

11.696.

Lipsă pag. 15-16.

# REVISTA MEDICALĂ



P86157

**1**

---

1986



## 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. Rác Gabriel,  
conf. dr. Rác-Kotilla Elisabeta

U.M.F. Târgu-Mureș



\* 5 5 0 0 0 8 6 0 5 \*

Biblioteca Centrală

# REVISTA MEDICALĂ

PUBLICAȚIE

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

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

ANUL XXXII (1986)

Nr. 1

IANUARIE—IUNIE

## S U M A R

### ACTUALITATEA MEDICALĂ

- Gh. Feszt*: Aspecte farmacologice fundamentale ale antagoniștilor de calciu: mecanisme de acțiune și efecte cardiovasculare . . . . . 5
- S. Cotoi, E. Carașca*: Tratatamentul aritmiilor cardiace cu blocanți ai canalelor de calciu . . . . . 12

### REFERATE GENERALE

- E. V. Bancu, S. Bancu*: Probleme chirurgicale ale cancerului gastric . . . . . 20
- I. Pascu, C. Șipoș*: Bazele fizice și hemodinamice ale ultrasonografiei vasculare . . . . . 29

### STUDII CLINICE

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, G. Mulfay*: Otitis Media with Effusion, Eustachian Tube and Soft Palate . . . . . 39
- Gh. Grecu*: Maproptilina (Ludiomil) în terapia stărilor depresive . . . . . 44
- D. Nicolescu, R. Boja, I. Bakós, I. Kész, I. Mártha*: The Place of the Echography in Percutaneous Nephrostomy and Nephrostolithomy . . . . . 48
- Martha Adler, C. Rusnac, Maria Florișteanu, Paula Florescu*: Sindroamele inflamatorii poststreptococice. Studiul cazurilor internate în clinicile de pediatrie II și III între anii 1975—1985 . . . . . 51
- Ileana Arsenescu, M. Dandel, S. I. Arvay, C. Dudea*: Timpii sistolici și fenomenele electrice cardiace în hipertrofia ventriculară din hipertensiunea arterială la indivizi peste 40 de ani . . . . . 54

### STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

- Gh. Roșca, Stela Roșca, Angela Szövérfi*: Studiul cromozomilor la șobolanii tratați cu Zineb . . . . . 59
- L. Bukaresti, M. Chiorean, Eugenia Goina, Șt. Hobai, Maria Făgărășan, Gabriela Sikó, Ileana Csiki, A. Kovács*: Studiu asupra relației dintre efectul antiheparinic și hiperglicoproteinemie la bolnavi heparinizați . . . . . 65
- M. Péter, Monica Sabău, C. Bedő, Z. Péter, Katalin Mihály*: Contribuții la studiul incidenței fungilor condiționat patogeni în ape de rlu . . . . . 71

<i>V. Molnár, L. Hecser, P. Arvinti, Z. Csiky, A. Ureche: Observații privind patologia cardiocoronară în morțile subite de cauză cardiacă la persoane sub 35 de ani . . . . .</i>	760
<i>Silvia Dușa, B. Tőkés: Polarografia complexonului III pe electrod de Pt fir rotativ. I. Influența stării suprafeței electrodului asupra oxidării complexonului III. Aspecte analitice . . . . .</i>	811

**PROBLEME DE STOMATOLOGIE**

<i>L. Ieremia, Șt. Bocskay: Posibilități de apreciere clinică a disfuncției craniomandibulare . . . . .</i>	860
---	-----

**PROBLEME DE FARMACIE**

<i>Elisabeta Rácz-Kotilla, Judita Józsa, G. Rácz: Acțiunea hipotensivă și sedativă a unor fracțiuni izolate din <i>Solidago gigantea</i> și <i>S. canadensis</i> . . . . .</i>	938
--	-----



# 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 XXXII (1986)

Nr. 1

JANUARY—JUNE

## TABLE OF CONTENTS

### MEDICAL PROBLEMS OF THE DAY

- Gh. Feszt: Fundamental Pharmacological Aspects of Calcium Antagonists: Action Mechanisms and Cardiovascular Effects . . . . . 5
- S. Cotoi, E. Carașca: Treatment of Cardiac Arrhythmia with Blocking Agents of Calcium Canals . . . . . 12

### COMPREHENSIVE REPORTS

- E. V. Bancu, Ș. Bancu: Surgical problems of Gastric Cancer . . . . . 20
- I. Pascu, C. Șipoș: Physical and Haemodynamic Bases of Vascular Ultrasonography . . . . . 29

### CLINICAL STUDIES

- V. Mulfay, C. Drașoveanu, G. Mulfay: Otitis Media with Effusion, Eustachian Tube and Soft Palate . . . . . 39
- Gh. Grecu: Maprotiline (Ludiomil) in the Therapy of State of Depression . . . 44
- D. Nicolescu, R. Boja, I. Bakós, I. Kész, I. Mártha: The Place of the Echography in Percutaenous Nephrostomy and Nephrostolithomy . . . . . 48
- Martha Adler, C. Runac, Maria Florișteanu, Paula Florescu: Poststreptococcal Inflammatory Syndromes. Study on Cases Hospitalized at the Clinics of Paediatrics II and III in 1975—1985 . . . . . 51
- Ileana Arsenescu, M. Dandel, S. I. Arvay, C. Dudea: The Systolic Time Intervals and the Electrical Activity of the Heart in Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Men and Women over 40 Years of Age . . . . . 54

### EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- Gh. Roșea, Stela Roșca, Angela Szövérfi: Study on the Chromosomes in Wistar Rats Treated with ZINEB . . . . . 59

<i>L. Bukaresti, M. Chiorean, Eugenia Goina, Șt. Hobai, Maria Făgărășan, Gabriela Sikó, Ileana Csiki, A. Kovács: Study on the Relationship Between the Antiheparin Effect and Hyperglycoproteinaemia in Patients Treated with Heparin</i> . . . . .	65
<i>M. Péter, Monica Sabău, C. Bedő, Z. Péter, Katalin Mihály: Contributions to the Study on the Incidence of Conditionedly Pathogenic Fungi in River Waters</i> . . . . .	71
<i>V. Molnár, L. Hecser, P. Arvinti, Z. Csiki, A. Ureche: Observation Regarding Cardiac Pathology in Sudden Deaths of Cardiac Cause in Individuals under 35 Years of Age</i> . . . . .	76
<i>Silvia Dușa, B. Tőkés: Polarography of Complexon III on Pt Electrode of Rotative Wire I. Influence of the State of Electrode Surface upon the Oxidation of Complexon III. Analytical Aspects</i> . . . . .	81

**PROBLEMS OF DENTISTRY**

<i>L. Ieremia, Șt. Bocskay: Possibilities of Clinical Appreciation of Craniomandibular Dysfunction</i> . . . . .	93
--	----

**PHARMACEUTICAL PROBLEMS**

<i>Elisabeta Răcz-Kotilla, Iudita Józsa, G. Răcz: Hypotensive and Sedative Action of Certain Fractions Isolated from <i>Solidago gigantea</i> and <i>S. canadensis</i></i> . . . . .	93
--	----



Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## ASPECTE FARMACOLOGICE FUNDAMENTALE ALE ANTAGONIȘTI- LOR DE CALCIU: MECANISME DE ACȚIUNE ȘI EFECTE CARDIOVASCULARE

Gh. Feszt

Cercetările fiziolo-biologice din ultimele decenii au dezvăluit în linii mari procesele intime ale homeostaziei calciului intracelular; s-a dovedit și faptul că ionii  $Ca^{++}$  pe lângă participarea la procesul de excitație, au un rol fundamental de mesager secund, de cuplare a excitației cu răspunsurile celulare de ex. cu contractia. Investigațiile farmacologice au pus în evidență importanța modificărilor de  $Ca^{++}$  citoplasmatic în mecanismul de acțiune a unor medicamente (cardiotonice, catecolamine, metilxantine, antiaritmice etc.). Totodată, în urma cercetărilor — inițiate în anii 1968—70 de *Fleckenstein* și colab., *Godfraind* și colab. — a fost dezvoltată o nouă grupă de substanțe medicamentoase (începînd cu verapamil și cinarizina), numită „antagoniști de calciu sau agenți anticalcici”. Denumiri mai precise ale acestor agenți sînt „blocanți ai intrării calciului sau inhibitori ai canalelor lente”. Înainte de a prezenta aceste medicamente, vom recapitula pe scurt unele aspecte esențiale ale homeostaziei calciului intracelular, referindu-ne îndeosebi la aparatul cardiovascular, principal organ de țintă a acțiunii anticalcicelor.

1. Concentrația de  $Ca^{++}$  în citosol este menținută la valori de  $10^{-7}$ — $10^{-5}$  M în pofida unui gradient transmembranar uriaș (concentrația extracelulară fiind  $10^{-3}$  M), depășirea limitelor normale fiind puternic nocivă pentru celule. Mecanismele care o controlează implică în parte procese de transfer membranar, în parte translocații intracelulare.

Permeabilitatea sarcolemei pentru  $Ca^{++}$  în repaus este foarte mică, împiedicînd practic difuziunea simplă, ceea ce se poate produce însă în prezența unor agenți *ionofori*. La stimulare, ionii  $Ca^{++}$  pătrund prin *canalele „lente” ale sarcolemei*, care sînt incluziuni proteice de 100 ori mai mult permeabile pentru  $Ca^{++}$  decît pentru  $Na^+$  și care se deschid (se activează) în urma depolarizării, a scăderii potențialului de membrană (canale voltaj-dependente), iar în parte sub influența receptorilor anumiți agenți umorali-agoniști (canale receptor-dependente). Aceasta din urmă se realizează prin intermediul fosforilării, dependente de AMPc, a proteinei calciuctină. *Schimbul de  $Na^+/Ca^{++}$*  prin sarcolemă, de mare importanță în miocard, este un proces cu capacitate funcțională mare, putînd transfera  $Ca^{++}$  spre exterior sau spre interiorul celulei,

în funcție de modificările gradientului concentrației de  $\text{Na}^+$ .  $\text{Ca}^{++}$  — ATP-aza sarcolemală reprezintă un mecanism de pompă activ, dar cu capacitate limitată, pentru extruzia  $\text{Ca}^{++}$ -lui excedentar din celule.

Intracelular, ionii  $\text{Ca}^{++}$  sînt sechestrați activ în *reticulul sarcoplasmic*, printr-o  $\text{Ca}^{++}$ -ATP-ază controlată de o proteină fosforilată (fosfolamban), putînd fi apoi eliberați prompt la semnalele electrice și umorale sosite din direcția sarcolemei. Sechestrarea de  $\text{Ca}^{++}$  în *mitocondrii*, tot un proces activ, operează mai lent, fiind solicitat mai ales în caz de supraîncărcare calcică. Proteine și fosfolipide membranare pot fixa ioni  $\text{Ca}^{++}$  ușor disponibili pe *fața internă a sarcolemei*.

2. *Antagoniștii de  $\text{Ca}^{++}$*  (prescurtat: AC) influențează anumite verigi ale proceselor sus-menționate, acțiunea lor predominantă fiind scăderea influxului de ioni prin canalele calcice ale sarcolemei. Acești compuși deprimă deci activitățile  $\text{Ca}^{++}$ -dependente, diminuînd selectiv disponibilitățile de  $\text{Ca}^{++}$  în celule. Din această definiție rezultă criteriul că pe organe și țesuturi izolate acțiunile farmacodinamice ale AC pot fi înlăturate prin adăugarea de  $\text{Ca}^{++}$  excedentar.

2.1. Sub aspectul *structurii chimice* AC formează o grupă heterogenă (Meyer, 1984). O clasă însemnată a lor o constituie derivații de dihidropiridină, avînd ca prim reprezentant nifedipina (Corinfar, Adalat) apoi nitrendipina, nimodipina, niludipina, nisoldipina, nicardipina, foldipina etc. Alți compuși sînt derivați aralchilaminici cuprinzînd: a) subgrupa verapamil (Isoptin), gallopamil (D 600), tiapamil, cu structură dimetoxifenil-alchilaminică, asemănătoare papaverinei; b) derivații de benzotiazepină ca diltiazemul; c) derivații difenilpiperazinici ca lidoflazina, cinnarizina (Stugeron) și congenerul fluorat al acesteia — flunarizina; d) difenilpropilamine ca prenylamina (Agozol), fendilina (Sensit), terodilina, perhexilina; e) alte structuri — benciclanul și bepridilul.

În afară de acești compuși organici, o serie de *cationi anorganici* bivalenți și trivalenți pot funcționa ca antagoniști de  $\text{Ca}^{++}$ , care prezintă însă interes numai pentru cercetări. Astfel, lantanul, manganul, cobaltul, nichelul fixîndu-se de membrană la gura externă a canalelor și nefiind permeanți (datorită razei ionice și energiei de hidratare) împiedică pătrunderea curentului de  $\text{Ca}^{++}$ .

Antagoniștii de  $\text{Ca}^{++}$  organici sînt de mare interes terapeutic. Sub aspect funcțional, Fleckenstein (1983) îi împarte în 2 grupe: A) agenți puternic activi și specifici ca dihidropiridinele, verapamilul, gallopamilul, diltiazemul; B) agenți cu activitate mai puțin specifică, ca prenylamina, fendilina, cinnarizina, perhexilina etc. Van Zwieten (1985) propune o altă clasificare deosebită: a) blocanții selectivi ai influxului de  $\text{Ca}^{++}$  (identici cu grupa A a lui Fleckenstein) și b) inhibitorii supraîncărcării cu  $\text{Ca}^{++}$  a vaselor (flunarizina ș.a.). Godfraind (1985), adoptînd o grupare mai cuprinzătoare, delimitează: a) blocanții intrării calciului (menționați mai sus), b) antagoniștii intracelulari ai acțiunii calciului și c) antagoniștii calmodulinei (de exemplu clorpromazina, trifluoperazina, haloperidol) care împiedică fixarea  $\text{Ca}^{++}$ -lui de această proteină receptoare.

2.2. *Mecanismul de acțiune la nivelul celular* al AC a fost aprofundat mai ales în ultimii ani. Realizîndu-se nitrendipină, nifedipină și nimo-



dipină marcate de trîțiu ( $^3\text{H}$ ), s-a reușit identificarea unor situsuri de legare comune pentru derivații dihidropiridinici în diverse preparate de membrane celulare (cord, mușchiul neted, creier, celule cromafine). Legarea este reversibilă, saturabilă și stereospecifică, aceasta fiind în concordanță cu eficacitatea farmacodinamică mai mare a izomerilor levogiri. Afinitatea de legare a dihidropiridinelor prezintă o corelație bună cu acțiunea lor vasodilatatoare.

După Janis și colab. (1985) dihidropiridinele se leagă de o proteină reglatoare a canalelor calcice; ceilalți AC (verapamil, gallopamil, cinnarizină ș.a.) au alt loc de legare prin care acționează în mod alosteric. Astfel, gallopamilul și verapamilul scad parțial fixarea dihidropiridinelor, pe care diltiazemul o crește (Dompert și Traber 1984).

Privind localizarea celulară a situsurilor de legare a AC, Nayler și colab. (1980) susțin că verapamilul se leagă preferențial de vezicule sarcolemale, deprimînd fixarea de  $^{45}\text{Ca}^{++}$ . S-a stabilit ulterior că în omogenatul miocardic și dihidropiridinele au locul de legare la membrana sarcolemală. Se pare că miofibrilele, mitocondriile, reticulul sarcoplasmic nu sînt afectate direct de AC. Studiile referitoare la influența AC asupra schimbului intracelular de  $^{45}\text{Ca}^{++}$  în miocard și mușchiul neted vascular, au furnizat date care în parte concordă cu rezultatele menționate mai sus.

Cu ajutorul unor tehnici electrofiziologice sofisticate (voltage-clamp, patch-clamp) s-a putut demonstra că în miocard, la nivelul sarcolemei AC scad numărul canalelor calcice activate și/sau prelungesc starea lor inactivă (Reuter, 1984). Recent, au fost sintetizați doi derivați dihidropiridinici cu efect agonist calcic, care prelungesc starea activă a canalelor lente.

Numeroși AC, pe lângă inhibarea influxului de  $\text{Ca}^{++}$  sarcolemal, au și alte acțiuni, mai mult sau mai puțin importante din punct de vedere practic. Verapamilul în concentrații mari poate scăde și influxul de  $\text{Na}^+$  și efluxul de  $\text{K}^+$ , în timp ce nifedipina crește acest curent potasic. Diltiazemul mărește efluxul de  $\text{Na}^+$  stimulînd  $\text{Na, K-ATP-aza}$  membranară în aortă. Prenylamina, verapamilul, D 600 au proprietăți antiadrenergice slabe. Unii compuși acționează și intracelular: bepridilul scade acumularea de  $\text{Ca}^{++}$  în reticulul sarcoplasmic, felodipina și verapamilul se pot fixa de calmodulină, iar fendilina deprimă fosfodiesteraza (asemănător papaverinei).

