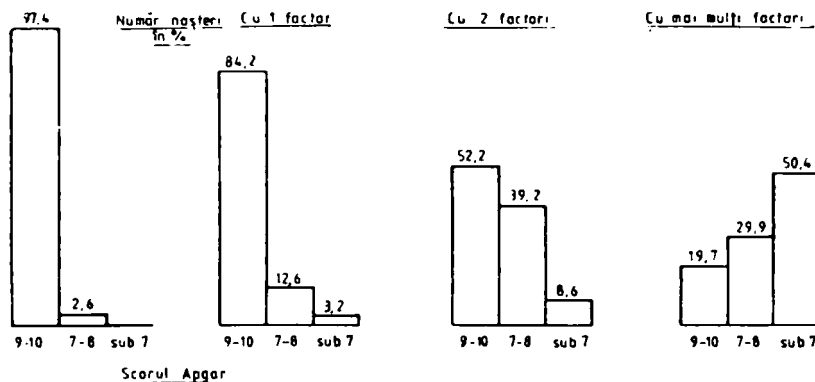


Fig. nr. 1

scorului 9—10 (84,9%) și un procent relativ scăzut al scorurilor Apgar sub 7 (4,9%).

În ceea ce privește frecvența globală, izolată sau asociată, a diferiților factori patogeni care au survenit la cele 903 cazuri de nașteri cu evenimente patologice intranatale, prezentăm această survenire, în ordine descrescândă în tabelul nr. 2. Ni se pare însă că prezintă interes frecvența de survenire a *fiecărui* factor patogen intranatal, atât în survenirea lor izolată, cât și în diversele lor asocieri, duble sau multiple. În acest sens, la cei 570 copii (63,1%), frecvența în ordine descrescândă a factorilor care au survenit la nașterea cu evenimente patologice izolate au fost: circulară de cordon 304 cazuri, prematuritate 46, operație cezariană 41, naștere supraponderală 33, expulsie prelungită 28, prezentare pelviană 26, asfixie albastră 25, suferință fetală 20, sarcină gemelară 13, expulsie precipitată 12, nod adevărat de cordon 8, primipară sub 18 ani 7, sarcină suprapurtată 3, aplicare de forceps 3 și primipară peste 32 de ani 1 caz. La cei 186 copii (20,6%) care au suferit la naștere influența a doi factori patogeni, frecvența acestora a fost următoarea: expulsie prelungită + circulară de cordon 20 de cazuri, sarcină gemelară + reanimarea nou-născutului 19 cazuri, prezentare pelviană + operație cezariană 17 cazuri, sarcină suprapurtată + suferință fetală 15, prezentare pelviană + reanimarea nou-născutului 14, suferință fetală + reanimarea nou-născutului 13, expulsie prelungită + naștere supraponderală 13, expulsie prelungită + naștere supraponderală, 13, primipară peste 32 ani + expulsie prelungită 13, primipară sub 18 ani + prematuritate 11, operație cezariană + reanimarea nou-născutului 8, prematuritate + circulară de cordon 7, naștere supraponderală + circulară de cordon 7, prezentare pelviană + prematuritate 6, primipară sub 18 ani + reanimarea nou-născutului 5, asfixie albastră + reanimarea nou-născutului 4, expulsie prelungită + reanimarea nou-născutului 4, primipară peste 32 de ani + aplicare de forceps 3, asfixie albastră + suferință fetală 3, sufe-

Tabelul nr. 2

Frecvența diferiților factori patologici intranatali
în survenirea lor izolată sau asociată

1	Patologia cordonului ombilical	425	(30,0%)
	— circulară de cordon simplă	267	
	— circulară de cordon dublă	101	
	— circulară de cordon triplă	46	
	— nod adevărat de cordon	11	
2	Naștere dificilă (distocică)	311	(21,9%)
	— expulsie prelungită	98	
	— operație cezariană	91	
	— prezență pelviană	78	
	— expulsie precipitată	29	
	— aplicație de forceps	10	
	— placenta praevia	5	
3	Reanimarea nou-născutului	176	(12,4%)
4	Prematuritate	131	(9,3%)
5	Sarcină suprapurtată	98	(6,9%)
	— greutate > 4000 gr.	70	
	— suprapurtare cronologică	28	
6	Vîrstă nepotrivită a mamei primipare	81	(5,7%)
	— primipară sub 18 ani	40	
	— primipară peste 32 ani	41	
7	Suferință fetală	78	(5,5%)
8	Asfixie albastră necordonală	64	(4,5%)
9	Sarcină gemelară	54	(3,8%)
	Total	1418	(100,0%)

rință fetală + circulară de cordon 3 cazuri și sarcină suprapurtată + prezentare pelviană 1 caz. Frecvența asocierilor a 3 sau a mai multor factori patogeni intranatali apare în tabelul nr. 3 și s-a constatat la 147 copii (16,3%).

În literatura de specialitate numeroși autori (Bernard și colab., 1972; Combes și colab., 1975; Geormăneanu, 1978; Predescu și colab., 1976; Rumeau-Rouquette, 1975; Sirbu, 1979 ș.a.) sînt de părere că pentru apariția unor tablouri clinice neuropsihice nete este necesară intervenția a

Tabelul nr. 3

Frecvența diferiților factori patologici intranatali în survenirea lor multiplă

1	Circulară de cordon + asfixie albastră + reanimarea nou-născutului	25
2	Naștere precipitată + naștere supraponderală + reanimarea nou-născutului	17
3	Primipară sub 18 ani + naștere prematură + expulsie prelungită	13
4	Naștere prematură + circulară de cordon + reanimarea nou-născutului	13
5	Sarcină gemelară + naștere prematură + reanimarea nou-născutului	12
6	Sarcină gemelară + operație cezariană + suferință fetală + circulară de cordon	10
7	Primipară peste 32 ani + sarcină suprapurtată + circulară de cordon + suferință fetală + reanimarea nou-născutului	9
8	Primipară peste 32 ani + naștere prematură + operație cezariană	8
9	Primipară peste 32 ani + prezența pelviană + expulsie prelungită	7
10	Prezentare pelviană + naștere prematură + circulară de cordon + reanimarea nou-născutului	7
11	Naștere prematură + suferință fetală + reanimarea nou-născutului	5
12	Operație cezariană + circulară de cordon + reanimarea nou-născutului	5
13	Primipară sub 18 ani + circulară de cordon + reanimarea nou-născutului	4
14	Aplicare de forceps + asfixie albastră + reanimarea nou-născutului	4
15	Nod de cordon + asfixie albastră + reanimarea nou-născutului	3
16	Placenta praevia + naștere prematură + reanimarea nou-născutului	3
17	Placenta praevia + operație cezariană + reanimarea nou-născutului	2
	Total	147

mai mult decât a unui singur factor agresiv perinatal. Constatările noastre prezente, cât și altele publicate în lucrări anterioare (Așgian, 1983; Așgian și Corfariu, 1984) estimează că — într-adevăr — cu cât numărul factorilor patogeni intranatali este mai mare, cu atât riscul generării unor afectări neuropsihice este și el mai mare, dar că în numeroase cazuri cu suferințe neuropsihice verificate clinic și paraclinic, în antecedentele personale ale acestor pacienți a fost depistat *un singur factor patogen intranatal*. Trebuie să mai menționăm aici că evenimentele patologice intranatale pot determina afectări diseminate și de mică anvergură ale creierului, care ar putea genera instalarea sindromului de leziune cerebrală minoră, despre care se vorbește din ce în ce mai mult în literatura de specialitate, sub denumirile de „minimal brain dysfunction“ sau de „minimal brain damage“ (Berkow, 1982; Jenkin și colab., 1977; Nellhaus

și colab., 1982; *De Vivo*, 1982; *Wender*, 1971). În acest sens *Amiel-Tison* (1978) apreciază că factorii patologici perinatoli generează adeseori modificări morfofuncționale ale creierului, clasificate după intensitatea și abundența lor în 3 grupe și că, în peste 50%, a cazurilor, simptomele clinice de gradul I dispar în prima săptămână de viață, iar cele de gradul II pînă la sfîrșitul primului an. Aceste leziuni cerebrale devenite subclinice, pot fi validate clinic ulterior, prin survenirea unor factori aleatori (infecții, intoxicații, stări febrile, stresuri, traumatisme etc.), cărora li se atribuie — în mod eronat — rolul de factori determinanți ai bolii instalate.

În cazuistica prezentată de noi, nașterile care au suferit influența concomitentă sau succesivă a doi sau mai mulți factori patogeni intranatali însumează 333 cazuri, reprezentînd 36,9% dintre nașterile cu evenimente patologice și merită menționat faptul că necesitatea reanimării s-a ivit la 176 dintre acești noi-născuți, și anume la 67 la care surveniseră doi factori patogeni și 109 noi-născuți la care surveniseră *trei sau mai mulți* asemenea factori; reanimarea nu a fost necesară la nici un nou-născut la care intervenise un singur factor patogen intranatal.

Din cele expuse mai sus se pot trage următoarele

Concluzii

1. În cazuistica noastră, din totalul de 2 185 nașteri, 58,7% au fost nașteri fără evenimente intranatale patologice iar 41,3% nașteri cu diverse asemenea evenimente, izolate sau asociate.

2. Dîntre cei 903 nou-născuți cu evenimente patologice intranatale, 63,7% au suferit influența unui singur factor patologic iar 36,3% au suferit influența a doi sau a mai multor factori patologici intranatali.

3. Cu cît numărul factorilor patogeni intranatali a fost mai mare, cu atît scorul Apgar a fost mai mic.

4. Factorii patogeni intranatali pot determina leziuni morfofuncționale ale structurilor cerebrale.

5. Cu cît numărul factorilor patogeni intranatali este mai mare, cu atît posibilitatea și pericolul lezării structurilor cerebrale sînt și ele mai mari.

6. Depistarea cît mai precoce a oricărui factor patologic matern, fetal sau ovular care apare în timpul nașterii și luarea cît mai urgentă a măsurilor profilactice sau terapeutice care se impun, vor fi determinante în prevenirea afectărilor cerebrale fetale.

Bibliografie

1. *Aicardi J.*: Rev. *Pediatr.* (1971). 7, 4, 287; 2. *Amiel-Tison C.*: A method for neurological evaluation within the first year of life: experience with full term new born infants with birth injury. *Ciba fundation Symposium* 59, Elsevier N. V. Uitgevers Mij, Amsterdam, 1978, 107; 3. *Așgian B.*: Les complications tardives des traumatismes cranio-cérébraux périnatales. Reuniunea româno-bulgară. Sofia, nov. 1983; 4. *Așgian B., Corfariu O.*: Epilepsia infantilă. Edit. Medicală, București. 1984; 5. *Berkow R.*: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 14th Edit.

Merek Publ., Rahway, N. Jersey, 1982; 6. Bernard R., Pinsard N., Spriet A., Rufo M., Terrasson C.: *Pediatrie* (Lyon), (1972), 27, 2, 121; 7. Combes J. C., Rufo M., Vallade M. J., Pinsard N., Bernard R.: *Pediatrie* (Lyon), (1975), 50, 5, 477; 8. Connell H. M.: Mental subnormality. In A. H. Connell (Ed) *Child Psychiatry*. Blackwell Sci. Publ., Oxford, 1979, 189; 9. De Vivo D. C.: The Nervous System. In A. M. Rudolph (Ed) *Pediatrics*. 17th Edit. Appleton Cert. Crofts, Norwalk, Connecticut, 1982, 1575; 10. Diamant A. J.: Die Neuropädiatrische Diagnose der Geistrigen Retardierung. *Annales Nestlé*. Switzerland, Vevey, 1979, 11; 11. Ey H., Bernard P., Brisset Ch.: *Manuel de Psychiatrie*. Masson Edit., Paris, 1974, 633; 12. Geormăneanu M.: *Pediatrie*. Edit. Did. și Ped., București, 1978; 13. Jenkyn L. B., Walsh D. B., Culver P. M., Reeves A. G.: *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat.*, (1977), 40, 10, 956; 14. Michaux L.: *Psychiatrie Infantile, Troubles de l'intelligence, états d'arriération intellectuelle*. Press Unio, Paris, 1967, 141; 15. Nellhaus G., Stumpf D. A., Moe P. G.: Neurologic and muscular disorders. In C. H. Kempe, H. K. Silvers, D. O'Brien (Eds): *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*. 7th Edition. Lauge Med. Publ., Los Altos, California, 1982, 549; 16. Pavel O.: *Neurologie infantilă*. Curs IMF, Cluj-Napoca, 1973; 17. Popescu F.: *Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia* (Buc.), (1970), 15, 6, 559; 18. Predescu V., Ionescu S., Milea Șt., Ștefan M., Mărgureanu S., Oancea S.: *Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia* (Buc.), (1976), 4, 279; 19. Rumeau-Rouquette C.: *Rev. Pediatr.* (Paris), (1975), 11, 4, 171; 20. Ruscescu A., Popescu V.: *Encefalopatiile cronice infantile*. În A. Ruscescu (Ed): *Pediatria*, vol. 2, Ed. Did. și Ped., București, 1965, 169; 21. Rusnac C., Martha Adler, Lucia Horga, Catrinel Rusnac-Stan: Aspecte clinice și EEG în convulsiile febrile la copii. În „Epilepsia și convulsiile la copil“, Gh. Gheorghiu-Dej, 1981, 191; 22. Rusnac C., Rusnac-Stan C., Adler M., Lengyel Sz.: Criterii de apreciere a riscului apariției unei epilepsii secundare la copiii cu convulsii febrile. În „Epilepsia și convulsiile la copil“. Gh. Gheorghiu-Dej, 1981, 194; 23. Sirbu A. (sub red.): *Psihiatrie clinică — ghid alfabetic*. Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1979; 24. Wender P. H.: *Minimal Brain Dysfunction in Children*. Ed. Wiley, New York, 1971.

Sosit la redacție: 19 iunie 1985

B. Așgian, Margareta Pfefferkon

STUDY ON THE APGAR-SCORE AND VARIOUS INTRANATAL EVENTS WITH FOETAL REPERCUSSIONS IN ALL BIRTHS AT THE CLINIC OF OBSTETRICS NR. 1, TIRGU-MUREȘ, IN 1984

The authors have analysed the births in 1984 at the Clinic of Obstetrics Nr. 1, Tirgu-Mureș, concerning the Apgar-score and various intranatal pathological events. The total number of births was 2185, of which 1282 (58.7%) without any intranatal pathological events and grouped according to the Apgar-score. The births with intranatal events (903, i.e. 41.3%) were grouped according to the incidence of a single factor, according to the incidence of two factors and according to the incidence of three or more factors, each of these subgroups being analysed according to the Apgar-score. The authors refer to the connection which has to be made between the high incidence of intranatal pathogenic factors and the tardive neuro-psychic manifestations.

OBSERVAȚII PRIVIND HEMANGIOAMELE CUTANATE DIN EVIDENȚA NOASTRĂ ÎN PERIOADA 1980—1982

G. Stanciu, I. Krepsz, Éva Nagy, Klára Olosz, I. Kozma

Hemangioamele cutanate sînt tumori benigne, formate din vase sanguine, cu anumite caracteristici și aspecte, ceea ce determină la următoarea clasificare macroscopică (9, 14):

— hemangiomul plan (nevul vascular) are formă, contur și dimensiuni variabile și cu localizare mai ales pe față, este congenital de cele mai multe ori, foarte rar apare tardiv în jurul vîrstei de 10 ani; se poate asocia cu angiomatoza creierului, a meningelui și a coroidei, astfel reprezentînd sindromul Sturge-Weber; combinat cu hipertrofia părților moi și a oaselor în sindromul Klippel-Trenaunay;

— hemangiomul cavernos, este mai voluminos, în mod obișnuit și cu localizare subcutanată; se poate asocia cu hemangioame intestinale iar în sindromul Maffucci coexistă și multiple osteocondroame;

— hemangiomul tubero-verucos cheratoid este capilar, cu localizare dermohipodermică;

— hemangiomul simplu, capilar sau teleangectazia, poate fi albastru sau roșu după conținutul venos sau arterial al rețelei sanguine.

Diferitele caracteristici și aspecte microscopice, multiple și variate, în practica noastră interesează mai puțin, deci nu ne ocupăm de ele.

Intocmirea și aplicarea planului de radioterapie, se va face în funcție de tipul hemangiomului, extinderea în suprafață și profunzime, vîrsta pacientului, vechimea leziunii, protejînd anumite organe din ambianță și pe cît posibil chiar restul organismului (în special cînd iradierea este mai penetrantă).

În această perioadă am avut în evidență și tratament 97 de cazuri dintre care 93 copii și 4 adulți.

Referindu-ne și revenind la acești copii, 89 au fost sub 1 an și 2 între 1 și 2 ani. Este important de a sublinia că eficiența optimă a radiațiilor, atît terapeutic cît și estetic, este atunci cînd se aplică între o lună jumătate și 3 luni de la naștere. Deci, este bine ca medicii pediatri să cunoască acest lucru și să trimită bolnavii la timp pentru tratament. După cum rezultă din statistica noastră, marea majoritate a tratamentelor aplicîndu-se la vîrsta de sub 1 an, orientarea în acest sens a fost bună.

Radioterapia este metoda majoră și constă din röntgenterapie de contact, röntgenterapie semiprofundă și betaterapie. Acestea au fost sursele și mijloacele de care am dispus, dar trebuie adăugat că efectuarea curierapiei reprezintă procedeul ideal.

Avînd în vedere că frecvența la sexul feminin a fost aproape dublă față de cel masculin, ne-am străduit să rezolvăm cît mai bine și aspectul estetic.

Aspectele și formele clinice au fost: 81⁰/₀ tuberoase; 12⁰/₀ planotuberoase și 7⁰/₀ plane. Primele două forme prezintă reacție mai bună la radiații.

Cît privește tratamentul, la 22 cazuri s-a făcut röntgenterapie de contact, la 7 röntgenterapie semiprofundă și la 68 betaterapie cu aplicatoare de stronțiu + ytriu. La cele mai multe a fost suficient un cimp de iradiere la 8 cazuri, 2 la 5 cazuri și 3 la un caz (care avea un heman-gion mult extins pe față și bilateral, multiple cimpuri).

Dozele totale aplicate: röntgenterapie 300—1000 R la 12 cazuri; peste 1000 R pînă la 4000 R la 17 cazuri; betaterapie pînă la 6000 rad la 62 cazuri și peste 6000 rad pînă la 10 000 la 6 cazuri. Acest tratament a dat vindecări cu ameliorări estetice la vîrsta de sub un an în procentaj de 91⁰/₀, iar la restul rezultatele au fost de 4⁰/₀ bune, 3⁰/₀ staționare și 2⁰/₀ neinfluențate (fără reactivitate). Cazurile la care rezultatele au fost nefavorabile, s-au îndrumat spre a li se efectua alt tip de tratamente.

Prin radioterapie se produce degenerarea celulelor endoteliale din intima vaselor (10, 12).

Bibliografie

1. Birzu I., Gligorescu Șt.: Radioterapie biologică și clinică. Ed. Medicală, București, 1975; 2. Chiricuță I. (sub redacția): Îndreptar de radioterapie antitumorală. Vol. I. Ed. Ministerul Sănătății, București, 1972; 3. Costăchel O., Bunescu U.: Tratamentul complex al cancerului. Ed. Medicală, București, 1965; 4. Costăchel O.: Oncologia și Radiologia (1974), XIII. 3, 277; 5. Dana M., Koskas Y.: J. Radiol. Electrol. (1975), 11, 806; 6. Delavierre Ph.: Semaine des Hôpitaux (1976), 52, 1213; 8. Juret P.: J. Radiol. Electrol. (1974), 11, 802; 9. Moraru I. (sub redacția): Anatomie patologică. Vol. I. Ed. Medicală, București, 1980; 10. Negru D.: Radioterapie clinică. Ed. Cartea Românească, Cluj, 1946; 11. Pană I., Grancea V.: Radiodiagnostic și radioterapie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1977; 12. Rodé I.: Általános sugárterápia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1962; 13. Stanciu Gr., Nagy Éva, Kozma I.: Hemangioamele cutanate din evidența noastră în perioada 1980, 1981, 1982. Comunicare la sesiunea Centrului de Cercetări Medicale, Tîrgu-Mureș, mai 1983; 14. Vasiliu T.: Anatomie patologică clinică. Ed. Cartea Românească, Cluj, 1947; 15. *** Congresus Quartus Societatis Radiologicae, Hamburg, 1979, Abstracts (Radiotherapy); 16. *** International Congress Radiology, Brussel, 1981, Abstracts (Radiotherapy).

Sosit la redacție: 17 iunie 1983.

G. Stanciu, I. Krapsz, Éva Nagy, Klára Olosz, I. Kozma

OBSERVATIONS REGARDING CUTANEOUS HAEMANGIOMAS IN OUR RECORDS IN 1980—1982

The authors present 97 cases of cutaneous haemangioma, of which 89 were under 1 year, 2 between 1 and 2 years of age and 4 adults. Aspects and clinical forms: 81⁰/₀ tuberous, 12⁰/₀ planotuberous and 7⁰/₀ flat.

Radiotherapy consisted of contact roentgenotherapy in 22 cases, semi-deep roentgenotherapy in 7 cases and beta-therapy (strontium + yttrium) in 68 cases.

Recoveries (aesthetic ameliorations included) showed 91⁰/₀ of the patients aged under 1 year.

ASSAY OF THE ANTIPROTEASIC ACTIVITY OF SERUM IN DIFFERENT ACUTE AND CHRONIC DISEASES

Zsuzsanna Bordy, M. Kerekes, E. Módy

Neutral cellular proteases present one of the important selfdefence mechanisms of the organism (1 a, 10, 17). Most of the enzymes implicated in limited proteolytic systems, belong to the great family of serin-proteases. Their activity is determined by the presence of serin in their active centre (23). The inhibition of their activity by antiproteases is also related to this structural feature (8, 9, 14). For laboratory investigations serum antiproteases are the most accessible ones (5). Serum contains several proteins with antiproteasic effect. These are alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antichymotrypsin, inter-alpha trypsin inhibitor and alpha-2-macroglobulin. The most important one is alpha-1-antitrypsin (7, 16), which constitutes the major inhibitor of plasma proteolytic enzymes, representing 90% of serum antiproteasic activity (7).

Normal human serum contains 2—6 g/l alpha-1-antitrypsin, which is synthesized in the liver (1, 6, 5, 4). With knowledge of the important pathogenetic role which proteases have in inducing morphological and functional lesions, the assay of serum antiproteasic activity presents great interest (2). As a first orientation, the performance of standardized proteinogram may be very useful, which shows the presence, decrease or absence of alpha-1-bands. The amount of alpha-1-antitrypsin can be determined by radial immunodiffusion (13), or by immunoassay, respectively (12).

Most useful for for clinical purposes is the determination of serum total antiproteasic activity, which means the capacity of a definite serum volume to neutralize the proteolytic effect of a definite amount of trypsin.

Material and method

We have determined serum total antiproteasic activity in 584 subjects, of which 84 were healthy persons and the rest of 500 were patients suffering from liver diseases (chronic hepatitis, cirrhosis, hepatic fibrosis, hepatoma), infectious states (bronchopneumonia, cholecystitis, rheumatoid polyarthrits, glomerulonephritis, vasculitis, respiratory viroses, herpes simplex), malignant processes (Hodgkin's disease, prostate tumours, malignant lymphomas, multiple myeloma), ischaemic cardiopathy and coeliac disease. The sera investigated were obtained from the material of the Clinical Central Laboratory, Tirgu-Mures.

The method we used is based on casein as substrate (11). This is incubated with trypsin in absence, respectively in presence of serum. The activity of trypsin is partially inhibited by serum antiproteases. The difference between the measured activity of trypsin upon casein

in the two tests, indicates the amount of serum antiproteases, expressed in trypsin units. The mean value in healthy individuals is $1,90 \pm 0,25$ U/ml which corresponds to the value found by other authors.

Results and discussions

The results obtained are comprised in Table I.

Table I
Serum antiproteasic activity (SAA) in different diseases.

Nr.	Disease	N.	SAA U/ml	SD	Significance
1.	Chr. hepatitis	72	2,04	$\pm 0,64$	$p < 0,001$
2.	Cirrhosis	40	1,96	$\pm 0,84$	$0,7 > p > 0,6$
3.	Hepatic fibrosis	12	2,05	$\pm 0,65$	$0,2 > p > 0,1$
4.	Hepatoma	9	2,53	$\pm 0,78$	$p < 0,001$
5.	Bronchopneumonia	17	2,14	$\pm 0,34$	$0,1 > p > 0,01$
6.	Cholecystitis	37	1,92	$\pm 0,63$	$0,9 > p > 0,8$
7.	Rheumatoid polyarthritis	42	2,20	$\pm 0,61$	$p < 0,001$
8.	Glomerulonephritis	21	2,59	$\pm 0,67$	$p < 0,001$
9.	Vasculitis	50	1,53	$\pm 1,14$	$0,02 > p > 0,01$
10.	Respiratory viroses	56	1,98	$\pm 0,57$	$0,4 > p > 0,3$
11.	Herpes simplex	10	2,22	$\pm 0,49$	$0,1 > p > 0,01$
12.	Hodgkin's disease	14	2,42	$\pm 0,82$	$p < 0,001$
13.	Prostate tumors	6	2,60	$\pm 1,09$	$p < 0,001$
14.	Malignant lymphomas	13	2,16	$\pm 0,75$	$0,05 > p > 0,02$
15.	Multiple myeloma	29	2,07	$\pm 0,56$	$0,1 > p > 0,05$
16.	Ischaemic cardiopathy	56	1,95	$\pm 0,70$	$0,7 > p > 0,6$
17.	Coeliac disease	19	2,23	$\pm 0,76$	$0,1 > p > 0,01$

Considering the changes of serum antiproteasic activity (SAA) in different diseases, the following may be observed:

1. In the group of acute inflammatory diseases, SAA was significantly increased in bronchopneumonia, acute glomerulonephritis, rheumatoid polyarthritis and herpes simplex.

2. In the group of chronic diseases, SAA was significantly increased in chronic hepatitis, hepatic cirrhosis and coeliac disease.

3. Concerning malignant tumours, SAA was significantly increased in hepatoma, Hodgkin's disease, prostate tumours, malignant lymphomas.

4. Significantly decreased values of SAA were detected in the group of 50 subjects suffering from vasculitis.

5. SAA was practically unchanged in subjects with acute respiratory viroses, acute cholecystitis, ischaemic cardiopathy, cirrhosis and multiple myeloma.

6. In some cases increased values of SAA were found in patients with microvasculitis. These may be explained by a sufficient compensation of proteolysis, with satisfying chances for regeneration.

7. Expressed decrease of SAA, paralleled with the presence of grave clinical symptoms, points to the existence of microvascular inflammatory process with reduced chances for regeneration.

8. Presenting well appreciable changes in both directions, the assay of SAA with this simple and rapid method, provides valuable information for diagnosis and prognosis in clinical practice.

References

1. *Askonas B. A., Humphrey J. H., Porter R. R.*: Biochem. J. (1956), 63, 412; 1/a. *Baggiolini M., Schnyder J., Bretz U.*: Adv. Inflamm. Res. Raven. Pr. NY (1979), 1, 263; 2. *Barbu Z., Szabó S., Barbu E., Szabó Á., Lakatos E.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tirgu-Mureș 1977, Rezumatele comunicărilor, 14; 3. *Berceanu Șt., Păunescu E.*: Biologia și patologia imunității. Ed. Acad. R.S.R., București, 1981; 4. *Bukaresti L., Făgărășan M., Sikó G., Nagy I., Roșca S., Szövérfy Á., Kovács A.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tirgu-Mureș 1978, Rezumatele comunicărilor, 84; 5. *Bukaresti L., Sikó G., Făgărășan M., Nagy I., Roșca S., Szövérfy Á., Kovács A.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tirgu-Mureș 1979, Rezumatele comunicărilor, 79; 6. *Bukaresti L., Sikó G., Nagy I., Erdélyi A., Hadnagy Cs., Kovács A.*: Sesiunea științifică anuală a Centrului de cercetări medicale Tirgu-Mureș 1979, Rezumatele comunicărilor, 79; 7. *Carrell R. W., Owen M. C.*: Essays in Med. Biochem. (1977), 4, 83; 8. *Fagerhol M. K.*: Postgrad. Med. J. (1976), 22, Suppl. 2, 63; 9. *Holtzer H., Heinrich P. C.*: Ann. Rev. Biochem. (1980), 49, 63; 10. *Keil B.*: Proteolysis — one of the Major Tools of Physiological Regulation. In Agarwall M. K.: Proteases and Hormones, ed. Elsevier Amsterdam, 1979, 1; 11. *Kerekes M., Bordy Zs., Módy J.*: Rev. Med. Tirgu-Mureș (1981), 27, 157; 12. *Laurell C. B.*: Electroimmunoassay. Scand. J. Clin. Lab. Invest. (1972), 29, Suppl. 124, 27; 13. *Mannicini G., Vaerman J. P., Carbonara A. O., Heremans J. F.*: Prot. Biol. Fluids. Pergamon, NY, 1964, 370; 14. *Popescu A. Cristea E., Zamfirescu-Gheorghiu M.*: Biochimie medicală, Ed. Med., București 1980, 96; 15. *Stroud R. M.*: Scient. Amer. (1974), 231 (1), 36; 16. *Vogel R., Trautshold J., Werle E.*: Natural Proteinase Inhibitors, Academic Press. New York, 1968; 17. *Wells J. V.*: Immune Mechanisms in Tissue Damage. In Fudenberg H. H., et al. eds.: Basic and Clinical Immunology, Lange Med. Publ. Calif. 1978, 267.

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor in medicină)
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

EFACTUL (TETRAHIDROFURANIL-2)-5-FLUOROURACILULUI ASUPRA REACȚIEI FAGOCITARE IN VITRO

A. Cojocaru, Magdalena László, Irén Kővecsi *

Fagocitoza, parte integrantă a mecanismelor nespecifice de apărare a organismului, a fost studiată de numeroși autori, sub multiple fațete (Wood și colab., 1946; Unanue și Askonas, 1968; van Furth și Cohn, 1968; Sell, 1980), iar rolul sistemului nervos central în reglarea reacției fagocitare a fost magistral demonstrat de Benetato, Oprișiu și Baciuc (1947) cu metoda „capului izolat“.

Interrelațiile dintre imunitate și cancer au făcut obiectul unor ample monografii și articole de orientare (Burnet, 1970; Möller și Möller, 1976; Simu, 1978), iar datele din literatura de specialitate a ultimelor două decenii relevă faptul că în apărarea antitumorală a organismului (Burnet, 1967; Gergely, 1979; Chiricuță, 1981; Moraru, 1984) reacția fagocitară joacă un rol important nu numai în recunoașterea și prelucrarea antigenelor tumorale, respectiv transmiterea informației antigenice ci și în catabolizarea lor printr-un mecanism nespecific intra- și extracelular (Clark, 1979; Cron, 1981; Merkiel, 1982).

Numeroase date experimentale au demonstrat, că la cancerosi fagocitoza suferă modificări variabile. S-a raportat creșterea fagocitozei în cancerul rectal, stomacal, renal, laringean, mamar, pulmonar, cerebral (Vaucher, 1970; Cron, 1975) și în boala Hodgkin (Süss, 1982), precum și scăderea ei în leucemia acută (Melezyńska-Matej, 1981), leucemia limfatică cronică și limfoame (McRipley, 1967).

S-a arătat de asemenea că fagocitoza nu se modifică în leucemia mieloidă cronică (Jaworkowsky, 1980), iar după Neuwirtová (1976) nici în leucemia acută, în care alți autori o găsesc scăzută.

Adrian și colab. (1976) urmărind dinamica reacției fagocitare la șobolanii purtători de tumori în diferite stadii de dezvoltare au constatat scăderea capacității fagocitare a leucocitelor pe măsura creșterii în volum a țesutului tumoral, observându-se și faptul că serul animalelor purtătoare de tumori a redus semnificativ capacitatea fagocitară a leucocitelor normale.

Unii autori consideră că reacția fagocitară constituie mecanismul fundamental în rezistența naturală antitumorală a organismului și reflectă

* Asistența tehnică: L. Krizbai

situația dinamică a relațiilor dintre organismul gazdă și tumoare (Eckhardt, 1973; Bojăn, 1976; Cron, 1981).

În ceea ce privește efectul citostaticelor asupra reacției fagocitare a leucocitelor provenite de la persoanele sănătoase sau purtătoare de tumori maligne, rezultatele cercetărilor experimentale sînt contradictorii. S-a constatat fie scăderea, fie nemodificarea, respectiv creșterea reacției fagocitare, modificări care sînt dependente de doză, de specie și de citostaticul utilizat (Nicol, 1954; Pisano, 1973; Neuwirtová, 1976; Cojocaru, 1978; Cron, 1981).

Data fiind importanța fagocitozei în apărarea organismului, studiul interferenței dintre citostatice și reacția fagocitară prezintă un interes teoretic și practic deosebit. Din aceste considerente, în lucrarea de față am urmărit reacția fagocitară a polimorfonuclearelor neutrofile sub influența (tetrahidrofuranyl-2)-5-fluorouracilului (F) — citostatic utilizat în terapia cancerului gastric, rectal, mamar și cerebral (Karev, 1972; Valdivieso, 1976).

Material și metodă

Cercetările au fost efectuate pe sîngele prelevat de la un lot de 44 persoane sănătoase (donatori de sînge), de sex și vîrstă diferite. S-a studiat reacția fagocitară a polimorfonuclearelor neutrofile in vitro după Benetato și colab. (1947), cu unele modificări și s-au exprimat rezultatele prin cifra fagocitară (CF) — procentul de leucocite care fagocitează — și indicele fagocitar (IF) — numărul mediu de germeni înglobați de un granulocit neutrofil. S-a utilizat preparatul Ftorafur („Medexport“, U.R.S.S.), administrat in vitro în doză de $60 \cdot 10^{-6}$ g/ml. Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic utilizînd testul „t“ al lui Student.

Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sînt prezentate în tabelele nr. 1 și 2

Din datele noastre rezultă că F în doza administrată și in vitro nu produce modificări notabile în capacitatea fagocitară a granulocitelor neutrofile, neconstatîndu-se variații semnificative nici sub raportul gra-

Tabelul nr. 1

Efectele Ftorafurului asupra activității fagocitare

Lotul	Cifra fagocitară	σ	Limite de variație	n	p
Martor	68,56%	$\pm 16,33\%$	25,00—91,00%	44	>0,1
Tratat	63,50%	$\pm 15,35\%$	28,00—88,00%		

Tabelul nr. 2

Variațiile indicelui fagocitar sub acțiunea Ftorafurului

Lotul	Indicele fagocitar	σ	Limite de variație	n	p
Martor	8,67	$\pm 3,11$	4,64—20,20	44	>0,5
Tratat	8,94	$\pm 3,14$	4,69—20,23		

dului de participare a polimorfonuclearelor neutrofile la fagocitoză (CF) și nici în ceea ce privește intensitatea captării microorganismelor fagocitate (IF).

În cercetările noastre anterioare (Cojocaru și László, 1982) am constatat prin testul NBT că substanța afectează în mod semnificativ cea de a III-a fază a reacției fagocitare (dezintegrarea substanțelor particulare în fagolizozom). În literatura de specialitate este unanim acceptat faptul că NBT-ul joacă rolul de acceptor de hidrogen în sistemul de oxidoreductaze (NBT-reductaza), fiind astfel un indicator fidel al activării metabolismului energetic al neutrofilelor (Vaucher, 1970; Szárts, 1976; Dragomirescu, 1976; Korenkiewicz, 1983).

Este probabil că F nu influențează fenomenele de membrană care au loc în faza de înglobare a particulelor fagocitate și nu afectează arhitectura membranei și/sau funcția receptorilor de membrană. Cercetările noastre au arătat că F nu modifică capacitatea de rozetare spontană a limfocitelor T umane (date necomunicate), acționând prioritar prin alterarea metabolismului oxidativ al fagocitelor și a consumului de O_2 al organelor implicate în sinteza anticorpilor (Cojocaru și colab., 1983).

Date experimentale recente (Clark, 1979; Merkiel, 1981, 1982; Nathan, 1982) atestă că granulocitele neutrofile sînt implicate în distrugerea țesuturilor tumorale, fie prin activarea unor enzime ale metabolismului oxidativ (mieloperoxidaza, peroxidaza, betaglucuronidaza, fosfatasa alcalină), fie prin producții activării oxigenului molecular (O_2^- , H_2O_2 etc.). Aceste substanțe, împreună cu halogenii, formează un sistem citotoxic care acționează printr-un mecanism extracelular.

Rezultate similare privind influențarea diferențiată a fazelor fagocitozei s-au obținut și prin alte procedee. Astfel, s-a stabilit că radioterapia (Baehner, 1973; Gierek, 1979), corticosteroizii (Alexander 1968; Matula, 1971; Chretien, 1972) și prostaglandinele (Flyer, 1973) au efecte inhibante numai asupra fazei de digestie intracelulară, nemodificînd faza de înglobare a particulelor fagocitate.

Concluzii

1. S-a studiat activitatea fagocitară a granulocitelor neutrofile in vitro la 44 persoane sănătoase (donatori de sînge). La lotul martor cifra fagocitară a fost de 38,56%, iar indicele fagocitar 8,67%.

2. Administrarea (tetrahidrofuranyl-2)-5-fluorouracilului in vitro in doză de 60.10^{-6} g/ml nu produce modificări semnificative ale cifrei fagocitare ($63,50\%$) și nici ale indicelui fagocitar ($8,94\%$).

3. Ftorafurul nu acționează asupra fazei de înglobare, inhibă însă faza de digestie intracelulară a fagocitozei prin alterarea metabolismului oxidativ al granulocitelor neutrofile, afectând astfel o verigă importantă a capacității de apărare antitumorală a organismului.

Bibliografie

1. Adrian T., Mociuleschi A., Vasilescu F., Popescu A., Sbenglie M., Nasture N.: *Oncologie* (1976), 15, 175; 2. Alexander J. W., Hegg M. E., McCoy H. V., Altemeier W. A.: *Surg. Forum* (1968), 19, 198. 3. Baehner R. L., Neiburger R. G., Johnson D. E., Murrmann S. M.: *New. Engl. J. Med.* (1973), 289, 1209; 4. Benetato Gr., Oprîșiu C., Baci I.: *J. de Physiol.* (1947), 39, 191; 5. Boján F.: *Orvosképzés* (1976), 51, 261; 6. Burnet F. M.: *Lancet* (1967), 1, 1171; 7. Burnet F. M.: *Prog. exp. Tumour Res.* (1970), 13, 1; 8. Chiricuță I., Todoruțiu C., Crișan M.: in: Chiricuță I., *Cancerul sinului*, Institutul Oncologic, Cluj-Napoca, 1981, 571; 9. Chretien J. H., Garagusi V. F.: *Res. (N.Y.)*, (1972), 11, 358; 10. Clark R. A., Klebanoff S. J.: *J. Immunol.* (1979), 122, 2605; 11. Cojocaru A., László M., Főrika G., Iazigian A., Cojocaru Z.: *Rev. med.* (1978), 24, 43; 12. Cojocaru A., László M.: *Rev. med.* (1982), 28, 20; 13. Cojocaru A., Iazigian A., Sorescu D.: 5th International Congress of Immunology, Kyoto, 1983, W-703-07; 14. Cron J.: *Neoplasma* (1975), 22, 211; 15. Cron J., Jansa P.: *Folia Haematol. Leipzig* (1981), 108, 481; 16. Dragomirescu T., Butur D.: *Med. int.* (1978), 30, 177; 17. Eckhardt S.: *Magyar Onkológia* (1973), 17, 193; 18. Flyer R. H., Finch S. C.: *Res. (N.Y.)* (1973), 14, 325; 19. van Furth R., Cohn Z. A.: *J. exp. Med.* (1968), 128, 415; 20. Gergely J.: *Immunobiológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest*, 1979; 21. Gierek T., Lisiewicz J., Pilch J., Namysłowski G.: *Folia Haematol. Leipzig* (1979), 106, 22; 22. Jaworkowsky L., Shilevitsch A., Priedniece E., Grant H.: *Folia Haematol. Leipzig* (1980), 107, 213; 23. Karev N. J.: *Neoplasma* (1972), 19, 347; 24. Korenkiewicz A., Merkiel K., Prokopowicz J.: *Neoplasma* (1983), 30, 619; 25. Matula G., Paterson P. Y.: *Lancet* (1971), vol. I, No. 7703, 803; 26. McRipley R. J., Selvaraj R. J., Glovsky M. M., Sbarra A. J.: *Cancer Res.* (1967), 27, 674; 27. Melezyńska-Matej M., Grzybek-Hrynewicz K., Kotlarek-Haus S., Kaiser A.: *Folia Haematol. Leipzig* (1981), 108, 559; 28. Menkiel K., Prokopowicz J.: *Folia Haematol. Leipzig* (1982), 109, 218; 29. Moraru I.: *Imunologie*, Edit. Medicală, București, 1984; 30. Möller G., Möller E.: *Transplant Rev.* (1976), 28, 3; 31. Nathan C. F.: *Fed. Proc.* (1982), 41, 2206; 32. Neuwirtová R., Setková O., Dorazilová V., Klener P., Donner L.: *Haematologia* (1976), 10, 89; 33. Nicol T., Snell R. S.: *Nature* (1954), 174, 554; 34. Pisano J. C., Patterson J. T., Di Luzio N. R.: *Res. (N.Y.)* (1982), 12, 361; 35. Sell S.: *Immunology, immunopathology and immunity*, Harper & Row Publ., Gagerstown, 1980; 36. Simu G.: *Imunitate și cancer*, Edit. medicală, București, 1978; 37. Süß J., Balázs Cs., Bakács T.: *Allergie u. Immunol.* (1982), 28, 56; 38. Szárits A., Jákó J., Riesz T., Balogh I.: *Orv. Htl.* (1976), 117, 458; 39. Unanue E. R., Askonas B. A.: *J. exp. Med.* (1968), 127, 915; 40. Valdivieso M., Bodey G. P., McKelvey E. M., Gottlieb J. A.: *Cancer Res.*

(1976), 36, 723; 41. *Vaucher A., Wyss M., Thévoz F., Knöpfel M., Miescher P. A.*: Schweiz med. Wschr. (1970), 100, 2248; 42. *Wood W. B., Smith M. R., Watson B.*: Science (1946), 104, 28.

Sosit la redacție: 12 aprilie 1985.

A. Cojocaru, Magdalena László, Irén Kövecsi

EFFECT OF (TETRAHYDROFURANYL—2)—5—FLUOROURACIL ON THE PHAGOCYTTIC REACTION IN VITRO

The authors have studied the phagocytic activity of neutrophile granulocytes in vitro in 44 healthy individuals (blood donors). In the control group the number of phagocytes was 68.56%, and the phagocyte index 8.67%.

Administration of (tetrahydrofuranyl—2)—5—fluorouracil in vitro, in a dose of 60.10^{-6} g/ml does not produce any significant modifications in the number of phagocytes (63.50%) and in the phagocyte index (8.94%).

Flurafur has no action on the engulfing phase, but it inhibits the phase of intercellular digestion of phagocytosis by altering the oxidative metabolism of neutrophile granulocytes, thus affecting a very important link in the capacity of antitumoural defence of the body.

Disciplina de biochimie — chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota,
doctor în chimie) a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

INFLUENȚA UNUI SIROP CU Fe^{2+} ASUPRA MODIFICĂRILOR PRODUSE DE FENILBUTAZONA ÎN METABOLISMUL UNOR ENZIME ȘI ELECTROLIȚI

*V. Bota, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé,
Mărioara Țambrea*

Fenilbutazona este un derivat al pirazolidin 3,5-dionei folosit ca antiinflamator nesteroidic în poliartrita reumatoidă și în alte afecțiuni reumatice inflamatoare. Proprietățile antiinflamatoare s-au dovedit utile și în criza gutoasă. Prezintă acțiune analgezică și antipiretică cu eficacitate mai slabă, iar toxicitatea fenilbutazonei face să nu fie întrebuintată în durerile de altă natură decât cea reumatoidă, nici în stările febrile (1).

Toxicitatea fenilbutazonei interesează îndeosebi singele și măduva osoasă hematogenă, rinichiul, ficatul, metabolismul apei și al electroliților, pielea și alte structuri (2).

Datorită faptului că toxicitatea fenilbutazonei interesează îndeosebi singele, măduva osoasă, rinichii, ficatul și produce fenomenul de inducție enzimatică ne-am propus să cercetăm activitatea unor enzime sangvine și hepatice, variația sodiului și a potasiului seric la cobaii care au fost tratați oral cu fenilbutazonă.

Deoarece poliartrita reumatoidă este foarte adesea însoțită de anemie (3, 4, 5, 6), este indicat ca alături de tratamentul ei specific să se

administreze și preparate cu fier (7, 8, 9). De aceea s-a urmărit în ce măsură administrarea o dată cu fenilbutazonă a unui sirop cu Fe^{2+} a influențat activitatea enzimatică și metabolismul sodiului și al potasiului seric.

Material și metodă

Experiențele s-au efectuat pe loturi de câte 8 cobai, cu greutate medie de 630 g.

Lotul I, format din 8 cobai, a servit drept martor.

Lotul II a fost tratat zilnic cu fenilbutazonă în concentrație de 3 mg/kilocorp, timp de 4 săptămâni. Fenilbutazona a fost administrată per os sub forma unei suspensii într-un sirop de zaharoză.

Lotul III a fost tratat ca și precedentul, primind în plus zilnic un sirop cu fier divalent (Ferobot), în cantitate de 7 mg Fe^{2+} /kilocorp.

După 4 săptămâni de tratament, animalele au fost sacrificate prin secționarea venei jugulare, iar sângele s-a recoltat pe heparină.

Din sânge s-a determinat hemoglobina ca cianmethemoglobină și activitatea catalazei prin metoda volumetrică (10). Din eritrocite s-a determinat activitatea glucozo-6-fosfat dehidrogenazei (11), iar din ser activitatea transaminazelor GOT și GPT (10), sodiul și potasiul după diluare cu apă deionizată prin metoda flamfotometrică (aparatură Flapho-4K-Zeiss Jena).

Din ficatul proaspăt recoltat s-a preparat un omogenat 20% în apă distilată, din care s-a determinat activitatea catalazei și a transaminazelor.

Rezultatele experimentale au fost evaluate statistic prin testul „t” al lui Student, ele fiind considerate semnificative dacă $p \leq 0,05$.

Rezultate și discuții

În tabelul nr. 1 sînt prezentate comparativ rezultatele experimentale obținute la determinarea hemoglobinei și a catalazei sanguine și hepatice.

Tabelul nr. 1

Parametrii determinați	Lot martor	Lot tratat cu Phb	Diferența față de lotul martor	Lot tratat cu Phb + Fe^{2+}	Diferența față de lot martor	Diferența dintre lotul tratat cu Phb față de cel tratat cu Phb + Fe^{2+}
Cifra catalazică mg $\text{H}_2\text{O}_2/\mu\text{l}$ sânge	12,35 $\pm 0,6$	11,11 $\pm 3,0$	-10,04% _n $p > 0,1$	11,05 $\pm 2,23$	-10,52% _n $p > 0,1$	0,54% _n $p > 0,1$
Activitatea catalazică g $\text{H}_2\text{O}_2/\text{g}$ ficat	167,55 $\pm 2,62$	99,82 $\pm 1,368$	-40,42% _n $p < 0,001$	124,93 $\pm 2,5$	-25,43% _n $p < 0,001$	-25,15% _n $p < 0,01$
Hb g % _n	13,17 $\pm 0,68$	6,84 $\pm 0,70$	-48,06% _n $p < 0,001$	8,09 $\pm 0,65$	-38,57% _n $p < 0,001$	-18,27% _n $p < 0,01$

Administrarea de fenilbutazonă la cobai a avut ca urmare o scădere semnificativă cu 48⁰/₀ a hemoglobinei, iar la animalele care în paralel au primit Fe²⁺ scăderea a fost mai mică, de 38⁰/₀ față de lotul martor.

Anemia semnalată sub acțiunea fenibutazonei poate să fie o expresie a inhibiției eritropoezei sau hemodiluției. Administrarea siropului cu Fe²⁺ a avut un efect protector asupra sistemului hematoformator.

Activitatea catalazei sangvine nu a prezentat modificări semnificative după tratamentul cu fenilbutazonă, respectiv fenilbutazonă și fier. În omogenatul de ficat la animalele tratate cu fenilbutazonă s-a constatat o scădere semnificativă cu 40⁰/₀ a activității catalazei, iar la animalele care au primit și fier scăderea a fost de numai 25⁰/₀. Siropul a avut proprietatea de a proteja catalaza hepatică, menținind la valori mai ridicate activitatea față de cea determinată la animalele tratate numai cu fenilbutazonă.

Tratamentul cu fenilbutazonă nu a modificat activitatea catalazei eritrocitare, ceea ce presupune că aceasta nu a alterat sistemele protectoare ale hemoglobinei existente în hematii, formate din glutation-glutition peroxidază, catalază și superoxid dismutază. Catalaza hepatică este legată structural de peroxizomi. Scăderea activității ei arată că fenilbutazona nu a avut efect de inducere ci de reducere a sintezei, respectiv de creștere a ratei de distrugere. Este posibil ca la animalele tratate cu fier, metabolizarea fenilbutazonei prin sistemul transportor de electroni microzomal (NADPH-citocrom P₄₅₀), în compoziția căruia intră și fier, să fie accelerată iar inhibarea catalazei astfel redusă.

Menționăm că unele cercetări arată că fenilbutazona produce și o decuplare a fosforilării oxidative (12) și inhibă resorbția unor aminoacizi (13, 14).

Scăderea activității catalazice a hematiilor a fost semnalată în deficitul de fier (15). Cercetările noastre anterioare au arătat că la cobai ținuți la regim sărac în fier are loc o scădere a activității catalazei sangvine și hepatice și a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei, iar administrarea de Fe²⁺ pe cale orală micșorează procentul scăderii activității comparativ cu cea observată la animalele martor (16).

Activitatea transaminazelor serice (GOT și GPT) este prezentată în tabelul nr. 2.

În serul ambelor loturi tratate, activitatea transaminazelor GOT și GPT crește semnificativ, față de lotul martor, iar în ficat crește semnificativ numai activitatea GOT.

Gradientul hepatoseric pentru loturile tratate scade comparativ cu cel calculat la lotul martor, dar scăderea este mai mică la animalele care au primit și Fe²⁺.

Urmărind activitatea transaminazelor serice se observă că deși diferențele dintre loturile tratate sînt nesemnificative, totuși față de lotul martor, la animalele tratate cu fenilbutazonă și fier creșterea activității GPT este mai mică (+140⁰/₀), în timp ce la lotul tratat numai cu fenilbutazonă creșterea este mai mare (+243⁰/₀), ceea ce duce la scăderea raportului De Ritis de la 1,38 la lotul martor la 1,09 la lotul tratat cu fenilbutazonă, iar la animalele tratate și cu Fe²⁺ valoarea raportului De Ritis rămîne aproape de a lotului martor (1,41). Aceasta

Tabelul nr. 2

	Lot martor	Lot tratat cu Phb	Dif. față de lotul martor 0 _n	Lot tratat cu Phb + Fe ²⁺	Dif. față de lotul martor 0 _n	Dif. dintre lotul tratat cu Phb + Fe ²⁺ față de cel tratat cu Phb 0 _n
GOT UI ser	13,42 ± 2,21	35,14 ± 2,93	+161,84 p < 0,001	32,99 ± 6,61	+145,82 p < 0,001	- 6,11 p < 0,1
GPT UI ser	9,71 ± 1,31	32,22 ± 11,82	+231,82 p < 0,001	23,38 ± 5,20	+140,78 p < 0,001	-27,43 p < 0,1
Rap. De Ritis	1,38	1,00	—	1,41	—	—
GOT UI omog.	1211,67 ± 70,58	1560,04 ± 192,75	+28,75 p < 0,001	1738,10 ± 169,95	+43,44 p < 0,1	+11,41 p < 0,1
GPT UI omog.	441,25 ± 45,1	452,10 ± 204,2	+2,45 p < 0,1	577,91 ± 178,69	+30,97 p < 0,1	+27,92 p < 0,1
Rap. hepato- seric — GOT — GPT	90,28 45,44	44,30 14,03	-50,89 -69,01	52,68 24,71	-41,64 -35,62	+18,67 +76,05

ne sugerează că sub acțiunea fenilbutazonei se poate produce o ușoară modificare a permeabilității hepatocitului, iar prezența Fe²⁺ contribuie la menținerea funcției de membrană.

La nivelul ficatului crește semnificativ numai activitatea GOT. Deși GOT nu participă direct la metabolizarea fenilbutazonei, se poate că inducerea ei are importanță în reacțiile de transaminare, cu rol în sinteza proteinelor și probabil a proteinenzimelor microzomale. Inducerea activității GOT în ficat poate fi explicată și prin nevoile crescute de NADPH₂ pentru oxidările microzomale cind celula consumă cantități crescute de glucoză, glicogen și chiar glutamat. Mai trebuie avut în vedere că transaminazele sînt enzime care necesită Fe²⁺ pentru activitate.

Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza prezintă o creștere semnificativă cu 158,27% față de animalele martor. Administrarea Fe²⁺ atenuază creșterea la 94,03%.

Creșterea activității glucozo-6-fosfat dehidrogenazei poate fi considerată ca rezultat al stării de anemie provocate de administrarea fenilbutazonei și este în concordanță cu rezultatele noastre anterioare obținute la animalele anemiate prin hrană lipsită de fier sau ca urmare a administrării de Pb²⁺. În aceste cazuri administrarea fierului divalent sub forma siropului Ferobot a contribuit la stimularea sintezei hemoglobinei.

Datorită faptului că fenilbutazona produce o dereglare a metabolismului hidromineral ne-am propus să cercetăm variația sodiului și potasiului în ser la cobaii tratați cu fenilbutazonă și acțiunea Fe²⁺ asupra metabolismului acestor ioni după administrare concomitentă de fenilbutazonă și sirop cu Fe²⁺.

Tabelul nr. 3

	Lot martor	Lot tratat cu Phb	Dif. față de lotul martor 0 _n	Lot tratat cu Phb+Fe ²⁺	Dif. față de lotul martor 0 _n	Dif. dintre lotul tratat cu Phb+Fe ²⁺ față de cel tratat cu Phb %
Glucozo-6-fosfat dehidrogenază μ moli/min/ g Hb	31,06 ± 2,64 p < 0,05	80,22 ± 7,91 p < 0,05	158,27 P < 0,001	60,27 ± 2,75 p < 0,05	94,05 P < 0,001	24,87 P < 0,001

Din tabelul nr. 4 se observă că sodiul prezintă o scădere ușoară la animalele tratate cu fenilbutazonă față de martor, dar nesemnificativă, iar potasiul o creștere semnificativă.

Scăderea concentrației sodiului este mai mică la animalele tratate cu Fe²⁺ iar creșterea potasiului este mai redusă.

Tabelul nr. 4

	Lot martor	Lot tratat cu Phb	Dif. față de lotul martor 0 _n	Lot tratat cu Phb+Fe ²⁺	Dif. față de lotul martor 0 _n
Na mg %	140,55 ± 3,66	129,86 ± 5,73	-7,60 p > 0,05	134,0 ± 3,37	-4,66 p > 0,05
K mg 0 _n	4,18 ± 0,28	7,44 ± 0,87	+77,93 p < 0,001	6,11 ± 0,78	+46,17 p < 0,001

Explicația dereglării metabolismului mineral ar putea fi inducția exercitată de fenilbutazonă asupra enzimelor de metabolizare a hormonilor corticosteroidi, diminuând astfel efectele lor farmacologice.

Sub acțiunea fenilbutazonei crește semnificativ concentrația potasiului și scade cea a sodiului din ser. La animalele tratate cu Fe²⁺, aceste schimbări sînt mai puțin pronunțate prezentînd o tendință spre normalizare.

Concluzii

Administrarea de Fe²⁺ în paralel cu fenilbutazonă contribuie la menținerea la valori mai ridicate a nivelului hemoglobinei față de animalele tratate numai cu medicament. De asemenea Fe²⁺ protejează activitatea catalazei hepatice, a glucozo-6-fosfat dehidrogenazei eritrocitare și menține la valori apropiate de cele normale K și Na seric.

Bibliografie

1. *Stroescu N.*: Farmacologie clinică. Ed. II, Ed. Medicală, București, 1977, 353; 2. *Mogoș Gh.*: Intoxicații acute. Diagnostic și tratament. Ed. Medicală, București, 1981, 324; 3. *Mc Crea F. C.*: An. Rheum. Dis. (1958), 17, 489; 4. *Mougan E. S., Jacox R. F.*: Arthr. and Rheum. (1964), 7, 481; 5. *Thiers H., Vignon, Morel R., Patet J.*: Rev. Rheumat. (1955), 22, 709; 6. *Seze S.*: Maladies des os et des articulations. Ed. Flammarion, Paris, 1970; 7. *Rákosfalvy Z.*: Rev. med. (1979), 1—2, 100; 8. *Lendvai M.*: Tratatamentul anemiei în poliartrita reumatoidă cu sirop „Ferobot”. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1980; 9. *Urseanu I.*: Reumatismul adultului tânăr. Ed. Militară, București, 1978; 10. *Bergmeyer H. U.*: Methoden der enzymatischen analyses. Acad. Verlag, Berlin, 1970, vol. I și II; 11. *Tönz O., Betke K.*: Klin. Wschr. (1962), 40, 649; 12. *Ponz F., Lluch M.*: Rev. espan. Fisiol. (1968), 24, 203; 13. *Evered D. F., Randall H. G.*: Biochem. Pharm. (1962), 11, 373; 14. *Schanke I. S., Jeffrey J. J.*: Nature (1961), 140, 27; 15. *Mac Dougal L. G.*: J. Pediat. (1972), 80, 775; 16. *Bota V., Kovács Iulia, Oșan Alexandrina, Máthé J., Țambrea Mărioara*: În vol.: Al VII-lea Congres Național de Farmacie, București, 1979, Rezumatele lucrărilor, 473.

Sosit la redacție: 1 februarie 1985.

V. Bota, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé, Mărioara Țambrea

INFLUENCE OF A SYRUP WITH Fe^{2+} ON THE MODIFICATIONS PRODUCED BY PHENYLBUTAZONE IN THE METABOLISM OF CERTAIN ENZYMES AND ELECTROLYTES

The authors carried out investigations on influencing the activity of certain enzymes and electrolytes by phenylbutazone. It was found that after an oral treatment for four weeks in guinea pigs the activity of hepatic catalase decreased, while serum and hepatic transaminases (GOT and GPT) and erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase showed significant increases. It was also found that potassium was increased and serum sodium significantly decreased. The concomitant administration of a preparation with Fe^{2+} maintained the values of enzymes and electrolytes near those of the control animals.

Disciplina de chimie anorganică (cond.: prof. dr. T. Goina, doctor în chimie)
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

STUDIUL SPECTROFOTOMETRIC AL SISTEMULUI Cu^{2+} — ACID TIOMALIC (H_2ATM) ÎN SOLUȚIE APOASĂ

T. Goina, Maria Olariu

Acidul tiomalic, asemănător oxiacizilor organici interacționează cu cationii metalici formînd compuși chelatici solubili în apă (1). În lucrarea de față oferim un studiu spectrofotometric al reacției cu ionul Cu^{2+} ,

legat și de faptul că acesta catalizează reacția acidului tiomalic cu albas-
trul de metilen pe care am studiat-o într-o altă lucrare (2).

Abordînd studiul nostru cu o serie continuă de soluții $1 \cdot 10^{-3} \text{M}$ de CuSO_4 și acid tiomalic obținem un maxim al absorbției optice pentru raportul $\text{Cu}:\text{H}_3\text{ATM} = 1,5$ (fig. nr. 1-a).

Absorbția unui amestec echimolar 1:1 se modifică în funcție de lungimea de undă, dar prezintă valoarea maximă la $\lambda = 520 \text{ nm}$ (fig. nr. 1-b).

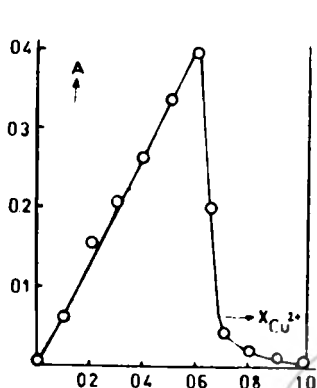


Fig. nr. 1 a: Absorbanta amestecului continuu echimolar de CuSO_4 ; — acid tiomalic 10^{-3}M .

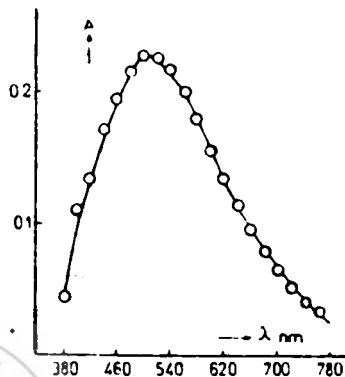
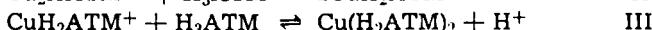
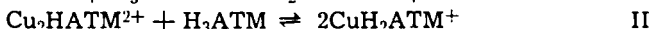
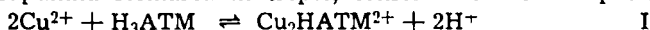


Fig. nr. 1 b: Absorbanta amestecului echimolar 1:1, funcție de lungimea de undă (λ).

La această lungime de undă reacții singuri nu absorb. Prin diluarea soluțiilor maximul absorbției se păstrează la aceeași valoare a lungimii de undă ($\lambda = 520 \text{ nm}$).

Pornind de la acest fapt ne-am propus să determinăm curba de formare și constantele succesive folosind metoda soluțiilor corespondente.

Presupunind formarea în trepte, conform echilibrelor posibile:



caracterizată prin constantele pK_1 , pK_2 și pK_3 .

Eliberarea protonilor este sesizată prin scăderea pH-ului aceluiași amestec continuu al soluțiilor echimolare 10^{-3}M (fig. nr. 2).

Metoda soluțiilor corespondente (3) a fost aplicată de noi și descrisă amănunțit anterior (4). Metoda se pretează în două variante: menținînd constantă concentrația unuia din parteneri respectiv a celuilalt.

În prima serie de măsurători am menținut constantă concentrația ionului Cu^{2+} și am variat concentrația acidului tiomalic. Am făcut măsurători la lungimile de undă $\lambda = 460, 500, 540, 580, 600 \text{ nm}$, în jurul maximului de absorbție.

În fig. nr. 3 redăm o curbă cu soluții corespondente, care conțin $\text{Cu}^{2+} 10^{-3} \text{M}$ (fig. nr. 3-a) și $\text{Cu}^{2+} 0,5 \cdot 10^{-3} \text{M}$ (fig. nr. 3-b) la $\lambda = 580 \text{ nm}$.

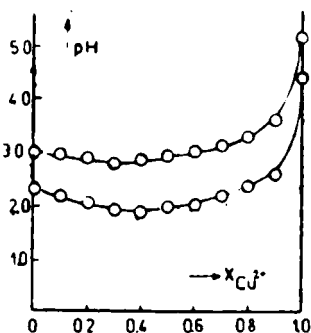


Fig. nr. 2: Variația pH-ului în amestecuri echimolare.

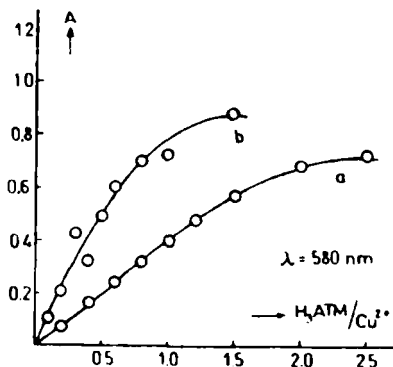


Fig. nr. 3: Absorbanța unor soluții corespondente cu conținut constant de Cu^{2+} :

a = $\text{CuSO}_4 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

b = $\text{CuSO}_4 \cdot 0,5 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ și acid tiomalic variabil

Din acest grafic și altele similare obținute la celelalte lungimi de undă se calculează perechile de valori:

$$\bar{n} = \frac{A' - A''}{B' - B''} \quad \text{și} \quad |L| = \frac{B'A'' - B''A'}{B' - B''}$$

unde: A' și B' sînt concentrațiile de ligand (H_3ATM) și respectiv generator (Cu^{2+}) pentru prima serie, și A'' și B'' pentru cea de a doua.

Cu aceste perechi de valori s-au trasat curbele de formare $\bar{n} - f/L$ (fig. nr. 4), pentru două lungimi de undă $\lambda = 540$ și 640 nm .

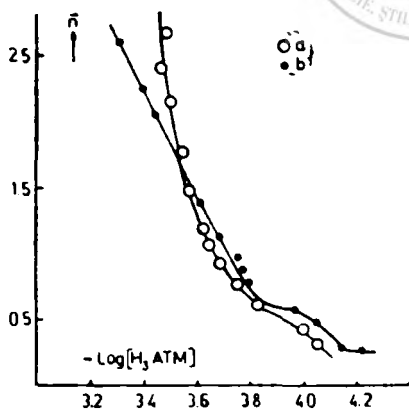


Fig. nr. 4: Curbele de formare pentru complexii în trepte:

a = la 540 nm

b = la 460 nm

Lipsa palierelor orizontale din curba de formare atestă că treptele succesive diferă puțin între ele.