3. Efectele farmacologice principale ale AC în organism se repercutează asupra activității bioelectrice a celulelor miocardice, asupra răspunsului contractil al miocardului și al mușchiului neted vascular, precum și asupra metabolismului celular. În afara aparatului cardiovascular, AC influențează musculatura netedă (uterină etc.), agregarea trombocitelor, glandele endocrine, celulele nervoase — efecte de importanță minoră, nefiind totuși lipsite de semnificație practică. Mineralizarea oaselor nu este influențată de AC.

3.1.1. Influența AC asupra proprietăților bioelectrice ale miocardului este importantă atît pentru analiza mecanismului de acțiune cît și pentru efectele terapeutice. AC nu modifică caracteristic potențialul de acțiune monofazic (PA) normal, care este inițiat de influxul rapid de

$\text{Na}^+$  (fiind numit „răspuns rapid“). Acțiunea AC asupra PA poate fi pusă în evidență numai după inactivarea curentului rapid de  $\text{Na}^+$  care generează depolarizarea sistolică rapidă (faza O), inactivare ce poate fi realizată cu tetrodotoxină sau prin depolarizarea parțială a sarcolemei produsă prin creșterea concentrației extracelulare de  $\text{K}^+$ . Scăzând în acest fel potențialul de membrană la valori în jur de  $-40$  mV, stimulii deschid canalele pentru influxul lent sodio-calcic. Acest „răspuns lent“ este deprimat eficient de AC.

Răspunsul lent se caracterizează prin pragul de declanșare mai ridicat ( $-30$  mV la  $-40$  mV), timpul de activare și inactivare mai lung (5—20 respectiv 30—300 msec), amplitudinea redusă (cca 40—70 mV), cu un overshoot mic (0 — +15 mV); viteza maximă de depolarizare este scăzută (1—10 V/sec), conducerea impulsurilor se face cu viteză mică (0,001 — 0,1 m/sec), iar perioada refractară este prelungită. Răspunsul lent nu este de tip tot sau nimic ca PA normal, ci depinde de intensitatea stimulului declanșator. Sporirea de AMPc în celule ușurează declanșarea răspunsului lent, care nu este sensibil la tetrodotoxină, putând fi suprimat prin AC, ca și prin lipsa de  $\text{Ca}^{++}$  din mediul extracelular.

Răspunsul lent deprimat de AC poate fi restabilit fie prin adaos de  $\text{Ca}^{++}$ , fie prin catecolamine beta-adrenergice sau prin AMPc, în timp ce strofantina restabilește contractilitatea dar nu și activitatea bioelectrică a membranei (Tritthart și colab., 1973, Thyrum 1974).

3.1.2. Acțiunea AC asupra automatismului cardiac și conductibilității se datorește faptului că sub aspect electrofiziologic, țesutul nodal — sinuzal și atrioventricular — constă din celule cu răspuns lent, în care curentul rapid de  $\text{Na}^+$  este rudimentar și curentul lent sodio-calcic deține rolul major în generarea PA și conducerea impulsurilor. AC aplicați in vitro sau administrați local exercită un efect deprimant direct asupra acestor celule, având deci efecte *cronotrop* și *dromotrop negativ*. Există însă deosebiri cantitative mari între potența diferiților derivați; iar in vivo aceste efecte sînt contracarate în mare măsură de reflexele cardio-stimulatoare declanșate în urmă acțiunii vasodilatatoare periferice a AC.

Dintre AC mai cunoscuți, verapamilul deprimă chiar la doze relativ mici conducerea A—V și pe baza acestei acțiuni este folosit ca *antiaritmie cardiacă* în special în tahiaritmiile supraventriculare, fiind deosebit de eficace în tahicardiile joncționale prin reîntrare. De notat că și alți AC pot exercita acțiune favorabilă în aritmiile cauzate de ischemie miocardică, deprimînd ritmul patologic și la nivel ventricular.

3.2. Funcția contractilă (inotropă) a inimii scade sub acțiunea AC. Fiziologic, influxul de  $\text{Ca}^{++}$  în cursul PA induce eliberarea de ioni  $\text{Ca}^{++}$  din reticulul sarcoplasmic, care reacționînd cu troponina C determină dezvoltarea tensiunii de către proteinele contractile (actomiozină). Pe cordul izolat sau pe preparatele de miocard stimulate electric, AC deprimă amplitudinea și viteza contracțiilor pînă la abolirea lor completă. Acest efect *inotrop negativ*, datorit decuplării excitației de contracție, poate fi contracarat prin ados de  $\text{Ca}^{++}$  excedentar.

Scăzînd viteza dezvoltării tensiunii și forța contracției, AC micșorează consumul de  $\text{O}_2$  al miocardului, economisind energie. De asemenea, datorită efectului inotrop negativ sînt utili în tratamentul cardio-

miopatiei hipertrofice. În organism, un efect inotrop negativ de grad prea intens nu apare la dozele lor terapeutice, deoarece efectul vasodilatator periferic intens declanșează baroreflexe cardiostimulatoare. Creșterea reflexă a tonusului beta-adrenergic o dată cu scăderea postsarcinii explică faptul că nifedipina, deși in vitro are efect inotrop negativ considerabil, în organism poate mări debitul cardiac și viteza de ejeție.

3.3. Acțiunea vasodilatatoare a AC, avînd repercusiuni hemodinamice locale și sistemice, este efectul farmacodinamic cel mai important la marea majoritate a acestor medicamente.

3.3.1. În mușchii netezi,  $Ca^{++}$  citosolic liber activează mecanismul contractil prin formarea unui complex cu calmodulina, care la rîndul lui activează kinaza lanțului ușor al miozinei, producînd fosforilarea acestuia. AC interferează cu acest proces, diminuînd cantitatea de  $Ca^{++}$  disponibil datorită scăderii influxului de ioni prin canalele calcice ale sarcolemei. La nivelul vaselor, efectul relaxant al AC depinde de medicamentul utilizat, de natura stimulării (electrică sau chimică) și de teritoriul vascular studiat.

În ce privește potența diferiților AC, între ei există deosebiri mari, derivații dihidropiridinici — nimodipina, nifedipina, nitrendipina — clăindu-se printre cei mai activi. În ce privește eficacitatea relativă a AC, nifedipina în doză cu acțiune vasodilatatoare egală, deprimă de 10 ori mai puțin sistemul excitoconductor cardiac decît verapamilul; și la diltiazem influxul de  $Ca^{++}$  miocardic este mai puțin sensibil decît cel vascular. Cinnarizina și flunarizina inhibă de 1000 ori mai slab canalele calcice în cord decît în vase (Naylor și colab. 1984).

Efectul relaxant al AC este foarte evident la nivelul vaselor la care se provoacă constricție prin depolarizare, prin creșterea concentrației extracelulare de  $K^+$ . În acest caz contracția este un răspuns dependent de influxul de  $Ca^{++}$  extracelular, fiind inhibat prin blocanții canalelor voltaj-dependente. În ce privește vasoconstricția provocată de agenți umorali, de ex. de noradrenalină, AC o influențează mai diferențiat. În anumite vase acest răspuns poate să se producă independent de modificarea potențialului de membrană și de  $Ca^{++}$  extracelular, datorită mobilizării de  $Ca^{++}$  dintr-un stoc intracelular (cuplare farmacomecanică), proces care nu este inhibat de AC, deprimanți ai cuplării electromecanice (Van Breemen și colab., 1980, 1982). De ex. prima fază — rapidă — a vasoconstricției noradrenalinice este de acest tip, iar a doua fază mai lungă — tonică — necesită influx de  $Ca^{++}$  prin activarea canalelor sarcolemale și poate fi inhibat foarte eficient de AC (Bevan 1982).

În diferite arii și segmente vasculare, cele două mecanisme de activare au o pondere variată, ceea ce explică în parte sensibilitatea diferită față de acțiunea AC. La o anumită selectivitate a acțiunii diferiților AC — foarte importantă pentru practică — mai pot contribui și alți factori ca: deosebiri în cantitatea și mobilitatea  $Ca$ -lui stocat intracelular, măsura relativă a tonusului vascular intrinsec și extrinsec, proporția diferită a canalelor voltaj-dependente și a celor receptor-dependente, deosebiri privind proprietățile canalelor de  $Ca^{++}$  și ale chimismului suprafeței celulare în diferite vase.

Menționăm că eliberarea noadrenalinei din terminațiile nervoase simpatice, deși este dependentă de  $Ca^{++}$ , nu este inhibată semnificativ de AC la doze care au efect vasodilatator (*Haessler 1972*). Astfel, nu sînt inhibate baroreflexele simpaticotone, de reajustare a circulației sanguine.

3.3.2. *Arterele coronare* reacționează sensibil la AC. Efectul lor coronardilatator se extinde atît asupra ramurilor mari, subpericardiace, cît și asupra ramurilor mici, vasele spastice fiind relaxate eficient. În condițiile menținerii unei presiuni de perfuzie corespunzătoare, scăderea rezistenței coronariene determină o creștere substanțială a fluxului sangvin, irigația mărindu-se și în zonele ischemice. Ca urmare a creșterii debitului coronarian global, diferența arteriovenoasă de  $O_2$  scade. Pe lîngă creșterea aportului de  $O_2$  pe această cale, în *acțiunea antianginoasă* remarcabilă a AC revine un rol deosebit de important și scăderii consumului de  $O_2$  miocardic. Acesta se datorește scăderii rezistenței periferice și a impedanței vasculare totale, ceea ce reduce postsarcina, ușurează ejecția ventriculară și scade travaliul cardiac; efecte la care se adaugă și efectul inotrop negativ al AC. Importanța acestor factori o dovedește clar observația că reducerea diferenței arteriovenoase de  $O_2$  în sângele coronarian persistă timp mai îndelungat decît creșterea fluxului sangvin coronar. Trebuie subliniat apoi că sub efectul AC fluxul sangvin regional în zonele ischemice subendocardice crește mai mult decît irigația globală a miocardului indemn, reducîndu-se astfel mărimea zonelor ischemice după ocluzia coronariană experimentală (*Bache și Dymek 1982*). Intervine deci o redistribuție a fluxului sangvin cu creșterea raportului între irigația subendocardică/subepicardică.

Ca urmare a acestor acțiuni, nifedipina, diltiazemul și alți AC sînt medicamente valoroase în cardiopatia ischemică coronariană. Se remarcă în special eficacitatea în combaterea anginei vasospastice, fiind utile însă și în celelalte tipuri de angină pectorală.

3.3.3. În ce privește *vasele periferice*, acțiunea dilatatoare a AC este marcată și la nivelul arteriolelor și al arterelor mai mari. În experiențe, diferitele arii vasculare nu răspund în egală măsură, de ex. artera bazilară este mult mai sensibilă decît artera femurală față de nifedipină și diltiazem. Cel mai puțin susceptibile la acțiunea AC sînt venele cutanate. Nisoldipina se pare a fi mai eficace și asupra venelor. Scăderea rezistențelor vasculare loco-regionale duce la ameliorarea circulației, permițînd utilizarea AC în terapia sindroamelor ischemice periferice de tip angiospastic.

*Towart și colab. (1982), Kazda și colab. (1982)* au pus în evidență că nimodipina acționează preferențial pe vasele cerebrale, inhibînd constricția lor indusă de variate substanțe vasoconstrictoare: noradrenalina, serotonina, tromboxani, prostaglandine etc. Nimodipina a și fost experimentată cu rezultate promițătoare în accidente ischemice cerebrale.

3.3.4. Datorită scăderii rezistenței vasculare periferice totale (RVPT) prin arteriolodilație, AC au *proprietăți antihipertensive* remarcabile. S-a dovedit atît experimental cît și clinic că în hipertensiunea arterială se accentuează sensibilitatea vaselor față de acțiunea AC; la valorile tensionale ridicate se produce o scădere importantă. La bolnavi s-a con-

statat că nicardipina, o dată cu scăderea RVPT și a TA, mărește complianța arterelor mari, dilatându-le (Simon și colab. 1984). În mod avantajos, tratamentul cu AC menține fluxul sangvin renal. Accidente de hipotensiune ortostatică de obicei nu se observă, reflexele de reajustare a circulației fiind păstrate (Kiss și Farsang 1984, Krebs 1984). Sînt utilizate ca antihipertensive AC la care acțiunea vasculară predomină față de efectele cardiace, mai ales nifedipina. Aceasta, unii autori o consideră ca medicament de primă treaptă în cazurile blînde — moderate, fiind utilă și în condiții de urgențe. În forme mai avansate ale bolii poate fi asociată cu beta-blocanți, diuretice, captopril (Gross, 1984).

3.4. *Acțiuni metabolice-citoprotectoare*: Fleckenstein (1975) a descris că verapamilul și prenylamină pot atenua supraîncărcarea cu calciu și necroza în focare a miocardului sub efectul toxic al izoprenalinei. La șobolani genetic hipertensivi, administrarea îndelungată de nifedipină a prevenit nu numai creșterea presiunii arteriale, dar a împiedicat și calcinoza aortei și a arterelor mezenteriale (Fleckenstein 1984). Henry (1984) în experiențe relativ recente a constatat că la iepuri ținuți la un regim hipercolesterolic, administrarea concomitentă de nifedipină diminuează semnificativ întinderea leziunilor ateromatoase, diminuînd și cantitatea de colesterol depus în aortă, fără a influența nivelul colesterol-miei. Semnificația acestor observații pentru farmacoterapie nu este încă clarificată.

În ce privește leziunile ischemice-hipoxice ale miocardului, unele date experimentale sugerează că AC le-ar influența favorabil (Clark și colab. 1979, Nayler și colab. 1980, 1984), atenuînd tulburările metabolice și structurale provocate de reperfuzia inimii după o perioadă de ischemie. Observațiile clinice în infarctul acut de miocard n-au confirmat deocamdată așteptările formulate pe baza acestor rezultate.

#### Bibliografie selectivă

1. Antman E. M. și colab.: Ann. int. Med. (1980), 93, 875; 2. Bache R. J., Dymek D. J.: Circulation (1982), 65, suppl. I 19—I 26; 3. Bevan J. A.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 519; 4. Braunwald E.: N. Engl. J. Med. (1982), 307, 1618; 5. Bruckner J.: Viața med. (1985), 32, 465; 6. Cuparencu B.: Clujul medical (1984), 57, 202; 1985, 58, 327; 7. Dompert W. U. și Traber J.: op. cit. 30, p. 175; 8. Fazekas T.: Therap. Hung. (1983), 31, 97; Orvosképzés (1981), 56, 49; 9. Flaim S. F. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 511; 10. Fleckenstein A. și colab.: Arzneim. Forsch. (1972), 22, 22; (1977), 27, 562; 11. Fleckenstein A.: Circul. Res. (1983), 52, I 3—I 16; 12. Godfraind T., Kaba A.: Arch. int. Pharmacodyn. (1972), 196, 35; 13. Godfraind T.: în: Calcium entry blockers and tissue protection (Godfraind T. et al., eds.). Raven Press, New York, 1985, 1; 14. Gross F.: Triangle (1984), 24, 139; 15. Haeusler G.: J. Pharmac. exp. Ther. (1972), 180, 672; 16. Henry P. D.: Amer. J. Cardiol. (1980), 46, 1047; 17. Janis R. A. și colab.: în: Calcium entry blockers and tissue protection (Godfraind T. et al., eds.) Raven Press, New York, 1985, 21; 18. Kiss I., Farsang Cs.: Gyógyszereink (1984), 34, 135; 19. Krebs R.: op. cit. 30, pag. 347; 20. Lathrop D. A. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 613; 21. Low R. J. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 547; 22. Manuchian M.: în: Actualități în medicina

internă (red. St. Suteanu). Ed. Med. București, 1985, 250; 23. Meyer H.: op. cit. 30, p. 165; 24. Millard R. W. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 499; 25. Mitchell L. B. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 629; 26. Nayler W. G. și colab.: Circul. Res. (1980), 46, I 161—I 166; 27. Nayler W. G. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1980), 46, 242; 28. Nayler W. G. și colab.: op. cit. 30, p. 181; 29. Opie L. H.: Lancet (1980), I, 806; 30. Opie L. H. (red): Calcium antagonists and cardiovascular disease. Raven Press, New York, 1984; 31. Oprian V., Pogăceanu P. I.: Actualități și progrese în cardiopatia ischemică. Ed. Med. București, 1983; 32. Peter T. și colab.: Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 602; 33. Reuter H.: op. cit. 30, p. 43; 34. Rosenthal J.: Münch. med. Wschr. (1982), 125, 1047; 35. Simon A. C. și colab.: Triangle (1984), 24, 157; 36. Sperelakis N.: Amer. Heart J. (1984), 107, 347; 37. Stone P. H. și colab.: Ann. intern. Med. (1980), 93, 886; 38. Thyrum P.: J. Pharmac. exp. Ther. (1974), 188, 166; 39. Tritthart H.: Arch. Pharmacol. (1973), 280, 239; 40. Towart R. și colab.: Arzneimittel. Forsch. (1982), 32, 338; 41. Triggle D. J., Swamy V. G.: Chest (1980), 78, suppl. 174; 42. Van Breemen C. și colab.: Chest (1980), 78, suppl. 157; Amer. J. Cardiol. (1982), 49, 507; 43. Vanhoutte P. M.: Circulation (1982), 65, suppl. I 11—I 19; 44. Van Zwieten P. A.: Arzneimittel. Forsch. (1985), 35, 298.

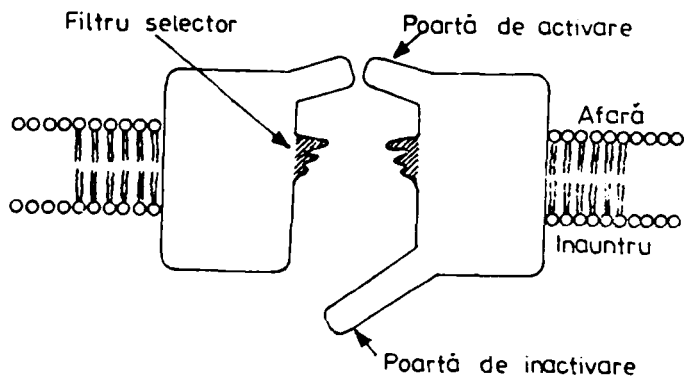
Clinica Medicală nr. 3 (cond.: conf. dr. S. Cotoi, doctor în medicină)  
din Tîrgu-Mureș

## TRATAMENTUL ARITMIILOR CARDIACE CU BLOCANȚI AI CANALELOR DE CALCIU

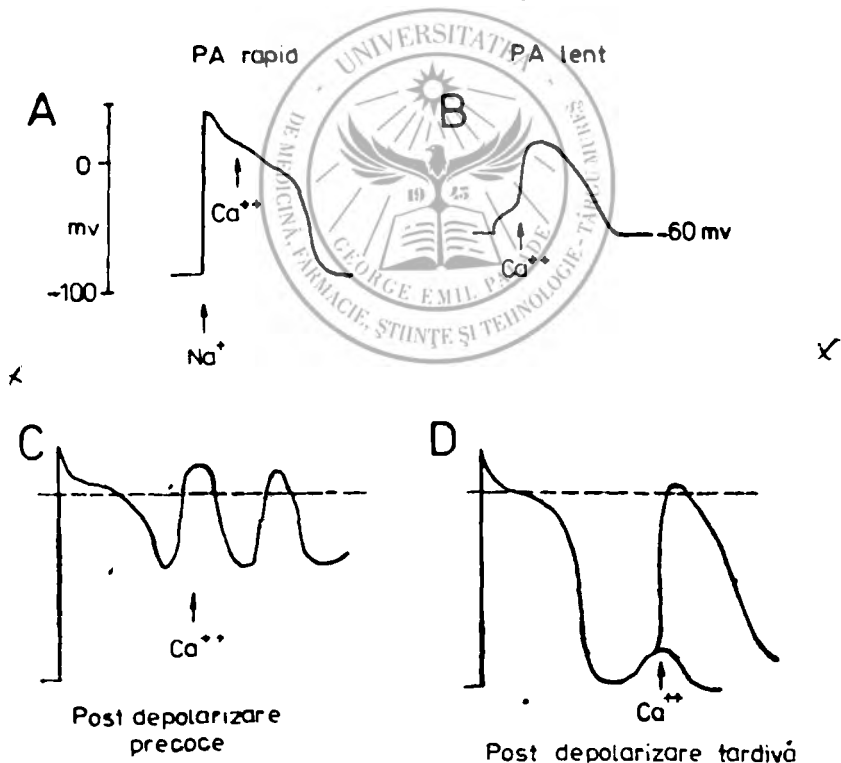
S. Cotoi, E. Carașca

Termenul „antagonist de calciu“ a fost introdus de *Fleckenstein* în anul 1969, pentru o categorie de substanțe ale căror efect era identic cu lipsa calciului. În ultimul timp, rolul important al calciului în legătură cu procesul de excitație a membranei celulare și contractia fibrei miocardice a fost bine documentat. Alături de schimburile de sodiu și potasiu este astăzi evident rolul important și al ionilor de calciu în activitatea electrică a membranei celulare (2, 3, 4, 7, 13, 24).

Excitația miocardului depinde de acțiunea unor canale din membrana celulară prin care ionii se pot mișca înspre interior din spațiul extracelular. Există astăzi documentate trei tipuri de astfel de canale: 1. canalele rapide de sodiu, cu un timp scurt de activare și cu intrare rapidă a sodiului; 2. canalele lente, cu o lungă perioadă de activare, cu intrare lentă de ioni de calciu, și 3. canale de tip intermediar, între rapid și lent, care transportă ionul magneziu, recent descrise și mai puțin studiate (1, 7, 13, 23).



X Fig. nr. 1: Schema ipotetică a canalului lent pentru ionul de calciu.



X Fig. nr. 2: Potențialele de acțiune transmembranice de tip rapid, lent și post-depolarizare.

Potențialele de acțiune ale diferitelor zone miocardice pot fi explicate în termeni de participare cu preponderență a canalelor rapide sau lente. În miocardul de lucru panta inițială, rapidă a potențialului (faza 0) este datorată influxului de sodiu, repolarizarea rapidă apărînd cînd se închid aceste canale (faza 1), urmează apoi influxul lent de ioni de calciu, care realizează platoul potențialului (faza a 2-a), iar o dată cu închiderea și a acestora repolarizarea continuă cu faza a 3-a. În țesutul specific (nod sinuzal, nod atrioventricular) activarea este preponderent dependentă de canalele de calciu, faza 0 este lentă, apărînd o depolarizare diastolică spontană. În condiții anormale, unele fibre miocardice pot să dezvolte potențiale de tip lent dependente de canalele de calciu, producîndu-se fenomenul de postdepolarizare precoce sau tardivă (after depolarization), care stă la baza producerii mecanismelor de depolarizare de tip trăgaci (triggered activity), un mecanism important în geneza aritmiilor (6, 9, 12, 15, 17, 22).

Celulele cardiace ce dezvoltă potențiale lente de acțiune sînt incriminate în geneza multor aritmii, care țin de automatismul normal, de activitatea de tip trigger și de blocurile unidirecționale cu reintrarea excitației. În tabelul nr. 1 sînt arătate mecanismele ce stau la baza aritmiilor (12, 16, 17, 24, 25):

Tabelul nr. 1

- 
- A. Producerea anormală a impulsului
- a) Automatism
1. Lipsă
  2. Mărit normal
  3. Anormal
- b) Activitate de trăgaci (triggered)
1. Postdepolarizare precoce
  2. Postdepolarizare tardivă.
- 
- B. Tulburări în conducerea impulsului
- a) Bloc
- b) Bloc unidirecțional și reintrare
- 

Astăzi se folosesc în practică și există experiență clinică privind acțiunea antiaritmică a patru medicamente blocante ale canalelor de calciu: verapamilul, diltiazemul, nifedipina și perhexilina (2, 19).

Verapamilul în special, dar și diltiazemul au acțiune antiaritmică evidentă. Nifedipina acționează preponderent ca vasodilatator, iar perhexilina are ambele proprietăți, dar de intensitate redusă. Această variabilitate de răspuns la „organele țintă” este datorată faptului că ele acționează complex la nivelul canalelor ionice. Astfel: diltiazemul blochează parțial o dată cu canalele lente și cele rapide; nifedipina blochează canalele lente prin reducerea numărului canalelor activate, verapamilul modifică dinamica canalelor lente în ansamblu, scăzînd rata de acțiune, la care se adaugă și blocarea curentului spre exterior al potasiului. Tabelul nr. 2 arată efectele electrofiziologice, electrocardiografice, hemodinamice și vasculare ale blocantelor canalelor de calciu asupra diferitelor structuri cardice (12, 23, 24):



nea bradicardizantă, cît și efectul inotrop negativ. Asociat cu digitala se contracarează efectul inotrop negativ, dar se accentuează efectul cronotrop negativ, util în tahiaritmii, dar periculos în alte situații. Efectul cronotrop negativ se poate corecta cu medicație beta agonistă ca norepinefrină, dopamină, dobutamină, mai ales cînd apare hipotensiunea sau șocul. Trebuie administrate cu grijă la pacienții cu disfuncția nodului sinuzal, la cei cu tulburări de conducere A-V; se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și renală (2, 7, 14, 24).

*Probleme practice privind tratamentul aritmiilor cu verapamil.*

Referirile sînt în exclusivitate pentru verapamil.

Denumirea comercială este de Isoptin, produs de firma Knoll AG și Verpamil produs în R. P. Ungară (Orion).

Este prezentat sub formă de comprimate conținînd 40 mg și 80 mg/compr., existînd și tablete retard de 120 mg/tb, precum și în fiole de Ioptin sau Verpamil ce conțin 5 mg de verapamil în 2 ml soluție/fiolă.

*Administrarea intravenoasă (i.v.)* este indicată în cazul tuturor tulburărilor de ritm supraventricular cu frecvență cardiacă ridicată în scopul realizării conversiei medicamentoase la ritm sinuzal sau a bradicardizării (tahicardii paroxistice supraventriculare, flutter și fibrilația atrială paroxistică sau recentă). Doza curență este de 5 mg (1 fiolă), care la nevoie poate fi repetată după 10 minute. Dacă este necesar se poate continua cu perfuzie lentă de 5—10 mg pe oră, în soluție glucozată sau ser fiziologic, fără a se depăși doza de 100 mg/zi. Este mai prudent ca administrarea i.v. să fie făcută lent, deși unii autori recomandă administrarea în bol. Efectul antiaritmie se instalează rapid, în timp de secunde/minute (2, 4, 7, 8, 14, 24).

*Administrarea orală* are trei indicații principale: a) reducerea frecvenței ventriculare în cazul fibrilației atriale cronice; b) realizarea conversiei la ritm sinuzal în cazul fibrilației atriale paroxistice (în asociere cu chinidina); c) profilaxia recidivelor de tahiaritmii după conversia la ritmul sinuzal. Se administrează de 3 ori 1—2 tb Isoptin 80 mg sau 1—2 tb de Isoptin retard/zi. Nu se recomandă depășirea dozei de 480 mg/zi în tratamentele de durată. Concentrația sangvină eficientă terapeutic se realizează în 30 de minute la persoanele sănătoase și în 60—90 minute la bolnavi. Asocierea cu Digoxin este posibilă, mai mult, recomandabilă în cazul fibrilației atriale cu frecvență ventriculară rapidă și/sau asociată cu insuficiență cardiacă întrucît se potențează reciproc în ce privește efectul bradicardizant, iar digitala anulează efectul inotrop negativ al Isoptinului. În profilaxia recidivelor de FA este recomandată asocierea verapamilului cu 0,4—0,6 g de chinidină/zi (8, 14).

*Administrarea sublinguală* este posibilă și este mai eficientă decît cea orală, fiind comparabilă cu cea intravenoasă. Pacientul zdrobește o tabletă de Isoptin 80 mg în dinți și o păstrează sublingual. Efectul terapeutic se instalează relativ rapid, în cca 20 de minute, prin faptul că absorbția se face excluzînd filtrul hepatic unde se produce metabolizarea exclusivă a Isoptinului.

Indicațiile de administrare sublinguală sînt comune cu cele menționate pe cale intravenoasă, iar rezultatele terapeutice comparabile. Procedeul are avantajul ușurinței de administrare în teren pentru obținerea unui efect rapid și inconvenientul gustului amar intens (4, 5).

*Contraindicațiile absolute* de administrare a Isoptinului sînt: 1) șocul

cardiogen neindus de aritmie; 2) infarctul miocardic acut complicat cu bradicardie, hipotensiune arterială și insuficiență cardiacă stângă; 3) blocul atrioventricular de grad II și III; 4) disfuncția nodului sinuzal; 5) insuficiența cardiacă manifestă.

*Contraindicațiile relative* și precauțiile apar în următoarele situații: 1) tahicardii supraventriculare asociate cu sindrom W.P.W., pentru riscul inducerii de tahicardii sau fibrilație ventriculară; 2) infarctul miocardic acut complicat cu bloc A-V de gr. I; 3) tahiaritmii supraventriculare cu insuficiență cardiacă congestivă la bolnavi nedigitalizați; 4) se vor reduce dozele în afecțiuni hepatice și renale importante; 5) se va administra cu rezervă în primele 3 luni de sarcină (numai în cazuri de urgență) deși nu are efect teratogen cunoscut; 6) se administrează cu prudență la bolnavii sub tratament beta blocant adrenergic pentru efecte aditive.

*Supradozajul* necesită tratament în măsura apariției efectelor adverse majore: hipotensiune arterială marcată pînă la stare de șoc, tulburări grave de conducere atrioventriculare (bloc A-V gr. II și III), bradicardie sinuzală simptomatică, oprire sinuzală.

Măsurile generale care se aplică sînt următoarele: spălătură gastrică, masaj cardiac extern, respirație asistată, cardiostimulare temporară, la nevoie.

Măsurile specifice care se recomandă în scopul eliminării efectului cardiopresiv, hipotensiv și bradicardizant sînt: calciu gluconic, sol. 10%, i.v. 10—20 ml și la nevoie în continuare perfuzabil, care este antidotul specific; în tulburările de conducere A-V sau bradicardia și oprirea sinuzală se indică administrarea de atropină, isoprenalină, orciprenalină, cardiostimulare temporară; în hipotensiune se instituie perfuzie cu dopamină, dobutamină sau noradrenalină; insuficiența cardiacă agravată se tratează prin administrarea repetată de calciu, la nevoie dopamină, dobutamină (11, 21).

Blocanții canalelor de calciu, în speță verapamilul, au un spectru îngust de activitate antiaritmice, avînd și avantajul unei acțiuni rapide și prompte. Verapamilul este de mare utilitate în tratamentul tulburărilor de ritm, intrînd în medicația de urgență a tahicardiilor supraventriculare paroxistice, a fibrilației și flutterului atrial cu frecvență ventriculară rapidă.

Implicațiile practice ale înțelegerii mai clare a mecanismelor prin care blocanții canalelor de calciu își exercită acțiunea ridică cerința ca aceste medicamente să fie produse în viitor astfel încît să blocheze diferențiat canalele de calciu. S-ar putea să avem astfel medicamente care să acționeze în mod specific, permițînd medicului să trateze diferențiat tulburările de ritm legate de acest proces, la fel să acționeze pe diferite mecanisme ce stau la baza anginei vasospastice, a astmului bronșic și a altor organe și funcții unde aceste mecanisme operează (18).

### Bibliografie

1. Bigger T. J.: Europ. Heart J. (1984), 5, 1; 2. Bouthier J., Simon A., Levenson J.: Rev. Prat. (1986), 36, 1246; 3. Coraboeuf E.: Am. J. Physiol. (1976), 234, 101; 4. Cotoi S.: Conf. Națională Cardiologie Galați 1986; 5. Cotoi S., Carașca E., Moldovan D., Podoleanu D., Pop H., Dogaru G.:

Sesiunea Cadrelor Didactice I.M.F. Tîrgu-Mureş 1986; 6. Cranefield P. F.: Circ. Res. (1977), 41, 415; 7. Dargie H., Rowland E., Krikler D.: Brit. Heart J. (1981), 46, 1; 8. Eichelbaum M., Somogyi A.: Arch. exp. Path. Pharmacol. (1981), 316, Suppl. R 73; 9. Gilmour R. F., Zipes D. P.: Am. J. Cardiol. (1985), 55, 89; 10. Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S. G., Klein G. J.: Circulation (1982), 65, 348; 11. Haft I. I., Habbab H. A.: Arch. Intern. Med. (1986), 146, 1085; 12. Hasin Y., Kriwisky M., Gotsman M. S.: Cardiology (1984) 71, 199; 13. Katz M. A.: J. Cardiovasc. Med. (1983), 8, 435; 14. Klein H. O., Kaplinsky E.: Am. J. Cardiol. (1982), 50, 894; 15. Krikler D.: Eur. J. Cardiol. (1974), 2, 3; 16. Levine J. H., Michael J. R., Guarnieri T.: New. Engl. J. Med. (1985), 21, 312; 17. Massumi R. A., Marin J., Udhoji V. N.: Am. Heart J. (1986), 400, 111; 18. Packer M., Frishman W. H.: Am. J. Cardiol. (1982), 50, 881; 19. Pepine C. J., Conti C. R.: Modern Concepts Cardiovasc. Dis. (1981), 50, 61; 20. Pineiro J. D., Romano E. A., Gallo A., Vazquez-Blanco M., Suarez L. D.: Medicina (Buenos Aires), (1985), 45, 563; 21. Roguin N., Shapir Y., Blazer S., Zeltzer M., Berant M.: Clin. Cardiol. (1984), 7, 613; 22. Shenasa M., Denker S., Mahmud R., Lehmann M., Murthy V. S., Akhtar M.: J.A.C.C. (1983), 2, 545; 23. Talano J. V., Tommaso C.: Progress Cardiovasc. Dis. (1982), 25, 2; 24. Zipes P. D., Gilmour R. F.: Angiol. (1982), 33, 540; 25. Wu D., Kou H. C., Yeh S. J., Lin F. C., Hung J. S.: Circulation (1983), 67, 426.