Din astfel de grafice se determină valorile pK_2 la $\bar{n} = 0,5$ și pK_3 la $\bar{n} = 1,5$ redate în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

λ	pK_2	pK_3
460	3,95	3,56
500	3,96	3,56
540	4,05	3,59
580	3,96	3,62
600	3,98	3,56

$pK_2 = 3,98$

$pK_3 = 3,57$

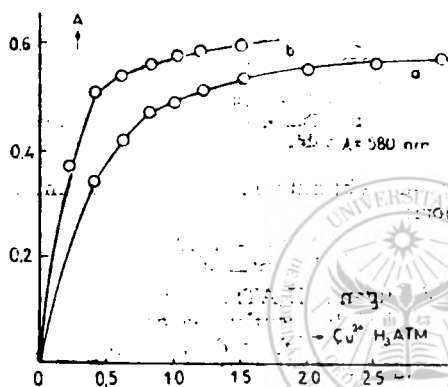


Fig. nr. 5: Absorbanta unor solutii corespondente cu acid tiomalic constant:
 a = $H_3ATM \cdot 10^{-3} M$
 b = $H_3ATM \cdot 0,5 \cdot 10^{-3} M$ și Cu variabil

În varianta a 2-a s-a menținut constantă concentrația acidului tiomalic și s-a variat concentrația Cu^{2+} . Curbele experimentale (fig. nr. 5) sînt asemănătoare cu cele din fig. nr. 3.

Calcululele ne dau constantele de formare pK_1 și pK_2 redate în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

λ	pK_1	pK_2
460	—	4,30
500	3,90	4,24
540	3,75	4,32
580	3,54	4,22
600	3,54	4,03

$p\bar{K}_1 = 3,68$

$p\bar{K}_2 = 4,22$

Valorile comune pK_2 obținute prin cele două variante concordă satisfăcător.

Toate măsurătorile au fost făcute la valori constante ale forței ionice (KNO_3 2.10^{-2}M).

Concluzii

Din studiul nostru rezultă formarea a 3 complecși solubili de stabilitate mică și cu valori apropiate ale constantelor de formare, asemănători cu cei ai acidului malic.

Bibliografie

1. *Sillen L. G., Martell A. E.*: Stability Constants of Metal-Ion Complexes Special Publ., 17, London, The Chemical Soc., 1964; 2. *Maria Olariu, T. Goina*: Determinarea activității catalitice a Cu^{2+} în sistemul redox albastru de metilen — acid tiomalic. (Sub tipar, Revista medicală, Tîrgu-Mureș, 1986); 3. *Luca C., Enea O.*: Determinarea constantelor analitice. Ed. did. și ped., București, 1971; 4. *T. Goina, Maria Olariu, Alexandrina Oșan*: Studiul potențiomtric și spectrofotometric în sistemul Cu^{2+} — Glutamat. Revista medicală (1983), XXIX, 1—2, 116.

T. Goina, Maria Olariu

SPECTROPHOTOMETRIC STUDY OF THE Cu^{2+} — THIOMALIC ACID (H_2ATM) SYSTEM IN AQUEOUS SOLUTION

The results of a spectrophotometric study on the soluble chelate compounds of thiomalic acid with Cu^{2+} ion have been presented.

Of the measurements made by the method of correspondent solutions, the mean number of n ligand to the generator of the complex, and the concentration of the ligand (L) related to the equilibrium were calculated. By means of the couples of values calculated in such a manner, formation curves were drawn, from which the values of the successive formation constants were determined.

There was found a formation of compounds in the ratios: thiomalic acid — Cu^{2+} = 0.5, 1 and 2, depending on the relative concentration of the reagents.

Clinica Medicală nr. 3 (cond: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureș

TESTUL OPRIRII RESPIRAȚIEI (BREATH HOLDING); EXPLICATIA FIZIOPATOLOGICĂ A MECANISMULUI SĂU ANTIARITMIC

S. Cotoi, A. Madaras

Se cunoaște faptul că în situațiile în care există o hipoxie cronică, așa cum este cazul cordului pulmonar cronic, aritmiile cardiace care au ca substrat un mecanism de reintrare (fibrilație atrială, flutter atrial, tahicardii paroxistice supraventriculare), apar foarte rar (8, 9). Explicația

acestui fapt constă în creșterea refractorității miocardului sub influența hipoziei cronice (3, 5).

În practică se întrebunțează o manevră simplă, care constă din reținerea respirației cât mai mult posibil (30 sec.) — Breath Holding test — manevră care poate opri aritmii cardiace, în special tahicardiile supra-ventriculare (1, 2, 6).

Scopul nostru este de a lămuri în ce măsură hipoxia acută realizată prin oprirea respirației crește refractoritatea miocardică.

Material și metodă

Am experimentat pe un lot de 5 ciini, la care după toracotomie și pericardotomie, în condiții de ventilație asistată, am recoltat potențial de acțiune monofazic ventricular drept și stâng, la nivel epicardiac, folosind o sondă bipolară de sucțiune (4).

Recoltările de potențial de acțiune monofazică (PAM) au fost făcute înainte și după o hipoxie acută provocată prin oprirea respirației asistate pe o perioadă scurtă de timp (30 sec.). Durata PAM a fost măsurată la 90% din amplitudine, hipoxia a fost determinată prin recoltare de sînge arterial, presiunea oxigenului fiind determinată la aparat Astrup. Figura nr. 1 arată modul de măsurare a duratei PAM și relațiile lui cu perioadele refractare miocardice și ECG (fig. nr. 1).

Rezultate

În tabelul nr. 1 sînt prezentate rezultatele noastre, precum și studiul statistic al acestora. Durata PAM crește în fiecare caz semnificativ ($r = 32,86$, $p > 0,001$) o dată cu apariția hipoxiei (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1

Durata PAM și pO_2 , înainte și după hipoxia acută, la 5 ciini

Nr. crt.	Greutate kg	Sex	PAM msec	pO_2 mmHg	PAM msec	pO_2 mmHg
			bazal		hipoxie	
1	10	m	170	91	200	46
2	12	f	230	78	270	60
3	11	m	180	80	220	50
4	9	m	210	90	260	48
5	13	f	200	84	260	52

PAM — Potențial de acțiune monofazic

$Ma(\bar{x})$ bazal = 198 msec

$Ma(\bar{x})$ hipoxie = 242 msec

$r = 32,86$

$p > 0,001$

m — mascul

f — femelă

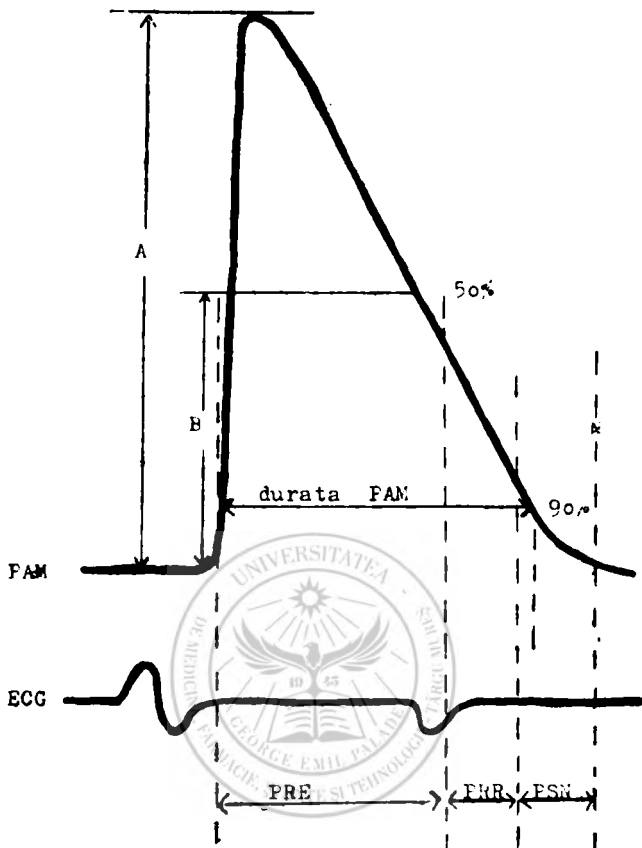


Fig. nr. 1

Discuții și concluzii

Durata PAM este astăzi considerată ca un parametru care poate să aprecieze refractoritatea miocardului (4, 5, 7). Refractoritatea miocardică crește direct proporțional cu alungirea duratei PAM.

În hipoxia acută realizată experimental am găsit o creștere semnificativă a duratei PAM, deci a refractorității miocardului.

Aceasta ne permite să considerăm că testul „breath holding” acționează și prin hipoxie acută cu creșterea refractorității miocardice și nu numai prin reflex vagal, așa cum era cunoscut pînă în prezent. Explicația acțiunii antiaritmice a acestei manevre ar fi deci și creșterea refractorității miocardice indusă de hipoxia acută.

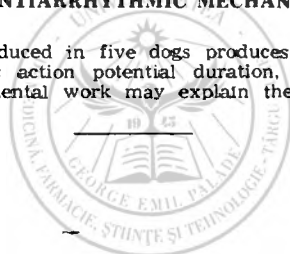
1. *Bellet S.*: Clinical disorders of the heart beat. Lea-Febiger, Philadelphia, 1971;
2. *Bellet S.*: Essentials of cardiac arrhythmias. Saunders, Philadelphia, London, Torino, 1973;
3. *Cotoi S., Badiu Gh., Moldovan D., Repolski Maria, Carașca E.*: Refractoritatea miocardică, crescută, explicația a rarității aritmiilor prin reintrare în cordul pulmonar cronic. Med. int. 1985 (sub tipar);
4. *Cotoi S., Drăgulescu S.*: Am. Heart J. (1975), 90, 241;
5. *Cotoi S., Repolski Maria, Georgescu C., Bratu A., Ilca M.*: G. Ital. Cardiol. (1977), 7, 62;
6. *Friedberg C. K.*: Disease of the heart., Saunders, Philadelphia, 1967;
7. *Hoffman B. F., Cranefield P. F., Lepeschin E., Surawicz B., Herlich H. C.*: Am. J. Physiol. (1959), 197, 1297;
8. *Kroon T. A.*: Chronic lung disease and rhythm disturbances. In vol: Arrhythmias of the heart. Nielsen J. red: Excerpta Med. Amsterdam Oxford Princeton, (1981);
9. *Tomasini M., Meciani L.*: Minerva Cardioangiol. (1966), 14, 73.

Sosit la redacție: 24 ianuarie 1985

S. Cotoi, A. Madaras

BREATH HOLDING TEST; PHYSIOPATHOLOGICAL EXPLANATION OF ITS ANTIARRHYTHMIC MECHANISM

Experimental hypoxia induced in five dogs produces a significant increase in the ventricular monophasic action potential duration, thus that of myocardial refractoriness. This experimental work may explain the antiarrhythmic effect of the breath holding test.



Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină) a I.M.F. Tîrgu-Mureș; Laboratorul de Bacterologie al C.S.A. al județului Mureș (cond. dr. I. Nicoară, doctor în medicină) și Laboratorul „Enterobacterioze” al Institutului I. Cantacuzino (cond.: dr. M. Neaguț, doctor în medicină) din București

INCIDENȚA BIOSEROTIPURILOR DE SALMONELLA ÎN JUDEȚUL MUREȘ ÎNTRE ANII 1979—1983

L. Domokos, I. Nicoară, Elena Oprea, Simona Nicoară, M. Neaguț

Cunoașterea în dinamică a răspîndirii serotipurilor de Salmonella într-un teritoriu, circulația și schimbarea permanentă a numărului lor, relațiile germenilor cu formele manifeste de boală precum și aspectele epidemiologice ce se înregistrează în etapa actuală, fac obiectul studiului de față, care cuprinde observațiile privind incidența bioserotipurilor de Salmonella în județul Mureș pe perioada 1979—1983.

Material și metode

În această perioadă au fost studiate 1 747 tulpini de Salmonella izolate de la bolnavi, din cazuri de enterocolită acută, toxiinfecții alimentare, contacti cu bolnavi precum și de la purtătorii în evidență cu ocazia controlului sanitar anual.

Materiile fecale (eliminate ca atare sau după purgație cu sulfat de sodiu și magneziu aa 15 g. sau cu ajutorul sondei Nelaton nr. 14—18) au fost însămintate în mediul Cary-Blair (după caz), în mediul de îmbogățire cu selenit, pe mediile selective: Istrati-Meiert sau Leifson. Tulpinile suspecte izolate de Salmonella au fost identificate cu ajutorul testelor biochimice, iar structura antigenică cu ajutorul serurilor anti-Salmonella (de grup și de tip) livrate de Institutul Cantacuzino. Fiecare tulpină izolată a fost înaintată Centrului Național de Referință pentru Salmonella din București, care a confirmat rezultatul.

Rezultate

Au fost identificate 1 747 de tulpini de Salmonella într-un interval de 5 ani (1979—1983). Numărul mare al tulpinilor izolate atestă incidența crescută a salmonelozelor în județul nostru. Cele mai multe salmonele au fost izolate în anul 1979 (627 tulpini), în ordine descrescând fiind anii 1980 (259 tulpini), 1981 (146 tulpini), apoi în 1982 și 1983 se constată din nou o creștere, când s-au izolat 396, respectiv 319 tulpini. Incidența variată pe ani se datorește și focarelor de toxiinfecții alimentare care s-au înregistrat în județ în anii 1979, 1980, 1982 și 1983.

Tulpinile de Salmonella au fost izolate de la diferite categorii de persoane, astfel: 901 tulpini (51,57%) de la bolnavi diagnosticați clinic cu enterocolită acută, din focare de toxiinfecții alimentare 669 tulpini (38,30%), de la contactii bolnavilor și de la persoane sănătoase 177 tulpini (10,13%), procent ce corespunde datelor din literatura de specialitate (Nestorescu, 1956, Costin, 1966, Connor, 1967, Domokos, 1970, 1979, Niccoară, 1979). Menționăm faptul că de la contacti și purtători sănătoși s-au izolat 50 de tulpini de Salmonella typhi (2,86%), procent care semnalează un potențial epidemogen ridicat (tabelul nr. 1).

În ce privește incidența tulpinilor de salmonele după vîrsta bolnavilor, menționăm că cele mai multe cazuri (30,28%) s-au înregistrat între vîrsta de 30—59 ani, fenomen explicat prin izbucnirea toxiinfecțiilor alimentare determinate de *S. enteritidis*, *S. typhimurium* și *S. agona*.

Analizînd incidența bioserotipurilor se constată că unele se întînesc într-un procent relativ constant. În perioada studiată s-au evaluat pe teritoriul județului nostru 22 serotipuri, dintre care pe primul loc se situează *S. enteritidis* (45,33%), urmată de *S. typhimurium* (17,63%), *S. agona* (15,57%), *S. heidelberg* (5,27%), *S. bovis morbificans* (4,81%), *S. derby* (4,24%) și *S. typhi* (2,86%). Se constată apariția serotipurilor de import, astfel: *S. manchester*, *S. kapemba* cu cîte o tulpină în anul 1979, *S. haifa* și *S. hadar* cu cîte 2 tulpini în 1982 (tabelul nr. 2).

Incidența cea mai crescută a salmonelelor a fost observată în Tîrgu-Mureș, unde au fost izolate 1 234 tulpini (70,64%). Au circulat 21 de serotipuri, cel mai frecvent: *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. agona* și *S. typhi*. Pe teritoriul spitalului Tîrnăveni s-au pus în evidență 308 tul-

Tabelul nr. 1
Categoriile de persoane de la care s-au izolat salmonelle

Categoriile de bolnavi	1979		1980		1981		1982		1983		TOTAL	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Bolnavi	419	66,82	78	30,12	45	30,82	299	75,51	60	18,81	901	51,57
Toxiinfecții alimentare	177	28,22	109	42,04	70	47,94	71	17,93	242	75,86	689	38,30
Contacti și purtători	31	4,94	72	27,80	31	21,23	26	6,56	160	5,33	177	10,13
TOTAL:	627	100,00	259	100,00	146	100,00	396	100,00	319	100,00	1747	100,00

Tabelul nr. 2

Bioserotipuri de Salmonella în perioada 1979—1983

Serotip	Anul examinării												TOTAL													
	1979		1980		1981		1982		1983		Abs.	%														
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%																
Grup																										
B	<i>S. agona</i>	197	31,41	27	10,40	10	6,80	16	3,39	22	6,90	272	15,57	<i>S. bredeney</i>	0	0	0	0	0	0	11	0,63				
	<i>S. haifa</i>	0	0	1	0,38	1	0,60	9	2,21	0	0	0	0	<i>S. heidelberg</i>	0	0	0	0,5	0	0	2	0,11				
	<i>S. typhimurium</i>	19	3,03	18	6,95	9	6,16	30	7,57	16	5,02	92	5,27	<i>S. paratyphi B</i>	51	8,13	116	29,20	8	2,51	308	17,63				
	<i>S. derby</i>	1	0,5	0	0	2	1,37	0	0	0	0	0	0	<i>S. infantis</i>	7	1,11	17	11,60	42	10,60	8	2,51				
														<i>S. montevideo</i>	2	0,39	0	0	1	0,25	0	0	6	0,34		
C₁	<i>S. thompson</i>	0	0	0	0	1	0,68	0	0	0	0	0	0	<i>S. blockley</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,06
														<i>S. bovis-morbificans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,11
C₂	<i>S. newport</i>	4	0,63	0	0	0	0	7	1,76	1	0,31	12	0,69	<i>S. manchester</i>	59	9,41	13	5,01	0	0	0	0	0	0	84	4,81
	<i>S. hadar</i>	3	0,47	2	0,77	0	0	0	0	0	0	5	0,29	<i>S. derby</i>	1	0,15	0	0	0	0	0	0	0	1	0,06	
		0	0	0	0	0	0	2	0,49	0	0	2	0,11	D₁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,11
														<i>S. enteritidis</i>	248	39,5	72	27,80	71	48,6	142	35,5	259	81,19	792	45,33
														<i>S. panama</i>	11	1,73	0	0	0	0,5	0	0	0	13	0,74	
														<i>S. kapamba</i>	0	0	0	0	1	0,25	0	0	0	1	0,06	
														<i>S. typhi</i>	15	2,30	4	1,54	15	10,27	12	3,03	4	1,25	50	2,86
E	<i>S. anatum</i>	2	0,31	2	0,77	1	0,68	2	0,50	1	0,31	8	0,46	<i>S. london</i>	7	1,11	0	0	0	0	0	0	0	7	0,40	
	<i>S. schoeneberg</i>	0	0	1	0,68	0	0	0	0	0	0	1	0,06	TOTAL:	627	35,89	259	14,83	146	8,35	396	22,67	319	18,26	1747	100,00

pini (17,63⁰), unde au circulat 11 serotipuri (dominând *S. enteritidis*, *S. typhimurium*), pe teritoriul arondat spitalului Sighișoara au circulat 9 bioserotipuri (mai frecvente: *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. typhi*), la Luduș 8 serotipuri (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*), iar la Reghin 3 serotipuri.

Datele de mai sus confirmă incidența crescută la nivelul centrelor aglomerate: Tirgu-Mureș, Tîrnăveni, Sighișoara, cu o circulație mai aglomerată și schimburi comerciale și turistice mai intense.

Discuții

Majoritatea autorilor admit că bioserotipurile de *Salmonella* circulă variat, de la o țară la alta, de la o regiune la alta (*Bercovici* 1979, *Dinculescu*, 1979, *Bușilă*, 1979, *Popovici*, 1979, 1972, *Neguț*, 1981, 1983). În țara noastră, între anii 1971—1980 au circulat 103 serotipuri, în Anglia 140, în U.R.S.S. 63, în R.S.C. 73, și în Franța 57 (*Voiculescu*, 1981). Numărul bioserotipurilor circulante între anii 1965—1969 pe teritoriul județului Mureș a fost de 21, predominând *S. panama*, *S. heidelberg*, *S. typhimurium* și *S. typhi*, iar între anii 1970—1978 numărul bioserotipurilor s-a ridicat la 31. Pe lângă tulpinile circulante și cunoscute anterior la noi, în anul 1977 apar noi biotipuri: *S. wippra*, *S. tallahassee*, *S. litchfield*, *S. saint-Paul* (*Nicoară*, 1979). Aceste tulpini nu apar între anii 1979—1983, iar *S. panama*, dominantă între anii 1965—1969, astăzi se întâlnește mai rar (*Domokos*, 1970). Această variabilitate se explică prin mai mulți factori favorizanți: legături economice, turistice, circulația alimentelor sub diferite forme, absența imunității specifice a populației. De asemenea se admite că salmonelozele sînt zoonoze cu o geografie universală și că toate salmonellele întîlnite frecvent pe scară animală sînt patogene și pentru om și reflectă serotipurile care se izolează de la animalele domestice și sălbatice din zona respectivă (*Popovici*, 1974, *Neguț*, 1983), și colab., (1983), între anii 1971—1980 izolează de la animale 8 328 tulpini de salmonelle. Într-un studiu privind incidența salmonelilor la șobolani, în județul nostru s-au izolat *S. enteritidis* și *S. typhimurium* în 14% din șobolanii examinați (*Nicoară*, 1959). Același autor pune în evidență salmonellele la peștii din riul Mureș, carne de pui și carnea de vită importată.

Incidența crescută a serotipurilor de *Salmonella* pe teritoriul județului nostru impune în continuare folosirea mijloacelor clasice de combatere și profilaxie, în special în ceea ce privește creșterea fondului imunitar al populației cu referire specială la *Salmonella typhi* și a supravegherii în ansamblu a igienei individuale, alimentare și generale.

În concluzie:

1. în perioada analizată (1979—1983) au circulat în județul Mureș 22 serotipuri de *Salmonella*:

2. tulpinile izolate cel mai frecvent sînt: *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. agona*, *S. heidelberg*, *S. derby*, *S. bovis-morbificans* și *S. typhi*;

3. în perioada studiată s-a constatat apariția noilor serotipuri: *S. manchester*, *S. kapemba*, *S. haifa* și *S. hadar*;

4. Apariția serotipurilor noi se datorește — între altele — legăturilor economice și turistice mai intense între țări;

5. incidența crescută a serotipurilor de *Salmonella* în județul nostru impune în continuare respectarea măsurilor antiepidemice în scopul prevenirii infecțiilor enterale determinate de salmonele.

Bibliografie

1. *Bercovici C.* și colab.: Simpozionul Național „Salmonele — Salmonelozе”, Mangalia, 1979, 85; 2. *Dinculescu M.*: idem, 92; 3. *Bușilă V.* și colab.: idem, 86; 4. *Connor J. D.*: Ped. Clin. North Am. (1967), 14, 197; 5. *Costin I. D.*: Microbiologia (Buc.), (1966), 11, 147; 6. *Domokos L.*: Contribuțiuni la studiul florei bacteriene aerobe intestinale a sugariilor și copiilor mici suferind de enterocolită acută. Teză de doctorat, I.M.F. Iași, 1970; 7. *Domokos L.* și colab.: Revista medicală (1979), 25, 1—2, 118; 8. *Kauffmann F.* cit. Nestorescu (1965); 9. *Neguș M.*: Salmonele — Salmonelozе, Institutul Cantacuzino, 1981; 10. *Neguș M.* și colab.: Arch. Roum. exp. Microbiol. (1983), 42, 2—3, 165; 11. *Nestorescu N.*: Pediatria (Buc), (1956), 3, 214; 12. *Nestorescu N.*: Bacteriologie medicală, Ed. Medicală, București, 1965; 13. *Nicoară I.*: Primul Simpozion de Microbiologie Alimentară, București, 15—16 mai, 1959, 94; 14. *Nicoară I.* și colab.: Simpozionul Național „Salmonele — Salmonelozе”, Mangalia, 26—27 oct. 1979, 93; 15. *Popovici M.* și colab.: Arch. Roum. Pat. Exp. Microbiol. (1972), 31, 4, 533; 16. *Popovici M.* și colab.: Simpozionul „Salmonele în România”, București, 1974, 24; 17. *Popovici M.* și colab.: Simpozionul Național „Salmonele — Salmonelozе”, Mangalia, 26—27 oct. 1979, 1; 18. *Voiculescu M.*: Boli infecțioase, ediția a III-a. Ed. Medicală, București, 1981.

Sosit la redacție: 30 iunie 1984.

L. Domokos, I. Nicoară, Elena Oprea, Simona Nicoară, M. Neguș

INCIDENCE OF BIOSEROTYPES OF SALMONELLA IN THE MUREȘ DISTRICT BETWEEN 1979—1983

In 1979—1983 the authors studying 1747 strains of *Salmonella* isolated from acute enterocolitis cases (901 strains), food-toxinfections (669 strains), patient contacts and hosts (177 strains) have pointed out the following: 1/in the period of time analysed, 22 serotypes of *Salmonella* circulated in the Mureș District, of which the most frequent were *S. enteritidis* (45.33%), *S. typhimurium* (17.63%), *S. agona* (17.57%), *S. heidelberg* (5.27%) and *S. typhi* (2.86%); 2) the appearance of new serotypes was found: *S. manchester*, *S. kapemba*, *S. haifa*, *S. hadar*, due to the more intense economical and touristic connections between the countries; 3) the increased incidence of *Salmonellas* in the District imposes further antiepidemic measures.

STUDIUL HISTOLOGIC AL FICATULUI LA ȘOBOLANII TRATAȚI CU RENACID

Stela Roșca, Gh. Roșca, Angela Szövérfy, Mariana Rus, M. Rocsin
Gh. Fényes, C. Talos

Lucrarea de față reprezintă modestul aport adus la realizarea contractului de cercetare cu nr. 2401/1984, încheiat între disciplina de histologie (I.M.F. Tirgu-Mureș) și Spitalul Unificat Teritorial Aleșd, având ca temă „Cercetări toxicologice și de laborator privind acțiunea medicamentului Renacid asupra organismului animal”.

Renacidul este un nou medicament cu acțiune antilitiazică (litiază renală) preconizat de un colectiv de medici de la spitalul mai sus-menționat. Se prezintă sub formă de cașete cu conținut de: acid citric 0,800 g, ciclamat de Na 0,080 și excipient pînă la 5 g.

Ipoteza de lucru

Ne-am propus să urmărim printr-un experiment pe șoareci efectul medicamentului RENACID asupra structurilor hepatice.

Material și metodă

Studiul l-am efectuat pe un număr de 30 de șoareci tineri, albi, proveniți de la biobaza I.M.F. Tirgu-Mureș pe care, conform ipotezei de lucru i-am împărțit în 3 loturi:

a) *Lotul martor* (lotul M) format din 10 șoareci de ambele sexe cu o greutate între 15—30 g.

b) *Lotul R*, format din 10 șoareci, de ambele sexe, la care s-a administrat timp de 10 zile, zilnic cîte 1 ml din sol. de Renacid (5 g/200 ml), pe 10 g greutate animal. Medicamentul s-a administrat fiecărui animal în parte, într-un amestec de făină de porumb pe cale bucală, dimineața pe nemîncate.

c) *Lotul C*, format din 10 șoareci, tineri, de ambele sexe, la care s-a administrat în aceleași condiții timp de 10 zile cantitatea dublă de Renacid (2 ml) din sol. 5/200 ml.

În ultima zi a experimentului animalele celor 3 loturi au fost sacrificate, după care s-a recoltat de la fiecare animal fragmente din ficat. Piese recoltate au fost fixate o parte în formol neutru 10% pentru efectuarea tehnicilor uzuale de histologie (col. HE), altă parte în fixator Carnoy pentru unele tehnici de histochimie (PAS; Brachet și Sudan negru). Includerea s-a făcut în parafină, iar secțiunea la 7 microni.

Am ales ca tehnică de lucru col. HE, colorație simplă dar care ne permite totuși decelarea unor modificări structurale. Am încercat să

testăm din multiplele funcții ale ficatului 2 aspecte: legate de metabolismul glucidelor și al lipidelor. Ca tehnică de evidențiere a glicogenului am utilizat reacția PAS, ca urmare a creditului acordat afirmației lui Jolly, aceea de a fi una din tehnicile bune care evidențiază această substanță. Pentru lipide am utilizat colorația cu Sudan negru, care ne permite evidențierea în ansamblu a unei game relativ măi largi de lipide (trigliceride, colesterol, fosfolipide etc.).

Rezultate și discuții

În timpul experimentului animalele din cele 3 loturi s-au comportat normal, fără modificări ale apetitului, crescînd în greutate cîte 5—10 g fiecare.

a) *Lotul martor*, prezintă la col. HE un țesut hepatic cu o citoarhitectură lobulară și interlobulară în limitele normalului: cu cordoane hepatocitare, spații vasculoconjunctive (Kiernan) normal organizate. Pe secțiuni se văd cîteva focare inflamatorii discrete, cu o celularitate dispusă intralobular. Astfel de microfocare rotundocelulare le-am găsit în mod obișnuit aproape la toate animalele de laborator cu care am lucrat pînă în prezent (șoareci albi, șobolani Wistar).

Colorația PAS arată o reacție pozitivă dar heterogenă la nivelul populației celulare hepatocitare, aspect dat de gradul de încălzire a acestor celule cu material PAS-pozitiv: unele hepatocite conțin intracitoplasmatic material intens PAS pozitiv (+++) sub formă de granulații sau sub formă de plajă; altele sînt însă sărace în astfel de granulații, a căror intensitate variază de la + (slab pozitiv la +++ (intens pozitiv). În spațiile porte reacția PAS evidențiază structuri intens pozitive (+++) la nivelul vaselor sangvine (membranele bazale). Celulele Kupffer prezintă o citoplasmă intens PAS pozitivă (+++).

Colorația Brachet relevă o pironinofilie a citoplasmei hepatocitelor (++/+++) de aspect granular, mai frecvent sub o formă dispersată și mai rar sub forma unei manșete inelare perinucleare. În microfocarele inflamatorii apar în număr variabil celule pironinofile (++). Nucleul prezintă o cromatină cu dispoziție și colorabilitate variabilă și de intensitate nu prea pronunțată în majoritatea hepatocitelor.

Colorația cu Sudan negru evidențiază lipidele sub forma unui material sudanofil fin pulverulent abia observabil în citoplasma celulelor hepatice.

b) La *lotul R*, colorația cu HE scoate în evidență o citoarhitectură lobulară păstrată în limitele descrise și la animalele din lotul martor cu prezența și aici a microfocarelor inflamatorii rotundocelulare intralobular sau perilobular.

Colorația PAS relevă glicogenul hepatocitar fie sub forma granulelor dispersate intracitoplasmatic, fie sub forma de plaje cu același aspect heterogen ca la lotul martor. Intensitatea reacției este de nivel mediu (++/+++).

Colorația Brachet arată aceeași heterogenitate a pironinofiliei găsită și la lotul martor cu intensitate ce variază între ++ și +++.

nuclear din hepatocite este la fel de heterogen ca și aspect și intensitate, ca la lotul martor.

Lipidele apar sub forma unui material sudanofil fin pulverulent, uneori abia perceptibil (+).

c. La lotul C, colorația cu hematoxină-eozină evidențiază aceleași aspecte structurale cito- și histologice ca și la animalele din celelalte 2 loturi, descrise mai detaliat anterior, cu identice microfocare inflamatorii de tip cronic. Colorațiile PAS și Brachet relevă o reacție ca aspect și intensitate, ca dispoziție și heterogenitate identică cu a loturilor M și R. Lipidele apar tot sub forma unor granulații foarte fine intracitoplasmice în celulele hepatice (+), foarte rar numai în unele secțiuni apar câteva hepatocite cu o sudanofilie sub aspect microvacuolar.

Concluzie

Pe baza datelor obținute și analizate comparativ la cele 3 loturi de animale, putem afirma că Renacidul administrat în modelul nostru experimental, indiferent de doză, nu a indus modificări cito- și histologice, prin metodologia abordată de noi.

În colorația cu hematoxină-eozină, pe care am considerat-o drept bază a interpretării noastre, nu am observat modificări semnificative (distrofice, necrotice sau inflamatorii) induse de Renacid. Microfocarele inflamatorii de tip cronic fiind prezente într-un număr redus și la toate loturile de animale, își pierd semnificația lor și legătura causală cu medicamentul testat.

Tehnicile histochimice pe care le-am considerat mai mult orientative, totuși nu ne-au permis decelarea unor modificări semnificative în ceea ce privește gradul de încărcare a hepatocitelor cu glicogen sau cu lipide după administrarea Renacidului.

Bibliografie

1. Casarctt L. J., Doull Ph. D. J.: Toxicologie, Macmillan Publ. Co. Inc., 1975;
2. Bodescu Adriana, Cotuțiu C., Mirza V. D.: Rev. Roum. de Morphol. et Embryol. (1981), 27, 2, 167;
3. Cotrău M.: Toxicologie. Principii generale. Ed. Junimea, Iași, 1978;
4. Hamm A. W.: Histology. 8-ed, J. B. Lippincott Co. Philadelphia-Toronto, 1978;
5. Mureșan L., Gaboreanu M., Bogdan A., Baba A.: Tehnici de histochimie normală și patologică. Ed. Practicum, București, 1976;
6. Steehan H. T., Barbara B., Hrapchnak B. S.: Theory and practice of histotechnology. C. V. Mosby, Saint Louis, 1973;
7. Rusu M. A., Abraham A. D., Bucur N.: Rev. Roum. de Morphol. et Embryol. (1980), 26, 1, 33;
8. Mihailovics Maria Sultana: Rev. Roum. de Morphol. et Embryol. (1981), 27, 2, 143;
9. Ulanova I. P.: Methods used in the URSS for establishing biological safe levels of toxic substances. W.H.O. Geneve, 1975;
10. Vajta G., Lapis K., Kovács L.: Morphológiai és Igazságügyi Orvosi Szemle (1982), 22, 199;
11. Zugibe F.: Diagnostic histochemistry. C. V. Mosby, Saint Louis, 1970.