## REFERATE GENERALE

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

### PROBLEME CHIRURGICALE ALE CANCERULUI GASTRIC

V. E. Bancu, Ş. Bancu

Cu toate că frecvenţa cancerului gastric a diminuat în ultimii ani, afecţiunea este responsabilă şi în prezent de numeroase decese în multe ţări ale lumii, printre acestea găsindu-se şi ţara noastră.

Mortalitatea în cancerul gastric la 100 000 de locuitori, pe 43 de ţări (1977) arată că ţara noastră cu 27,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> ocupă locul al VII-lea la bărbaţi şi cu 12,9<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> locul al IX-lea la femei. Japonia se găseşte pe locul I cu o mortalitate de 52,3<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> la bărbaţi şi 26,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> la femei. În Japonia cancerul de stomac este o veritabilă problemă socială, şi acest fapt a necesitat o seamă de eforturi în lupta împotriva acestui tip de cancer, prognosticul afecţiunii ameliorându-se, în consecinţă, în ultimele decade, cu o rată medie de supravieţuire postoperatorie în jur de 50%. Această realizare s-a obţinut într-o perioadă de timp în care cele mai bune statistici europene (restrînse ca număr) dau o rată de supravieţuire la 5 ani de 25% după rezecţii chirurgicale.

Pentru a ilustra succesele japoneze din ultimii 20 de ani, în tratamentul chirurgical al cancerului gastric, ne permitem să redăm în tabelul nr. 1 supravieţuirile la 5 ani prezentate de *Douglass* (1982):

<i>Dupont</i>	738 cazuri	14 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Ochsner</i>	200	7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Lure</i>	642	34 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Nakajima</i>	223	44 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Goto</i>	199	61 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Koga</i>	864	88 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Soga</i>	630	51 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
<i>Imanga</i>	995	64 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Eforturile deosebite din ultimele decenii ale autorilor japonezi au dus la descoperirea pe baza screening-ului de masă a tot mai numeroase forme de „Early Cancer“ (cancer precoce), cu rezultate foarte bune ale tratamentului chirurgical în asemenea forme. Într-adevăr s-a dovedit că prin ajutorul screening-ului chirurgia aduce vindecări ale formelor „early“ într-o proporţie de pînă la 90%, iar la toate formele descoperite prin screening supravieţuirile la 5 ani au putut să fie extinse pînă la un procentaj de 70%. Măsurile medico-chirurgicale întreprinse pot fi grupate pe trei direcţii:

1. O mai bună detectare a cancerului gastric într-un stadiu precoce.
2. Sistematizarea chiurajului ganglionar după un protocol bine stabilit.
3. Utilizarea unei chimioterapii complementare.

## Detectarea precoce

Detectarea precoce a cancerului gastric a fost posibilă datorită unei colaborări fructuoase între endoscopiști (organizați într-o vastă rețea), radiologi, epidemiologi și anatomo-patologi. Aceștia vor furniza chirurgilor dintr-un lot dat cu cancer gastric, cât mai multe forme „early”, definite histologic printr-o tumoare limitată la mucoasă și submucoasă fără atingerea muscularei. Această formă nu trebuie confundată cu „cancerul in situ” ținând seama de faptul că în „Early Gastric Cancer” există metastaze ganglionare în 20—30% din cazuri, dar acești ganglioni aparțin în marea lor majoritate grupurilor N<sub>1</sub> și foarte rar stațiilor ganglionare din grupurile N<sub>2</sub>. Examinările endoscopice într-o colectivitate dată nu depistează numai forme „early” de cancer gastric dar și leziuni precanceroase care sînt grupate astăzi sub numele de „displazii epiteliale”. Pare să fie admis că descoperirea unui stadiu displazic face bolnavul să intre într-un protocol de supraveghere. Displazia moderată va fi revăzută aproximativ la 1 an și menținută în acest protocol dacă nu apar modificări. Displazia severă, din contră, trebuie să conducă fie la o intervenție chirurgicală, fie la o supraveghere strictă și apropiată.

### *Regruparea ganglionilor regionali ai stomacului în funcție de localizarea tumorii*

Stomacul a fost împărțit convențional în 3 zone: zona antrală (A); zona medio-gastrică (M) și zona cardială (C). Tumoarea poate fi localizată în treimea inferioară, treimea mijlocie și treimea superioară și în cazuri rare la nivelul întregului stomac. Din tabelul de mai jos se poate vedea regrouparea ganglionilor perigastrici după localizarea tumorii așa cum este ea redată de Societatea Japoneză de Cercetare a Cancerului Gastric (fig. nr. 1 și 2).

1. Paracardial drept
2. Paracardial stîng
3. Mica curbură
4. Marea curbură
5. Suprapiloric
6. Subpiloric
7. Arterei coronare gastrice
8. Arterei hepatice comune
9. Trunchiului celiac
10. Hilului splinei
11. Arterei splenice
12. Pediculului hepatic
13. Retropancreatic
14. Rădăcina mezenterului
15. Arterei colice-medii
16. Paraaortic

Chiurajul ganglionar regional extensiv (Extensive Lymphnode Dissection) definit prin disecția ganglionilor din grupele N<sub>1</sub>—N<sub>2</sub> și uneori N<sub>3</sub> a devenit o regulă în Japonia. Această atitudine pare să fie foarte bine

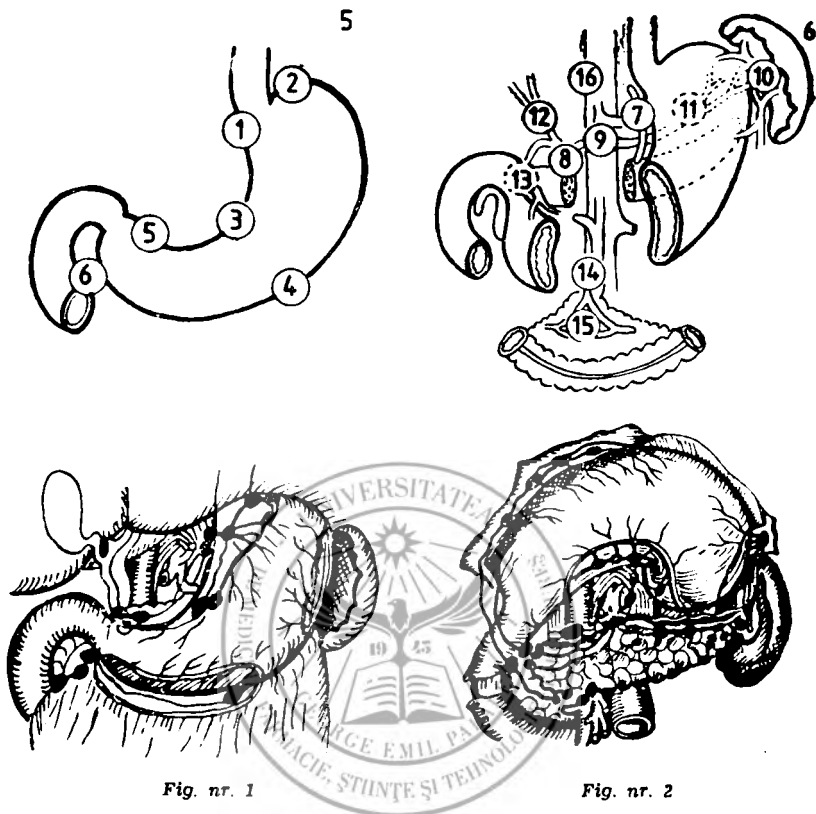


Fig. nr. 1

Fig. nr. 2

venită deoarece supraviețuirea la 5 ani a fost considerabil ameliorată, nu datorită faptului că nu există metastaze ganglionare (ceea ce denotă că chiurajul ganglionar preventiv nu ajută la nimic), ci datorită existenței ganglionilor invadați (*Kodoma, Okajima*).

Un alt fapt important care influențează prognosticul postoperatoriu al cancerului gastric este invadarea seroasei. Când este vorba de invadarea seroasei fără metastaze ganglionare cazul este încadrat în stadiul I după clasificarea TNM, dar în același timp în gradul II după clasificarea japoneză. Faptul pare logic mai ales că este demonstrată o reducere cu 50% a supraviețuirilor la 5 ani, în cazul bolnavilor cu tumori care ating seroasa. De obicei depășirea seroasei înseamnă un număr semnificativ crescut de ganglioni invadați. Dacă chiurajul ganglionar al ganglionilor  $N_1$  și  $N_2$  este posibil în afara unor dificultăți deosebite în cazul cancerelor de localizare antrală, când este vorba de cancerele medio-gastrice sau ale 1/3 superioare, același chiuraj presupuse necesitatea splenectomiei sau a splenopancreatectomiei stângi. Acest tip de extensie a

operației este larg utilizată în Japonia cu un nivel de mortalitate foarte scăzut (1,7% pentru *Komoda*) și cu o rată de supraviețuire la 5 ani, sensibil mai ridicată. Rata de mortalitate foarte joasă în asemenea cazuri poate fi atribuită abilității chirurgilor japonezi și „nu trebuie să ducă la o atitudine sistematică” (*Welch*). De fapt alte statistici europene și americane dau mortalitate ridicată în caz de splenopancreatectomie stângă (25% pentru *Gilbertsen*, 25% pentru *Mac Neer* și 20% pentru *Lortat-Jacob*).

În Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tîrgu-Mureș s-a făcut o cotitură în tratamentul chirurgical al cancerului gastric și mai ales acolo unde o rezecție subtotală sau totală gastrică radicală curativă este posibil de realizat. Dacă cancerele gastrice sînt operate ca și ulcerul gastroduodenal (boală în care chirurgii români au mare experiență), nu facem altceva decît să efectuăm operații paliative în toate cancerele gastrice și rezultatele să fie în consecință. Așa cum recunoaște *Dupont* (1980) atunci cînd efectuau gastrectomia subtotală obișnuită supraviețuirile la 5 ani au fost de 10,2%, în timp ce de cînd au introdus gastrectomia subtotală radicală curativă, supraviețuirile la 5 ani au crescut la 28,5%.

*Soga* și *Kobayashi* (1979) dau supraviețuiri la 5 ani de 60,5% la cei cu operații radicale față de 6,5% la cei operați paliativ. *Nakajima* și *Kajitani* (5413 cancere gastrice) dau supraviețuiri la 5 ani de 58,7% pentru rezecții radicale curative și 5% pentru cei rezecați paliativ.

O altă problemă importantă este aceea a formelor timpurii „Early Gastric Cancer” pe care noi o înțelîm cu totul excepțional. La Institutul Oncologic din Tokio, între anii 1950—1955, aceste forme reprezentau 1—3% din cazurile internate, 25% între 1966—1970 și 50% în anii 1980.

Dar ce înseamnă rezecție subtotală și totală gastrică radicală curativă?

Societatea Japoneză pentru Studiul Cancerului Gastric a emis conceptul despre rezecția radicală curativă (1974), concept cu care sînt de acord astăzi majoritatea chirurgilor din Europa și America. Ar fi vorba de o rezecție gastrică subtotală sau totală prin care se îndepărtează de la distanță tumoarea și țesuturile peritumorale folosindu-se date bioptice extemporanee intraoperatorii și bineînțeles date minuțioase histopatologice postoperatorii. În cadrul rezecției gastrice subtotale radicale și curative pentru cancerul regiunii antrale, o dată cu stomacul rezecat și duodenul corespunzător (3 cm) se vor îndepărta pe lîngă micul și marele epiploon ganglionii din grupurile  $N_1$  și  $N_2$ , făcîndu-se în acest scop o peritonectomie posterioară supravezocolică care permite ligatura pediculilor arteriali la origine și vizualizarea ganglionilor din zonele mai ascunse perigastrice. Extensia în sus a rezecției poate fi de 2/3, 3/4, 4/5, după necesități, în funcție și de situația hilului splinei și a ganglionilor sateliți arterei splenice, deci de necesitatea splenectomiei sau a splenopancreatectomiei stîngi. Ducerea în sus a rezecției poate merge pînă la gastrectomia totală cînd obiectivele urmărite în sensul radicalității curative impun acest fapt.

Rezecția totală gastrică radicală curativă este impusă de la început de localizarea tumorii la nivelul corpului sau în zona gastrică C, putînd fi condusă în limitele extirpării epiploonului mic și mare al peritonecto-

miei largi posterioare supravezocolice subdiafragmatice cu limfadenectomie totală ( $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ ), cu îndepărtarea parțială sau totală a unor organe din jur (esofag inferior, splină, pancreas stîng, ficat stîng, colon transvers etc.).

Literatura de specialitate vorbește adesea despre agresivitatea chirurgicalului în cadrul operațiilor supraradicale pentru cancerul gastric. Considerăm că această agresivitate este impusă de necesitate, pentru a nu capitula în fața cancerului gastric extins, în cazul bolnavilor de vîrstă mai puțin înaintată și fără tare care să mărească riscul operatoriu. Din proprie experiență putem afirma că abordarea acestor operații complexe pe care uneori le-am condus pînă la adevărate exeze supravezocolice, am făcut-o constrîși de împrejurări, în situații în care rațiunea ne mîna spre sacrificii viscerale perigastrice, ca astfel să dăm prinos radicalității. Strădaniile noastre au fost obiectivul unor publicații (1971, 1974, și mai recente). Am efectuat multe astfel de intervenții cu sacrificarea splinei, pancreasului stîng, lobului stîng anatomic al ficatului, colonului transvers, sau a unei porțiuni extinse din diafragm. Am observat că asocierea splenectomiei sau a splenopancreatectomiilor stîngi crește morbiditatea postoperatorie. Interesant că pancreatectomiile stîngi limitate ni s-au părut mai periculoase pentru postoperator decît pancreatectomiile largi de 70—90%. Folosirea materialelor moderne de sutură pentru tranșa pancreatică o vedem obligatorie. Am fost nevoiți să asociem uneori chiar splenopancreatectomia totală la gastrectomia totală cu duodenopancreatectomie. De altfel conducerea a astfel de operații este posibilă cînd cunoști bine teritoriul supravezocolic din chirurgia exerezelor pancreatice, hepatice sau a hipertensiunii portale, domenii pentru care Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tîrgu-Mureș a sacrificat mult timp pentru studii teoretice, experimentale sau pentru îngrijire la patul bolnavilor. Din experiența noastră rezultă că mulți dintre bolnavii cu complicații ale cancerului gastric (perforații, stenoze, hemoragii), prin gravitatea stării generale se sustrag operațiilor radicale. De aici rezultă faptul că bolnavii cu cancer gastric necomplicat au nevoie de o pregătire preoperatorie judicioasă.

### *Probleme legate de actul operatoriu însuși*

*Calea de abord pentru stomacul tumoral în scopul rezecției subtotale radicale curative:* au fost folosite diferite incizii:

— Laparotomia mediană supraombilicală simplă sau cu o ușoară prelungire paraombilicală stîngă sau subombilicală, oferă un abord bun al stomacului cînd se operează în echipă de 4 plus soră instrumentară (două ajutoare făcînd ecartarea convenabilă). Cînd este necesar se folosesc ecartoare speciale autostatice.

— Laparotomia paramediană stîngă, preferată de autorii americani dă un acces bun, o cicatrice solidă dar inestetică.

— Laparotomia subcostală stîngă, dă un acces bun asupra regiunii corpului gastric și a regiunii cardiale dar mai puțin bun pentru regiunea pilorică și stațiile ganglionare 5, 6, 12, 13.

— Laparotomia mediană cu extirparea apendicelui xifoid este tot mai puțin folosită.



— Laparotomia mediană mijlocie supra- și subombilicală prelungită oblic spre rebordul costal stîng (incizia abdominală Turnbull-Baraya) ne pare o incizie foarte bună și îi dăm prioritate în ultiul timp, fiindcă asigură un acces bun și asupra teritoriului splenopancreatic, putînd fi prelungită în toracotomie stîngă atunci cînd este cazul.

Inciziile prea delabrante (incizia transversală în cupolă etc.), dau accese foarte bune dar comportă riscurile contaminării cîmpului operatoriu. În cazul chirurgiei cancerului gastric putem avea timpi septici prelungiți care au o importanță mare în infectarea plăgii operatorii. Infecțiile plăgii nu mai pot fi limitate de lama epiploică, colecțiile din plăgi putînd fuza spre cavitatea peritoneală.

### *Rezeția gastrică subtotală radicală curativă*

După efectuarea inciziei peretelui abdominal și izolarea separată a pielii și peritoneului urmează explorarea cavității peritoneale prin care confirmăm diagnosticul de cancer gastric, observăm eventuale boli concomitente, extensia canceroasă la distanță (ficat, peritoneu), extensia regională urmărind grupurile ganglionare  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$  și apoi fără a atinge prea mult tumoarea (Turnbull) observăm integritatea sau penetrarea se-roasei gastrice, mărimea tumorii iar prin palparea peretelui gastric ne dăm seama de infiltrarea acestuia în jurul tumorii. Este momentul să prelevăm ganglioni pentru examenul histopatologic extemporaneu și să luăm decizia asupra operației radicale curative sau asupra operației paliative. Se vorbește mult în Europa și la noi în țară de operația cu intenție de radicalitate. Credem că este un termen potrivit folosit deoarece dacă am făcut sau nu o operație radicală curativă se va vedea abia după trecerea timpului. Cum literatura chirurgicală actuală dă supra-viețuirii la 5 ani pentru rezețiile gastrice subtotale radicale curative la procente diferite (mari pentru chirurgii japonezi și mici pentru chirurgii europeni și americani), rezultă că, în intenția de radicalitate am pornit la toate operațiile în același fel, dar că nici noi și nici chiar chirurgii japonezi nu au făcut în toate cazurile operații radicale.

Ca să avem statistici omogene va trebui să luăm rezultatele obținute prin rezeții gastrice subtotale radicale curative atît a formelor timpurii (early) cit și a tumorilor  $T_2$ — $T_3$  pe care le separăm de cazurile inoperabile cărora li s-a făcut doar o laparotomie exploratorie, sau o operație paliativă în sensul unei G.E.A. sau jejunostomii-gastrostomii. Vor fi separate și de cazurile la care s-au făcut rezeții paliative în sensul rezețiilor clasice (ca pentru ulcer) lăsîndu-se pe loc ganglionii tumoralii. Marea responsabilitate a chirurgului constă în a ști care dintre bolnavi vor beneficia de operația condusă ca pentru o rezeție subtotală radicală curativă ca apoi codificîndu-le separat pe acestea să se poată vedea într-adevăr beneficiile chirurgiei în tratamentul cancerului gastric. Am putea spune în aceste condiții că o țară are succese în tratamentul chirurgical al cancerului gastric atunci cînd marea majoritate a cazurilor merg la rezeții radicale curative și mai ales atunci cînd majoritatea acestora aparțin grupului „early” (așa cum este cazul tot mai mult în Japonia). Ca să fim mai riguroși în ceea ce privește rezultatele, privind numai modificările loco-regionale, să nu neglijăm situația celulelor vehi-

culate în singe, care dacă nu vor fi distruse prin tratamente adjuvante vor putea ajunge oricînd în diferite organe producînd metastaze fatale la foarte variate perioade de timp, postoperatoriu. În acest context trebuie privite și așa-numitele rezecții curative supraradicale.

Noi procedăm clasic după laparotomia mediană mijlocie: palpăm cu grijă tumoarea și controlăm mobilitatea ei. Dacă ea nu penetrează spre structuri periculoase și este mobilă, sîntem siguri că putem face o operație radicală curativă sau una paliativă, deci tumoarea este extirpabilă. Decizia definitivă o vom lua numai la o a doua observare și palpăre, după prelungirea inciziei mediane oblic spre rebordul costal. Dacă am hotărît rezecția subtotală radicală curativă incizăm la dreapta banda peritoneală a hipocondrului drept (*Fruchaud*) și preparăm, dezgolind D<sub>2</sub> de foița peritoneală, marginea dreaptă a marelui epiploon ca să pătrundem într-un spațiu lax prin care vom putea decola ușor jumătatea dreaptă a foiței superioare peritoneale a mezocolonului transvers. Împingem decolarea foiței peritoneale spre stînga atît cît este necesar și în sus eliberînd marginea inferioară a pancreasului. Decolarea coloepiploică o extindem pînă la nivelul unghiului splenic al colonului unde vom coborî unghiul prin secțiunea benzii peritoneale a hipocondrului stîng, manevră ce ne permite să pătrundem retropancreatic și să controlăm stațiile ganglionare 10 și 11. Ridicînd de pe fața anterioară a pancreasului falsă capsulă, deci foița peritoneală superioară a mezocolonului transvers reflectată pentru a acoperi pancreasul, este momentul să avem mare grijă în partea dreaptă la disecția stației ganglionare 6 (subpilorice) pe care trebuie să o îndepărtăm spre piesa care iese după rezecția duodenului. Decolînd în sus foița peritoneală de pe capul pancreasului vom observa stația ganglionară 5 (suprapilorică), vom diseca ganglionii aceștia după rezecția duodenului. În unele situații rezecția duodenului se face cu dificultate trebuînd să tunelizăm între pancreas și fața posterioară a duodenului. În scopul rezecției duodenului ligaturăm vasele pilorice și păstrăm ligatura în pensă pentru disecția ulterioară. Tranșa duodenală este păstrată în pensă dură pentru o nouă rezecție sau imediat infundată dacă am hotărît o anastomoză tip Billroth II (noi folosim infundarea tripartită a lui *Schiassi* — în două planuri — niciodată bursă, și primul strat îl aplicăm paramucos cu material neresorbabil). Reclinînd spre stînga întreg stomacul și duodenul rezecat începem adevărata disecție. Decolînd de pe suprafața anterioară a pancreasului foița superioară a mezocolonului transvers ne apar stațiile ganglionare 7, 8, 9 și mai rar stația 12. În acest scop vom diseca cu grijă artera hepatică și preparînd acolo la marginea superioară a pancreasului unde curbura mică face coardă, vom diseca vena coronară pe care o vom ligatura aproape de emergența portală. Continuînd disecția în sus vom descoperi artera coronară pe care o vom urmări spre origine și vom putea diseca stațiile 7 și 9 (coronară și celiacă) și ligatura artera coronară la origine. Dacă stația ganglionară 12 este prinsă vom prelua bontul arterei pilorice și vom diseca ligamentul duodenohepatic ca apoi să decolăm larg duodeno-pancreasul pentru a controla stația ganglionară 13 (retropancreatică cefalică). Micul epiploon va fi eliberat de ficat secționînd baza fibroasă de inserție cu electrobisturiul, instrument foarte mult folosit la decolarea coloepiploică și peritonectomia posterioară supramezocolică.

Vom prepara marginea dreaptă a esofagului paracardial și vom scheletiza curbura mică, sub acest nivel observînd stațiile ganglionare 1 și 2, și vom extirpa întreg micul epiploon de aici și pînă la ligatura arterei coronare, disecîndu-l de pe curbura mică, făcînd hemostază minuțioasă și peritonizînd apoi curbura cu fire separate. Dacă grupurile ganglionare 10 și 11 (hilul splinei, arteră splenică) sînt prinse, vom pătrunde prin stînga retropancreatic și vom inciza sub controlul degetelor mîinii stîngi plica peritoneală splenoparietală și apoi vom decola împreună splina și pancreasul eliberîndu-i marginea superioară, unde apare coama organului (*Chiricuță*) și unde se găsesc ganglionii stației 11. Noi rezeccăm pancreasul în asemenea cazuri cît mai mult spre dreapta pînă dincolo de ultimul ganglion, depășind uneori vena mezenterică și realizînd o pancreatectomie de 70—90%. Va trebui acum să hotărîm asupra unei rezecții de 4/5 sau asupra gastrectomiei totale. (Noi preferăm pe ultima din rațiuni de vascularizație).

Dacă tumoarea se găsește spre curbura mare și este prins colonul sau mezocolonul, începem operația ca mai sus, facem decolarea colo-epiploică de la dreapta la stînga și de la stînga spre dreapta pînă în locurile potrivite, rezeccăm colonul și mezocolonul în triunghi și continuăm disecția în sus ca și mai înainte. Refacem continuitatea colonului și ducem antecolic ansa jejunală pentru anastomoza gastrojejunală. În cazul în care colonul nu a fost bine pregătît putem termina operația à la *Hartmann* urmînd ca restabilirea tranzitului colic să se facă după 1 an, dacă bolnavul mai este în viață, cînd se va efectua reintegrarea în cadrul unei „second look“.

Reintegrarea stomacului în circuitul digestiv se va face după una din metodele Péan-Billroth I sau Billroth II. Noi nu mai facem anastomoze Reichel-Polya și Hoffmeister-Finsterer. Acolo unde rezecția este largă și anastomoza Péan este riscantă facem anastomoză Balfour modificată prin trecerea ansei transmezocolic și fixarea anastomozei Braun la marginea breșei mezocolice. În toate cazurile în care a trebuit să se reintervină pentru anastomoze Péan-Billroth I s-au efectuat la reintervenție anastomoze pe ansă Omega și infundarea bontului duodenal.

### *Rezecția gastrică totală radicală curativă*

Am mai amintit că noi indicăm gastrectomia totală de necesitate. Din cei 980 de bolnavi cu cancere gastrice extirpabile pe 1 643 bolnavi internați am efectuat gastrectomii totale la 215 bolnavi, ceea ce reprezintă un procentaj de aproximativ 22%.

Indicațiile majore ale gastrectomiei totale au fost:

1. Cancerele porțiunii orizontale ale stomacului care prin extensie au depășit unghiul gastric.

2. Cancerele corpului gastric (zona M).

3. Cancerele juxtacardiale (zona C), în care indicațiile gastrectomiei totale depășesc în prezent mult pe cele ale rezecției polare superioare.

4. Cancerele antrale în care disecțiile ganglionare laborioase cer gastrectomia totală cu splenopancreatectomie lărgită în interesul radicalității.

5. Cancerele foarte mari care pretind sacrificarea întregului stomac și parțial sau total al altor organe din jur în cazul așa-numitelor rezecții supraradicale.

6. Exerzele largi supravezicologice care pretind sacrificarea întregului stomac, pancreas, duoden, lob hepatic stîng, splină și eventual anumite teritorii vasculare.

Conducerea operației în direcția pilor-cardie nu se deosebește de operația descrisă în cadrul rezecției subtotale gastrice radicale curative, pînă la un punct, de unde eliberarea stomacului merge pînă la esofag, cu prepararea membranei Bartelli, vagotomie tronculară pentru alungirea esofagului abdominal și eventual diafragmotomie sagitală pentru abord mai larg al esofagului în cancerele gastrice sus situate.

Avînd experiență în gastrectomia totală prin atac anterograd, deci de la cardia spre pilor, am dori să arătăm principiile care ne conduc în această operație.

Calea de abord folosită este incizia Turnbull-Barraya, pe care la nevoie o prelungim în toracofrenolaparotomie. Ne dăm seama de neajunsurile toracofrenolaparotomiei și am dori să renunțăm la ea în toate cazurile, folosind incizii separate abdominale și toracice, sau toracofrenotomii, așa cum facem în afecțiuni benigne, dar starea în care se prezintă unii din bolnavii noștri cu cancer gastric nu ne permite să renunțăm.

În gastrectomiile totale prin atac superior pornim de la secționarea benzii peritoneale a hipocondrului stîng și urcăm prin decolarea splenoparietală și splenopancreatică spre stîlul stîng al diafragmului și incizînd membrana lui Bartelli preparăm esofagul și-l alungim secționînd vagii. Acum secționăm esofagul și pornim eliberarea stomacului de sus în jos făcînd peritonectomie subdiafragmatică, extirpînd totdeauna splina care rămîne fixată de stomac prin ligamentul gastrosplenic, eliberăm pancreasul în hilul splinei sau la nevoie facem pancreatectomie mai mult sau mai puțin extinsă. Facem decolare colo-epiploică de la stînga la dreapta sau rezecăm ligamentul gastrocolic pînă la apropierea inserției lui pe colon și disecăm ganglionii dinspre stațiile 1, 2 spre stațiile 7, 8, 9, 3, 5, 10, 11, 4, 6, și ajungem la duoden rezecîndu-l și controlăm stațiile ganglionare 12 și 13.

Reintegrarea esofagului în circuitul digestiv am făcut-o aproape totdeauna prin esojejunostomie pe ansă Omega și rar, mai ales cînd avem abord abdomino-toracic — prin anastomoză Roux.

#### *Probleme chirurgicale ridicate de cancerul zonei C a stomacului și al esofagului inferior*

Calea de abord în asemenea cazuri poate fi:

1. Toracofrenolaparotomie
2. Toracofrenotomie
3. Laparotomie și toracotomie sperate.

În ultima vreme autorii dau preferință gastrectomiei totale și în aceste cazuri din două motive: mortalitatea crescută a rezecțiilor polare superioare față de gastrectomia totală și posibilitățile de efectuare a unei operații mai radicale în cadrul gastrectomiei totale.

Toracofrenotomia se adresează cazurilor cu tumori limitate în care se urmărește ascensionarea antrului în torace.

Laparotomia și toracotomia separată sînt tot mai mult acceptate. În astfel de situații operația este condusă de la pilor spre cardiac ca în cazul unei gastrectomii totale radicale curative și se pregătește jejunul pentru plastia inferioară a esofagului (*Roux*) — urmînd ca în timpul toracic să se rezece esofagul și să se facă esojejunostomia și închiderea comunicării tocaroabdominale.

Toracofrenolaparotomia dă un acces larg și posibilitatea unei operații radicale pornită de la locul rezecției esofagului spre pilor sau invers, dar are inconvenientul unui timp septic prelungit (esofagul secționat), durerilor produse de rebordul secționat și pericolului condritei supurate în caz de infecție a plăgii.

În Clinica Chirurgicală nr. I din Tîrgu-Mureș au fost operați între anii 1964—1985, 1 643 de bolnavi cu cancer gastric. 980 bolnavi (59,64%) prezentau tumori extirpabile pe cînd în 663 (40,36%) de cazuri a fost consemnată inoperabilitatea. Au fost efectuate 731 rezecții polare inferioare reprezentînd 74,5%, 34 rezecții polare superioare, deci 3,4% și 215 gastrectomii totale reprezentînd 22% din totalul cazurilor cu rezecții.

Am făcut și un studiu al exerezelor plûriviscerale pe lîngă gastrectomii totale din dosarele bolnavilor operați între 1981—1985, găsind 25 de astfel de cazuri.

#### *Bibliografie la autori.*

Clinica de Neurologie (cond.: prof. dr. L. Popoviciu, doctor docent) din Tîrgu-Mureș

## **BAZELE FIZICE ȘI HEMODINAMICE ALE ULTRASONOGRAFIEI VASCULARE**

I. Pascu, C. Șipoș

### **1. BAZE FIZICE**

#### *1.1. Comportarea ultrasunetelor în țesuturi*

Ultrasunetele (US) pot fi produse într-un țesut prin plasarea unei surse vibratorii în contact cu acesta. Undele rezultate se propagă, se atenuază, se împrăstie și se reflectă în raport de proprietățile țesutului și de caracteristicile US. În ultrasonografia medicală forma sursei vibratorii este astfel aleasă încît unda sonoră să aibă o direcție bine definită. Recepția semnalelor împrăstiate și reflectate furnizează informații asupra proprietăților acustice ale mediului și face posibilă, atît reproducerea imaginilor ultrasonice, cît și detectarea mișcărilor structurilor din mediul cercetat (20).

### 1.1.1. *Atenuarea*

O dată cu propagarea US într-un țesut, intensitatea lor scade paralel cu creșterea distanței parcurse. Această scădere a intensității este denumită atenuare. Sursele atenuării includ reflectarea și împrăștierea US la nivelul granițelor dintre două structuri cu densități diferite și absorbția energiei ultrasonice de către țesuturi. Atenuarea US este determinată atât de frecvența lor, cât și de caracterele țesuturilor. Pentru cele mai multe țesuturi moi atenuarea se mărește proporțional cu creșterea frecvenței US. Pe de altă parte, ritmul de atenuare este mai mare pentru piele și mușchi și mult mai mic pentru conținutul fluid al vaselor.