HISTOLOGICAL STUDY OF THE LIVER IN RATS TREATED WITH RENACID

The effect of RENACID on the hepatic structures was followed up in an experiment on mice. The animals were treated in digestive manner for 10 days with RENACID solution, in concentration of 1 ml/5 g/200 ml/10 g animal and in double quantity of 2 ml.

The data after microscopic study and comparative analysis with the control group made it possible to point out that RENACID administered in our experimental model, in the two concentrations, did not produce any cytologic and histologic modifications through our methodology.

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Közegészségtani Tanszék
(vezető: dr. Bedő Károly, egyetemi tanár, az orvostudományok doktora),
Mikrobiológiai Tanszék (vezető: dr. László János, egyetemi tanár, az orvostudományok doktora), Orvosi Kutató Központ (vezető: dr. Popoviciu Liviu, egyetemi tanár,
docens-doktor)

GYÓGY- ÉS STRANDFÜRDŐK VIZEINEK EGÉSZÉGÜGYI ELBÍRÁLÁSA VEGYI ÉS MIKROBIOLÓGIAI MUTATÓK ALAPJÁN

Szöllősi Á., Boér K., Gyárfás Éva, Péter M., Domokos L., Bedő K.,
Losonczy Ibolya, Piros M. Sanda

A fürdővizek szennyezettsége azért változatos, mert fürdőzés alkalmával az egész testfelület érintkezik vízzel. A baktériumok, vírusok, bélféreg nemcsak a bőrfelületről, hanem a különböző szervekből és ezek váladékából: izzadmány, nyál, könny, orr-, fül- és sebváladék, vizelet stb. útján kerülnek a vízbe. A fertőzési lehetőségek ezért sokkal nagyobbak, mint az ivóvíznél.

A fürdővizek szennyezettségének és veszélyességének megállapítására egységes vizsgáló módszer nem áll rendelkezésre. Véleményezésük esetén közegészségügyi szempontból veszélytelennek minősítik a fürdést, ha a coliform baktériumok a határértéket meghaladó számban, legfeljebb a minták 20%-ában fordulnak elő. A Salmonella jelenlétét Gärtner (id. 4) úgy értékeli, hogy míg a coliformszámban jelentős emelkedés nem következik be, addig néhány Salmonella pozitív lelet nem akadályozza a fürdésnek.

Galgóczy (5) vizsgálatai szerint a láb-gombásodások szaporodása a legújabb kor egyik velejárája és általánosan elfogadott nézet, hogy ezt a közös fürdők, üzemi zuhanyozók padlózata, fa lábrácsai és szőnyegek terjesztik.

Dolgozatunkban egy megyeszékhely fürdővizeinek egészségügyi m-

nősítését ismertetjük egyes fizikai-, vegyi-, mikrobiológiai-, parazitológiai- és mikológiai jellemzők értékei alapján.

Vizsgálati anyag és módszer

Vizsgálatainkat két éven át (1983—84) végeztük, a fürdőidény kezdetétől (május 15) annak végéig (szeptember 30). Vizsgálatunk tárgyát három különböző berendezésű és rendeltetésű fürdőmedence vize képezte:

1) deszkával bélelt, zárt, gyógyfürdőnek is használt medence sós vize (M);

2) cementfallal körülzárt, nagy kiterjedésű úszó- és fürdőmedence vize, amelyet saját tisztító berendezés kezel és fertőtlenít (M.1.).

3) cementtel bélelt, zárt, sportolási célokot is szolgáló fürdőmedence vize, amelyet saját tisztító berendezés kezel és fertőtlenít. (M.1.)

A vízpróbákat a mintavétel napján 10—13 óra között vettük, olyan napokon, amikor az időjárás nem kedvezett a fürdésnek (a) és amikor nagyon kedvezett, illetve amikor a medencék zsúfoltak voltak (b). Feldolgozásuk az érvényben lévő Állami Szabvány előírásainak megfelelően, valamint a mikológiai és biológiai gyakorlatban ismeretes módszerekkel történt.

A következő vízminősítési mutatókat vizsgáltuk:

- fizikai: hőmérséklet (C°),
- vegyi: hidrogénion töménység (pH),
kloridok (Cl^{-}) mg l,
ammónia (NH_4^{+}) mg l,
szervesanyag mg $KMnO_4$ l,
oldott oxigén mg O_2 l,
- bakteriológiai: baktériumszám 20 és 37 C° -on,
coliformszám l,
tifusz-baktériofág (901 típus),
- mikológiai: sarjadzó gombasejtek ml,
minőségi vizsgálat,
- parazitológiai: féregpeték, álcák, *Trichomonas vaginalis*.

Eredmények és megbeszélés

A fizikai-, vegyi és mikrobiológiai vizsgálatok mennyiségi eredményit az 1., 2., 3. táblázatban tüntettük fel.

1) A sósfürdőmedence (M) vizének klorid tartalma a víz természetének megfelelően mindkét időszakban magas volt. Mikroszkópikus gombákat nagyobb számban találtunk akkor, amikor a vizet fürdőzők nem zavarták. Míg az „a” időszakban *Aspergillus*, *Penicillium* és *Rhodotorula* fordult elő, fürdőszezonban a fentiek mellett még az *Epidermophyton*, *Geotrichum* és más penészgombák voltak kitenyészthetők. A baktériumok közül nyugalmi időszakban a *Bacillus* genus-ból a *B. cereus*, *B. megaterium*, míg a „b” időszakban a fentiekhez még *B. licheniformis*, az *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, a *Clostridium* genus, a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Proteus vulgaris* társult.

1. táblázat
Sósfürdővíz (M)

Sorszám	Minőségi jellemzők	legkisebb-	legnagyobb-	közép-	
		értékek			
1.	Hőmérséklet C°	a	16,0	24,5	20,03
		b	22,0	26,0	24,30
2.	Hidrogénion töménység (pH)	a	6,65	7,95	7,13
		b	6,80	7,35	7,62
3.	Kloridok (Cl ⁻) mg l	a	32,047	59,934	44,656
		b	27,199	52,764	35,732
4.	Ammónia (NH ₄ ⁺) mg l	a	30,40	71,00	48,88
		b	68,80	86,40	75,46
5.	Szervesanyag mg KMnO ₄ /l	a	262,30	492,32	393,30
		b	260,00	484,74	368,11
6.	Oldott oxigén mg O ₂ /l	a	5,16	9,65	6,56
		a	3,11	5,62	4,76
7.	Baktériumszám ml 20 C°	a	100	7.000	2.370
		b	1.600	11.340	6.982
	37 C°	a	300	16.000	3.849
		b	800	38.000	12.896
8.	Coliformszám/l	a	2.000	160.000	35.300
		b	4.000	160.000	70.000
9.	Sarjadzó gombasejtek/ml	a	10	62	34
		b	30	30	30
10.	Tífusz-baktériofág (901)	—	—	—	

Megjegyzés: a = fürdésnek kedvezőtlen idő
b = fürdésnek kedvező idő (csúcsforgalom)

2. Felszíni vízzel táplált úszómedence (W), amelynek vizét nagy tömeg veszi igénybe fürdésre és sportolásra. Ebben a vízben az Aspergillus, Penicillium, Epidermophyton és Rhodotorula genus tagjai voltak jelen. Az esetek 54 %-ban tífusz-baktériofágot (901 típus) tenyésztettünk ki, főleg az „a” időszakban, amikor a víz nyugalomban volt. Mindkét időszakban, de főleg a víz nyugalmi időszakában hidrobiológiai vizsgálattal a víz mérsékelt vagy kifejezett virágzását észleltük, amely különösen nitrogén és foszforban gazdag szervesanyagtartalom esetén fordul elő. E vízből minden alkalommal kitenyészthető volt az E. coli („b” időszakban E coli O₁₁₁, E. coli O₂₆); a Bacillus genusból: B. cereus, B. megaterium, B. subtilis, B. laterosporus, B. licheniformis; Clostridium genus; Sarcina; Pseudomonas aeruginosa; Staphylococcus epidermidis. A fentiek mellett a „b” időszakban még az: Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, Proteus vulgaris, P. mirabilis, Salmonella enteritidis, Streptococcus alfa-

2. táblázat

Felszíni vízzel táplált úszómedence (W)

Sorszám	Minőségi jellemzők		legkisebb-	legnagyobb-	közép-
			értékek		
1.	Hőmérséklet C°	a	15.0	24.0	19.10
		b	23.0	26.0	24.50
2.	Hidrogénion töménység (pH)	a	6.15	9.65	8.09
		b	7.90	9.20	8.71
3.	Kloridok (Cl ⁻) mg/l	a	28.37	55.60	48.29
		b	35.45	42.55	39.94
4.	Ammónia (NH ₄ ⁺) mg/l	a	0.036	0.080	0.048
		b	0.040	0.316	0.134
5.	Szervesanyag mg KMnO ₄ /l	a	14.59	21.53	17.36
		b	18.83	26.57	23.62
6.	Oldott oxigén mg O ₂ /l	a	8.25	9.38	8.64
		b	6.93	10.00	8.81
7.	Baktériumszám /ml 20 C°	a	100	2.900	1.060
		b	900	240.000	54.700
	37 C°	a	300	15.000	7.475
		b	290	23.200	13.282
8.	Coliformszám/l	a	4.500	68.000	28.100
		b	2.000	350.000	125.000
9.	Sarjadzó gombasejtek/ml	a	—	—	—
		b	—	—	—
10.	Tífusz-baktériofág (901)		—	—	az esetek 51 %-ban volt kimu- tatható

Megjegyzés: a = fürdésnek kedvezőtlen idő
b = fürdésnek kedvező idő (csúcsforgalom)

haemolyticus, NAG vibriók csatlakoztak. Utóbbiak elsősorban a víz bétartalommal való szennyeződésére utalnak.

3) *Előkezelt és fertőtlenített felszíni vízzel táplált zárt úszómedence (M.1).* A két időszakban a víz fürdőzők által történő szennyeződését a kloridok különböző értékei is mutatják.

A gombák közül az Epidermophyton, Geotrichum, Penicillium és Rhodotorula mellett a „b” időszakban még a Candida, Aspergillus és más penészgombák is előfordultak. A baktériumok közül nyugalmi időszakban a B. cereus, Sarcina, Staphylococcus epidermidis, míg a csúcsforgalmú fürdőszézonban a fentiekén kívül még minden alkalommal az E. coli, Streptococcus alfa-haemolyticus, Clostridium genus és Proteus vulgaris voltak kitenyészthetők.

3. táblázat

Fertőtlenített felszíni vízzel táplált zárt úszómedence (M.I.)

Sorszám	Minőségi jellemzők	legkisebb-	legnagyobb-	közép-	
		értékek			
1.	Hőmérséklet C°	a	21,0	26,5	23,5
		b	24,0	26,0	25,5
2.	Hidrogénion töménység (pH)	a	7,00	9,05	7,73
		b	6,76	7,30	7,08
3.	Kloridok (Cl ⁻) mg/l	a	17,72	42,54	31,66
		b	27,88	63,81	43,56
4.	Ammónia (NH ₄ ⁺) mg/l	a	0	0,072	0,024
		b	0,036	0,144	0,096
5.	Szervesanyag mg KMnO ₄ /l	a	7,29	23,34	12,93
		b	5,94	14,21	10,61
6.	Oldott oxigén mg O ₂ /l	a	7,60	8,97	10,37
		b	6,85	7,28	7,0
7.	Baktériumszám/ml 20 C°	a	0	1.260	339
		b	4,0	1.700	758
	37 C°	a	40,0	3.715	1.276
		b	50,0	6.030	1.897
8.	Coliformszám/l	a	0	200	100
		b	78	119.700	30.315
9.	Szarjádó gombasejtek/ml	a	0	10	6,6
		b	0	10	10,0
10.	Tífusz-baktériofág (901)	—	—	—	

Megjegyzés: a = fürdésnek kedvezőtlen idő
b = fürdésnek kedvező idő (csúcsforgalom)

Következtetések

Vizsgálataink eredményei alapján megállapítható hogy:

— úgy a vegyi (Cl⁻, NH₄⁺, O₂), mint a bakteriológiai jellemzők magasabb értékekben fordultak elő a fürdésnek kedvező, mint az erre a célra kedvezőtlen időszakban;

— a 37 C°-on növekvő baktériumszám, valamint a coliformszámoknak a fürdőszézonban észlelt magas értékei a víz emberi ürüleből származó szennyeződésére utal;

— a zárt fürdőmedence vizének coliformszáma sok esetben nem felel meg az I. csoportba tartozó felszíni víz iránti kívánalmaknak, bár ennek ivóvíz minőségűnek kellene lennie;

— mivel a nem kezelt felszíni vízzel táplált nyílt fürdőmedence vizében több mint 50 %-ban (54,4 %) találtunk tífusz- baktériofágot, mely

arány jóval meghaladja az esetek egy harmadát, következik, hogy az említett medencében a fürdőzés nem veszélytelen Salmonellával való fertőzés szempontjából;

— a fürdővizek mindenikében, különösen a fürdésre alkalmas időszakban minden alkalommal lábmikózist okozó gomba, az *Epidermophyton* volt kitenyészthető;

— a sósfürdővizben uralkodó mikroszervezet — az *Artemia salina* — különféle fejlődési formákban a vizsgálatok minden esetében megtalálható volt; e víz magas klorid tartalma (35—44 g/l) megakadályozza sok más mikroszervezet tevékenységét;

— férégeteket, álcákat, *Trichomonas vaginalis* a szokásos módszerekkel kimutatni nem tudtunk;

— a nem kezelt felszíni vízzel táplált fürdőmedence vizében a vizsgálatok nagy részében, különösen nyugalmi állapotban a víz virágzása volt megfigyelhető, jellemző biocenózissal.

Irodalom

1. *Andrássy Katalin, Horváth Irén*: Egészségtudomány (1979), 1, 46;
2. *Andrik P., Takács S.*: Egészségtudomány (1976), 2, 194. 3. *Bolberitz K.*: Egészségtudomány (1974), 1, 64; 4. *Deák Zsuzsánna, Pénzes Margit*: Egészségtudomány (1973), 4, 336; 5. *Galgóczy J.*: Népegészségügy (1964), 5, 152; 6. *Hendriks W. Ch.*: Evaluation of the microbiology standards for drinking Water. U. S. Environmental Protection Agency, Washington, D. C. 20460; 7. *Kubinyi L., Hegyessy Gy.*: OKI működése az 1966 évben. Medicina Kiadó, Budapest, 1968, 317; 8. *Molohan C.*: Am. Publ. Health (1961), 51, 883; 9. *Nestorescu N.*: Bacteriologie Medicala. Ed. Medicală, București, 1961; 10. *Tiefenbrunner F., Rott E.*: Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B 160, Heft 3, (1975), 268; 11. *Witt G.*: Arch. Hyg. Bakt. (1964), 148, 188.

A szerkesztőségbe érkezett: 1985. május 13.

A. Szöllösi, K. Boér, Eva Gyárfás, M. Péter, L. Domokos, K. Bedő, Ibolya Losonczy, Sanda Piros M.

HYGIENIC AND SANITARY APPRECIATION OF THE WATERS OF CURATIVE BATHS AND SWIMMING-POOLS BASED ON THE VALUES OF CERTAIN CHEMICAL AND BACTERIOLOGICAL INDICATORS

The authors have investigated the water in several curative baths and swimming-pools with a view to appreciate it hygienically and sanitarly, as well as to establish the degree of pollution after it was used for baths and swimming. The appreciation was carried out according to the values of 14 qualitative indicators, of which 6 were physico-chemical and 8 microbiological. They pointed out that the values of some chemical (NH_4^+ , Cl^- , O_2) and bacteriological (total number of germs, number of germs in the coliform group) indicators were much higher when the water was used for baths and swimming. In a pool, supplied with untreated surface water, antityphic bacteriophage (type 901) was found in 51%, also in the season favourable for bathing — in each case genus *Epidermophyton*, the aetiological agent of certain dermatomycoses.

Clinica de Pediatrie nr. 2 (cond.: conf. dr. Z. Pap, doctor în medicină)
din Tîrgu-Mureş

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ PLASMOCELULARĂ CAUZATĂ DE PNEUMOCYSTIS CARINII

Z. Pap

Pneumonia cauzată de *Pneumocystis carinii* (P.C.) nu mai este o raritate. Interesul — însă rămîne constant din cauza multiplelor probleme referitoare la agentul etiologic datorită dificultăţilor de diagnostic intravital.

Maladia este cauzată de un protozoar pus în evidenţă de *Chagas* (1909) şi de *Carini* (1910) în plămînul de porc, respectiv şoarece.

Pneumocystis carinii, considerat agent cauzal a putut fi demonstrat in vivo numai în cîteva cazuri ocazionale pînă acum cîţiva ani, cînd *Tam* şi *Vinh*, iar recent la noi în ţară *Panaitescu*, *Toma*, *Costea* şi *Butnaru* şi colab. au putut să-l pună în evidenţă în secreţia faringiană a bolnavilor. Ultimii autori accentuează că agentul cauzal al pneumoniei interstiţiale plasmocelulare (p.i.pl.) este P.C., chiar dacă secreţia faringiană este negativă (6, 8, 26).

Benecke şi *Ammich* au fost primii, care în anul 1938, independent unul de altul, au recunoscut p.i.pl. ca un tablou clinic de sine stătător, diferenţînd-o de pneumonia alveolară. În publicaţiile lor au specificat că p.i.pl. este o pneumonie aparte a prematurilor cu o infiltrare intensivă a ţesuturilor peribronşiale cu limfocite şi celule plasmocitare (7, 10, 13).

P.i.pl. sau pneumocistoza este o boală pulmonară provocată de parazitul *Pneumocystis carinii*. Poziţia sistematică a acestui parazit este încă foarte controversată. După unii autori, este mai apropiat de protozoare. *Jirovec* şi colab. îl situează între haplosporidii grup de graniţă între protozoare şi protofite. După alţi autori, trebuie introduse între fungi (14).

După *Jirovec* şi colab. parazitul urmează în organismul parazitat un ciclu evolutiv, care începe prin trofozoit, un corpuscul mic, oval sau rotund, măsurînd 1,5—2 microni.

Pereţii intraalveolari se îngroaşă din cauza infiltraţiei lor cu leucocite, între care predomină plasmocitele. De aici, numele bolii de pneumonie interstiţială plasmocitară (P.I.P.). Netratată, această boală duce la exitus prin asfixia cauzată de blocarea alveolelor pulmonare şi a bronhiolilor de masa parazită. Ea se manifestă prin tahipnee şi cianoză, tuse şi o expectoraţie spumoasă. Formula leucocitară arată unei eozinofilie de peste 10⁰/₀ şi o creştere a numărului polinuclearelor neutrofile. Boala evoluează în general fără febră ridicată. Mortalitatea pneumocistozei netratate depăşeşte 50⁰/₀.

Pneumonia interstițială este un termen clinicopatologic, folosit pentru denumirea pneumonitelor alveointerstițiale cu: exudat alveolar spumos — eozinofil, alveolită areolară „în fagure“, edem și inflamație interstițială predominant plasmolimpocitară.

Cu toate că P.C. are o afinitate pulmonară aproape exclusivă, poate fi totuși prezent în splină și ganglioni mediastinali. Apare în țesuturi sub două forme: închistat și liber (14, 16). Chisturile de *Pneumocystis carinii* prezintă la rindul lor aspecte variate, care probabil se datoresc unor stadii diferite de evoluție. Chistul cel mai tipic este un element sferic de 6—8 microni, cu contur net, conținând în interior opt sporozoizi, măsurând fiecare 1—2 microni, așezați de obicei în rozetă. Capsula chistului este alcătuită din mucopolizaharide, conținând chitosamin și glicolipide (19).

Capsula are proprietăți antigenice și antrenează un răspuns anticorp-antigenic, cu legarea de IgG și IgM pe suprafața capsulei (9).

Este de remarcat că infecția, clinic se manifestă la om cu *Pneumocystis carinii*, se greșează la persoane cu multiple handicapuri biologice. Este accentuat că *Pneumocystis carinii* are o afinitate tisulară specifică, afectând aproape exclusiv țesutul pulmonar. Leziunile morfologice predomină inițial în spațiul intraalveolar, unde prezența protozoarului în număr mare produce un exudat alveolar spumos-eozinofil caracteristic, cu structură alveolară, în „fagure de miere“. Cu mare probabilitate, prezența numai intraalveolară a protozoarului se explică prin faptul că nevoile sale biochimico-metabolice se găsesc numai în mediul intraalveolar. În cursul evoluției apare o infiltrație a septului alveolar, inflamația interstițială fiind de natură mononucleară (histo-limfoplasmocitară) (9, 25). Atingerea interstițială este secundară leziunii alveolare, precum și apariția unei fibroze și consolidări ulterioare (23).

Leziunile histopatologice complexe induse de protozoar se dezvoltă încet, fiind necesare în general 3—6 săptămâni ca alterările să invadeze teritoriile întinse ale parenchimului pulmonar.

Aceste leziuni: alveolita primară — cu umplerea alveolelor și a bronhiolilor cu un material spumos parazitar — asociată cu îngroșarea septurilor intraalveolare (prin infiltrat celular inflamator și edem interstițial) determină o alterare metabolică caracteristică: blocada alveolocapilară (21, 23). Aceasta din urmă induce hipoxemia severă (scăderea pO_2), retenția de CO_2 (hipercapnie, creșterea pCO_2), scăderea pH-ului sanguin și cîteodată scăderea excesului de baze (B.E.), cauzînd în majoritatea cazurilor acidoza respiratorie decompensată (Geormăneanu). Evaluînd tulburarea homeostazei gazelor sangvine prin micrometoda Astrup, *Meilă* și colab. sînt de părere că pneumocistoza pulmonară deține un mecanism fiziopatologic mixt: a) defecte de difuziune a gazelor la nivelul alveolocapilar (blocada) cu hipoxemie gravă și b) o hipoventilație alveolară marcată de tip obstructiv (obstrucție bronhiolară), cu hipercapnie și hipoxemie secundară (23, 24).

Prima descriere a tabloului clinic aparține lui *Raspe* în 1939 și *Nutsche* în anul 1940, modificările anatomopatologice fiind cunoscute deja.

Maladia apare la sugari tineri, dar mai ales la prematuri și distrofici cu o rezistență scăzută provenind mai ales din colectivități de copii.

Deși se cunosc tot mai mult aspectele clinice ale bolii, etiologia, epidemiologia, profilaxia și tratamentul bolii ridică probleme serioase. În urma progreselor obținute însă, în domeniul cercetărilor parazitologice, bacteriologice, micologice, histoanatomopatologice, s-a putut delimita în ultimii ani noțiunea pe p.i.pl.

Azi este acceptat, în urma datelor publicate la sfârșitul anilor 1940 că p.i.pl. este o îmbolnăvire infecțioasă și are caracter epidemic.

În Europa pneumocistoza pulmonară a apărut între anii 1945—1953 sub formă de epidemii în creșe și în serviciile de prematuri și la sugari sub vârsta de 6 luni, înregistrând o mortalitate extrem de ridicată. Cazuri sporadice s-au semnalat și în alte părți ale lumii.

Surprinzător, boala continuă să fie considerată rară „neobișnuită”, dar probabil că este vorba de cazuri „scăpate”, nediagnosticsate. În ultimii ani în țara noastră se semnalează însă creșterea frecvenței acestei afecțiuni (1, 4, 8, 10, 17, 18, 22). Incidența mare nu are relații cu anotimpul, zona geografică, sau sexul, dar vârsta mică reprezintă un important factor de risc, pe lângă diferite handicapuri biologice.

Factori favorizanți. Având în vedere că *Pneumocystis carinii* are o patogenie condiționată și poate fi considerat ca un saprofit extrem de răspândit, terenul biologic joacă un rol important în greșirea pneumocistozei pulmonare. Boala apare în majoritatea cazurilor la următoarele grupe de bolnavi: prematuri (dezvoltare incompletă a mecanismelor de răspuns imun) sau sugari cu handicap biologic evident (hipotrofie neonatală, malnutriție); sugari sau copii cu deficiență imună primară (deficiență imună celular-mediată, aplazie timică ereditară, dis-hipo -sau agmaglobulinemie congenitală) sau cu deficiențe imunologice dobândite, tranzitorii sau de durată (proliferări maligne — în special leucemie — tratament îndelungat cu agenți citostatici sau imunosupresiv, corticosteroizi, antibiotice); sugari cu dereglări metabolice pulmonare complexe (malformații ale aparatului digestiv, rahitism, mucoviscidoză); sugari cu malformații congenitale majore (cardiopatii, maladia atreziantă a căilor biliare); sugari proveniți din sarcini patologice etc. (1, 11, 13).

Trebuie subliniat că de fapt orice factor (vîrstă mică, defect imunologic) care limitează posibilitatea organismului de a se apăra, ușurează producerea și ulterior agravarea evoluției bolii. Este ceea ce a fost numit „factor X” indispensabil vieții parazitului și producerii bolii.

Tabloul clinic se manifestă, pe de o parte, prin discordanța între prezența sindromului funcțional de pneumopatie acută și discreția simptomelor fizice și stetactustice caracteristice pneumopatiilor, iar pe de altă parte, prin contrastul dintre puținele manifestări clinice pulmonare și intensitatea simptomelor radiologice. Această simptomatologie poate să varieze ca intensitate și să se modifice în funcție de vîrstă, de terenul pe care evoluează, de caracterele particulare și virulența agentului patogen.

Sindromul funcțional din p.i.pl. la sugari se poate asocia cu o componentă astmatiformă, manifestată prin respirație șuierătoare și dispnee. Tusea este uscată, spastică, chinuitoare, epuizantă. La examenul aparatului respirator găsim de obicei discordanță între semnele obiective minime și intensitatea sindromului funcțional respirator. În unele cazuri

se observă numai o polipnee intensă, 80—100 respirații pe minut, fără să se poată percepe simptome percutorie sau stetacustice pulmonare.

La sugari apar destul de des în cursul p.i.pl. zone de atelectazie, care dacă sînt întinse, pot să dea la percuție submatitate, ca simptom de condensare pulmonară. În primul trimestru de viață, din cauza particularităților morfofuncționale ale plămînilor, p.i.pl. la care se asociază edem alveolar, pot evolua cu prezența de raluri subcrepitante și crepitante ce indică leziuni bronhoalveolare.

În diagnosticul clinic, un rol foarte mare îl are examenul radiologic, care de altfel este obligatoriu în toate cazurile de pneumopatii. Se poate constata deja înaintea apariției simptomelor clinice, radiologice, imaginea de sticlă mată. Apoi apar modificări atelectazice și infiltrative aproape exclusiv paravertebral cu umbre fine nodulare și desen trabecular, emfizem retrosternal și diafragme coborîte (9, 15, 21, 25).

Substratul anatomopatologic constă în modificările patologice la nivelul peretelui alveolar, la care se adaugă și altele în funcție de macro-și microorganism. Predomină fenomenele vasculare și exudative, care reprezintă baza morfologică a formelor de p.i.pl. Macroscopic plămînul apare roșu-violaceu, de consistență crescută cu zone de indurație, alternînd cu zone emfizematoase. Microscopic se constată septuri alveolare îngroșate, infiltrate cu celule limfo-plasmo-mononucleare.

În cazurile cu p.i.pl. observate de noi 72,70% erau prematuri, dintre care 31,20% cu prematuritate de gradul I, 40,0% de gradul II și 28,70% de gradul III. Este apreciabil de asemenea și faptul că, numai 15,40% a bolnavilor erau sugari eutrofici, iar 17,20% prezentau malnutriție de gradul I, 48,10% de gradul II și 19,090% distrofie de gradul III, deci copii handicapați prin prematuritate și malnutriție.

Diagnosticul pozitiv. Boala va fi suspectată (pînă la certitudine) la sugari din primul trimenon de viață, la cei cu handicapuri biologice pre-și postnatale multiple, la sugari multispitalizați, care fără altă cauză prezintă o detresă respiratorie severă, cu imagine radiologică mai mult sau mai puțin caracteristică (7, 19, 20, 23).

Criteriile de diagnostic pozitiv pot fi astfel rezumate:

1. Diagnosticul este posibil ori de cîte ori întîlnim o pneumopatie acută la sugari, în prezența factorilor predispozanți pentru pneumocistoză pulmonară (factorul X) (4, 15, 22).

2. Diagnosticul este probabil în orice pneumopatie acută care intru-ște următoarele caracteristici clinice (8, 12, 17, 20, 22):

— debut insidios, oboseală la efort (mișcare, alimetanție), cianoză perioronazală permanentă, tahipnee progresivă, tuse seacă chinuitoare, în accese, stare afebrilă — subfebrilitate, curbă ponderală staționară. sindrom infecțios redus, sindrom de detresă respiratorie progresivă mixtă în discordanță cu rezultatele negative ale examenului fizic; stetacustic pulmonar fără semne patologice, lipsa fenomenelor digestive.

— examenul radiologic are o mare importanță pentru diagnostic, dar nu pe deplin patognomonic, avînd valoare numai în contextul sindromului clinic. Tabloul radiologic evoluează în mai multe faze succesive, primele trei dintre ele fără echivalent clinic. Doar în stadiul al IV-lea

întîlnim desen interstițial sporit și edem alveolar, scăderea difuză a radioluminozității (imagine de „geam mat“), infiltrate pulmonare bilaterale cu origine hilară și extensie periferică (figura de „fluture“). În stadiul al V-lea cîmpurile pulmonare sînt hiperexpandate, supraaerarea fiind mai pronunțată la periferie. În acest stadiu aspectul radiologic poate fi complicat deja cu prezența sindromului „air-block“ (emfizem interstițial bulos cu convergență hilară, pneumomediastin spontan izolat sau asociat cu pneumotorax) (1, 22).

— evoluție trenantă,

— procent mare de letalitate,

— evoluția epidemică — dintr-o anumită colectivitate de asistență pentru prematuri sau distrofici — are anumite caractere: — debutul epidemic aparent, cu cazuri sporadice timp de 2—4 luni, pentru ca să se înregistreze apoi un apogeu de morbiditate, urmat de altul în următoarele 1—2 luni (3),

— proba terapeutică pozitivă la unul dintre medicamentele folosite în tratamentul pneumocistozei pulmonare.

Acest „set de criterii“ clinico-epidemiologice poate furniza suficient suspiciunea de pneumocistoză, care completat cu date de laborator (hipoproteinemie ± hipogamaglobulinemie, disgamaglobulinemie cu hipo-IgG serică, rezultatele Astrup evidențiind acidoză respiratorie și hipercapnie), și cu examenul radiologic, confirmă diagnosticul în marea majoritate a cazurilor (15).

Cel mai sigur criteriu de diagnostic pozitiv intravitam rămîne însă demonstrarea parazitului prin biopsie pulmonară sau aspirat pulmonar și mai puțin satisfăcător, din aspirat traheal prin caracter endotraheal sau pe frotiu amigdalian.

Aplicînd tratament cu 2—3 antibiotice simultan și corticoterapie, cu două decenii în urmă, mortalitatea noastră a fost foarte ridicată, de 59,20%.

Pe baza literaturii de specialitate (12, 15, 20), am introdus și noi tratamentul cu Pentamidina (Lomidina), aceasta avînd efect asupra agentului patogen.

Pentamidina (diaminostilbendi-hidroayiection-sulfonat) este un medicament care are efect protozoicid, fungicid și anticanceros. Se întrebuițează în tratamentul tripanozomiazei, kala-azarei și a cancerului. *Lomidina* (discarbonamido-4 fenoxi-1.5-pentan) cu indicațiile *Pentamidinei* am folosit-o de asemenea cu rezultate bune.

Am administrat 4 mg/kg corp/24 ore de Pentamidină sau Lomidină în injecții intramusculare, o dată pe zi timp de 10—12 zile. În 30% a cazurilor i-am asociat și 1—2 antibiotice, unul de obicei cu spectru larg în cazurile cu infecții secundare.

În urma tratamentului cu Pentamidină (Lomidină) mortalitatea prin p.i.pl. a scăzut la 15,5% față de 59,20% în cazurile tratate fără acest medicament. Efectul favorabil a apărut după 8—10 zile de tratament, după care tahipneea, cianoza au diminuat, apetitul a revenit treptat, menținînd însă tratamentul pînă la 10—12 zile în vederea prevenirii recidivelor.

Din cauza acestor rezultate apreciabile — care pe baza datelor din literatura de specialitate se pot îmbunătăți pînă la 3—5% prin introdu-

cerea tratamentului mai precoce, în primele ore după apariția simptomatologiei — este absolut indicată utilizarea Pentamidinei (Lomidinei) în tratamentul p.i.pl. asociată cu Biseptol 20 mg/kg corp, din componentul trimetoprimului (26).