### 1.1.2. *Reflectarea*

În momentul în care US ating o interfață formată de două țesuturi care au proprietăți sonice diferite, o parte dintre ele sînt reflectate și o parte transmise. Intensitatea US reflectate este determinată de diferența dintre impedanțele acustice ale mediilor care delimitează interfața. Impedanța este egală cu viteza US multiplicată prin densitatea mediului străbătut. Interfețele se numesc reflectori. În cazul interfețelor mari, US sînt reflectate înapoi spre sursă numai cînd incidența acestora este perpendiculară sau aproape perpendiculară pe reflector.

### 1.1.3. *Împrăștierea* (dispersarea)

La nivelul interferențelor acustice cu dimensiuni mici (particule) are loc împrăștierea US. Intensitatea energiei dispersate de la astfel de particule depinde de: a) dimensiunile particulelor (intensitatea se mărește proporțional cu creșterea dimensiunii particulelor); b) numărul particulelor existente de-a lungul US [ex.: *Shung* și *Reid* (18) au demonstrat că în condițiile în care hematocritul este mic, împrăștierea US de către globulele roșii este proporțională cu acesta]; c) mărimea diferenței de densitate dintre particule și mediul înconjurător; d) frecvența US (pentru particule foarte mici intensitatea de împrăștiere este proporțională cu frecvența la puterea a patra).

## 1.2. *Ultrasunetele cu unde pulsate*

Traductorul unui aparat ultrasonografic emite scurte salve (pulsatii) de US într-un ritm de repetiție fix. După transmiterea fiecărei salve de US, traductorul devine detector al ecourilor provenite de la interfețe. Semnalul ecou este captat de traductor, amplificat și prelucrat într-o formă favorabilă expunerii.

În practică se folosesc două tehnici de expunere a ecourilor (1, 7, 11, 16).

- *Modul de expunere în raport de amplitudine* (amplitude-mode; A-mode, modul A) se referă la prezentarea amplitudinii semnalului ecoului în comparație cu timpul de întârziere al acestuia după transmiterea pulsațiilor.

— Modul de expunere în raport de strălucire (brightness-mode, B-mode, modul B) se referă la convertirea semnalului reflectat într-o serie de puncte luminoase pe ecran. Cele mai moderne sisteme în modul B utilizează „scara cenușie“ („gray scale“), în care intensitatea punctului expus este proporțională cu puterea semnalului ecoului. Mișcarea rapidă a traductorului de-a lungul obiectivului cercetat permite reîntoarcerea informației „echo“, astfel încât să fie percepută ca o imagine continuă („real-time B-scan imaging“). În modul B de expunere lumenul vascular este reprezentat prin arii întunecate, iar pereții vasculari prin imagini luminoase.

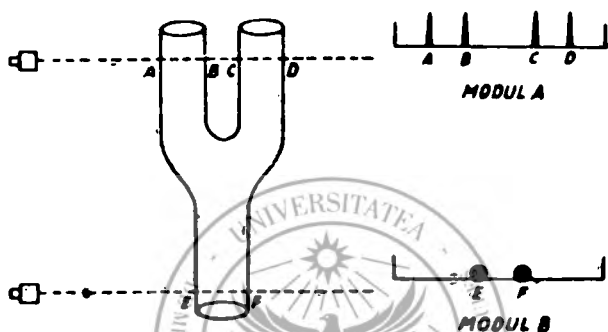


Fig. nr. 1: Porțiunea A-B și C-D a vaselor: modul de expunere a ecourilor. Porțiunea E-F a vasului: modul de expunere B a ecourilor

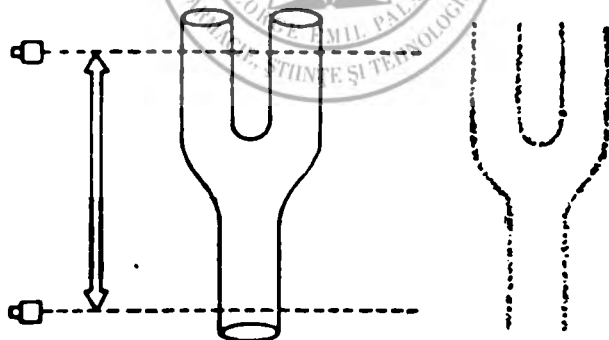


Fig. nr. 2: Imagine ultrasonografică a vaselor în modul B de expunere

### 1.3. Efectul Doppler

Prin efectul Doppler înțelegem schimbarea (variația) frecvenței ecourilor US atunci când există o mișcare relativă între traductor și reflector (globulele roșii).

Luindu-se în considerare unghiului ( $\theta$ ) dintre direcția de mișcare a reflectorului și direcția US, atunci diferența de frecvență ( $\Delta f$ ) între unda incidentă ( $f_0$ ) și unda reflectată ( $f_r$ ) este dată de expresia

$$\Delta f = 2f_0 \frac{v}{c} \cos \theta$$

în care „v” este viteza de deplasare a reflectorului, iar „c” este viteza US în mediul de propagare.

Dacă mișcarea reflectorului se face către sursa de US, atunci „ $f_r$ ” va fi mai mare ca „ $f_0$ ”, iar în cazul în care reflectorul se depărtează de sursa ultrasunetului, atunci „ $f_r$ ” va fi mai mică decât „ $f_0$ ”.

De notat că: a) în condițiile în care US se propagă de-a lungul direcției debitului sangvin (deci  $\theta = 0$ , iar  $\cos$  de  $\theta$  va fi 1), deviația Doppler ( $\Delta f$ ) se reduce la formula:

$$\Delta f = 2f_0 \frac{v}{c}$$

b) pentru incidența unghiului alta decât  $\theta = 0$ , diferența de frecvență se reduce cu valoarea lui  $\cos$  de  $\theta$ ; c) pentru cazul în care înclinația US ( $\theta$ ) este de  $90^\circ$  și  $\cos$  de  $\theta = 0$  nu se detectează deviația Doppler.

În practică US se orientează astfel încît  $\theta$  să fie de  $30^\circ$ — $60^\circ$  față de lumenul arterial.

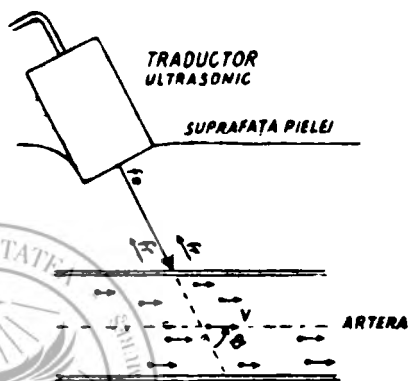


Fig. nr. 3: Schema obținerii semnalelor Doppler din interiorul unui vas

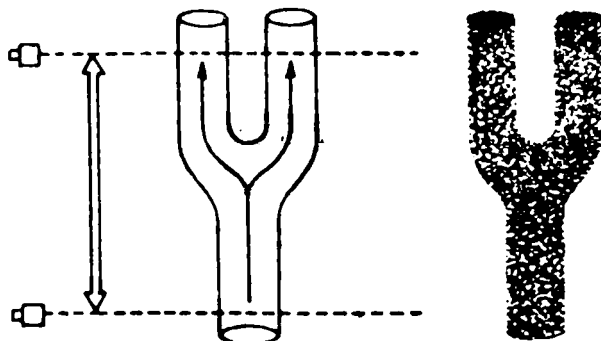


Fig. nr. 4: Imagine ultrasonografică Doppler a vaselor



### 1.3.1. Ultrasonografia Doppler cu undă continuă

Intr-un aparat Doppler cu undă continuă traductorul ultrasonic converteste un semnal electric sinusoidal cu o anumită frecvență în energie ultrasonică care se propagă în mediu. Semnalele ecourilor rezultate din reflectare și împrăștiere se întorc la traductor și produc noi semnale electrice care ajung apoi la un amplificator. În amplificator semnalele însăși întărite, apoi transmise detectorului și trecute printr-un filtru, de unde rezultă numai semnale Doppler cu frecvență joasă. Filtre suplimentare sînt adăugate pentru reducerea efectelor mișcărilor pereților vaselor studiate și pentru eliminarea zgomotelor electrice de fond. Semnalele Doppler obținute sînt transmise unui megafon, pot fi înregistrate sau supuse unei analize spectrale (14, 17).

### 1.3.2. Ultrasonografia Doppler cu undă pulsată

Instrumentele Doppler cu undă pulsată permit discriminarea ecourilor de la diferite adîncimi și detectarea mișcărilor interfețelor dintr-un volum bine definit. Acest volum poate fi poziționat oriunde în lungul axului US.

Intr-un aparat Doppler cu undă pulsată, traductorul ultrasonic este excitat în rafale de scurtă durată de la un oscilator pulsator. Ritmul de repetiție al rafalelor este determinat de un ceas intern. Cu cît durata unei rafale este mai scurtă cu atît volumul ocupat de o undă pulsată va fi mai mic și totodată va fi mai bună întinderea de rezoluție. Semnalele ecourilor reflectate sînt captate de același traductor, apoi amplificate și transmise la detector (2, 10).

### 1.4. Proprietățile traductorului ultrasonic

Traductoarele ultrasonice medicale folosesc materiale ceramice piezoelectrice. Deoarece materialele piezoelectrice pot converti semnalele electrice și vibratorii în dublu sens, ele pot fi folosite în același timp ca detectori și generatori de US. Grosimea elementului ceramic determină frecvența de rezonanță a traductorului.

Pentru ultrasonografia Doppler alegerea frecvenței de lucru este dictată de nevoia obținerii unor intensități adecvate pentru interpretarea corectă a semnalelor obținute. Așa cum s-a menționat anterior, intensitatea undelor reflectate de pe particulele mici, crește cu frecvența la puterea a patra. Astfel, apare rezonabil să se folosească frecvențe ultrasonice înalte. Totuși, o dată cu creșterea frecvenței se mărește și atenuarea undelor. În selectarea frecvenței optime pentru detectarea debitului sangvin se impune luarea în considerare, atît fenomenul mai sus amintit, cît și profunzimea la care se găsește vasul de cercetat. Pentru vasele mici și superficiale aparatele Doppler operează cu frecvențe de 8—10 MHz, iar pentru cele profunde se folosesc frecvențe de 2 MHz. Arterele carotide la nivel cervical se cercetează cu frecvențe de 4—5 MHz.

În ideea detectării celor mai clare semnale Doppler cu undă pulsată și de o anumită frecvență, ritmul de repetiție al pulsațiilor trebuie să

## PROFILUL VITEZEI

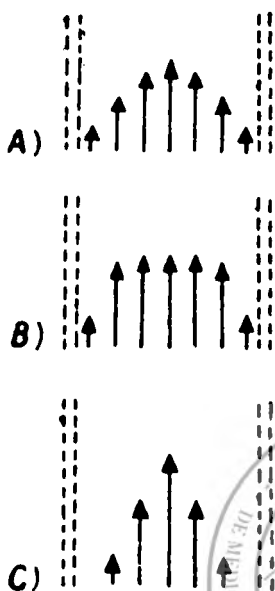


Fig. nr. 5: Spectrul de frecvență al semnalelor Doppler în raport cu profilul vitezei debitului sangvin: A): profil parabolic; B): profil bont; C): profil jet.

aibă cel puțin de două ori valoarea frecvenței. Cu cât însă structura este mai profundă, cu atât se folosesc frecvențe repetitive de pulsații mai mici.

Cu toate îmbunătățirile aduse tehnicilor actuale de înregistrare, totuși folosirea separată a ultrasonografiei sau a celor două metode Doppler nu a putut evita complet erorile fals-pozitive și fals-negative. Aceste erori au putut fi înlăturate în cea mai mare parte prin realizarea unor aparate care folosesc metoda Doppler cu undă pulsă combinată cu ultrasonografia în modul B (4). În afara tehnicii ascultătorii de interpretare a semnalelor Doppler, au fost adoptate metode de analiză spectrală a frecvențelor US, care au permis surprinderea celor mai mici modificări ale profilului vitezei debitului sangvin (5, 6, 9, 12). În acest context s-au descris trei tipuri de profile: „parabolic“, „bont“ și „jet“.

## 2. BAZE HEMODINAMICE

Sistemul circulator este extrem de complex, atât structural, cât și funcțional, iar debitul sangvin este influențat de un număr mare de factori, dintre care amintim: funcția cardiacă, elasticitatea pereților vaselor, tonusul mușchilor arteriali (8).

### 2.1. Energia și presiunea în sistemul circulator

Pentru ca debitul sangvin (DS) să apară între două puncte ale sistemului circulator este necesar să existe diferențe între nivelele de energie ale celor două puncte. De obicei, diferența nivelelor de energie este reflectată de diferența dintre presiunea mare a rezervorului arterial și presiunea mică a rezervorului venos.

În timpul DS se produce o pierdere continuă a energiei din sînge din cauza frecării particulelor sangvine de pereții vaselor și astfel se realizează scăderea nivelurilor de presiune de la sistemul arterial la cel venos. Energia necesară DS este în permanență restabilită prin acțiunea de pompă a inimii.

Nivelul înalt al energiei arteriale este determinat de volumul mare de sînge din rezervorul arterial. Funcționarea inimii și a vaselor sangvine se desfășoară astfel încît mențin volumul și presiunea în limitele unei bune activități. Aceasta este obținută prin menținerea balanței dintre cantitatea de sînge care intră și care părăsește rezervorul arterial. Cantitatea de sînge care intră în artere este determinată de randamentul

cardiac, iar cea care părăsește sistemul arterial depinde de presiunea arterială și de rezistența periferică. În condiții normale DS este ajustat în acord cu necesitățile tisulare particulare într-un timp dat. Această ajustare este controlată de tonicitatea arteriolelor organului irigat. Menținerea unui volum și a unei presiuni normale în artere se realizează atît prin ajustarea DS în toate părțile corpului, cît și prin reglarea randamentului (volumului) cardiac.

Forma principală de energie prezentă în singele circulant este energia de presiune (o formă a energiei potențiale) și este determinată de funcția de pompă a inimii. O parte din energia potențială este de mișcare, care permite singelui să desfășoare activități în virtutea vitezei sale. De obicei, energia de mișcare este mică în comparație cu energia de presiune, iar în condiții de repaus este echivalentă cu numai cîțiva mm de Hg. Energia de mișcare este proporțională cu densitatea (care este constantă în condiții normale) și cu pătratul vitezei singelui. Prin urmare, o importantă creștere în energia de mișcare apare în circulația sistemică atunci cînd DS este mare. Energia de mișcare este convertită înapoi în energie de presiune cînd viteza scade, așa cum se întîmplă în segmentul arterial normal, distal de stenoză.

În majoritatea vaselor, singele se mișcă în straturi concentrice (laminare), de unde denumirea de DS laminar. Fiecare strat subțire curge cu viteză diferită. Teoretic se admite să primul strat subțire de singe este menținut staționar lîngă peretele vascular (la o viteză egală cu 0), din cauza forței adevize dintre singele și suprafața internă a vasului. Al doilea strat curge cu o anumită viteză, însă este întîrziat de stratul staționar din cauza proprietăților viscoase ale fluidului și frecării dintre straturi. Următorul strat este întîrziat de cel din afara lui, însă are o viteză mai mare ca a acestuia și așa mai departe. Straturile din mijlocul vasului curg cu viteza cea mai mare, iar viteză medie a întregului debit este jumătate din viteza maximă. Deoarece ritmul de schimbare a vitezei este mai mare lîngă pereți și scade spre centrul vasului, în condiții normale profilul de viteză este de tip parabolic.

Pierderea energiei în timpul DS se produce din cauza frecării și este influențată de dimensiunile vaselor. În vasele mici, în special în microcirculație, chiar straturile din mijlocul lumenului sînt relativ aproape de perete și astfel sînt întîrziate considerabil. În vasele mari, din contra, un miez central mare de singe este departe de pereți, iar pierderile de energie prin frecare sînt mici. Frecarea și pierderile de energie sînt crescute dacă DS laminar este tulburat (19).

## 2.2. Legea lui Poiseuille

Într-un tub cilindric model, viteza lineară medie a debitului laminar este direct proporțională cu diferența de energie între capetele tubului și cu puterea a doua a razei și este invers proporțională cu lungimea tubului și viscozitatea fluidului. Într-un sistem circulator volumul debitului este de mai mare interes decît viteza sa. În acest context, se notează faptul că volumul debitului este proporțional cu puterea a patra a razei

vasului din moment ce este egal cu produsul dintre viteza lineară și suprafața de secțiune a lumenului. Legea lui Poiseuille poate fi exprimată prin următoarea formulă:

$$Q = (P_1 - P_2) \left( \frac{1}{\eta} \right) \left( \frac{r^4}{L} \right) \left( \frac{\pi}{8} \right)$$

unde  $Q$  = volumul debitului,  $P_1$  și  $P_2$  = presiunile la capătul proximal și distal al tubului,  $r$  = raza tubului,  $L$  = lungimea tubului,  $\eta$  = viscozitatea fluidului.

Din moment ce debitul este proporțional cu raza la puterea a patra, modificările acesteia induc mari schimbări ale debitului. Ex.: scăderea razei cu 10% va determina o diminuare de 35%, iar stăderea cu 50% va duce la o micșorare cu 95% a debitului.

Știut fiind faptul că lungimea și viscozitatea nu se schimbă mult în sistemul vascular, alterările DS apar cu deosebire ca rezultat al modificărilor razei vaselor și presiunii disponibile pentru debit. În aceste condiții ecuația lui Poiseuille poate fi scrisă și astfel:

$$\frac{8L\eta}{\pi r^4} = \frac{P_1 - P_2}{Q}, \text{ însă } \frac{8L\eta}{\pi r^4} = R, \text{ unde } R = \text{rezistența, deci: } R = \frac{P_1 - P_2}{Q}$$

Din moment ce diferența de presiune ( $P_1 - P_2$ ) și DS ( $Q$ ) pot fi măsurate, atunci  $R$  poate fi calculată.

Legea lui Poiseuille se aplică cu precizie numai la debitul laminar constant al unui fluid simplu ca apa dintr-un tub rigid cu calibrul uniform. În circulația sangvină aceste condiții nu se întâlnesc. Astfel, rezistența este influențată de prezența numeroaselor vase interconectate cu efecte combinate (8).

### 2.3. Dispersia energiei în debitul nelaminar

În condiții normale sau patologice apar grade diferite de deviații de la debitul laminar. Factorii responsabili pentru aceste deviații includ: a) viteza debitului care se modifică în timpul ciclului cardiac ca rezultat al accelerației în sistolă și decelerației în diastolă; b) alterarea scurgerii debitului care apare când un vas își schimbă dimensiunea, inclusiv variațiile în diametru asociate cu fiecare puls; c) alterarea debitului la nivelul curbelor, bifurcațiilor și în ramuri care iau naștere sub anumite unghiuri. De exemplu, profilul parabolic al debitului este adesea nerestabil în ramurile unei artere pe o anumită distanță de la originea lor. În aceste condiții parabola este aplatizată și o mare cantitate centrală de sînge curge cu viteză relativ uniformă (apare turbulența).

Elementele care influențează dezvoltarea turbulenței sînt exprimate prin numărul lui Reynolds ( $Re$ ).

$$Re = \frac{vq^2r}{\eta}$$

unde  $v$  = viteza,  $q$  = densitatea fluidului,  $r$  = raza tubului,  $\eta$  = viscozitatea fluidului. Deoarece densitatea și viscozitatea singelui sînt relativ constante, dezvoltarea turbulenței depinde în primul rînd de mărimea vaselor și viteza debitului.

Într-un model tubular, debitul laminar tinde să fie perturbat dacă numărul lui Reynolds depășește 2000, însă în sistemul circulator diferitele grade de turbulență pot apare la valori mai mici, din cauza mișcărilor corpului, naturii pulsatile a DS, modificărilor în dimensiunile vasului, rugozității suprafeței endoteliale etc. Turbulența se dezvoltă mai rapid în vasele largi în condiții de DS mare și poate fi detectată clinic prin depistarea suflurilor. Modificarea profilelor de viteză ale debitului laminar poate fi evidențiată folosind detectori ultrasonici. De exemplu, în arterele cu stenoze severe, turbulența pronunțată este un element de diagnostic important observat în zona poststenotică, unde viteza mare și jetul de înaltă energie întilnesc brusc un diametru normal.

#### 2.4. Presiunea pulsatilă

Cu fiecare contracție a inimii sângele este ejectat și se transformă în unde de presiune care traversează integral arborele arterial. Viteza de propagare, amplitudinea și forma acestei unde se modifică pe măsură ce traversează arborele arterial. Aceste alterații sînt influențate în primul rînd de proprietățile elastice ale arterei străbătute. Viteza și, în unele părți ale sistemului circulator, direcția debitului variază cu fiecare bătaie cardiacă (3).

Așa cum s-a arătat, acțiunea de pompă a inimii menține un volum mare de sânge în sistemul arterial și asigură astfel o diferență de presiune între terminalele arteriale și venoase. Din cauza acțiunii intermitente a inimii, presiunea și debitul variază de o manieră pulsatilă. În timpul fazei rapide a ejecției ventriculare volumul sîngelui la terminalul arterial crește, mărind presiunea pînă la un vîrf sistolic. În faza următoare a sistolei, cînd ejecția cardiacă scade, se produce o diminuare a presiunii în arterele periferice. Această scădere se continuă în diastolă, în timp ce sângele trece din artere în microcirculație. Parte din munca inimii se răsfrînge direct asupra înaintării debitului, însă o importantă parte a energiei fiecărei contracții cardiace este utilizată în distensia arterelor, element ce servește ca rezervor pentru stocarea, atît a volumului sangvin, cît și a energiei necesare funcționării sistemului. Acest stocaj de energie și de volum sangvin asigură debitul continuu în timpul diastolei.

Variația pulsatilă și energia care apare în fiecare ciclu cardiac se manifestă ca o undă de presiune ce poate fi detectată de-a lungul sistemului arterial. Amplitudinea și aspectul unde de presiune arterială depind de un complex interconectat de factori, care includ, printre alții, volumul contracției inimii în timpul ejecției ventriculare, rezistența periferică și gradul de elasticitate al pereților arteriali. În general, creșterea oricărui factor amintit duce la creșterea amplitudinii pulsului (diferența dintre presiunea sistolică și diastolică).

Unda de presiune arterială se propagă de-a lungul arborelui arterial, distal de inimă. Viteza de propagare sau viteza unde-puls crește cu rigiditatea pereților și cu raportul dintre grosimea peretelui și diametrul arterial.

În arterele mari și în cele de distribuție există o mică rezistență față de debit și o mică pierdere a energiei de presiune determinată de frecare, astfel încît presiunea medie scade puțin între aortă și arterele mici. Amplitudinea unde de presiune sistolică crește totuși pe măsură ce unda se deplasează distal (amplificare sistolică), din cauza rigidității

peretilor către periferie și prezența undelor reflectate. Aceste unde reflectate apar la nivelul la care arterele își schimbă diametrul sau elasticitatea, se divide sau se ramifică și se supraadaugă undei pulsului primar care se apropie. Undele reflectate, cel puțin la extremități, sint puternic accentuate de creșterea rezistenței periferice. În cele mai mici artere (ex.: digitale), totuși amplitudinea pulsului și presiunea sistolică scad (13, 15).

Modificările pulsatile ale presiunii sint asociate cu accelerarea corespunzătoare a DS în sistolă și decelerarea sa în diastolă. Deși energia înmagazinată în pereții arteriali menține un gradient de presiune arterio-venos și asigură înaintarea debitului în microcirculație în timpul sistolei, apar totuși opriri temporale ale acestuia sau chiar inversări diastolice în unele porțiuni ale sistemului arterial uman. Inversarea debitului poate fi observată în artera carotidă externă din cauză că rezistența arterială extracraniană este relativ mare și este absentă în artera carotidă internă unde rezistența cerebrovasculară este mică (3).

### Bibliografie

1. Anderson R. D. și colab.: Am. J. Roent. Radium Ther. Nucl. Med. (1975), 124, 292;
2. Atkinson P., Wells P. N. T.: Yale J. Biol. Med. (1977), 50, 367;
3. Attinger E. O.: Pulsatile Blood Flow, McGraw-Hill Co., New York, 1964;
4. Barber F. E. și colab.: IEEE Trans. Biomed. Eng. (1974), 21, 109;
5. Barnes R. W. și colab.: Surgery (1976), 80, 328;
6. Blackshear W. M. Jr. și colab.: Surgery (1979), 86, 698;
7. Blue S. K. și colab.: Neurology (1972), 22, 1079;
8. Carter S. A.: în: Zwiebel W. J.: Introduction to vascular ultrasonography, Grune and Stratton Inc., New York, 1982, 23;
9. Gill R. W.: Ultrasound. Med. Biol. (1979), 5, 237;
10. Hokanson D. E. și colab.: Biomed. Eng. (1971), 6, 420;
11. Kristensen J. K. și colab.: J. Neurosurg. (1971), 35, 40;
12. Lewis R. R.: și colab.: Stroke (1978), 9, 465;
13. Lezack J. D., Carter S. A.: Can. J. Physiol. Pharmacol. (1970), 48, 469;
14. Lunt M. J.: Ultrasound. Med. Biol. (1975), 2, 1;
15. Nielsen D. A. și colab.: Scand. Lab. Invest. (1974), 33, 371;
16. Olinger C. P.: Am. J. Roent. Radium Ther. Nucl. Med. (1969), 106, 282;
17. Reid J. M., Spencer M. P.: Science (1972), 176, 1235;
18. Shung K., Reid J.: IEEE Trans. Biomed. Eng. (1976), 23, 460;
19. Strandness D. E. Jr., Sumner D. S.: Hemodynamics for Surgeons, Grune and Stratton Inc., New York, 1975;
20. Zagzebski J. A., Madsen E. L.: în: Zwiebel W. J.: Introduction to vascular ultrasonography, Grune and Stratton Inc., New York, 1982, 1.

Otorhinolaryngology Clinic (Head: prof. dr. V. Mulfay),  
Institute of Medicine and Pharmacy, Tîrgu-Mureş

### OTITIS MEDIA WITH EFFUSION, EUSTACHIAN TUBE AND SOFT PALATE

V. Mulfay, C. Draşoveanu, G. Mulfay

The importance of otitis media with effusion is growing constantly for its high incidence, for the complaints it causes and the sequelae it determines and for the high cost levels for medical care that it requires. Despite the multiple international research efforts, otitis media is going on to excite the interest of specialists, since neither its etiopathogeny has been clarified, nor its elective, efficient and secure treatment has been elaborated yet.

Trying to clarify some problems of this still enigmatic disease, starting from the statements of Politzer, Zöllner and others, which are already classical, three decades ago we began clinical and experimental research. Here we want to present some observations formulated during our investigations.

The human pharyngo-tympanic tube is permanently closed due to the form and elasticity of its cartilage, helped by the neighbouring tissue tension, too. The closed tube has a great importance in man, since by its phono-istolatoric action it ensures perfect hearing during phonation as well. Social life would be rendered with much more difficulty if man did not hear while speaking.

As known, the openings of the Eustachian tube that are indispensable for a perfect functioning of the ear are executed by the velar muscles. But, it must be underlined, that this musculature acts primarily upon the soft palate to fulfil its physiologic functions during respiration, deglutition, phonation etc., and only partly and secondarily upon the tube.

A special importance deserves our observation that the tube function is not realized by all the velar motions or actions. Some velar functions or positions ensue a tubal insufficiency in many cases, even though the tube and velar muscles are perfectly normal.

The most important tubal function is the ventilation of the pneumatic middle ear cavities, known as "equipressive" function. This is an incorrect term, as the tubal openings do not determine the equalization of the intratympanic air pressure with the external, atmospheric one. In these cases there does not exist a mere opening of the tube, but the tube

performs by the action of the levator and tensor muscles of the soft palate a peristaltic movement through which it introduces under pressure, air in the tympanic cavity. As a result, before deglutition (i.e. before the opening of the tube) the intratympanic air pressure is generally inferior to the external atmospheric one, but after deglutition it becomes higher than the external pressure.

Because of this (and other reasons) it seems more accurate to speak of a "pumping" function of the tube.

The alternative intratympanic pressure changes, achieved by the pumping function of the tube, seem to be physiologically indispensable. They perform the pneumo-massage of the tympanic membrane and of the ossicular chain, maintaining their optimal functional elasticity and mobility, but exciting at the same time the pneumatization of the mastoid cells, too.

From the epipharynx the tube pumps constantly into the tympanic cavity, filtered, warmed and moistened air, ready to be resorbed by the tympanic mucosa, thus also contributing to a better oxygenation of the internal ear, (through the round window).

Taking into consideration those mentioned above, it is not difficult to understand why the physiologic function of the tube cannot be replaced by a simple tympanic perforation (obtained spontaneously or therapeutically).

We should like to underline that the tube plays a decisive role, not only in the physiology of the middle ear, its dysfunction representing the cause of the big majority of otitis media, both with effusion and suppurative ones and also constituting the most frequent pathway for middle ear infections.

There is a general conception according to which the Eustachian tube opens during deglutition and yawning. Consequently, it is only deglutition that ensures the ventilation of the middle ear cavities, (far too less is yawned to be significantly involving).

On analysing this classical outlook that is generally accepted today, we must conclude that it cannot correspond to reality, first of all because all those with otitis media (or tubal dysfunctions) do not swallow less frequent and neither more deficiently than those with normal ear. Therefore, we must assume that besides deglutition there must exist another mechanism which promotes the permeabilization of the tube and which ensures its enumerated physiological functions. On the basis of those above it even seems that this supposed and still unidentified mechanism plays a more important role than deglutition. On a close examination of this problem we came to the following conclusions:

The presence of tubal dysfunction may be easily understood in the case of its organic obstructions (of an inflammatory, tumoral or traumatic origin) and in the case of the lesions that inactivate the soft palate (as nervous paralyses, cleft palate, post-traumatic and post-inflammatory scars), as well as in the case of acute rhinitis, when the tube is blocked owing to the tumefaction of the mucous membrane by which it is lined.



But there exists another group too, with mainly otitis media patients, in which this affection occurs without any pathologic modification of neither the tube, nor the velar muscles. Therefore, the question arises spontaneously which is the cause in these cases (of a big number) that the deglutitions can no longer ensure the tubal opening and middle ear ventilation.

On examining the patients of this second group, namely those with otitis media which has appeared during nasal tamponades, obstructive malformations of the nose, septum deviations, concha hypertrophies, nasal polyposis, foreign bodies, as well as benignant and partly malignant nasal tumors, we come to the conclusion, that these affections are not dependent directly on the soft palate or the Eustachian tube and that all of them generate a single common modification, that of oral respiration.

Having carefully examined the patients with otitis media for many years, we found that most of them were breathing mainly through the mouth (and that in most of them, this pathologic and pathogenic respiration was present frequently without any identifiable objective causes, i.e. as a result of a mere bad habit).

On this account we came to the conclusion that it is not nasal obstruction but probably constant oral respiration responsible for the dysfunction of the tube, i.e. of the tubal insufficiency.

Consequently, we initiated some studies regarding the soft palate function in respiration. In these studies we carefully examined the anatomic structure of the soft palate, recording several observations from which we mention the following:

Besides the levator and tensor muscles of the soft palate, the palatoglossal muscles, which have been totally neglected so far, act decisively in the opening of the tube.

The position of the soft palate determines the type of respiration, whether it will be transoral or transnasal (i.e. it will be not determined only through the opening or closing of the mouth. We can also breathe freely through the nose with a wide open mouth).

In nasal respiration the palatoglossal muscle draws down (verticalizes) the soft palate, fixing it to the base of the tongue. Thus, the bucco-pharyngeal isthmus will be closed and the inspired air passes through the nasal fossas and the cavum to the meso- and hypopharynx. In this case, beside the fact, that the air inspired through the nose dries the superior respiratory tract, causing the evaporation of the nasal secretions, the epi-mesopharyngeal passage opens widely and ensures the large drainage of the secretions that might have remained in the nasal fossas and the cavum (the latter being bottomless in this case).

During oral respiration, the palatoglossal muscle relaxes and the contraction of the levator and tensor muscles of the soft palate lifts the palate (horizontalizes it). The soft palate thus closes the epi-mesopharyngeal passage, stopping the nasal fluid drainage to the mesopharynx. The bucco-pharyngeal isthmus opens and the inspired air enters the hypopharynx through the oral cavity and the mesopharynx. During oral respiration, the horizontalized soft palate (the bottom of the cavum ap-

pears) forms together with the base of the nasal fossas a naso-epipharyngeal-trough, in which the nasal secretions, meant to moisten the inspired air, are accumulated and stagnated. The level of these secretions grows relatively fast, covering already after 15—20 minutes the pharyngeal ostium of the tube. In these cases, the tube can no longer pump the air into the middle ear but only the existing secretions, which are accumulated in the cavum. Thus can be explained the way in which some (effusion, gluey, septic etc., physiologically uncommon) secretions get into the tympanic cavity. According to the bacterial content of these stagnating nasal secretions otitis media with effusion or suppurative otitis will appear.

In conclusion, nasal respiration facilitates the drying of the nasal fossas, of the paranasal sinuses and of the cavum by evaporation and optimal drainage of the secretions. On the other hand, oral respiration leads to nasal fluid accumulation and stagnation, both in the nasal fossas and in the paranasal sinuses and epipharynx, by suspending their evaporation and drainage.