Am introdus în tratamentul pneumocistozei Hydergine-ul, care prin modificările circulatorii pe care le provoacă în plămâni ar crea condiții nefavorabile dezvoltării parazitului. Doza este de 3—5 picături, de 4—6 ori pe zi din soluția de 1⁰/₁₀₀ per oral, sau în injecții intramusculare 0,1—0,2 mg/kg corp zi. Presupunem că utilizarea acestui medicament este indicat pe lângă medicamentele antiparazitare amintite.

Cu aceste afirmații este sugerată și importanța profilaxiei, prin evitarea și înlăturarea tuturor factorilor care pot tulbura dezvoltarea normală a sugarilor. Se impune cu rigurozitate izolarea bolnavilor suferinzi de p.i.pl., respectarea severă a normelor sanitare în ceea ce privește personalul sanitar care îngrijește sugarii prematuri și malnutriți, dezinfectarea saloanelor și evitarea hospitalismului.

Bibliografie

1. *Ajtai P. Ecaterina* și colab.: Consfătuirea interjudețeană de pediatrie: „Problemele pneumoniei interstițiale cu *Pneumocystis carinii*”, Odorheiu Secuiesc, 21 mai 1977, 7; 2. *Balla A.* și colab.: idem, 8; 3. *Căruntu Fl.*: Ped. (București) (1976), XXIV, 1, 29; 4. *Chipail Asia*: Ped. (București) (1974), XXIII, 5, 385; 5. *Chișu I.*: Consfătuirea de Pediatrie pe țară. „Pneumopatiile acute dispensarizate la copil”, Craiova, 23 noiembrie 1972; 6. *Costa Agela* și colab.: Consfătuirea Interjudețeană de Pediatrie Odorheiu Secuiesc (vezi bibl. 1), 16; 7. *Dutz W., Khodadad E. J., Post C.*: Z. Kinderheilk., (1974), 117/4, 241; 8. *Geormăneanu M.*: Pediatrie, Ed. Did. și Ped., București, 1983; 9. *Goetz O.*: Münch. Med. Weschr. (1959), 101, 1411; 10. *Goldis Gh.* și colab.: Pneumonia interstițială plasmocefală. Ed. Med., București, 1982; 11. *Hughes W. T.*: Am. J. Dis. Child. (1971), 122, 283; 12. *Ivány Gy., Páldy L., Koltay M.*: Lancet (1967), 7489, 616; 13. *Jaklovsky A.*: vezi bibl. 1, 1; 14. *Jirovec O., Vanek J.*: Zbl. allg. Path. Anat. (1954), 92, 424; 15. *Johnson H. D., Warren W. I.*: J.A.M.A. (1970), 216, 6, 712; 16. *Kucera K., Valousek T.*: Folia parazitol., Praha (1966), 13, 113; 17. *Meila P.* și colab.: Ped. (București) (1976), XXV, 1, 43; 18. *Nagy V.* și colab.: vezi bibl. 1, 12; 19. *Pailleretz F., Costa E., Srenel J., Lejeune C.*: Ann. de Ped. (1975), 11, 2589/802; 20. *Perera D. R., Western K. A.*: J.A.M.A. (1970), 214, 9, 1074; 21. *Price A. R., Hughes W. T., Sanyal Sh. K.*: Ped. Res. (1974), 8, 4, 469/159; 22. *Puskás Gh.* și colab.: Sesiunea șt. anuală de comunic. Acad. Șt. Med., Tg.-Mureș, 1976, 4 aprilie, volum, 35; 23. *Robbins J. B.*: Ped. Res. (1967), 131; 24. *Sanyal Sh. K., Hughes W. T., Harris S.*: Ped. Res. (1974), 8, 4, 469/159; 25. *Sheldon W. H.*: Exp. Med. (1969), 110, 147; 26. *Nitzulescu V.*: Terapia bolilor parazitare, Ed. Med., București, 1983.

Sosit la redacție: 15 februarie 1984.

FIZIOTERAPIA O TERAPIE A MEDIULUI INTERN*

Z. Rákosfalvy

Cred că nu exagerăm afirmînd că niciodată în decursul existenței sale capacitatea de adaptare a organismului uman nu a fost supusă unei încercări atît de dure ca astăzi, în condițiile civilizației tehnice. Întotdeauna sistemele de adaptare-autoreglare au fost mobilizate de excitanți ai naturii cu care am avut tot timpul să ne obișnuim, oricît de aspri ar fi fost. Astfel, a fost posibilă o adaptare tot mai perfecționată care se manifestă printr-o capacitate de autosalubritate permanentă a suprafețelor de contact cu mediul extern și de izolare și apărare a mediului intern de perfecționarea economicității și plasticității homeostaziei. Față de schimbările și duritățile naturii, organismul are formate stereotipuri de apărare. Dar organismul nostru nu este înarmat împotriva noxelor civilizației tehnice, față de mediul poluat, sub diferite forme, cu substanțe neintîlnite în natură, începînd de la îmbrăcăminte pînă la alimentele conservate, apa clorurată, cu aerul și solul poluate cu substanțe artificiale și care reclamă un efort de adaptare deosebit, de formare a noi stereotipuri de apărare a mediului intern.

Din păcate, cu tot efortul deosebit al statelor socialiste pentru apărarea contra poluării, o „splendidă izolare“ nu este realizabilă. Smogul nu respectă granițele; brazii Norvegiei pier din cauza smogului sosit din Anglia.

Prin urmare, credem că este cazul să ne gîndim din timp cum putem să ajutăm organismul în lupta sa pentru păstrarea mediului său intern „curat“ și fiziologic. Mă îndeamnă să afirm acest lucru acele observații pe care le-am făcut în ultimii ani, cu ocazia diferitelor studii și cercetări avînd obiective diferite. Astfel, am constatat că tot mai frecvent la tineri clinic sănătoși, la 10—30% din cazuri, homeostazia termică, numărul leucocitar și eritrocitar, glicemia, heparinemia se situează la nivele extreme ale valorilor fiziologice stabilite cu 10—20 de ani în urmă. Mai mult, am găsit capacitatea de fagocitare și de digestie a leucocitelor prin probe NBT — la 30% din acești tineri fiind ridicată, similar cu cele ale bolnavilor cu reumatisme inflamatorii (1). Același fapt apare și la un lot martor privind autoimunoglobulinele A, G și M (2). Oare este întîmplător faptul că în țările occidentale bolile autoimune sînt tot mai frecvente și mai grave? Oare nu avem de-a face cu slăbirea aceluia pe care elenii l-au denumit „PONOS“ și care înseamnă capacitatea de a reveni la fiziologic, de a-și reface sănătatea?

* Coraport prezentat la Conferința Națională de Balneofizioterapie, Neptun, 27—28 mai 1983

Deci, se pune întrebarea: există o medicină a „PONOS“-ului, a mediului intern? Răspunsul trebuie să fie afirmativ. Medicina fizică și balneoclimatologică este o astfel de medicină și sînt create bazele științifice și materiale pentru a deveni și mai mult o astfel de medicină. Studiind doar literatura românească de specialitate găsim suficiente argumente care confirmă că una din acțiunile de bază ale unei cure de balneofizioterapie este tendința de normalizare a homeostazei (3). De fapt, aceasta este ceea ce se numește în general acțiune nespecifică. Noi am demonstrat cu 20 de ani în urmă că pentru a obține acest efect este nevoie de impulsuri suficient de intensive pentru a urni homeostazia, pentru a o deregla pentru moment, pentru a crește — în mod trecător — amplitudinea oscilațiilor fiziologice (4). (Aceasta se numește criza balneară clinic și/sau biologic manifestă). De asemenea, dispunem de numeroase metode de a păstra și de a întări capacitatea funcțională și salubritatea organelor și a aparatelor, apărători ai mediului intern: a tegumentelor, a căilor respiratorii, digestive și urinare, a așa numitei „coaje“. De asemenea, dispunem de posibilitatea de a crea noi forme și variante de excitanți termici, mecanici, electrice care să fie mai străine aparatului de adaptare-autoreglare. (Poate va trebui să „stricăm“ unele proceduri clasice de hidro- și electroterapie).

Prin urmare, propunem a începe o muncă organizatorică și chiar o propagandă pentru balneofizioterapie, ca o medicină a mediului intern. Practic aceasta ne-am imaginat-o în felul următor:

1. Organizarea asistenței medicale a homeostaziei la serviciile noastre orășenești și din stațiuni balneare înzestrate complex. Oamenii care și-ar sacrifica în folosul păstrării sănătății o simbătă liberă, ar fi trecuți printr-o serie de proceduri, cum ar fi: sudație, inhalații și aerosoli naturali, exerciții de respirație în aer comprimat și rarefiat, ingerare de ape curative indicate pentru diferite dereglări digestive, cură de diureză și de remineralizare, hidroterapie de ameliorare a adaptabilității termice și circulației periferice, proceduri endoheparinizante, excitații electrice cu intensități și impulsuri variate și la sfîrșit cură de repaos în aer liber.

2. La oamenii care fac cură balneară propunem întocmirea unui plan de tratament în care se includ — pe lângă tratamentele prescrise pentru afecțiunea tratată — și procedurile de mai sus, în așa fel ca solicitarea să fie crescîndă cel puțin pînă la mijlocul perioadei de internare. În stațiunile balneoclimatice multe tratamente naturale pot înlocui pe cele artificiale.

Bineînțeles, „terapia intensivă“ descrisă la primul punct interesează oamenii sănătoși care trăiesc în centre industriale. Fiind sănătoși, ne putem permite această zi „forte“ în care organismul este tratat pe o „bandă rulantă“, cu scurte repaosuri și microprinzuri. Zilele acestea ar constitui și o ocazie pentru însușirea unor proceduri care se pot face și la domiciliu. A fundamenta pe mai departe științific, a organiza cele propuse aici, nu pot constitui sarcina unui singur om. Ele solicită aprobarea și însușirea de către forurile noastre științifice și administrative și pe toți specialiștii cu experiență, care le pot detalia și adapta la condițiile și posibilitățile locale.

Bibliografie

1. Rákosfalvy Z., Bérczes Judit, Rákosfalvy Livia, Boga Emese, Cojocaru A.: Semnificația patologică și diagnostică a probei NBT în poliartrita reumatoidă. Lucrare comunicată la Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale din Tirgu-Mureș, 8 aprilie 1979 (Volum de rezumate); 2. Rákosfalvy Z., Rákosfalvy Livia, Cojocaru Iris, Deac Marta, Cojocaru A.: Semnificația modificărilor cantitative ale imunglobulinelor serice în poliartrita reumatoidă. Lucrare comunicată la „A VII-a Reuniune Națională de Imunologie“, Sovata, 12—13 mai 1978; 3. Rákosfalvy Z.: Noi aspecte în teoria și clinica crizei balneare. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1967; 4. Rákosfalvy Z.: Europa Medico-Physica (1972), VIII, 1—2,3 3.

Sosit la redacție: 25 septembrie 1984



Clinica Medicală nr. 2 (cond.: prof. dr. E. Olosz, doctor în medicină) și Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină) din Tîrgu-Mureș

SINDROMUL DE CIOCAN AL HIPOTENARULUI, FORMĂ PARTICULARĂ ÎN CADRUL ARTERIOPATIILOR OBLITERANTE

Z. Brassai, E. Horváth, E. Olosz, H. Gh. Pop, Ana Albu, P. Koválszki, M. Macavei

Rolul traumatismelor în etiologia ocluziilor arteriale periferice — și în special în geneza sindromului Raynaud — este de mult relatat (1, 3, 5, 7, 12). Mai puțin cunoscut este însă faptul că sindromul Raynaud poate să apară și după un singur traumatism local, primul caz fiind publicat de *van Rosen* (1934; 13). Cel mai frecvent sînt atinse arterele regiunii palmare (2, 8, 11, 14). Obliterarea traumatică — prin compresie sau lovitură — a arterei ulnare în canalul Guyon și a vaselor palmare, produce sindromul de ciocan al hipotenarului, denumire propusă de *Conn* (1970) „Hypothenar hammer syndrome“ (4). Leziunea vasculară apare de obicei în urma folosirii hipotenarului ca „ciocan“ (mecanici, pantofari, timplari etc.). Pentru confirmarea diagnosticului — pe lângă explorarea ultrasonică — este indispensabilă și efectuarea serioangiografiei (6, 12).

Prelucrarea cazuisticii subsecției de angiologie a clinicii a evidențiat că dintre 712 bolnavi internați în ultimii 10 ani cu diagnosticul de arteriopatie obliterantă a membrilor, la care s-a efectuat și investigația arteriografică, obliterarea prin tromboza arterială posttraumatică a membrului superior a fost prezentă într-un număr de 20 de cazuri (2,8%). Dintre acești 20 de bolnavi la 10 s-a constatat tabloul clinico-angiografic caracteristic al sindromului de ciocan al hipotenarului (1,4%).

În cele ce urmează vom prezenta pe scurt datele clinice și arteriografice ale acestor bolnavi (tabelul nr. 1).

Discuții, concluzii

Sindromul de ciocan al hipotenarului nu constituie o raritate clinică, reprezentînd cca 50% din arteriopatiile obliterante posttraumatice ale membrilor superioare. Predispoziția segmentului distal al arterei ulnare la leziuni traumatice, se datorește relațiilor anatomice: a) în canalul Guyon artera se găsește pe un plan osos și totodată este fixată, fiind în acest fel mult mai expusă efectelor compresiei mecanice; b) în zona hipotenarului poziția arterei ulnare, respectiv a arcului palmar este superficială (5, 6, 12).

Afecțiunea apare aproape exclusiv la bărbați, preponderent în cursul exercitării anumitor profesii (strungar, timplar, pantofar). Tabloul clinic este dominat de semnele ischemiei digitale — cauzată de tromboza vasculară — la care se asociază fenomenele vasospastice de tip Raynaud,

Sindromul de ciocan al hipotenzarului

Date clinice, pletismografice și arteriografice ale bolnavilor

Numele Virsta Sexul Ocupația	1	Felul și locul traumatismului	2	Localizarea ischemiei	3	Tulburări trofice	4	Examen Doppler	5	Pletismo- grama digitală	6	Arteriograma	7	Treata- ment	8	Control (luni) Evoluție
P. I. 45 B Pantofar		Traumatism palmar dr. prin compresie	2	Degetele II—V	3	Prezente	4	—	5	Patologic	6	Patologic	7	C L	8	10 Asimptomatic
C. L. 33 B Strungar		Lovitura hipo- tenarului dr. de un tub me- talic		Degetele II—IV		Prezente		—		Patologic		Patologic		K D		24 Asimptomatic
U. P. 47 B Timplar		Traumatism palmar dr. prin lovitură		Degetele II—V		Prezente		—		Patologic		Patologic		C H		11 Staționar
F. Z. 27 B Tehnician		Traumatism palmar dr. prin cădere		Degetele II—V		Prezente		—		Patologic		Patologic		H D		13 Ameliorat
N. A. 44 B Strungar		Traumatism palmar dr. prin lovitură		Degetele III—V		Prezente		Ischemie digitală		Patologic		Patologic		D H C P		10 Asimptomatic
B. S. 41 B Muncitor		Traumatism palmar sig. prin lovitură		Degetele III—V		Lipseșc		—		Patologic		Patologic		D C P		9 Asimptomatic

1	2	3	4	5	6	7	8	9
P. Z. 43 B Muncitor	Efort plus traumatic al hipertensivului dr.	Degetele II—V	Prezente	Ischemie digitală	—	Patologic	D C P	4 Ameliorat
Sz. A. 47 F Floricultor	Efort plus compresiv palmei stg.	Degetele III—V	Lipsește	Ischemie digitală	—	Patologic	C D H	II Asimptomatic
B. I. 45 F Tăvălaș	Traumatism palmar dr. prin compresie	Degetele II—III	Lipsește	Ischemie digitală	—	Patologic	C D H	—
S. G. 37 B Frezor	Traumatism palmar stg. prin lovitură	Degetele II—IV	Prezente	Ischemie digitală	—	Patologic	C D P	—

C = Complamin

H = Hydergin

K = Kallikrein

L = Lamuran

D = Dextran 70

P = Persantin (Dipiridamol)

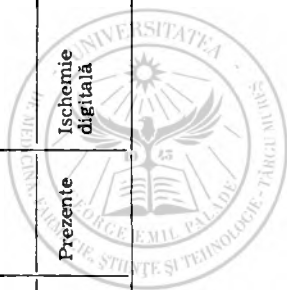




Fig. nr. 1: C. L. bărbat de 33 ani. Dg. sindromul de ciocan al hipotenarului drept.



Fig. nr. 2: B. S. bărbat de 41 ani. Dg. sindromul de ciocan al hipotenarului stâng.

datorită coafectării fibrelor nervoase vegetative (2, 4, 9). Tulburările trofice — sub formă de necroze-ulcerații acrale — sînt frecvente.

Pletismografia digitală obiectivizează diminuarea amplitudinii undelor primare, prelungirea pantei anacrote și a timpului de înclinație, respectiv dispariția incizurii dicrote de pe panta catacotă. Examenul Doppler evidențiază un deficit de circulație la nivelul arterelor arcadelor palmare și a interdigitalelor. Serioarteriografia transaxilară, în toate cazurile, pune în evidență leziuni arteriale organice obliterative la nivelul traumatismului și distal de acesta (fig. nr. 1, 2).

Prognosticul — deși în faza acută sînt frecvente tulburările trofice — este favorabil, simpatectomia devine necesară extrem de rar. Terapia constă în administrarea medicamentelor antiagregante și vasodilatatoare.

Avînd în vedere particularitățile speciale — patogenetice, diagnostice, prognostice și terapeutice — mai sus amintite —, considerăm că cunoașterea mai largă a acestui sindrom (nepublicat încă în literatura de specialitate indigenă) prezintă o utilitate practică.

Bibliografie

1. Abramson D. I.: Vascular disorders of the extremities. Second edition. Harper and Row Publishers, Hagerstown-New York-San Francisco-London, 1974, 696;
2. Bollinger A.: Funktionelle Angiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, 108;
3. Boneu B.: Angéiologie (1983), 35, 47;
4. Conn J., Bergan J. J., Bell J. L.: Surgery (1970), 68, 1122;
5. Dale W. A., Lewis M. R.: Surgery (1970), 67, 62;
6. Káli A., Urai L., Csobály S.: Orv. Hetil. (1977), 118, 200;
7. Káli A., Urai L.: Orv. Hetil. (1978), 119, 2553;
8. Kluken N.: Folia Angiologica (1974), 22, 54;
9. Miles Little J., Ferguson D. A.: Arch. Surg. (1972), 105, 684;
10. Millender L. H., Nalebuft E. A.: Arch. Surg. (1972), 105, 686;
11. Pietri J., Bertoux J. P., Monchaux G., Paoli F., Vermynck J. P., Gamain J.: Angéiologie (1977), 29, 83;
12. Pouliadis G., Bollinger A., Brunner U.: Fortschr. Röntgenstr. (1977), 127, 345;
13. van Rosen S.: Acta Chir. Scand. (1934), 73, 500, cit. 6;
14. Roussel J., Bouchet P., Mascali Y., Kiény R.: Angéiologie (1977), 29, 129;
15. Sor N. A.: Vestn. Hirurg. (1982), 8, 46;
16. Viciu E., Apetrei E.: Arteriopatiile periferice. Ed. Medicală, București, 1979, 165 și 255.

Sosit la redacție: 18 martie 1985

Z. Brassai, E. Horváth, H. Gh. Pop, Ana Albu, P. Koválszki, M. Macavei

HYPOTHENAR HAMMER SYNDROME, A SPECIAL FORM IN OBLITERANT ARTERIOPATHIES

The traumatic obliteration — by hitting or compressing — of the ulnar artery in Guyon's canal and/or of the palmar arches is termed "hypothenar hammer syndrome". Based on 10 cases, the authors have analysed the clinical and arteriographic aspects of this syndrome. They have found that this affection occurs mainly in certain professions. The clinical picture is dominated by the signs of digital ischaemia — due to vascular thrombosis — which are associated with vasospastic phenomena type Raynaud, caused by the fact that the vegetative

nerve fibres are coaffected. Acral trophic disorders (necrosis — ulceration) are frequent. The arteriography in all cases reveals the presence of obliterative organic arterial lesions at the level of the traumatism and far from it. The prognosis is favourable. The therapy consists in the administration of antiaggregant and vasodilative medicines.

Considering the special characteristics mentioned above, the authors think that it is useful to have more knowledge about these syndromes.

Marosvásárhelyi Tüdőgyógyászati Klinika (vezető: dr. Bălan Victor főorvos)

CYSTOZUSAN LETOKOLT EMPYEMA, TÜDÖGENNYEDÉST UTÁNZÓ BRONCHORRHOEAVAL*

Nagy A.

A tüdő és a mellhártya anatómiai és patológiai egységének ismeretében nem meglepő, hogy mindennapi észleléseink közé tartozik a tüdő megbetegedéseivel csatlakozó pleuritis éppúgy, mint a kiterjedt mellhártyakérgesedést kísérő tüdőfibrózis és hörgőtágulat. A beteg pleura néha egészen különleges képet ad: utánozhat valamely radiológiailag jól meghatározható képletet, vagy „semmire se” hasonlítva okoz komoly diagnosztikai nehézséget, s a kóros árnyék valódi természetét csak a közvetlen észlelés (próbapunkció, sebészi feltárás) tisztázza.

Közlésre szánt esetünkben a pleuritis felismerése egyben a tüdőgennyedésekre jellemző bőséges és bűzös váladékürítés szokatlan kór-származásának megfejtését is jelentette.

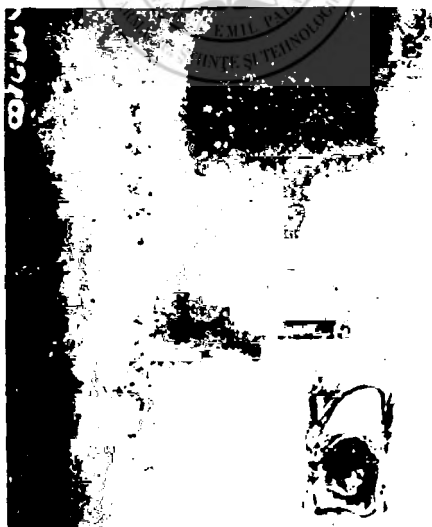
H. C. 48 éves férfit betegeket 1984. október 25-én vettük fel klinikánkra (kórnap sz. 648/1984). Foglalkozása lakatos. Kórelőzményében 40 évvel ezelőtt lezajlott j.o. mellhártyalob szerepelt. Jelen betegsége szeptember derekán kezdődött mellkasi fájdalommal, lázzal, elesettséggel. Belgyógyászati osztályon ápolták j.o. bazális tüdőgyulladás és társult pleuritis kórismével. Tetracyklint kapott és többször próbálkoztak mellkascsapolással, eredménytelenül. Három hét után „javult” állapotban távozott, otthonra Erythromycin-kezelést írtak elő. A beteg otthonában tíz napig tartózkodott, ezalatt láza naponta 39 fok körül ingadozott, kínzó köhögés lépett fel bő köpetürítéssel, általános állapota súlyosbodott. Mert a zárójelentésben tüdőtumor gyanúja is szerepelt, klinikánkra utalták. Felvételkor igen meggyötört, sápadt beteget látunk, lázas, köhögési rohamai vannak, köpetét teleshájjal, hányásszerűen üríti. A savós küllemű, enyhén bűzös, üledéket alig tartalmazó köpet napi mennyisége 1000 ml. Fizikális vizsgálattal az egész jobb mellkasfél tompult kopogtatási hangot ad, hátul kifejezett tompulattal; a hallgatóság itt gyengült légzést jelez. Más szervek részéről kóros eltérést nem észlelünk. Mellkas rtg: a nyíl-irányú felvételen (1. ábra) enyhén beszűkült jobb mellkasfél látható, a

* Elhangzott az OTT Tüdőgyógyászati Szakosztályának 1984. december 6-1. ülésén.

NAGY A.: CYSTOZUSAN LETOKOLT EMPYEMA, TÜDOGENNYEDEST
UTANZÓ BRONCHORRHOEÁVAL



1. ábra



2. ábra

**ŃAGY A.: CYSTOZUSAN LĚTOKOLT EMPYĚMA, TUDĚGENNYĚDĚST
UTANZO BRONCHORRHOEVAL**



4. abra

sinus phrenicocostalist kitöltő és a mellkasfal mentén felfelé néhány cm-nyire követhető kalluszárnyékkal. A mellkasfél közepén férfiökölnyi. lágyrész intenzitású, a kallusztól függetlennek tetsző, belső szélével a hilst érintő, élesen körülhatárolt, tojás alakú, inhomogén árnyék helyezkedik el, amely az oldalirányú képen a hátsó falhoz fekvő egynemű, élesszélű, ugyancsak ovoid képlet, a letokolt izzadmány jellegzetességei nélkül. A P-A és oldalirányú rétegfelvétel (2., 3. ábra) rögblabdát idéző cisztózus képet mutat, hörgők pneumogramjától kísértén — ez utóbbi nyilirányban a felső szélén kettős kontúrúnak tűnteti fel a lerít tömlőárnyékot. Tuberkulin-próba: negatív. Casoni-próba: negatív. Laboratóriumi vizsgálatok: vvt.-süllyedés 100 132; vvt.-szám 3800000; fvs. 9400: Hgl 81⁰/₀; vércukor 75 mg⁰/₀; SGOT 65 mE/ml; SGPT 10 mE/ml; szérumszfehérje 7,28 g⁰/₀; albumin 62⁰/₀; α_1 glob. 3⁰/₀, α_2 glob. 10⁰/₀, β -glob. 8⁰/₀, γ -glob. 17⁰/₀; köpet: Koch-negatív.

Az általános állapotot súlyosan érintő betegség legfőbb tünetei (a széptikus lázmenet, a kifejezett sápadtság, a befolyásolhatatlan, kinzó köhögés, a bő és már enyhén büzös köpet ürítése) tüdőgennyedésre utaltak. Ampicillin-kezelést vezetünk be, de ez nem befolyásolta a fenti tüneteket. A napok múlva megismételt röntgen-vizsgálat alapján — a tetemes köpetürítés ellenére a cisztózus képlet nem vált hidroaerikussá — két, egymástól független betegség, nevezetesen valamely tumorális röntgenárnyékot adó megbetegedés és hörgőtágulat (pleurogén?) együttes előfordulására gondoltunk. Bronchológiai vizsgálatot a beteg állapota nem engedett meg, az exploratív toracotómia kockázatosnak és haszontalannak tűnt. Mert a letokolt izzadmány kórismétjét az előző beutalás ideje alatti sikertelen punkciók ellenére sem vethettük el teljes bizottsággal, a cisztózus képlet megcsapolását határoztuk el. Az ezúttal végzett punkcióval sűrű, zöldes-sárga, rothadt káposzta szagú genny ürült. Alapos pleuramosás után Ampicillint és Streptomycint fecskendeztünk a mellhártya-ürbe. A gennyből E. colit tenyésztettünk ki. Moglepetésünkre a tasak kiürítése után a beteg köhögése és köpetürítése nyomban megszűnt, este már láztalan volt. Újabb, egyben utolsó pleuramosást két nap múlva végeztünk, ez alkalommal már szagtalan, steril, folyékony gennyet találtunk. Két hét múlva a mellkasfelvétel csak a régi mellhártya-hegesedés képét mutatta, amely durva, vonalas árnyékaival behatol a lebenyközi résekbe is (4. ábra). A beteg panasz- és tünetmentessége megmaradt, általános állapota rohamosan javult, vvt.-süllyedése normalizálódott, gyógyulása véglegesnek bizonyult.

Megbeszélés

Betegünk pleuritisze (empyemája) évtizedekkel ezelőtt hegesedéssel gyógyult izzadmányos mellhártyagyulladás talaján keletkezett, következésképpen az ezúttal képződött folyadék ott és olyan formában helyezkedett el, ahol és ahogy a szabadon maradt mellhártya-űr azt megengedte. A tüdőt a hátsó mellkasfal felől komprimáló ciszta alakú tasak a gáorig hatolt, feltehetőleg már ott nyomást gyakorolva a régi pleuritis nyomán megszaporodott és zsugorodott kötőszövetbe ágyazott hörgőkre, amelyeknek diszlokált segmentális ágai jól követhetőek a rétegfelvételeken. A tüdő kötőszövetes elemeinek e temérdeksége, kiterjedt mellhártyakérge-

sedés mellett általában pleurogén, amint ezt már a múlt századbeli és a századfordulón élt klasszikusok is (*Biermer, Rokitsky, Korányi* és mások) bizonyították, a hörgőtágulatok kialakulásával egyetemben (1). Betegünknel hörgőtágulatra utaló klinikai tünet sem betegsége előtt, sem azután nem volt észlelhető; nem feltételezhető tehát hogy ez alkalommal egy meglévő hörgő-folyamat suppurációs fellángolásáról lenne szó. A tüdőgennyedést utánzó tünetek betegségének harmadik hetében, a hörgi kompresszió bizonyos fokán léptek fel egyre súlyosbodó jelleggel és az empyema lecsapolása után átmenet nélkül tűntek el. A köpet már enyhén bűzös volt és nagy mennyiségű, de savós küllemű és rétegződés nélküli. A hörgőváladék nagymérvű megszaporodásának lehetséges mechanikus eredetére *Burford* és *Burbank* amerikai sebészek hívták fel a figyelmet 1945-ben; mellkasi sérüléseket követően észlelték és keletkezésében fő szerepet reflektorikus bronchiolus-görcs felléptének tulajdonítanak (2). Esetünkben a hörgi kompresszió legkifejezettebben a gátorban — e közismerten reflexogén zónában — érvényesülhetett és a hörgők feltételezhető megtöretésével bizonyos fokú pangást is okozhatott. A szokatlan alakú, cisztózus empyema-tasak — mely maga is diagnosztikai problémát jelentett — így kiváltó és fenntartó oka lehetett a „nedves tüdő” (*wet lung*) fogalma alatt ismert tünetcsoportnak.

Irodalom

1. *Korányi S.*: Belorvostani előadásai. Negyedik sorozat, Singer és Wolfner Kiad., Budapest, 1912; 2. XXX Orvosi Lexikon Q—Z. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1973, 961.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984. december 7.

A. Nagy

**THORACIC EMPYEMA WITH CYSTIC ASPECT ASSOCIATED WITH
CLINICAL SYMPTOMS OF PULMONARY SUPPURATION**

The author presents the case of coli-pleuritis with cystic aspect in the right half of the chest, with scars of a previous pleuritis, which was associated with clinical symptoms resembling pulmonary suppuration (daily 1000 ml slightly fetid sputum coughed up, painful coughing fits, septic course of fever). The cystic empyema pouch — which in itself was a diagnostic problem — possibly caused and maintained the syndrome known as "wet lung".

Dispensarul Policlinic de Stomatologie nr. 1 (cond.: prof. dr. Șt. Bocskay, doctor în medicină) și Laboratorul de cercetări metalurgice al Întreprinderii Metalotehnică (cond.: dr. ing. Z. Kolozsvári) din Tîrgu-Mureș

STUDII METALOGRAFICE ȘI ELECTRONOPTICE PRIVIND ULTRASTRUCTURA ALIAJULUI GAUDENT S, ÎN CONDIȚII DIFERITE DE TURNARE

Șt. Bocskay, Éva László, A. Monea, Z. Kolozsvári, M. Bálint

Terapia de restaurare prin lucrări conjuncte implică folosirea indispensabilă a unor metale și aliaje. Tendința actuală care se impune din ce în ce mai mult în terapia restaurativă necesită recurgerea la lucrări protetice turnate din aliaje corespunzătoare. În prezenta lucrare nu dorim să punem în discuție avantajele unor astfel de lucrări protetice. În obținerea unor piese protetice turnate, la ora actuală se folosesc două categorii de aliaje:

- nobile (aur—platină, argint—paladiu);
- cele care nu conțin metale nobile (crom—cobalt, nichel—crom, oțeluri inoxidabile).

Indiferent de compoziție aliajele care se folosesc trebuie să satisfacă două cerințe majore:

- să fie biologice;
- să corespundă din punct de vedere al calităților fizice care implică primordial ușurința realizării piesei protetice.

Ca rezultat al eforturilor întreprinse în direcția ridicării calitative a asistenței protetice au apărut o gamă de aliaje noi din care se desprinde Gaudent S, Gaudor. Plecînd de la faptul că literatura de specialitate nu cuprinde încă date referitoare la cerințele enunțate anterior, în prezenta lucrare ne-am propus să efectuăm investigații metalografice și electronoptice referitoare la ultrastructura Gaudent-ului S, în condiții diferite de turnare.

Material și metodă

În laboratorul de tehnică dentară al Dispensarului Policlinic nr. 1 din Tîrgu-Mureș am realizat șapte turnături test, cu dimensiuni $4 \times 15 \times 15$ mm, folosind diferite materiale de ambalare și metode de topire.

- La proba nr. 1: — material de ambalat: Silican,
— metodă de topire: arc voltaic;
- nr. 2: — material de ambalat: Silican,
— metodă de topire: generator de benzină;
- nr. 3: — material de ambalat: Silican,
— metodă de topire: gaz metan — aer;

- nr. 4: — material de ambalat: Expansit,
— metodă de topire: gaz metan — aer;
- nr. 5: — material de ambalat: Expansit,
— metodă de topire: generator de benzină;
- nr. 6: — material de ambalat: Naposil,
— metodă de topire: arc voltaic;
- nr. 7: — material de ambalat: Naposil,
— metodă de topire: gaz metan — aer.

În laboratorul de cercetări metalurgice al Întreprinderii Metalotehnica din Tirgu-Mureș turnăturile test au fost supuse următoarelor investigații:

1. Analiza metalografică după metodologia recomandată de Metals Handbook vol. 8, p. 132, folosind pentru atac clorură ferică, bicromat de potasiu și acid cromic.

2. Verificarea microdurității constituenților structurali (metroautomat, durimetru Shimadzu).

3. Analiză structurală la microscop electronic prin tehnica de replică.

4. Verificarea rugozității suprafeței în stare brută turnată utilizând aparatul PERTH-O-GRAPH.

Rezultate

1. Analiza metalografică după metodologia recomandată de Metals beta transformată eutectoid (după diagrama de echilibru Cu-Al) cu separare dendritică grosolană de fază alfa. Izolat se constată separări sub formă de rozetă în constituenții alfa, faza de Al-Fe-Ni, bogat în Al. Probele prezintă porozitate sub formă de micro- și macropori, microporii urmînd limita separărilor dendritice (deosebit de accentuat la proba nr. 4). Structura de bază practic nu este influențată de tehnica de turnare aceasta însă influențează nivelul de contaminare respectiv apariția porilor și incluziunilor. În acest sens cele mai pronunțate contaminări se constată la proba nr. 6 și 4 (fig. nr. 2).

2. Verificările de microduritate au indicat valori coerente atît pentru faza alfa cît și pentru beta între 122—160 MHV 15 (valoarea micrometrică a durității). Abateri de la aceste valori pînă la 217 MHV s-au obținut la proba nr. 5 și 6 care însă nu pot fi caracterizate tipice. Măsurătorile de macroduritate au indicat valori între 130—139 HV5 cu abateri foarte reduse și neconcludente între probe.

3. Analiza metalografică a fost completată cu studiul structurii la microscopul electronic în scopul obținerii unor informații și detalii asupra unor eventuale separări submicroscopice care pot influența comportarea la coroziune a aliajului. Proba nr. 4 (fig. nr. 3) a indicat o probabilă stare de tensiune a rețelei cristaline manifestate prin aspectul deosebit de rugos al fazei alfa respectiv o sensibilitate mare la atac metalografic. Comportarea cea mai bună a prezentat-o proba nr. 3 (fig. nr. 4), unde atît faza alfa cît și beta au prezentat o repartizare relativ uniformă și fină, separările de Al-Fe-Ni s-au regăsit în toate probele cu repartizare întîmplătoare.



Fig. nr. 1

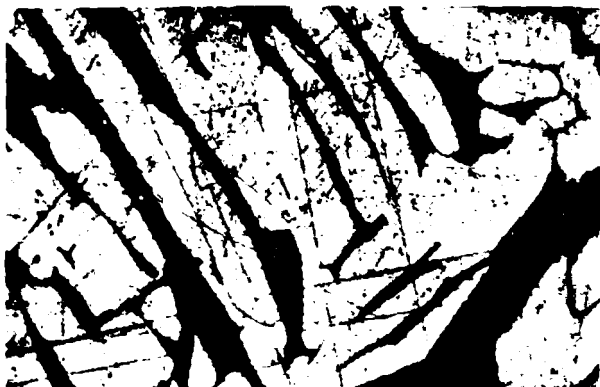


Fig. nr. 2

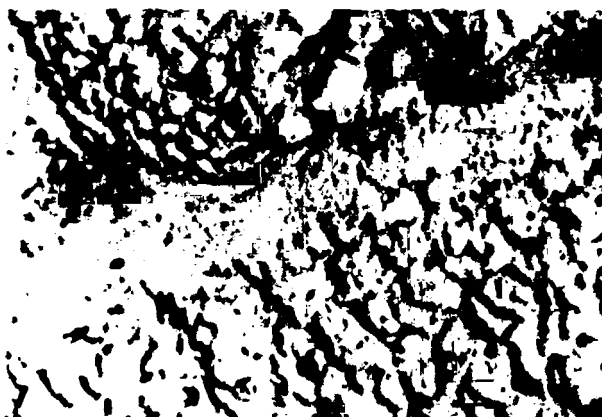
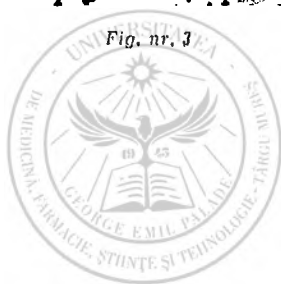
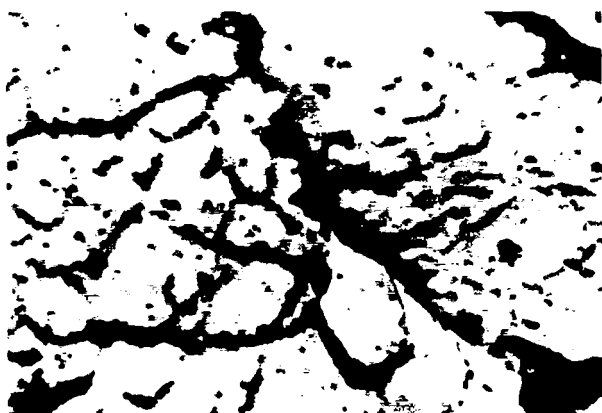


Fig. nr. 4

4. Rugozitatea suprafeței s-a verificat prin măsurare și înregistrare obținând valori Rz între 6,33—5,22 micrometri, Ra între 2,08—4,99 micrometri, Rt între 11,15—17,58 micrometri. Din verificarea rugozității reiese că proba nr. 6 a fost înglobată într-un material de granulație mai mare de asemenea și proba nr. 7. Se menționează că diferențele între probe sînt relativ reduse dacă se face integrarea rezultatelor pe trasee mai lungi.

Concluzii

Corelînd datele obținute în urma investigațiilor întreprinse putem concluziona următoarele:

1. Materialul de ambalat care se indică este Silica-ul, constatare ce concordă cu propunerile autorului acestui aliaj.

2. Cu toate că apare drept certă necesitatea excluderii ambalării în Expansit și Napolis ne raliem sugestiei autorului aliajului de a ambala piese protetice de dimensiuni foarte mici în aceste materiale.

3. Topirea materialului trebuie realizată cu amestec de gaz metan și aer. Recurgerea la arc voltaic și generatorul de benzină facilitează apariția porozităților și impurităților turnăturii fapt ce exclude în mod absolut folosirea lor.

Bibliografie

1. *** Atlas of microstructures of industrial alloys. Ed. ASM, Ohio, 1972, vol. 7; 2. *** Metallography, structures and phase diagrams. Ed. ASM, Ohio, 1973, vol. 8; 3. *** Muncitorul sanitar, 1984, vol. XXX, nr. 45 nov.; 4. Rîndașu I.: Tehnologia protezelor dentare. Editura Medicală. București, 1983.

Sosit la redacție: 12 septembrie 1985.

Șt. Bocskay, Eva László, A. Monea, Z. Kolozsvári, M. Bálint

METALLOGRAPHIC AND ELECTRON-OPTICAL STUDIES ON THE ULTRASTRUCTURE OF GAUDENT S ALLOY IN VARIOUS CONDITIONS OF CASTING

The authors carried out certain metallographic studies with GAUDENT S alloy, making use of various wrapping materials and various forms of casting.

The investigations included studies on metallographic analysis, checking microhardness, ultrastructure and surface roughness of alloy. According to the analyses they draw the following conclusions:

- the wrapping material is Silican;
- Expansit and Napolis are indicated only for wrapping prosthetic pieces of very small sizes;
- melting of the material must be carried out with mixture of methane gas and air, electric arc being entirely improper.

EVALUAREA UNOR OPINII CONTRADICTORII ASUPRA CORELAȚIEI DINTRE FACTORII OCLUZALI ȘI PERTURBĂRILE FUNCȚIONALE ALE APARATULUI DENTOMAXILAR (Ap.D.M)

L. Ieremia, Mioara Balas

Este cunoscut faptul că în timpul vieții, ocluzia dentară se schimbă în permanență, ca urmare a edentațiilor parțiale survenite, a abraziunii patologice generată de către bruxism, a acțiunii unor variați factori de risc epigenetici iatrogeni responsabili de apariția impactelor ocluzoarticulare. Cu toate acestea, unii subiecți umani, „purtători de conflicte dentodentare“, nu manifestă semne și simptome distincte de disfuncție craniomandibulară, pe cînd alții sînt mult handicapați.

Dacă asupra etiologiei plurifactoriale a acestui sindrom există actualmente o opinie comună, în sensul combinării perturbărilor ocluzale, musculare și articulare (articulațiile temporomandibulare — A.T.M.) cu cele de ordin psihic, încă mai persistă divergențe de păreri în privința rolului arcadelor dentare, a tiparelor acestora asupra funcționalității optime a aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.), a influenței corelației dintre factorii ocluzali și apariția disfuncției craniomandibulare.

Scopul acestei lucrări este tocmai de a evalua în spirit critic controversele existente în problema menționată mai sus prin prisma numeroaselor cercetări clinice, electromiografice, experimentale și epidemiologice, efectuate în ultimele două decenii.

Încă de mult timp s-a stabilit că eficiența masticatorie este dependentă de starea arcadelor dentare, de calitatea contactelor ocluzale condiționate de numărul dinților prezenți. Anumiți autori printre care amintim pe A. Franks (1967), T. Öberg, G. E. Carlsson, C. M. Fayers (1971), G. Agerberg, G. E. Carlsson (1973) și M. Helkimo (1979), au atras atenția că există o creștere a frecvenței simptomelor distinctive ale disfuncției craniomandibulare, condiționată de reducerea numărului de dinți reztanți în cavitatea bucală. După A. Gerber (1971), J. A. De Boever și P. A. Adriaens (1983) absența molarilor poate produce suprasolicitarea A.T.M. cu modificarea poziției condililor mandibulari. Așa după cum au arătat statistic T. Hansson, W. K. Solberg, M. K. Penn și T. Öberg (1979), volumul de deviații de la forma normală a componentelor A.T.M. pe cadavre autopsiate a fost semnificativ în corelație cu lipsa zonei de sprijin dentar în regiunea laterală. Comparînd rezultatele necroptice cu radiografiile din timpul vieții, R. Bean, K. A. Omnell și T. Öberg (1977) au sesizat această interdependență, emițînd astfel ipoteza apariției bolii articulare (A.T.M.), ca urmare a perturbărilor ocluzale survenite prin pierderea îndeosebi a molarilor.

Cu toate acestea, nu există o certitudine în privința evaluării simptomelor de disfuncție craniomandibulară pe care le-au deținut subiecții înaintea decesului.

Studiile epidemiologice efectuate în 1977 de către *B. Heloe* și colab. nu au validat existența unei corelații între frecvența acuzelor disfuncționale și reducerea numărului de dinți restanți. De asemenea, *T. Magnusson* și *G. E. Carlsson* (1978), folosind indexul clinic al lui *Eichner* pentru evaluarea stării arcadelor dentare la pacienții cu disfuncție A.T.M., nu au găsit o condiționare semnificativă între acest indicator și severitatea simptomelor.

Două cercetări relativ recente ale lui *A. F. Käyser* (1981) și *P. Battistuzzi* (1982) au dovedit că scurtarea arcadelor dentare nu duce în mod obligatoriu la disfuncție craniomandibulară. Totuși, după unii autori, pierderea unităților odontoparodontale laterale însoțită de apariția de impacte ocluzoarticulare (prematurități), deși nu pare să influențeze severitatea durerii musculare și a disfuncției, poate deține un rol important în rezultatul tratamentului (*J. A. De Boever* și colab., 1983).

După *B. K. B. Berkowicz*, *G. R. Holland* și *B. J. Moxham* (1978), cu toate că cei mai mulți indivizi au abateri variate față de condițiile unei „ocluzii ideale“ sau „normale“, asemenea malocluzii rareori predispun la apariția sindromului disfuncțional.

Cu alte cuvinte, deși o ocluzie poate prezenta deviații de la standardele ortodontice „firești“, ea totuși este în stare să satisfacă optim funcția, pe când la alt subiect cu aspect morfologic favorabil al arcadelor dentare poate să survină disfuncția craniomandibulară.

După *A. Geering* (1974) aceste aspecte contradictorii sînt condiționate de specificul capacității biologice individuale de adaptare, sau nu, a pacientului față de modificările apărute în timp la nivelul ocluziei.

Numeroasele cercetări experimentale executate de autori ca: *N. Brill*, *S. Scubeler*, *G. Tryde* (1962), *P. Shärer*, *R. Stalard* (1966), *K. Carlsson*, *J. Edlund*, *T. Öberg* (1976), *M. Bakke*, *E. Moller* (1980), *C. Riise*, *A. Sheikholeslam* (1984), generînd bilateral sau unilateral conflicte dentodentare prin inlay-uri sau obturații din amalgam mai înalte față de planul ocluzal, urmărind totodată efectul clinic nociv al lor și prin intermediul electromiografiei (E.M.G.), nu au dus la concluzii uniforme. Astfel, la unii subiecți umani cu contacte premature dentodentare create experimental, ce au modificat poziția de intercuspidare maximă (P.I.M.) cu 3 mm față de relația centrică (PRC), mișcările masticatorii ale protezaților totali s-au adaptat la noua postură în decurs de o săptămîină, dar majoritatea au acuzat dureri musculare. La alți indivizi, un singur impact pe primul molar inferior a cauzat deviația laterală a mandibulei în mișcarea de închidere, iar pe EMG s-a semnalat o tulburare evidentă a tiparelor mușchilor ridicători. De-a lungul săptămîinii cît a durat experimentul, la 7 din cei 8 subiecți s-au relevat simptome disfuncționale în cadrul unui bruxism generat. Tot un astfel de impact ocluzal inserat însă la primul molar superior, a cauzat perturbări funcționale, ca urmare a activității posturale crescute a fascicului anterior al temporalului, nesemnalizîndu-se însă la EMG modificări semnificative de tonus în mușchii maseteri.

Unele cercetări experimentale au dovedit că interferențele ocluzale pe partea de balans (condilul așa-zis nelucrător) produc de obicei o asimetrie în activitatea musculară, dar există și indivizi la care tiparul masticator EMG rămâne nemodificat.

După G. E. Carlsson (1984), T. Magnusson și L. Enbom (1984), răspunsul variat de autoapărare față de conflictele dentodentare de tipul contactelor premature și a interferențelor ocluzale este condiționat de modul în care individul reacționează față de ele, depinzând în mare măsură de condiția psihică și fizică a subiectului. Asupra evaluării critice a opiniilor privind rolul factorilor psihici în etiologia și evoluția sindromului disfuncțional dureros al ATM, aceasta am prezentat-o recent într-una din lucrările noastre (1985).

În ultimul deceniu au fost făcute multiple investigații epidemiologice asupra disfuncției craniomandibulare (T. Hansson, T. Öberg (1971), B. Bergman, G. E. Carlsson (1972), G. Agerberg, T. Österberg (1974), M. Helkimo (1974), B. Ingervall, B. Hedegard (1974), C. Molin, G. E. Carlsson, B. Friling, B. Hedegard (1976), W. K. Solberg, M. W. Woo, J. B. Houston (1979), J. A. De Boeyer și R. A. Adriaens (1983). Totuși necesitatea tratamentului clinic datorită simptomelor severe este cu mult mai redusă ca frecvență (20—25% afirmă M. Helkimo, sau sub 5% apreciază W. K. Solberg și colab.).

După T. Magnusson (1981) majoritatea pacienților ce au acuze subiective (durere în ATM, sensibilitate în mușchii masticatori, mobilitate redusă a mandibulei sau dischinezii ale acesteia) trebuie considerați ca „deținători ai unor factori de risc” ce pot să se încadreze nu într-un tablou clinic al unei boli, ci a unei condiții patologice cauzată de o etiologie complexă.

Referitor la caracterul diferențiat al algiei exocraniene de origine musculară (cefaleea recurentă), ca urmare a prezenței unor impacte ocluzoarticulare, ea este deosebit de variată (de la o durere surdă, adeseori ignorată, care dispare spontan într-o oră sau două, pînă la una intensă, ce se manifestă acut), severitatea suferinței după I. Lous (1977) depinzând de pragul de toleranță individuală. Aceasta ar putea explica — menționează B. Heloe (1980) — discrepanța existentă a procentajelor depistate de către multipli cercetători în investigațiile lor epidemiologice efectuate, asemenea studii de ordin statistic neputînd furniza decît date aproximative asupra corelației dintre tulburările ocluzale, simptomele disfuncționale și cerințele de tratament.

Conform experienței clinicii noastre, considerăm că față de numeroasele cauze ce pot genera o disfuncție craniomandibulară, în primul rînd se impune excluderea anumitor factori de risc extraocluzali (afecțiuni specifice ale ATM, tumori ale sistemului nervos central, boli neuromusculare etc.). Acest diagnostic diferențial se va putea face numai printr-o colaborare strînsă cu alte specialități medicale. Din punct de vedere stomatologic, este necesar să se cunoască îndeaproape parametrii funcționali ai ocluziei fiziologice, care primează față de cei morfologici, ținînd cont de particularitățile individuale ale cazurilor clinice. Această viziune gnatologică flexibilă ne va debarasa de concepția dogmatică conform că-

reia se susține că sînt necesare tipare ocluzale specifice „ideale“, pentru ca întreg ansamblul Ap.D.M. să-și păstreze starea optimă de sănătate. Întrucît ocluzia se schimbă în permanență într-o nouă P.I., impusă de transformările survenite la nivelul arcadelor dentare, este dificil să se estimeze modul în care individul se va adapta față de solicitările impac-telor ocluzoarticulare. De multe ori noi am constatat că o angrenare inter-dentară aparent normală poate „masca“ existența acestor conflicte dento-dentare simulînd o IM habituală neimpusă. Prezența numai a unui singur semn de suferință neuromusculară sau articulară (ATM) trebuie să ne deter-mine să facem precizarea dacă sindromul disfuncțional este de origine ocluzală. Asupra metodologiei depistării obligatorii a PRC a mandibulei pentru a putea evalua situația existentă a contactelor dentare multipozi-ționale în comparație cu P.I. impusă de către o ocluzie traumatogenă, aceasta am menționat-o în mai multe lucrări. Numai printr-o eficientă coroborare a observațiilor clinice efectuate la intervale regulate de timp, cu cele depistate la analizele repetate pe modele de studiu privind angre-narea arcadelor dentare în P.I. și în RC se va putea institui un trata-ment protetic individualizat în favoarea reabilitării orale, inclusiv a re-adaptării ATM. În final, examenul complementar radiologic (îndeosebi serialul tomografic) va putea confirma eficacitatea mijlocului terapeutic acordat după cîteva controale efectuate în prealabil pentru eventuale retușări ocluzale ale protezatului. În felul acesta se va putea contribui mult la evitarea iatrogeniei, care încă din păcate deține o pondere apre-ciabilă în generarea disfuncției craniomandibulare.

Bibliografia la autori.

Sosit la redacție: 12 iulie 1985

L. Ieremia, Mioara Balas

EVALUATION OF CERTAIN CONTRADICTORY OPINIONS REGARDING THE CORRELATION BETWEEN THE OCCLUSAL FACTORS AND THE FUNCTIONAL PERTURBATIONS OF THE DENTOMAXILLARY APPARATUS

The authors have critically reviewed the various and contradictory opinions in the special literature of the last two decades, as for the role of occlusal patterns of the dental arches concerning the optimal functionality of the dentomaxillary apparatus (D.M.Ap.), of the influence of the correlation between the occlusal factors and the appearance of craniomandibular dysfunction. According to the experience of the authors, the individual response particularly of the dental field against the occluso-articular impacts specific to a traumatogenic occlusion was pointed out, which may often be "masked" by the dento-dental joining imposed in a new position of maximal intercuspitation (P.M.I.). In all the situations when there is just a single complaint at the level of D.M.Ap., it is compulsory to make a thorough clinical analysis of the interdental joining, also on models of study, in a position of centric relation (P.C.R.) in comparison with P.M.I., and thus it is possible to ascertain if the dysfunctional syndrome is of occlusal origin.

LIMITELE CERVICALE ALE MICROPROTEZELOR ȘI PROFILAXIA IMBOLNĂVIRILOR PARODONTALE

Nota I. Considerațiuni cu caracter aplicativ privind stabilirea nivelului limitelor cervicale

Venera Mocanu-Bardac, L. Ieremia, P. Iștoc

Restaurările protetice dentare cu caracter conjunct necesită o încadrare riguroasă în armonia morfofuncțională a arcadelor — indispensabilă eficienței lor imediate și de durată în restabilirea masticației, fonației și fizionomiei, dar și în prevenirea unei largi game de tulburări patologice în sfera Ap.D.M.

Printre obiectivele importante care trebuie avute în vedere în cursul instituirii terapiei protetice conjuncte se numără și obținerea unor rapoarte optime între marginile cervicale ale microprotezelor și țesuturile parodontiului de înveliș. Interesul pe care îl suscită studiile întreprinse în acest sens își găsește explicația în numărul mare de îmbolnăviri parodontale tributare iatrogeniei protetice și în ponderea care revine în cadrul acesteia acțiunii iritative directe și indirecte exercitate de limitele cervicale a numeroase proteze unidentare. Se impun: respectarea exigențelor individuale privind stabilirea judicioasă a nivelului limitelor microprotezelor în raport cu gingia liberă, precum și obținerea unei joncțiuni dento-protetice optime (dependentă de: profilul zonei de finitje, corectitudinea manoperelor clinice și tehnice, materialele, instrumentarul și aparatura cu care se lucrează).

În vederea definirii poziției limitelor cervicale, criteriile de referință sînt: *festonul gingival* (reper clinic a cărui situare în raport cu dintele este instabilă în timp) și *țesutul (țesuturile) dur dentar care concură la realizarea joncțiunii dentoprotetice* (reper anatomic).

I. Ținînd cont de *nivelul* la care sînt situate, se disting:

1. *Limite cervicale supragingivale* realizate fie în imediata apropiere a festonului gingival, fie la distanță de acesta dar nedepășind jumătatea cervicală a coroanei clinice, fie în poziție ocluzală (2).

Avantajele acestei categorii de limite cervicale sînt multiple și importante. Ele pretind un sacrificiu mai redus de substanță dură dentară în cursul preparării dinților (semnificativ pentru protecția organului pulpar și pentru rezistența bontului coronar obținut) și permit menajarea la maximum a țesuturilor parodontale. Controlul vizual direct asupra liniei (zonei) de finitje oferă posibilitatea ca atît șlefuirea, cît și amprentarea, „citirea“ modelului în laborator, verificarea ajustării microprotezei la colet și evaluarea corectitudinii cimentării ei — să se realizeze în condiții optime.

Limitele cervicale supragingivale sînt, totuși, evitate de practicieni în marea majoritate a cazurilor, atitudine impusă de exigențele privind: fizionomia pacienților (zona frontală și premolară maxilară); profilaxia cariei dentare (mai ales în absența unei igiene bucodentare corespunzătoare și în cazul subiecților cu predispoziție manifestă pentru acest tip

de leziuni coronară); asigurarea unei bune retenții a microprotezelor pe dinții cu înălțime redusă.

2. *Limitele cervicale juxtagingivale* sînt situate la nivelul festonului gingival și constituie, de obicei, o soluție de compromis rezervată subiecților tineri. În aceste cazuri intervenția protetică are un caracter provizoriu, asigurînd o bună protecție inserției epiteliale pînă la protezarea definitivă, fără ca fizionomia să fie grav perturbată. Acest tip de limite cervicale se indică și în cazul dinților „deșosați” la care nivelul gingiei libere este cu puțin sub joncțiunea smalț-cement (1, 6). În toate situațiile amintite este necesară o atentă urmărire în timp a pacienților protezați și instruirea lor temeinică în sensul păstrării unei igiene bucodentare riguroase.

3. *Limitele cervicale subgingivale* pot fi situate în poziție profundă (aproape de inserția epitelială), medie și înaltă (imediat sub nivelul festonului gingival). Ele sînt net preferate de practicieni datorită faptului că asigură o mai bună retenție microprotezelor, evită inconveniențele de ordin fizionomic și previn (dacă sînt corect executate) formarea cariilor de colet, prin izolarea acestuia de placa bacteriană. Sînt însă incriminate în patologia parodontală.

Rouffignac (11) distinge următoarele două categorii de factori prin intermediul cărora se exercită efectul nociv al limitelor cervicale subgingivale:

A. *Factori cu acțiune traumatică de scurtă durată* — legați de traumatismul operator (șlefuirea subgingivală), de amprentare și pregătirile necesare în vederea acesteia (lărgirea pasageră a șanțului gingivodentar prin procedee chimice, mecanice sau combinate), de proba clinică a microprotezei și, în final, de cimentarea ei (1, 2, 10, 11).

Atît literatura de specialitate cît și experiența zilnică demonstrează că microtraumatismele cu acțiune de scurtă durată nu produc leziuni ireversibile la nivelul țesuturilor parodontale dacă acestea sînt sănătoase în momentul acțiunii factorilor agresori — situație care condiționează, de altfel, instituirea tratamentului protetic. (Indici favorabili: gingie de culoare roz-pal, de consistență fermă, aspect granitat de „coajă de portocală”, margine liberă în bizou ascuțit, exudat gingival foarte redus, sîngerare absentă chiar la presiune, șanț gingivodentar puțin profund — 1—2 mm). (2).

B. *Factorii iritativi cu acțiune prelungită*, spre deosebire de cei anterior citați, pot conduce la apariția unor leziuni parodontale grave chiar și în cazul în care țesuturile parodontiului de protecție și ale celui de susținere a dinților nu prezintă, inițial, fenomene patologice. Printre agenții traumatici de lungă durată amintim:

a) *Calitatea necorespunzătoare a ajustării cervicale a elementului protetic*. Ea se întîlnește foarte frecvent în cazul coroanelor ștanțate, deseori la coroanele din 2 părți și cele acrilice dar și în cazul altor microproteze atunci cînd în confecționarea lor au intervenit greșeli clinice sau tehnice (4, 5, 8, 9). După Waehraug (citată de Ferran, 2 și de Rouffignac, 11), acțiunea acestui factor s-ar datora mai puțin traumatismului exercitat direct asupra țesutului gingival, cît capacității de reținere și adăpostire a plăcii microbiene.

b) *Influența cimenturilor de fixare* (care oferă mediului bucal o suprafață expusă cervical însumînd cîtiva mm²/dinte). Ele au un rol

iritativ atit prin toxicitatea proprie oxifosfatului de zinc, prin crearea treptată a unor zone de retenție marginală rezultate în urma dizolvării lor în salivă, cit și prin eventuala persistență în șanțul gingivodentar, după cimentare, a unor mici fragmente din materialul de fixare (de unde — importanța controlului riguros clinic și chiar radiografic pentru depistarea și îndepărtarea acestora) (1).

c) *Lipsa biocompatibilității față de materialul din care este executată microproteza.* În acest sens, studii făcute in vitro paralel cu studii clinice au condus la concluzia că aurul fin și ceramica dentară sînt materialele cele mai bine tolerate. Nu provoacă reacții citotoxice nici rășinile acrilice supuse unui regim de polimerizare termică judicios condus. Pe un loc intermediar se situează aliajele de Cr-Co și cele de Cr-Ni („destul de bine tolerate“). În schimb rășinile acrilice autopolimerizabile produc reacții toxice nete, mai ales în prima etapă a stadiului de polimerizare, datorită monomerului în exces (11).

d) *Lustrul deficitar exercită o acțiune nocivă prin favorizarea depunerii plăcii microbiene.* În condițiile unei prelucrări corecte în laborator, cele mai corespunzătoare materiale din acest punct de vedere sînt tot aurul și porțelanul dentar. De remarcat faptul că pînă și aliajele de Cr-Ni bine lustruite s-au dovedit mai puțin apte decît dinții naturali de a acumula sediment bacterian.

e) *Influența iritativă a protezelor conjuncte provizorii* se manifestă în cazurile în care adaptarea cervicală a elementelor lor de agregare este deficitară, situație căreia deseori nu i se acordă importanța cuvenită. Trebuie avute în vedere și: materialul de confecționare, tehnica de lucru (se preferă metoda indirectă), și calitatea lustrului piesei protetice.

f) Este unanim admis faptul că prognosticul terapiei protetice este dependent în mare măsură de placa microbiană (3, 5). Favorizată de factori multipli (dintre care o parte au fost menționați anterior), și de o igienă bucodentară deficitară, ea însăși prezintă un important element local de iritație cronică (3, 9). În acest context, alegerii judicioase, după criterii individualizate, a nivelului și profilului limitelor cervicale ale microprotezelor, li se adaugă (după cum subliniază Ferran și colab., 2) un determinant fundamental al succesului terapeutic, constînd în instruirea fiecărui pacient în sensul însușirii deprinderilor necesare conservării unei igiene convenabile a cavității bucale.

II. *Situarea limitelor cervicale în raport cu natura țesuturilor dure dentare* a fost amplu studiată de Kassiss (cit. de Joniot și colab., 7). Autorul atrage atenția asupra inconvenientelor zonelor de finiițe care interesează în același timp smalțul și dentina sau smalțul și cementul. În aceste cazuri, parcelele de smalț izolate riscă să se detașeze ulterior, compromițînd calitatea joncțiunii dentoprotetice — de unde, interesul practicianului de a prepara zonele de finiițe, ori de cîte ori este posibil, într-un singur țesut, deasupra sau dedesubtul coletului anatomic. Studiile lui Kassiss scot în evidență și faptul că zonele de finiițe ale preparațiilor dentare văzute la microscop se caracterizează întotdeauna prin: *iregularități* (independent de natura țesutului în care au fost realizate) și prin *absența unghiurilor nete* (afirmații confirmate și de propriile noastre investigații). În cazul preparațiilor cu „prag“ cervical, imperfecțiunile unghiului extern antrenează importante deficiențe în ajustajul lucrării protetice unidentare și în etanșeitatea închiderii ei cervicale — motiv

pentru care se indică bizotarea marginii externe a acestui tip de zone de finit \ddot{a} ie \ddot{a} i acoperirea cu metal a suprafe \ddot{t} ei ob \ddot{t} inute.

În încheiere, \ddot{t} inem s \ddot{a} subliniem faptul c \ddot{a} limita cervical \ddot{a} a construc \ddot{t} iilor protetice unidentare se situeaz \ddot{a} într-o regiune extrem de vulnerabil \ddot{a} din punct de vedere parodontal, fiind locul de predilec \ddot{t} ie pentru acumularea pl \ddot{a} cii bacteriene. Aceasta face ca alegerea nivelului s \ddot{a} u exact în raport cu festonul gingival s \ddot{a} constituie o problem \ddot{a} deosebit de delicat \ddot{a} , dat \ddot{a} fiind \ddot{a} i necesitatea satisfacerii unor cerin \ddot{t} e multiple: bioprofilactice, mecanice, tehnice, estetice — cerin \ddot{t} e deseori contradictorii. Numai o analiz \ddot{a} minu \ddot{t} ioas \ddot{a} a situa \ddot{t} iei clinice poate dirija medicul spre adoptarea solu \ddot{t} iei celei mai potrivite într-un caz dat, solu \ddot{t} ie care — a \ddot{s} a cum reiese din cele prezentate anterior — constituie, deseori, un compromis impus de anumite exigen \ddot{t} e individuale prioritare.

Bibliografie

1. Ene L., Ionescu-Pog \ddot{a} ceanu Irina: Leziunile coroanelor dentare \ddot{a} i tratamentul lor protetic. Curs litografiat, I.M.F. Bucure \ddot{s} ti, 1979; 2. Ferran P., Geoffrion J., Tarayre J.: Revue d'Odonto-stomatologie du Midi de la France (1983), 41, 1, 17; 3. Gafar M., Andreescu C.: Odontologie \ddot{a} i parodontologie. Ed. Didactic \ddot{a} \ddot{a} i Pedagogic \ddot{a} , Bucure \ddot{s} ti, 1983; 4. G \ddot{a} ll I., Oltean D., Serb H., Tolea Maria, Vizireanu Mariana: Practica stomatologic \ddot{a} . I — Parodontologie. Ed. Medical \ddot{a} , Bucure \ddot{s} ti, 1977; 5. Harter J. C., Rouffignac M., Bresson Q.: Les Cahiers de Proth \ddot{e} se (1980), 29, 65; 6. Jeanmonod A.: Notions cliniques en proth \ddot{e} se conjointe. Libr. Maloine Ed. S.A., Paris, 1971; 7. Joniot B. J., Verg \ddot{e} J., Guyonnet J., Gr \ddot{e} goire Genevieve, Paloudier G.: Les Cahiers de Proth \ddot{e} se (1981), 9, 35, 53; 8. Mocanu-Bardac Venera, Cseh Z.: Curs de propedeutic \ddot{a} stomatologic \ddot{a} . Microproteze. Curs litografiat, I.M.F. Tirgu-Mure \ddot{s} , 1983; 9. Monea A., Bocskay \ddot{S} t.: Curs de odontologie \ddot{a} i parodontologie. Vol. III, Curs litografiat, I.M.F. Tirgu-Mure \ddot{s} , 1978; 10. Roucoules L.: Principes g \ddot{e} n \ddot{e} raux de proth \ddot{e} se dentaire \ddot{a} \ddot{e} l \ddot{e} ments inamovibles. 2-e \ddot{e} dition, Librairie Maloine S.A., Paris, 1969; 11. Rouffignac M., Harter J. C.: Les Cahiers de Proth \ddot{e} se (1980), 29, 43.

Șosit la redac \ddot{t} ie: 27 iunie 1985

Venera Mocanu-Bardac, L. Ieremia, P. Iș \ddot{t} oc

CERVICAL LIMITS OF MICROPROSTHESES AND PROPHYLAXIS OF PARODONTAL INVOLVEMENTS

NOTE I. CONSIDERATIONS WITH APPLICATIVE CHARACTER ON ESTABLISHING THE LEVEL OF CERVICAL LIMITS

Of the multiple aspects of prosthetic iatrogeny reproved in the aetiology of parodontopathies, the authors deal with those connected with the quality of the cervical limits of microprostheses. Based on the bibliography studied and on their own investigations, the practitioners' attention has been drawn on some of the most significant aspects of the prophylaxis of the parodontal involvements connected with establishing, in an individualized manner, the level of the finishing zones of crown preparations (implicitly that of the cervical limits of microprostheses) related to the sheath parodontium and to the nature of hard dental tissues.

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Adam, doctor farmacist), Disciplina de industria medicamentelor (cond.: șef de lucrări dr. Gyöngyi Dudutz, doctor farmacist), Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Răcz-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de organizare farmaceutică (cond.: șef de lucrări dr. I. Formanek, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tirgu-Mures

OBȚINEREA RENTABILĂ A UNUI PREPARAT CU ACȚIUNE LAXATIVĂ DIN ȘTEVIA ȘTEINELOR (*RUMEX ALPINUS*)

L. *Ádám*, Gyöngyi *Dudutz*, Sara *Ádám*, M. *Giurgiu*, Eva *Szánthó*,
Zamfira *Csath Stinzel*, I. *Formanek*

Ștevia stinelor (*Rumex alpinus* L.) este o plantă fracventă în toate tinuturile muntoase ale țării noastre, la altitudini de peste 1 000 m, în jurul stinelor, cabanelor, în locuri însorite, pe sol bogat în azot. Are un rizom bine dezvoltat, care conține 1,3—2,5% derivați antraceni (2, 3). După aprecierile lui *Csedő* și colab. (7), numai din bazinul Ciucului s-ar putea recolta peste 38 000 kg de rizomi și rădăcini. Frunzele acestei specii nu sînt păscute de nici un animal, astfel recoltarea părților subterane s-ar putea îmbina cu acțiunile de defrișare, efectuate în vederea îmbunătățirii calității pășunilor subalpine.

Cu două decenii în urmă am studiat posibilitățile de valorificare a șteviei, propunînd utilizarea extractelor uscate ca succedanee ale preparatelor de revent, apoi am arătat că din acest drog se poate obține și un produs asemănător crizarobinei (2, 3). În 1971, *Cucu* și *Tarpo* au brevetat (9) un procedeu de obținere a glicozidelor antrachinonice din *Rumex alpinus*. Totuși, acest produs vegetal, care ne stă la dispoziție în cantități atât de mari, nu se utilizează încă în industrie, iar într-o țară vecină, din flora căreia lipsește această specie, din anul 1980 se fac experiențe pentru introducerea ei în cultură (4, 5), pentru a dispune de încă o materie primă cu acțiune laxativă, cunoscînd faptul că efectul drogurilor antrachinonice combinate se însumează (12). Aceste considerente ne-au determinat să reluăm studiul posibilităților de a obține cît mai rentabil un preparat cu acțiune laxativă certă.

În acest scop s-au experimentat diferite metode (2, 8, 9) de fracționare a extractelor totale, respectiv purificarea extractelor înainte de concentrare, sau debarasarea lor de substanțele balast după concentrare, urmărind randamentul extracției și eficacitatea preparatelor, prin dozarea conținutului în derivați antraceni, taninuri și determinarea activității lor laxative.

Dozarea derivaților antraceni s-a realizat prin metoda fotocolorimetrică *Auterhoff* (1), determinînd separat conținutul în glicozide antrachinonice și glicozide antranolice, precum și antrachinonele și antranolii liberi. Taninurile s-au dozat prin metoda fotocolorimetrică *Nick* (11), iar activitatea laxativă s-a determinat printr-o metodă asemănătoare cu cea

utilizată de Cresseri (6), pe șoareci albi, administrând prin sondă gastrică, la loturi de câte 10 animale, câte două doze de substanță de analizat suspendată în apă și două doze de 1,8 — dihidroxiantrachinonă (Istizin), folosită ca substanță de referință. Pe baza coeficientului de activitate s-a calculat eficacitatea procentuală a preparatului față de Istizin și după testarea paralelismului dreptelor de regresie, s-au determinat limitele de încredere la o probabilitate de eroare de 5% ($p=0,05$), conform F.R. IX (13).

Rezultatele sint prezentate în figurile nr. 1 și 2.

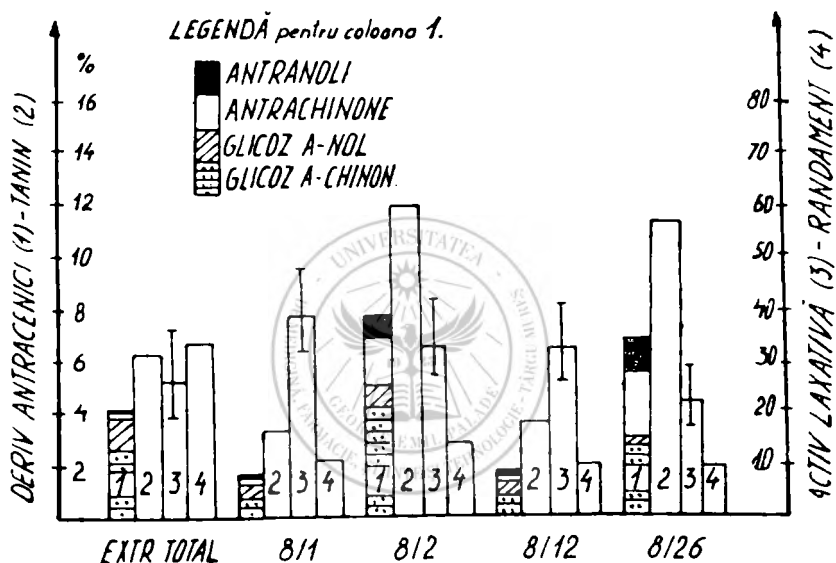


Fig. nr. 1: Conținutul în derivați antraceni, taninuri și eficacitatea, precum și randamentul, la un extract total și 4 fracțiuni obținute din extractul metanolic.

Din fig. nr. 1 reiese că preparatele fracționate se pot grupa în două: o primă grupă (8/1 și 8/12) cu un conținut de derivați antraceni de 3 ori mai redus decât la extractul total, dar cu o activitate laxativă cu 20—40% mai intensă și o a doua grupă (8/2 și 8/26), care conține de cca 5 ori mai multe substanțe active decât preparatele precedente, dar cu o activitate laxativă mai redusă sau cel mult asemănătoare cu preparatele 8/1 și 8/12.

În figura nr. 2 sînt inserate datele obținute la dozarea a două extracte purificate (6/10 și 11), precum și a preparatului „G.A” (glicozide antrachinonice) obținut prin metoda brevetată de Cucu și Tarpo (9) și a unui produs bogat în antrachinone libere (S 1).

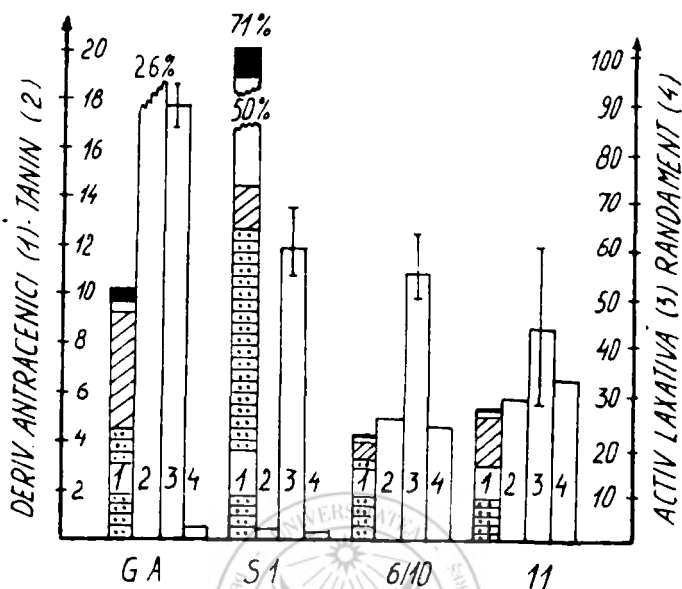


Fig. nr. 2: Conținutul în derivați antraceni și taniniuri, activitatea laxativă și randamentul obținerii preparatelor G.A., S1, 6/10 și 11.

Datele prezentate în fig. nr. 2 demonstrează clar că activitatea laxativă cea mai intensă a avut-o preparatul G.A., cu toate că conținutul în derivați antraceni a depășit numai cu puțin 10%, dar în mare parte aceste substanțe erau prezente sub formă glicozidică. Preparatul S1 conține peste 70% derivați antraceni, totuși are o eficacitate cu 30% mai redusă decât preparatul G.A., ceea ce s-ar putea explica prin conținutul ridicat în antrachinone libere (peste 50%), care au o acțiune laxativă de 8—10 ori mai redusă decât glicozidele primare (6, 10). Dar preparatul S1 conține cantitate mai mare de glicozide decât conținutul total de derivați antraceni în preparatul G.A. Probabil că în produsele în care formele libere sînt prezente într-o proporție mai mare, între glicozide domină glicozidele secundare de tipul frangulinei, care au efect laxativ de 3—4 ori mai redus decât glicozidele primare de tipul glucofrangulinei (6), iar prin metoda de dozare utilizată nu se pot determina separat glicozidele primare de cele secundare.

Mai trebuie remarcat conținutul ridicat în substanțe tanante al preparatului G.A., fapt ce ne atrage atenția că ar merita să fie studiată mai amănunțit influența polifenolilor asupra activității laxative, cunoscînd că prezența acestor substanțe în preparatele laxative este considerată net dezavantajoasă.

Cele două extracte purificate (6/10 și 11), au avut un conținut în derivați antraceni apropiat de cel al extractului total, totuși efectul

laxativ a fost mai intens (55⁰/₀, respectiv 43⁰/₀ față de 26,6⁰/₀ la extractul total). Luînd în considerare randamentele, precum și faptul că purificarea constă dintr-o singură operație, față de preparatul G.A., la obținerea căruia sînt necesare 3 solvenți și două evaporări pînă la sicitate, elaborarea preparatelor 6/10 și 11 este mult mai rentabilă, cu toate că activitatea lor este cu 30—50⁰/₀ mai redusă.

Concluzii

1. Din părțile subterane ale plantei *Rumex alpinus* L. se pot obține, prin extracție cu metanol și printr-un procedeu simplu de purificare, extracte uscate cu un conținut de 4—5⁰/₀ derivați antraceni, sub formă glicozidică. Preparatele au o acțiune laxativă în jur de 50⁰/₀ față de 1,8-dihidroxiantrachinonă.

2. Conținutul total în derivați antraceni nu reflectă real activitatea laxativă: un preparat conținînd 10⁰/₀ glicozide antrachinonice a avut un efect cu 30⁰/₀ mai intens decît un produs cu 70⁰/₀ derivați antraceni, în mare parte sub formă liberă. La aprecierea calității produselor pe baza dozărilor chimice, trebuie ținut cont neapărat de raportul între formele glicozidice și cele libere. Ar fi de dorit să se elaboreze metode de dozare prin care să se poată determina separat conținutul în glicozide primare și glicozide secundare.

3. Prepararea extractelor purificate este mult mai rentabilă (randament de 8—9 ori mai mare) decît a produsului „glicozide antrachinonice“, care are efect laxativ cel mult de intensitate dublă față de extractele preconizate.

Bibliografie

1. *Auterhoff H.*: Dtsch. Apoth. Ztg. (1951), 91, 415; (1962), 102, 921;
2. *Adam L.*: Contribuții la studiul farmacognostic al plantei *Rumex alpinus* L. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1964; 3. *Adam L.* și colab. *Revista med.* (1962), 8, 316; (1964), 10, 10; (1966), 12, 84; *Farmacia* (1965), 13, 143 și 411; 4. *Babulka P.*: *Acta Pharm. Hung.* (1980), 50, 177;
5. *Babulka P., Nyiredy Sz., Verzárné Petri G.*: *Herba Hung.* (1982), 21, 85;
6. *Cresseri H., Peruta I., Longo R.*: *Arch. Pharm.* (1966), 299, 615;
7. *Csedő K., Fűzi J., Kisgyörgy Z.*: Cartarea plantelor medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc, în „Plantele medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc“, sub redacția G. Rácz, Miercurea Ciuc, 1968;
8. *Cucu V., Tarpo E.*: *Pharmazie*, (1959), 14, 316; 9. *Cucu V., Tarpo E.*: Dosar OSIM 65 864/9.02.1971; 10. *Menssen H. G.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1982), 122, 2317; 11. *Nick R.*: *Pharm. Ind.* (1953), 15, 382; 12. *Vogel G.*: *Arzneimittel Forsch.* (1975), 29, 1356; 13. *** *Farmacopeea Română*, ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976, 875.

Sosit la redacție: 20 decembrie 1985.

**INVESTIGATIONS WITH A VIEW TO OBTAIN ADVANTAGEOUSLY A
PREPARATION WITH LAXATIVE ACTION FROM SORREL
(RUMEX ALPINUS L.)**

The authors have studied various methods of fractionation and purification of the primary extracts from the underground parts of *Rumex alpinus*, with a view to elaborate a preparation rich in anthraglycosides, with as high productivity as possible. By a simple procedure of purification, consisting only of a single operation, they managed to obtain a preparation with 4—5% anthraglycoside content, expressed in 1,8 — dihydroxyanthraquinone, the effectiveness being about 50% as compared with the reference substance (1,8 — dihydroxyanthraquinone).

In comparison with the procedures suggested previously, this technology is much more simple and economic.

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Adám, doctor farmacist)
și Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină)
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

**PREPARATE ANTIMICROBIENE ȘI ANTIFUNGICE PENTRU UZ
DERMATOLOGIC EXTERN**

Adriana Popovici, Sanda Piros, Liliana Bojica

Nomenclatorul de medicamente prevede un număr redus de preparate antifungice (Saprosan, Buclosamid, Decaderm, Bromocet) și nu prevede preparate de uz topic conținând substanțe antiseptice (13, 14, 9). F. R. ediția IX (10) nu include nici un preparat de uz extern conținând antiseptice. F. Hung. VI (11) prevede un unguent cu hexaclorofen 1% inclus într-o bază emulsie U/A. F. Britanica (12) prevede o loțiune, cremă și două pulberi cu hexaclorofen. În literatura de specialitate (5) se propune utilizarea unei baze hidrosolubile conținând alcool polivinilic 20% în vehicul apos cu 20% propilenglicol pentru includerea esterilor metalici ai acidului p. hidroxibenzoic în concentrație de 0,01%. Mărgineanu și colab. (4) au studiat potențialul antifungic al unor dezinfecțanți anorganici, coloranți organici, extracte vegetale și dezinfecțanți organici, găsindu-se eficiente preparatele lichide cu extracte vegetale, asocieri simultane cu două substanțe active (stamicin-borax, clorură de zinc-stamicin) și lipsa de efect pronunțat al dezinfecțanților organici (furazolidona, tanin, decaderm etc.). S-a pus în evidență un efect fungistic prin utilizarea în baze cu polietilenglicoli, a uleiului volatil provenit din planta *Achillea millefolium* care este activ în concentrație de 0,01 ml corespunzând unui conținut de $2 \cdot 10^{-4}$ azulenă (1, 7).

În receptura magistrală se recomandă derivații mercuriali organici sub formă de mixturi, soluții apoase, hidroalcoolice și pulberi în care concentrația fenoseptului variază între 0,01 și 0,06% în funcție de forma farmaceutică (3, 6).

În lucrarea de față se face un studiu comparativ între diferite baze de unguent asociate cu diferite antiseptice, utilizate ca substanțe conservante, în vederea selecționării unui preparat sub formă de unguent cu efect antibacterian sau antifungic.

Material și metodă

S-au testat 3 tipuri de baze de unguent (tabelul nr. 1) corespunzând următoarelor tipuri: unguent emulsie A/U (I), unguent emulsie U/A (II)

Tabelul nr. 1
Compoziția bazelor de unguent utilizate pentru studiul acțiunii antisepticelor

COMPONENTE	BAZE DE UNGUENT		
	I Unguent cetilic	II Unguent emulsie U/A	III Unguent cu P.E.G.
Acidum stearicum	—	15	—
Adeps lanae	6	—	—
Alcoholum cetylicum	2,4	—	5
Aqua destillata	40	45	—
Cera alba	—	3	—
Glycerorum	—	5	—
P.E.G. 4000	—	—	47,5
P.E.G. 400	—	—	47,5
Triethanolaminum	—	2	—
Vaselinum	51,6	30	—

și o bază hidrosolubilă (III). Primele două baze au fost hidratate între 40—45% iar baza a treia a rămas anhidră.

S-au încorporat următoarele substanțe active: esterul metilic al acidului p-hidroxibenzoic (BDH), în concentrație de 0,01% boratfenilmercuric (Soluție fenosept 2‰. Biofarm București), în concentrație de 0,05% și hexaclorofen (Merck) în concentrație 1%. Soluția de fenosept a fost concentrată și încorporată în baza de unguent sub formă de emulsie, nipaginul a fost dizolvat la cald și încorporat în bază tot sub formă emulsionată iar hexaclorofenul a fost inclus prin suspendare în cele 3 baze.

S-a urmărit prin metoda microbiologică efectul antimicrobian și antifungic. Pentru urmărirea efectului antimicrobian s-a utilizat ca microorganism: *Staphylococcus aureus* în concentrație de 3.10^8 germeni/ml etalat pe plăci Petri conținând geloză simplă. Pe mediul de cultură s-au aplicat cilindri de metal sterili cu diametrul de 7 mm în care s-au introdus unguentele iar cilindrii s-au etalat pe suprafața mediului.

Incubarea s-a făcut la 35°C timp de 24 ore după care s-au citit diametrele zonelor de inhibiție la câte 6 probe din fiecare preparat.

Acțiunea antifungică a fost urmărită, utilizând ca microorganism-test *Saccharomyces cerevisiae* adăugat în concentrație de $3 \cdot 10^8$ germeni/ml etalat pe plăci Petri conținând mediul Sabouraud, procedând în continuare identic ca mai sus.

Rezultatele privind diametrele zonelor de inhibiție, media valorilor și deviația standard ale celor 3 unguente conținând cei 3 antiseptici diferiți, sînt trecute în tabelele nr. 2 și 3 și fig. nr. 1 și nr. 2.

Tabelul nr. 2

Evidențierea efectului antimicrobian al unguentelor cu antiseptice

ANTISEPTICE	ZONE DE INHIBIȚIE (mm)								
	I			II			III		
	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ
Hexachlorophenum 1%	2,9		0,01	1,9		0,01	2,4		0,01
	2,8		0	1,9		0,01	2,3		0
	2,7		0,01	1,9		0,01	2,4		0,01
		2,8			1,8			2,3	
	2,9		0,01	1,8		0	2,4		0,01
	2,9		0,01	2,0		0,02	2,3		0
	3,0		0,03	1,8		0,01	2,1		0,03
Phenylum mercuri- boratum 0,05%	2,5		0	2,2		0,01	3,3		0,01
	2,4		0,01	2,1		0	3,2		0
		2,5			2,1			3,2	
	2,5		0	2,2		0,01	3,3		0,01
	2,5		0	2,2		0,01	3,4		0,03
	2,6		0,01	2,1		0	3,1		0,01
	2,50		0	2,2		0,01	3,3		0,01
Methylum hydroxi- benzoicum 0,01%	0			0			1,5		0,01
								1,4	
							1,4		0
							1,6		0,03
							1,3		0,01
							1,5		0,01

Legendă:

- I = Unguent cetilic
- II = Unguent emulsie U/A
- III = Unguent cu polietilenglicoli
- x = diametrul zonelor de inhibiție (cm)
- \bar{x} = media valorilor (cm)
- δ = deviația standard

Tabelul nr. 3

Evidențierea efectului antimicrobian al unguentelor cu antiseptice

ANTISEPTICE	ZONE DE INHIBIȚIE (mm)								
	I			II			III		
	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ	x	\bar{x}	δ
Hexachlorophenum 1%	0			1,4	0		2,4	0	
	0			1,3	0,01		2,4	0	
	0			1,4	0		2,4	0	
					1,4			2,4	
	0			1,4	0		2,3	0,01	
	0			1,5	0,01		2,5	0,01	
	0			1,5	0,01		2,4	0	
Phenylum mercuri- boratum 0,05%	3,2		0,01	2,7	0,01		3,5	0	
	3,1		0	2,7	0,01		3,6	0,01	
	3,0		0,01	2,6	0			3,5	
		3,1			2,6		3,4	0,01	
	3,2		0,01	2,5	0,01		3,5	0	
	3,2		0,01	2,7	0,01		3,5	0	
	3,3		0,03	2,6	0		3,6	0,01	
Methylum p-hidroxi- benzoicum 0,01%			0			0			0

Legendă:

- I = Unguent cetilic
 II = Unguent emulsie U/A
 III = Unguent cu polietilenglicoli
 x = diametrul zonelor de inhibiție (cm)
 \bar{x} = media valorilor (cm)
 δ = deviația standard

Discuția rezultatelor

Din tabelul nr. 2 și 3 și fig. 1—2 se observă că acțiunea maximă antimicrobiană se obține utilizând fenoseptul în concentrație de 0,05%, inclus în baza hidrosolubilă cu polietilenglicoli. În ordine descrescândă se situează: hexaclorofenul în concentrație de 1% care produce zona cea mai mare de inhibiție din unguentul cetilic-hidratat, iar nipaginul este lipsit de acțiune antimicrobiană în concentrația de 0,01%. Zona mică observată în cazul bazei III se datorește efectului propriu al bazei cu polietilenglicoli.

Fenoseptul produce o bună zonă de inhibiție și din unguentul cetilic,

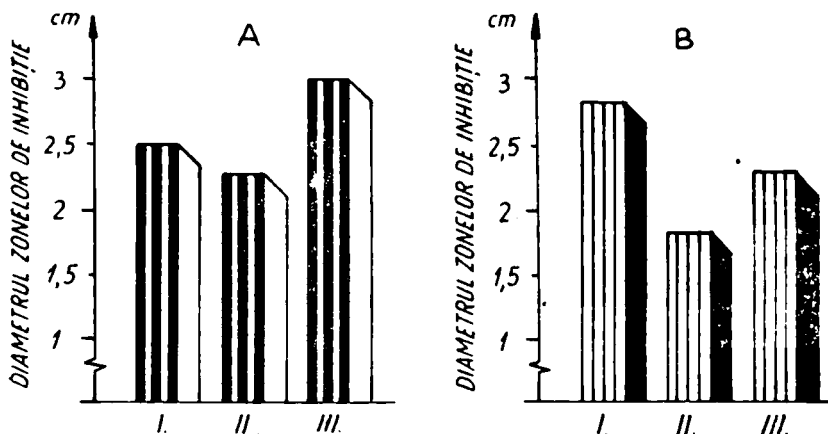


Fig. nr. 1: Acțiunea antimicrobiană a dermopreparatelor cu borat fenilmercuric 0,05% (A) și a dermopreparatelor cu hexaclorofen 1% (B).

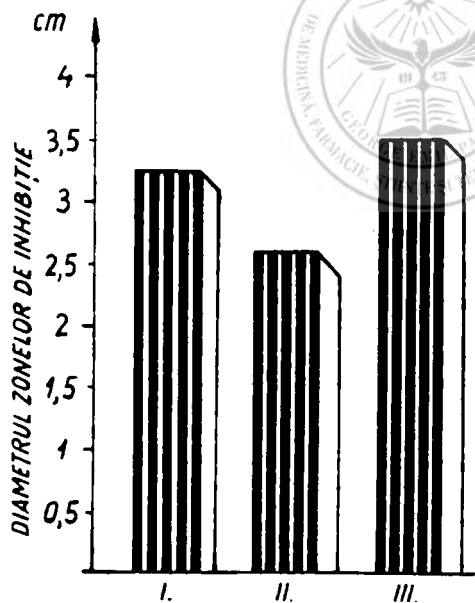


Fig. nr. 2: Acțiunea antifungică a dermopreparatelor cu borat fenilmercuric 0,05%.

dar se preferă utilizarea bazelor lavabile, ușor de aplicat și îndepărtat, motiv pentru care se recomandă baza III.

În ceea ce privește acțiunea antifungică, aceasta se manifestă mai pregnant la bazele cu fenosept în concentrație de 0,05%, atât din unguent cu polietilenglicolii cît și din unguentul cetilic. În ordine descrescîndă se situează hexaclorofenul inclus în baza III, în timp ce nipaginul este lipsit de efect antifungic indiferent de baza de unguent.

Literatura de specialitate semnaleză interacțiunea dintre (2, 8) derivații fenolici și polietilenglicolii așa încît unguentul cu hexaclorofen proaspăt, deși prezintă efect antifungic eficace din acest tip de bază, nu se recomandă includerea sa în baze cu polietilenglicolii.

Se propune pentru utilitate practică următorul preparat antimicrobian și antifungic:

Phenylmercuriboratum	0,05 g
Polyaethylenglycolum 4000	47,50 g
Polyaethylenglycolum 400	47,50 g
Alcoholum cetylicum	5,00 g

Preparatul este stabil, lavabil, util în tratamentul suprafețelor cutanate indiferent de localizare, profilactic și curativ.

Bibliografie

1. Buțiu O., Popovici A., Módy E.: Simpozionul' Internațional al studenților în medicină, București, 1973, 65; 2. Grecu I., Curea E.: Interacțiuni între substanțele macromoleculare și active. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1978; 3. Longhin S., Dumitrescu A., Wolfshaut A.: Dermatologie infantilă. Ed. Medicală, București, 1979; 4. Mărgineanu C. și colab.: Farmacia (1980), 28, 1, 43; 5. Negoită Stela și colab.: Farmacia (1969), 18, 4, 215; 6. Popovici Adriana: Curs de dermatofarmacie și cosmetologie. Curs litografiat, I.M.F. Tîrgu-Mureș, 1977; 7. Popovici Adriana, Péter M., Csedó C.: Revista medicală (1970), 16, 3—4, 384; 8. Stănescu V.: Incompatibilități medicamentoase. Ed. Medicală, București, 1981; 9. *** Agendă medicală, Ed. Medicală, București, 1982; 10. *** Farmacopeea Română, ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976; 11. *** Farmacopeea Hungarica, ed. VI, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1970; 12. *** British Pharm. Codex, London, 1963; 13. *** Memorator de medicamente. CIMCCL, București, 1977; 14. *** Produse farmaceutice românești. Ed. Medicală, București, 1977.

Sosit la redacție: 1 februarie 1985.

Adriana Popovici, Sanda Piros, Liliana Bojică

ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL PREPARATIONS FOR EXTERNAL DERMATOLOGICAL USE

By microbiological methods, making use of the diffusimetric method in Petri dishes, the authors have studied the antimicrobial (*Staphylococcus aureus* as test micro-organism in concentration of $3 \cdot 10^8$ germs/ml) and antifungal potentials (*Saccharomyces cerevisiae* as test micro-organism in concentration of $3 \cdot 10^8$ germs/ml) of certain semisolid skin preparations, depending on the type of unguent base (emulsion unguent type W/O, type O/W and a base hydrosoluble with polyethyleneglycols) and of the nature of the active principle: 1% hexachlorophene, 0.05% phenylmercuric borate and 0.01% methyl ester of p-hydroxybenzoic acid.

It has been pointed out that the strongest antimicrobial and antifungal effect was obtained with unguent base hydrosoluble with polyethyleneglycols (PEG 4000 47.50 g, PEG 400 47.5 g and cetyl alcohol 5 g) in which 0.05% phenylmercuric borate was included.

IZOLAREA UNOR BIFLAVONOIZI DIN JUNIPERI FRUCTUS

Mărioara Monea, C. Csedő

Cercetarea fracțiunii flavonoidice din Juniperi fructus, constituie continuarea preocupărilor colectivului disciplinei de farmacognozie, de la Facultatea de Farmacie din Tirgu-Mureș, privind conținutul de ulei volatil al fructelor de ienupăr, mature și nemature, și analiza gaz-cromatografică a probelor de ulei volatil obținute de la diferite specii de Juniperus care se găsesc în flora spontană a României (2, 3, 4, 5, 10, 12).

Studiul fracțiunii flavonoidice a produsului Juniperi fructus, a fost întreprins la sugestia prof. dr. Rácz G., care a atras atenția asupra faptului că, după distilarea uleiului volatil, apa care rămâne în balonul de distilare prezintă o culoare intens galbenă. Se naște ideea valorificării superioare a acestui produs, care rămâne ca deșeu după distilarea uleiului volatil și care ar putea fi utilizat pentru extragerea biflavonoizilor, avînd în vedere faptul că, la facultatea noastră există cercetări și în ceea ce privește proprietățile farmacodinamice ale acestui produs (11).

Din literatura de specialitate aflăm că biflavonoizii sînt componenți caracteristici pentru reprezentanții fam. Cupressaceae și pot fi considerați indicatori chemotaxonomici pentru diferitele specii ale familiei. Acești compuși flavonici se caracterizează fizic și chimic prin proprietăți foarte apropiate, constituind o fracțiune destul de omogenă. Pînă acum, în Juniperus sp. s-a descris prezența *hinokiflavonei* sau *kayaflavonei* (6—9), iar autorii japonezi au separat din *J. rigida* Sieb. et Zucc. *amentoflavona* și *podocarpusflavona* (6, 9).

Autorii polonezi (6) efectuînd un studiu comparativ pe 10 specii de Juniperus, au descris, în părțile aeriene, 3 componenți flavonici și anume: *amentoflavona*, *bilobetina* și *cupressuflavona* (alături de mono și dimetil eterii amentoflavonei).

Partea experimentală

Material și metodă. Produsul a fost obținut din flora spontană a țării noastre, uscat la temperatura camerei și sortat în: — fructe nemature de culoare galben-verzuie, mici; — fructe mature de culoare violet, cenușie, brună, de dimensiuni mai mari.

Pentru izolarea biflavonoizilor am ales sortul fructe imature de culoare galben-verzuie. Drogul a fost pulverizat corespunzător și înainte de extracție s-a făcut determinarea cantitativă a totalului flavonoidic, prin complexare cu $AlCl_3$ (FR IX). Valoarea găsită a fost de $1,12 g^0_0$ flavonoide totale, exprimate în rutozid.

Extracția biflavonoidelor s-a făcut din 2,050 kg fructe galbene nemature, prin percolare, timp de două săptămîni, cu 10 l metanol. Extrac-

tul metanolic a fost concentrat pînă la consistență sirupoasă și spălat în pilnie de separare cu 2 l eter de petrol. Extractul purificat s-a introdus pe coloană de poliamidă (Woelm DC). Extractul cu eter de petrol a fost concentrat și păstrat.

Eluarea fracțiunilor de pe coloană s-a făcut cu amestec de metanol : apă, începînd cu diluția 1 : 1 și treptat mărind cantitatea de alcool metilic pînă se ajunge la metanol pur. Frațiunile culese au fost în volum de 500—750 ml. Prima fracțiune (150 ml) foarte concentrată a fost luată în lucru. Următoarele în volum de 500 ml și ultimele în volum de 750 ml (total 31 fracțiuni), au fost concentrate la volum mic. S-a obținut în fiecare fracțiune un reziduu destul de abundent, de culoare galbenă. Modul de eluare este redat în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Fracțiunile obținute prin eluarea coloanei de poliamidă

Eluant	Numărul fracțiunii	Cantitatea
metanol : apă 1 : 1	1 2—20	150 ml 500 ml
metanol : apă 3 : 1	—	—
metanol : apă 6 : 1	—	—
metanol : apă 7 : 1	21—27	750 ml
metanol : apă 8 : 1	28	750 ml
metanol : apă 9 : 1	29	750 ml
metanol	30,31	750 ml

Toate fracțiunile au fost cromatografiate pe strat subțire de Kieselgel G (Merck), utilizînd mai multe sisteme de migrare, după cum urmează:
benzen, piridină, acid formic (36 : 9 : 5)
toluen, piridină, acid acetic (10 : 1 : 1)
benzen, piridină, formiat de etil, dioxan (5 : 1 : 2 : 2)

Literatura de specialitate recomandă pentru separarea biflavonozilor stratul subțire de poliamidă. Noi am utilizat silicagel și de asemeni hîrtie Whatman 1 și 4. Pentru cromatografia pe hîrtie cel mai bun sistem de migrare a fost butanolul, ac. acetic, apă (4 : 1 : 5).

Am luat în lucru în primul rînd fracțiunea nr. 1 (150 ml) care după reducere la volum mic, a fost apoi introdusă pe o altă coloană cromato-

grafică, din Kieselgel G, neavind suficientă poliamidă. După eluarea coloanei (vezi tabelul nr. 2) cu benzen clorofom, acetonă, acetat de etil și metanol, s-au obținut următoarele rezultate: fracțiunile acetonice (2—6) sînt amestecuri de substanțe cu fluorescență galbenă în UV, unele cu fluorescență brună și altele cu fluorescență albastră (tabelul nr. 2).

Tabelul nr. 2

Solventul	Fracțiunile obținute în ordinea eluării coloanei
BENZEN	fracțiunile 1—10, a 200 ml, au fost reunite, culoare verde.
CLOROFORM	fracțiunile 10—20 a 200 ml, au fost reunite, cu aspect incolor.
ACETONĂ	fracțiunile 20—30, a 200 ml, reunite, de culoare galben aurie, după evaporare sub vid, rămîne un precipitat galben.
ACETAT DE ETIL	fracțiunile 30—40 a 200 ml, de culoare galbenă, după evaporare sub vid, cristale galbene.
METANOL : APĂ (1 : 7)	fracțiunile 40—50, a 200 ml, de culoare galben pal, după evaporare cristale galbene.
METANOL	fracțiunile 50—60, a 200 ml, reunite, de culoare galbenă, după evaporare cristale galbene.

În amestecul substanțelor separate, se găsesc câteva la care s-a putut stabili punctul de topire și anume: 172° C, 112° C, 252° C și 227° C. După analogie cu datele din literatură de specialitate se presupune că ultimele două substanțe izolate corespund *bilobetinei* și *cupressuflavonei*.

Concluzii

1. S-a pus la punct metoda de izolare a biflavonoizilor din *Juniperi fructus*.

2. Prin cromatografie pe coloană, pe strat subțire și pe hirtie, a fost posibilă separarea unor biflavonoide, dintre care, după punctele de topire și comportarea în UV, se identifică *bilobetina* și *cupressuflavona*.

Bibliografie

1. *Chezal K., Handa B., Rahman W.*: J. Chromatog. (1970), 48, 484;
2. *Csedő K., Rácz G.*: Farmacia (1971), 2, 81; 3. *Csedő K., Fülöp L., Rácz G.*: Herba Hung. (1970), 9, 7; 4. *Csedő C., Rácz G., Péter M.*: Rev. med. (1968), XIV, 2, 196; 5. *Hörster H., Csedő C., Rácz G.*: Rev. med. (1974), XX, 1, 79; 6. *Lamer-Zarawska E.*: Pol. J. Pharmacol. Pharm. (1975), 27, 81; 7. *Limbean D.*: Studiul biflavonoidelor din fructe de *Juniperus communis*. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1980; 8. *Maria D.*: Studiul biflavonoidelor din fructele speciei *Juniperus communis* L. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1980; 9. *Natarajan S., Murti V., Seshardi T.*: Phytochemistry (1970), 9, 575; 10. *Rácz G., Csedő C., Péter M.*: Rev. med. (1968), XIV, 2, 189; 11. *Rácz-Kotilla E., Csedő C., Rácz G.*: Farmacia (1971), 3, 165; 12. *Rácz G., Csedő C., Hörster H.*: Studii și cercetări de biologie vegetală (1976), 2, 28.

Sosit la redacție: 11 iulie 1985.

ISOLATION OF CERTAIN FLAVONOIDS FROM JUNIPERI FRUCTUS

A method of isolating biflavonoids from juniper fruit has been elaborated.

By partition, thin-layer and paper chromatography, it was possible to separate certain biflavonoids, of which, after the melting points and behaviour at UV, bilobetine and cupressuflavone were identified.

The extraction of biflavonoids from Juniperi fructus was made with methanol, by the method of percolation. The methanol extract evaporated at small volume was extracted with chloroform, the two fractions obtained being: soluble in chloroform and insoluble in chloroform.

The paper presents the processing of methanol fraction soluble in chloroform by extracting on silicagel column.

Disciplina de botanică farmaceutică (cond.: conf. dr. I. Fűzi, doctor farmacist)
a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

CONTRIBUŢII LA CUNOAŞTEREA CONŢINUTULUI ÎN FLAVONOIDE DIN PRODUSUL CRATAEGI FOLIUM

Z. Kisgyörgy, I. Fűzi, Aurelia Marton

Din cercetările lui *Mrugasiewicz* (1) rezultă, că hiperozidul și vitexin-4 rhamnoidul au o răspîndire generală în speciile de *Crataegus*. Diferența farmacochimică dintre taxoni constă în primul rînd în variația cantității componentilor flavonici. Conform acestei variații *Incze* și colab. (2) pun în evidență diferența chemotaxonomică evidentă dintre *Crataegus monogyna* și *Crataegus pentagyna*.

În ceea ce privește variația flavonoidelor din cadrul aceleiași specii, *Scholten* (3) a subliniat că această variație se datorește conținutului cantitativ și calitativ diferit al frunzelor, florilor și fructelor. *Szpunar* (4) a cercetat formele galenice obținute din flori, frunze și fructe de *Crataegus monogyna*, constatînd că cel mai mare efect hipotensiv îl au florile, adică vîrfurile înflorite, care este cu 50% mai mare decît cel al frunzelor și cu 100% mai mare decît cel al fructelor. După *Szpunar* (5) efectul sedativ este cel mai pronunțat în cazul frunzelor.

Privind conținutul în procianidine al diferitelor organe de *Crataegus monogyna*, corelat cu efectul lor farmacodinamic, a fost cercetat de *Rácz-Kotilla* și colab. (6).

În cercetările noastre am urmărit conținutul cantitativ al flavonoidelor din frunzele de *Crataegus monogyna*, dezvoltate pe micro- și macroblaste. După cum este cunoscut în produsul brut de *Crataegi Folium* se găsesc frunze de proveniență atât micro- cît și macroblastică.

Material și metodă

Ritmul formării frunzelor și cantitatea lor pe micro- și macroblaste în timpul perioadei de vegetație este diferit (fig. nr. 1):

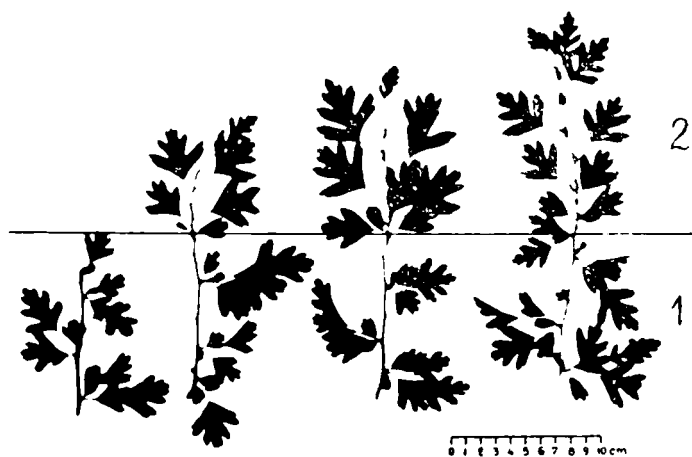


Fig. nr. 1: Dezvoltarea frunzelor de păducel (*Crataegus monogyna*) pe micro- și macroblaste. 1=frunzele dezvoltate pe microblaste, 2=frunzele dezvoltate pe macroblaste.

— Microblastele în timpul perioadei de vegetație nu cresc în lungime și de aceea dau naștere unui număr redus de frunze, care primăvara timpuriu apar aproape simultan și ajung devreme la maturitate.

— Macroblastele însă cresc în lungime pînă la jumătatea perioadei de vegetație și paralel cu aceasta dau naștere în mod succesiv la noi frunze, care ajung la maturitate paralel cu dezvoltarea lor. Deci, frunzele macroblastelor se formează într-un număr mult mai mare și ele din punct de vedere fenologic sînt mai tinere decît cele ale microblastelor. În consecință produsul brut se compune din frunze diferite cantitativ și calitativ.

Frunzele au fost recoltate de pe același arbust de păducel, succesiv de trei ori în timpul perioadei de vegetație. De pe macroblaste s-au recoltat frunzele de la etajul inferior, mijlociu și superior. Pentru determinarea conținutului în flavonoide a fost folosită metoda lui Römisch (7).

Rezultate

Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Din datele tabelului nr. 1 reiese, că frunzele macroblastelor sînt mai bogate în flavonoide decît cele ale microblastelor. În prima parte a perioadei de vegetație (luna mai) cu cca 50%, iar la sfîrșitul perioadei de vegetație adică toamna (luna septembrie) cu cca 60%. Conținutul lor în flavonoide în general crește în timpul perioadei de vegetație și anume cu 10% pînă la mijlocul, și cu cca 20% pînă la sfîrșitul acesteia.

Rezultatele obținute merită să fie luate în considerare la studierea chemotaxonomică a subunităților speciei (var. heterophylla, var. splendens, var. calycina, var. brevispina, var. kyrstostyla, var. typica).

Tabelul nr. 1

Conținutul în flavonoide al frunzelor de păducel (*Crataegus monogyna*)
de proveniență micro- și macroblastică

Proveniența frunzelor	Etajul frunzelor pe lăstar	Conținutul în flavonoide /% exprimat în cvercetină		
		Data recoltării		
		13.05.1983	22.07.1983	28.09.1983
Macroblaste	superior	0.776	0.856	0.896
idem	mijlociu	0.744	0.872	0.944
idem	inferior	0.760	0.792	0.912
Macroblaste	superior	0.568	0.516	0.504
idem	inferior	0.640	0.564	0.616

Concluzii

1. Frunzele de păducel (*Crataegi Folium*) de proveniență macroblastică sînt mai bogate în flavonoizi cu 25—60% decît cele de proveniență microblastică. Conținutul lor pe parcursul perioadei de vegetație crește cu cca 20%.

2. Rezultatele obținute merită să fie luate în considerare la studierea chemotaxonomică a subunităților speciei (var. *heterophylla*, var. *splendens*, var. *calycina*, var. *brevispina*, var. *kyrtostyla*, var. *intermedia*, var. *typica*).

Bibliografie

1. *Mrugasiewicz K.*: Biul. IRL (1963), IX, 1/2, 1; 2. *Incze I.*; *Kéry Agnes, Verzárné Petri Gizella*: Gyógyszerészet (1978), XXII, 5, 167; 3. *Scholten C.*: Arzneimittel-Forsch. (1956), 6, 479; 4. *Szpunar K.*: Biul. IRL (1960), VII, 1/21, 48; 5. *Szpunar K.*: Biul. IRL (1959), V, 3/4, 420; 6. *Rácz-Kotilla Elisabeta, Darabont Elena, Józsa Judita, Rácz G.*: Note botanice Tg.-Mureș (1979), Fasc. XV, 77; 7. *Römisch H.*: Die Pharmazie (1960), XV, 1, 33; 8. *Coiciu Evdochia, Rácz G.*: Plante medicinale și aromatice. Ed. Acad. R.P.R., București, 1962.

Sosit la redacție: 21 iunie 1985.

Z. Kisgyörgy, I. Fülzi, Aurelia Márton

CONTRIBUTIONS TO THE KNOWLEDGE OF THE FLAVONOID CONTENT IN CRATAEGI FOLIUM

The authors have investigated the flavonoid content of hawthorn leaves (*Crataegi Folium*) developed on micro- and macroblast. They concluded that the leaves of macroblastic origin are richer in flavonoids by about 20—60% than those of microblastic origin. Their content during the period of vegetation increases roughly by 20%. The results are worth while being taken into consideration in studying the subunits of *Crataegus monogyna*.

A SCOPOLIA LURIDA GYÖKÉR ÉS GYÖKÉRKIVONATOK ALKALOID-TARTALMÁNAK MEGHATÁROZÁSA NÁTRIUM DIOKTILSZULFOSZUKCINÁT MÉRŐOLDATTAL

Gyéresi Á., Szánthó Klaudia, Fülöp L.

A szakirodalom (10) és saját vizsgálataink (3,4) eredményei egybehangzóan igazolják a *Scopolia lurida* syn. *Anisodus luridus* (Solanaceae) gyökér hatóanyag-tartalmának sokrétűségét.

Vizsgálataink során — melyeknek célja a *Scopolia lurida* atropinforrásként történő hazai hasznosítása — szükségessé vált egy félmikro-jellegű módszer kidolgozása a *Scopolia lurida* gyökér és kivonatok alkaloid-tartalmának meghatározására.

A hagyományos módszerek — köztük a IX. Román Gyógyszerkönyv (9) „*Belladonnae radix*“ cikkelyénél előírt meghatározás — gyakorlatilag nem alkalmazhatók a *Scopolia lurida* gyökér esetén, ennek gazdag illóba- zis, valamint szkopoletin tartalma miatt.

Alapul véve, hogy számos közlemény (1, 2, 5—8) foglalkozik a szer- ves bázisok, illetve alkaloidok anionikus felületaktív anyagokkal (pl. ná- trium-dioktilszulfoszukcinát) való komplexképzésével, félmikro-jellegű módszert dolgoztunk ki az említett célra. Munkánk kiindulópontjául szol- gáltak *Pellerin* és mtsai (6—8), valamint *Matolecsy* (5) eredményei az alka- loidok — köztük az atropin — meghatározása terén.

Az általunk javasolt módszer lényege az, hogy az atropin és más szer- ves bázisok nátrium-dioktilszulfoszukcináttal (DOOS—Na) vizes fázisban oldhatatlan, de szerves fázisban (kloroform) oldódó komplexet alkotnak.

Anyag és módszer

- 0,005 M DOSS—Na mérőoldat*) (2,40 g DOSS—Na/1000 ml),
- 0,01 M DOSS—Na mérőoldat (4,80 g DOSS—Na/1000 ml),
- pH=2,2 tompító oldat (20 ml 0,2 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ + 980 ml 0,1 M citromsav oldat),
- indikátor: dimetilsárga (2r.) + malachitzöld (1r.) 0,1 %-os kloro- formos oldatai,
- kloroform p.a.

A módszer pontosságának megállapítására, modellkísérletként, egy sorozatmeghatározást végeztünk 0,2 %-os hig alkoholos atropin szulfát oldatot használva. Ennek során 5 g körüli oldatrészleteket mértünk be, előzetesen az alkoholt vízfürdön elpároltuk. Ezzel párhuzamosan 20 ml kloroform és 10 ml tompító oldat (pH=2,2) keverékéhez 5 csepp indiká-

*) a faktor beállítása szárított papaverin klórhidráttal történt: 0,1870 g/100 ml oldatból 10 ml-es oldatrészleteket az atropin szulfátnál leírt módon titráltunk (1 ml DOSS—Na 0,005 M 0,0018792 g papaverin klórhidrátot jelez).

tort adtunk, majd néhány csepp mérőoldat (0,005 M DOSS—Na) segítségével a szint mályvavörösre állítottuk be. A keveréket az előbbi atropin-tartalmú oldathoz öntöttük, majd — mikrobürettát használva — titráltunk, míg a kloroformos réteg színe újra mályvavörösre változott.

1. táblázat

Atropin szulfát meghatározása 0,005 M DOSS—Na mérőoldattal

Mérés sor-száma	Bemért atropin szul- fát (mg)	Meghatározott atropin szulfát mg	%	El térés a közéérték től %	Statisztikai számítás
1.	8,521	8,334	97,80	— 0,04	
2.	8,506	8,335	97,97	+ 0,13	
3.	8,581	8,399	97,87	+ 0,03	$\bar{x} = 97,84\%$
4.	8,716	8,465	97,12	— 0,72	$k = 9$
5.	8,884	8,725	98,21	+ 0,37	$\alpha = 95$
6.	8,620	8,356	96,94	— 0,90	$t = 2,26$
7.	8,695	8,334	98,15	+ 0,31	$S\bar{x} = 0,16$
8.	8,740	8,592	98,31	+ 0,47	
9.	8,850	8,637	97,60	— 0,24	$A = 97,84 \pm 0,08$
10.	8,528	8,394	98,44	+ 0,60	

Mint az 1. táblázatba foglalt eredményeink tükrözik, a modellkísérletek eredményei jól reprodukálhatók. Tapasztalataink szerint a módszer pontossága 8—9 mg-nyi atropin-tartalom esetén optimális.

1. A *Scopolia lurida* gyökér alkaloid-tartalmának meghatározása

Az alkaloidok kivonására 1,0000 g elporított gyökérport (V. szita) zárt edényben 2 ml tömény ammónia, 2 ml alkohol és 4 ml éter hozzáadásával 3 órán át áztatjuk. A kivonást csiszolt dugós edényben 3×15 ml éter-kloroform (3:1) eleggyel végezzük. Az egyes kivonások után a kivonó folyadékot letöltjük, végül az egyesített kivonatokot azonos oldószereleggyel átmedvesített papíron szűrjük. A lombikot és gyökérport 5 ml eleggyel átmoszuk (ebből szilikagél rétegre cseppentve, jodobizmut-reagenssel ellenőrizzük a kivonás teljességét).

Az átszűrt kivonatot vízfürdön bepároljuk, majd a maradékot 15 percig tovább melegítjük. Kihülés után 3 ml kloroformban oldjuk, majd újra bepároljuk és az illó-bázisok elűzésére 15 percig ismét melegítjük.

A maradékot az előzőekben leírt kétfázisú rendszerben oldjuk és az atropin szulfát-meghatározás menetét követjük.

2. A *Scopolia lurida* gyökérkivonatok alkaloid-tartalmának meghatározása

Az alkoholos kivonatok: Tinctura Scopoliae (ún. „primér“ tinktura), Tinctura Scopoliae purificata (az előző tinktura adszorpciós oszlopon való tisztításával készül), Tinctura Scopoliae (purificata) diluta meghatározá-

sánál a 2. táblázatban feltüntetett mennyiségeket mértünk be. Valamennyi esetben az alkoholt az eredeti térfogat 1,5-ére való bepárlással vízfürdön elűztük.

A sűrített *Scopolia* gyökérkivonatot (*Extractum spissum*) a tisztított tinktura 1:100 arányú besűrítésével állítottuk elő. Ez esetben — akárcsak a gyökérnél — előzőleg éter-kloroform eleggyel (3:1) kivonást végeztünk.

A *Scopolia lurida* gyökér és a gyökérkivonatok meghatározásánál nyert eredményeket a 2. táblázat szemlélteti.

2. táblázat

Mérés sorszáma	Elnevezés	Bemért mennyiség (g)	Összalkaloid % hioszciaminban kifejezve
1.	<i>Scopoliae radix</i> *)	1,0000	2,70 — 2,97 %
2.	<i>Tinctura Scopoliae</i> *)	6,0000	0,41 — 0,45 %
3.	<i>Tinctura Scopoliae purificata</i>	6,0000	0,112 — 0,117 %
4.	<i>Tinctura Scopoliae diluta</i>	25,0000	0,027 — 0,033 %
5.	<i>Extractum Scopoliae spissum</i> *)	0,1000	5,01 — 5,21 %

*) meghatározás 0,01 M DOSS—Na mérőoldattal

Megbeszélés

1. Félmikro-jellegű térfogatosságot dolgoztunk ki a *Scopolia lurida* gyökér és az ebből előállított kivonatok (tinkturák, sűrített kivonat) alkaloid-tartalmának meghatározására.

2. A meghatározásokat 0,005, ill. 0,01 M nátrium-dioktilszulfoszukcináttal végeztük, kétfázisú: kloroform—2,2-es pH-jú tompító-oldat (2:1) rendszerben. Jelzőül dimetilsárga és malachitöld 0,1 %-os kloroformos oldatainak keverékét (2:1) használtuk.

3. Az általunk javasolt módszer segítségével úgy a gyökér, mint a kivonatok meghatározása megfelelő pontossággal végezhető.

Irodalom

1. Albert F. M., Aftalion H., Simionovici R.: *Rev. Chim.* (1968), 19, 5, 283; 2. Blazsek-Bodó Ágnes, Józsa Judit, Kiss Ilona: *Rev. Med.* (1980), 25, 1, 69; 3. Gyéresi Á., Szánthó Klaudia, Fülöp L., Rocsin M.: Cercetări în vederea valorificării speciei *Scopolia lurida* s'n. *Anisodus luridus* (fam. Solanaceae) ca sursă de atropină. Al VIII-lea Congres Național de Farmacie, București, 10—12 sept. 1984. Rezumatele lucrărilor 49; 4. Gyéresi Á., Fülöp L., Rocsin M. A., Szánthó Klaudia: Studiu privind transpunerea tehnicii cromatografiei în strat subțire pe coloană de adsorbție, pentru izolarea alcaloizilor tropanici din extracte vegetale. Sesiunea anuală de valorificare a cercetării științifice a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu

Mureş, 1981. Rezumatele lucrărilor 193; 5. *Matolcsy I.*: Acta pharm. hung. (1968), 38, 1, 23; 6. *Pellerin F., Gauthier J. A., Demay D.*: Ann. pharm. franç. (1966), 24, 11, 675; 7. *Pellerin F., Demay D., Mancheron D.*: ibidem (1967), 25, 9/10, 613; 8. *Pellerin F., Mancheron D., Demay D.*: ibidem (1972), 30, 6, 429; 9. * * * Farmacopeea Română ed. IX. Ed. Medicală, Bucureşti, 1976; 10. * * * Hagers Handbuch de pharmazeutischen Praxis, VI. köt., Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, 1979.

A szerkesztőségbe érkezett: 1985. február 7.

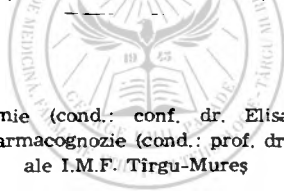
A. Gyéresi, Klaudia Szánthó, L. Fülöp

DETERMINATION OF TOTAL ALKALOID AND ATROPINE CONTENTS FROM SCOPOLIAE RADIX AND SCOPOLIA EXTRACTS

During the investigations oriented towards a superior disposal of *Scopolia lurida* syn. *Anisodus luridus* (Solanaceae), the authors studied the methods applicable for assaying total alkaloids from the roots and extractive preparations, respectively.

For this purpose, they experimented a semimicrovolumetric method by titration in biphasic system. The titration was carried out with dioctyl sodium sulphosuccinate (DOSS), using solutions of 0.005 and 0.01 M, in biphasic system: chloroform — buffer solution with pH 2,2 (2 : 1), in the presence of the indicator mixture of dimethyl yellow — malachite green, chloroform solutions 0.1% (2 : 1).

The method is reproducible, and it can be applied with good results in the case of *Scopolia lurida* roots, as well as in extracts (tincture, soft extract).



Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Rácz-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de farmacognozie (cond.: prof. dr. G. Rácz, doctor farmacist) ale I.M.F. Tîrgu-Mureş

ACȚIUNEA EXTRACTELOR DE *PHYSOSTEGIA VIRGINIANA* (L.) Benth. ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Maria T. Dogaru, Elisabeta Rácz-Kotilla, G. Rácz

În lucrări anterioare (5, 6) am descris acțiunea sedativă a peste 100 de specii aparținătoare familiei Labiatae (= Lamiaceae). La majoritatea speciilor studiate doza eficientă este în jur de 2 g/kg corp, la șoarece. În două cazuri intensitatea efectului este de 5—10 ori mai pronunțat față de valorile înregistrate la celelalte specii: la *Dracocephalum grandiflorum* (2) și la *Physostegia virginiana*. Specia din urmă, originară din America de Nord (1) — cu numărul de cromozomi somatici $2n = 38$ — se cultivă la noi ca plantă decorativă (7). Este considerată de unii autori (3) ca făcând parte din genul *Dracocephalum*. În felul acesta observațiile noastre privind acești doi taxoni, *Dracocephalum grandiflorum* și *Physostegia virginiana* prezintă un vădit interes farmacotaxonomic.

Material și metodă

Materialul vegetal provine din culturi experimentale proprii. S-a recoltat treimea superioară a tulpinii inclusiv inflorescențele și frunzele de pe toată tulpina. S-au preparat extracte apoase, dozele administrate fiind raportate la produsul vegetal uscat.

1. Potențarea efectului anestezic general s-a determinat prin prelungirea duratei somnului indus cu eter etilic și respectiv Pentothal.

2. Efectul sedativ s-a exprimat prin reducerea motilității spontane și a hipermotilității după administrarea de excitanți centrali.

3. Efectul analgezic s-a determinat prin metoda termică („hot plate“) și prin metoda măsurării mișcărilor rotatorii în urma administrării intraperitoneale a unei soluții de acid acetic 0,7% („metoda chimică“).

Metodele sînt identice cu cele folosite la alți reprezentanți ai familiei Labiatae (4). Ca animale de experiență s-au folosit șoareci albi, masculi, în greutate de 25 ± 3 g, preselecționați, grupate în loturi formate din cîte 10 animale pentru fiecare metodă, fiind repetate de 3 ori.

Rezultate

1. Efectul anestezic general exprimat în procente față de narcoza de bază rezultă din datele cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Potențarea efectului analgezic general prin administrarea extractelor de *Physostegia virginiana* (s.c.)

Doza mg/kg corp	Prelungirea somnului %	
	Eter etilic	Pentothal
100	$55 \pm 5,2$	$58 \pm 7,2$
200	$68 \pm 6,4$	$96 \pm 8,8$

Tabelul nr. 2

Efectul sedativ al extractelor de *Physostegia virginiana* (Ph.v.) comparativ cu cel de *Valeriana officinalis* (V.off.)

Extractele administrate (s.c.) mg/kg corp	Diminuarea motilității spontane %		
	60'	120'	180'
Ph.v. 25	10	15	20
50	14	28	32
100	20	43	48
200	31	45	59
V.off. 200	16	35	29

Din tabelul nr. 1 reiese că narcoza de bază este mai pronunțat potențată în cazul administrării de Pentothal, decît în urma administrării de eter etilic.

2. Efectul sedativ, exprimat în procente față de motilitatea spontană rezultă din tabelul nr. 2 în care am cuprins și rezultatele obținute cu Extractum Valerianae fluidum (Farmacopeea Română, ediția a IX-a) folosit ca produs de referință.

După cum rezultă din tabelul nr. 2 extractele de *Physostegia virginiana* prezintă un efect sedativ mai pronunțat și de durată mai lungă, decît cele de *Valeriana officinalis*.

Acțiunea de antagonizare a hipermotilității provocate cu benzedrină rezultă din tabelul nr. 3:

Tabelul nr. 3

Atenuarea hipermotilității provocate cu benzedrină prin extracte de *Physostegia virginiana* (Ph.v.) comparativ cu cel de *Valeriana officinalis* (V.off.)

Preparate administrate (s.c.)	Doza mg/kg corp	Influențarea hipermotilității %		
		60'	120'	180'
Benzedrină (B)	10	+37	+32	+17
B + Ph.v.	10+ 25	+35	+12	+ 2
	10+ 50	+ 5	-17	-24
	10+100	- 5	-23	-36
	10+200	-16	-29	-43
B + V.off.	10+200	+30	-20	-28

Din tabelul nr. 3 reiese că în urma administrării extractelor vegetale hipermotilitatea provocată prin benzedrină este anihilată complet, motilitatea scăzînd și sub valorile normale.

3. Efectul analgezic s-a determinat comparativ cu acidul acetilsalicilic (AAS) folosit ca medicament de referință. Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 4:

Tabelul nr. 4

Efectul analgezic al extractului de *Physostegia virginiana* (Ph.v.) comparativ cu cel al acidului acetilsalicilic (AAS)

Preparate administrate (s.c.)	Doza mg kg corp	Efectul analgezic %	
		Metoda termică	Metoda chimică
Ph.v.	50	22 ± 4,8	28 ± 3,2
	100	30 ± 6,1	52 ± 4,3
	200	65 ± 10,4	87 ± 8,1
	100	16 ± 4,2	34 ± 3,2
AAS	200	38 ± 8,4	72 ± 5,3

Din tabelul nr. 4 rezultă că în comparație cu acidul acetilsalicilic efectul analgezic este mai pronunțat în cazul ambelor metode.

Prin calcularea raportului între dozele eficiente 50% și cele letale 50% rezultă o limită de siguranță de 14,5.

Concluzii

Extractele de *Physostegia virginiana* (L.) Benth. prezintă un pronunțat efect sedativ și analgezic în doze de 100—200 mg/kg corp la șoareci.

Bibliografie

1. Cantino Ph. D.: *Rhodora* (1981), 83, 111; 2. Dogaru T. M., Răcz-Kotilla E., Józsa I.: *Rev. med.* (1982), 28, 76; 3. Meusel H., Jäger E., Rauschert S.: *Vergleichende Chorologie der zentraleuropäischen Flora*. VEB Gustav Fischer, Jena, vol. II, 1978, 380; 4. Răcz-Kotilla E., Dogaru T. M., Józsa I., Răcz G.: *Note botanice* (1983), 17, 57; 5. Răcz-Kotilla E., Józsa I., Răcz G.: *Rev. med.* (1980), 26, 125; 6. Răcz-Kotilla E., Răcz G., Józsa I.: *Acta Horticulturae* (1980), 19, 49; 7. Țopa E., Leocov M., Rugină R.: *Cercetări agronomice în Moldova* (1977), 4, 173.

Sosit la redacție: 19 iunie 1985.

Maria T. Dogaru, Elisabeta Răcz-Kotilla, G. Răcz

ACTION OF PHYSOSTEGIA VIRGINIANA (L.) BENTH. EXTRACTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

The species *Physostegia virginiana* (Labiatae; Lamiaceae), originating from North America, was cultivated in the Garden of Medicinal Plants Tirgu-Mures.

General anaesthesia induced by ether and Pentothal, respectively, was potentiated by 55—58% (in a dose of 100 mg/kg body weight) and by 68—96% (in a dose of 200 mg/kg body weight), respectively.

Hypermotility provoked by benzedrine administration in doses of 10 mg/kg was completely annihilated.

The analgesic effect found by the test with acetic acid given intraperitoneally is 53% (in a dose of 100 mg/kg) and 87% (in a dose of 200 mg/kg). In the same doses the effect of acetyl-salicylic acid is 34% and 72%, respectively.

The effective doses range between 50—200 mg/kg body weight when given intraperitoneally to mice. The ratio between ED₅₀ and LD₅₀ ensures a safety limit of 14.5. The doses are related to dry vegetal product.

AZOMURES[®]
TIRGŪ MUREȘ

manufactures and delivers:



**AZOIX
RXR-2**

UNIVERSAL
MEDICAL
X-RAY FILM

**AZOIX
AX-1**

CINEANGIOGRA-
PHIC FILM

**AZOIX
SX-1**

SERIOGRAPHIC
FILM

**AZOIX
SAX-1**

SERIONGIOGRAPHIC
FILM

**AZOIX
MX-1**

FLUOROGRAPHIC
FILM

AZO-AME

FILM FOR
ELECTRONIC
MICROSCOPE

GRAPHIC ARTS
PAPERS
&
FILMS

AZO

RECORDING
AND
REPRODUCTION

PAPERS
&
FILMS

BLACK
&
WHITE
AND COLOR CINE
FILMS

PROCESSING
KITS

AND OTHER
PHOTOGRAPHIC
PRODUCTS

PRODUSE FARMACEUTICE NOI

de origine vegetală

IN CURS DE ASIMILARE

ANSEROPOTAN

antibacterian și spasmolitic

BRADOL

esență naturală pentru băi medicinale

CALENDOL

epitelizant, cicatrizant și antiinflamator al mucoasei gastrice și duodenale

HEPATOSOL

colagog, coleretic

HIPORIB

hipotensiv

PRODCORD

îmbunătățește circulația sanguină la nivelul coronarienilor

RUBRODERM

fungistatic

VERDE NATURAL 10

derivat hidrosolubil al clorofilei;
colorant destinat industriei alimentare, cosmetice și a medicamentelor



M.I.Ch - C.I.R.C.M.P.

INTREPRINDEREA CHIMICĂ
PRODPLEX

ROMÂNIA-Tg.-Mures. str. Gheorghihe Dózsa nr. 177. tel.: 3 01 07, telex: 65242

GLUVILACT — O

Preparat nou pentru alimentarea su-
garilor prematuri, distrofici și reali-
mentarea în tulburările acute digestive



FABRICA DE LAPTE PRAF
REMETEA — jud. Harghita