The soft palate raising (horizontalization) is the result of the contraction of the levator and tensor palatini muscles. It is generally believed, that simultaneously with the palate raising, these muscles open the tube, too. According to our observations, the contraction of these muscles lifts the soft palate only when the palatoglossal muscles are relaxing, but in this case they do not open the tube. During nasal respiration, i.e., when the soft palate is verticalized and fixed to the base of the tongue, the levator and tensor muscle contraction can no longer lift the palate, but it opens the tube instead. In conclusion, the levator and tensor muscles either raise the palate or open the tube, but they cannot perform both functions at the same time. The result of their contraction is conditioned by the contraction or relaxation of the palatoglossal muscles.

The conclusion of those above is that nasal respiration promotes the tubal function, while oral respiration impedes it. This state has a special importance not only for the clarification of the ethiopathogeny of otitis media but also because it opens the way to a prophylaxis and an elective, efficient and secure therapy for the control of this mass disease.

Confirming the decisive role of respiration in the regulation of the tubal function, we asked the question which is the relation between the type of respiration and deglutition. Our investigations proved, that it is not deglutition but nasal respiration that mainly animates the tubal function. The deglutitions open undoubtedly the tube, but these obvious openings occur seldom enough.

As in the case of each muscle and articulation, where there are possible more or less ample contractions and movements, in the case of tensor muscle contraction of the soft palate, too, there can be produced large evident openings (as generally during deglutitions), but also more reduced, limited and less ample ones. In the latter case the pharyngeal orifice of the tube closes before the opening of its lateral (tympanic) orifice, but it introduces air into the tympanic cavity in this case, too. These latent openings appear during deep inspirations through the nose. Consequently, in the periods between deglutitions, nasal respiration ensu-

res the middle ear ventilation by means of latent openings (latent peristaltic movements). If nasal respiration is interrupted, i.e. in the periods of oral respiration (e.g. while smoking, when swimming etc.), the openings obtained through deglutition are frequently insufficient and as a result of the so appeared tubal dysfunction, otitis media will occur. The fact that the otitis with effusion does not appear in all the transoral respirations, denotes that the deglutitions may ensure themselves the tubal openings in some cases.

Therefore, among the prophylactic and therapeutical measures to prevent and cure otitis media, a special and well-deserved place should be reserved for the education to a persistent nasal respiration and the re-education of the patients to a constant nasal respiration, respectively.

### References

1. Arnold W., Ilberg W.: Arch. Oto-rhino-laryng. (1977), 216; 2. Bluestone D. C. and colab.: Ann. Otol. (1976), 85, 25, 182; 3. Cantekin E. J., Holmquist J., Bluestone C. D., Bylander A., Honjo J., Munker G., Stenfors L. E.: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 116, 1985; 4. Cincă D., Tomescu E., Sbenge-Tetu Liliana: Otorinolaring. (Buc.) (1978), 2, 81; 5. Feldmann H.: Z. Laryng. (1973), 52, 471; 6. Hociotă D. and colab.: Otorinolaring. (Buc.) (1970), 4, 247; 7. Hociotă D., Ataman T.: Otorinolaring. (Buc.) (1977), 1, 53; 8. Hociotă D. and colab.: Otorinolaring. (Buc.) (1976), 4, 253; 9. Holmquist J., Renwall U., Svendesen P.: Ann. Otol. (1980), 68, 3, 65; 10. Lim D. J., Bluestone C. D., Klein J. D., Nelson J. D. eds: Recent advances in otitis media with effusion. B. C. Decker. Inc., Philadelphia, 1984, 299; 11. Lim D. J., Bluestone C. D., Saunders W. H.: Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 116, 1985; 12. Lundgren K., Ingvarsson L., Olofsson B.: Epidemiologic aspects in children with recurrent acute otitis media. In: Lim D. J., Bluestone C. D., Klein J. D., Nelson J. D., eds. Recent advances in otitis media with effusion. B. C. Decker Inc., Philadelphia, 1984, 22; 13. Mülfay V.: Orvosi Hetilap (1958), 3, 86; Otorinolaring. (Buc.) (1958), 4, 337; Monatschr. Ohrengeilk. (Wien) (1959), 2, 70; 14. Mülfay V., Puskás E.: Otorinolaring. (Buc.) (1973), 5, 359; 15. Mülfay V., Pop V.: Otorinolaring. (Buc.) (1974), 1, 4; 16. Mülfay V.: Otorinolaring. (Buc.) (1980), 2, 99; 17. Mülfay V., Draşoveanu C., and colab.: Otorinolaring. (Buc.) (1982), 3, 179; 18. Paparella M. M., Bluestone C. D., Arnold W., Bradley W. H., Hussl B., Munker G., Nauton R. F., Sadé J., Tos M., Cauwenberge P.: Definition and Classification in Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 116, 1985; 19. Riu R., Flottes L., Bouche J., Le Den R.: La physiologie de la trompe d'Eustache. Ad. Arnette, Paris, 1966; 20. Sadé J., Halevy A., Hadas E.: Ann. Otol. (1976), 85, 25, 58; 21. Schuknecht H. F., Kerr A. G.: Arch. Otolaryng. (1967), 86, 497; 22. Shurin P. A., Giebink G. S., Ingvarsson L., Karma P., Klein J. O., Pestalozza G., Roydhouse N., Tos M., Van Cauwenberge P., Wood R. P.: Epidemiology and natural history in Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. Suppl. 116, 1985; 23. Teodorescu L. and colab.: Otorinolaring. (Buc.) (1973), 4, 240; 24. Tos M.: HNO (1976), 24, 27; 25. Zöllner F.: Anatomie, Physiologie, Pathologie und Klinik der Ohrtrompete. Springer Verlag, Berlin, 1942.

## MAPROPTILINA (Ludiomil) ÎN TERAPIA STĂRILOR DEPRESIVE

Gh. Grecu

Maproptilina (Ludiomil) este un antidepresiv tetraciclic din grupa dibenzo-biciclo-octadinelor fiind clorhidrat de 1-(3-metilaminopropil)-dibenzo (b, c) biciclo (2.2.2) octadien. Ludiomilul este unul din antidepresivele cele mai amplu studiate, efectuându-se aproximativ 700 de cercetări în care au fost cuprinşi peste 55000 de bolnavi cu variate forme depresive. Kielholz (1972), Libeau, Binz şi Wendt (1982), Pödingner şi Grueter (1983), Müller şi Wendt (1984) şi alţii, reliefează faptul că Ludiomilul pe lângă un efect antidepresiv valoros acompaniat constant şi de disiparea anxietăţii, insomniei şi unor tulburări somatice, prezintă şi o bună toleranţă. Cu doze individuale de 50—150 mg pe zi (limite care puteau cobori sau urca între 25—450 mg/zi) s-a confirmat pe deplin efectul antidepresiv şi cea mai optimă tolerabilitate.

### Material şi metodă

Au fost luaţi în studiu un număr de 105 bolnavi depresivi cuprinşi între limitele de vîrstă de 16—72 ani, din care: 60 cu depresii psihogene (reactive, nevrotice şi de epuizare) şi 45 cu depresii endogene (faze depresive din cadrul psihozelor maniacodepresive /p.m.d./, depresii periodice, depresii tardive). Conform recomandării firmei CIBA GEIGY, care a pus la dispoziţia noastră o cantitate de „Ludiomil—75 mg“ pentru a efectua un studiu deschis noncomparativ asupra eficacităţii şi toleranţei preparatului, s-au investigat cu precădere depresiile psihogene şi endogene. Admiterea depresivilor în studiu a mai fost condiţionată, pe lângă participarea lor conştientă în procesul terapeutic şi de un scor minim de 18 totalizat pe scala de depresie Hamilton (ziua „0“). Această scală a fost apoi aplicată încă de 4 ori şi anume în ziua a 7-a, a 14-a şi a 28-a de tratament. În acest lot nu au fost admişi: bolnavii cu schizodepresii, depresiile gravide, depresivii cu parkinsonism, glaucom, vasculopatii cerebrale, cardiopatii, adenom periuretral, alcool şi drogdependenţe, alergii medicamentoase, crize epileptice, suferinţe hepatice şi renale. Ludiomilul a fost administrat într-o priză cotidiană unică (vesperal) cu 2—3 ore înainte de culcare, iar durata tratamentului a fost de 28 de zile.

Cu ocazia examinării complexe iniţiale (ziua „0“) pe lângă stabilirea intensităţii, fenomenologiei, profunzimii şi încadrării nosologice a stării depresive, am trecut în fişă şi: vîrsta, sexul, data începerii tratamentului, înălţimea, greutatea, tensiunea arterială şi pulsul. În afara celor 4 evaluări cu ajutorul scalei Hamilton (aplicată din 7 în 7 zile), pe lângă cele 21 de iteme, tensiunea arterială, puls şi greutate, am urmărit şi eficacitatea, toleranţa, apariţia unor fenomene secundare (ziua, durata şi intensitatea lor), precum şi depistarea zilei în care depresivul a început să simtă primele semne de ameliorare. Aprecierea globală a eficacităţii Ludiomilului

s-a făcut la finele tratamentului, adică în ziua a 28-a, pe baza unei scale cu 4 trepte, mergînd de la 0 la 3 (0 = nulă, 1 = lejeră, 2 = suficientă, și 3 = excelentă). La fel și toleranța a fost apreciată tot în raport de o scală în 4 trepte (1 = foarte rea, 2 = rea, 3 = bună, și 4 = foarte bună). Pe parcursul tratamentului cu Ludiomil am ținut cont de maladiile asociate, bolile intercurrente, tratamentele concomitente (inceputul și sfîrșitul lor), doza per priză și schema posologică, precum și instalarea efectelor secundare, durata și intensitatea lor, apreciate în funcție de o scală cu 3 trepte (1 = lejere, 2 = moderate, și 3 = grave). Menționăm că la aprecierea globală a preparatului în cele din urmă participa și bolnavul manifestîndu-și opinia pozitivă sau negativă față de tratament.

### Rezultate și discuții

Din lotul nostru de 105 bolnavi depresivi cuprinși în studiu, 66,6% sînt bărbați și 33,4% femei aflați între limitele de vîrstă de 16 și 72 ani, cu o vîrstă medie de 42 ani și 2 luni, înălțime medie de 168 cm și o greutate medie (la testarea preliminară) de 68 kg, în timp ce la finele tratamentului aceste greutăți atingeau 70 kg, ceea ce înseamnă nu numai o creștere în greutate a bolnavilor (în medie 2 kg) ci și un indice indirect al valorii antidepressivă a Ludiomilului. Ca boli intercurrente: bronșitele, laringofaringitele și pulpitele dentare au fost prezente la 9 bolnavi, iar dintr-dintre bolile asociate înfîlțite la 8 bolnavi amintim: gastroduodenite, hepatocolecistopatii, H.T.A. moderată. Din grupa medicamentelor asociate, la 60% din bolnavi, predominau vitaminele și apoi în ordine descrescătoare: Calciu efervescent, Glubifer, Dipiridamol, Mecopar, Aspatoform și antibiotice. Menționăm că asocierea în medie a 2 preparate cu Ludiomil, nu a determinat nici un fel de interacțiuni adverse și ca atare nu a fost necesară în nici un caz întreruperea prematură a tratamentului.

Ameliorarea a fost semnalată la bolnavi încă din primele 5—6 zile de tratament, continuîndu-se apoi într-un ritm puțin mai accentuat pînă la cea de a 3-a săptămînă, după care ritmul ameliorării a devenit mai lent, oprindu-se la un stadiu de normotimizare apropiat de cel prezentat de bolnavii anterior îmbolnăvirii, iar în cazuri rare (3) trecînd chiar spre o hipertimie de tip hipomaniacal. Cele relatate sînt redată în tabelul nr. 1. La 53,3%, primele semne de ameliorare au fost evidențiate atît de bolnavii mici și de medic cu ajutorul scalei Hamilton, iar gradul de ameliorare și procentajul a continuat să crească pînă la 81% în ziua a 14-a de tratament, continuînd apoi într-un ritm mai lent, dar mai eficient la bolnavii la care ameliorările au fost mai slabe în primele 14 zile. În cea de-a 28-a zi ameliorările au fost evidente la 96% din bolnavii tratați. Ameliorarea dispoziției în primele zile de tratament și mai ales înaintea dezinhibiției psihomotorii, fac din Ludiomil un antidepressiv de elecție în terapia dăstărilor depresive, în special a celor endogene. Făcînd o evaluare comparativă a ameliorării obținute în depresiile endogene și cele psihogene am constatat prezența unor diferențe destul de semnificative. Astfel, după cum se poate vedea și în tabelul nr. 1. în depresiile endogene, scorul inițial obținut prin scara Hamilton este mai mare decît cel din depresiile psihogene, iar ameliorarea depresivilor psihogeni este mai accentuată în primele 7 zile comparativ cu cea a depresivilor endogeni, după care sco-

rurile medii se apropie semnificativ unele de altele, și abia în final apare un scor mediu mai mic la bolnavii cu depresii reactive decât la cei cu depresii endogene.

Tabelul nr. 1

Total depresivi endogeni = 45.

	Inițial (ziua 0)	Ziua a 7-a	Ziua a 14-a	Ziua a 21-a	Final ziua a 28-a
Scor %	28,8	20,6	12,6	8,9	6,2
Ameliorare %	—	36	75	17	12

Total depresivi psihogeni = 60.

	Inițial (ziua 0)	Ziua a 7-a	Ziua a 14-a	Ziua a 21-a	Final ziua a 28-a
Scor %	26,1	17,0	11,1	7,3	4,6
Ameliorare %	—	42	27	17	

În cadrul depresiilor endogene raportate pe sex nu se observă diferențe semnificative ale scorurilor medii, în timp ce în depresiile psihogene scorurile medii sînt semnificativ mai mici la femei față de bărbați. În medie, ameliorarea subiectivă a fost sesizată de bolnavi în ziua a 7-a de tratament, dar cu variații cuprinse între ziua a 3-a și a 10-a. De obicei, ameliorările sînt resimțite mai devreme de bărbați decât de femei, fenomen întîlnit și în cadrul depresiilor psihogene comparativ cu cele endogene.

Opinia bolnavilor față de preparat și eficiența lui exprimată prin termenii bipolari: „favorabilă” și „nefavorabilă”, a fost favorabilă la 98% din bolnavi, iar aprecierea noastră asupra efectului antidepressiv a „Ludiomilului-75” se află postată la jumătatea distanței dintre „bună” și „excelentă”. Din grupa efectelor secundare, întîlnite la 40% din bolnavi, amintim următoarele:

— mucoase uscate . . . . .	21 bolnavi
— somnolență . . . . .	18 „
— amețeli, vertij . . . . .	12 „
— astenie . . . . .	8 „
— insomnie . . . . .	4 „
— erupții alergice . . . . .	2 „
— tulburări de acomodare vizuală . . . . .	1 „
— fenomene extrapiramidale . . . . .	1 „

Fenomenele secundare, de intensitate moderată, au apărut mai ales în primele zile de tratament și au cedat (majoritatea din ele) după 2—3 zile de la apariția lor. Menționăm că la 2 din bolnavi am întîlnit cîte 4 fenomene secundare, la 2 cîte 3, la 20 cîte 2, la 18 cîte 1.

Un alt obiectiv al prezentei lucrări a fost aprecierea toleranței care a fost cuantificată pe baza unei scale în 4 trepte (1 = foarte rea, 2 = rea, 3 = bună, 4 = foarte bună), rezultatul dovedindu-se în mod constant apropiat treptei 4 (foarte bună).

Revenind la administrarea Ludiomilului într-o doză zilnică (vesperală), semnalăm faptul că ea contribuie atît la simplificarea activității

personalului medical, ameliorînd cooperarea bolnavului în actul medical, cît și la înlăturarea riscului ca pacientul sau personalul să omită una sau mai multe doze din preparatul prescris. Dar pentru a ajunge la posibilitatea administrării unui medicament într-o singură doză zilnică, el trebuie să îndeplinească următoarele 4 cerințe:

1. Perioada de înjumătățire a substanței active să fie suficient de îndelungată, astfel încît pe parcursul a 24 de ore să nu scadă concentrația lui din sînge sub limita de eficacitate, și nici să nu urce peste limita superioară a tolerabilității.

2. Concentrația constantă și fixă în sînge. *Riess și Col (1972)* au demonstrat că Maproptilina administrată în doze orale de 50—150 mg (fracționate sau unice/zi) se absoarbe lent, dar integral, și că valoarea perioadei de înjumătățire este cuprinsă între 27,4 și 57,6 ore, timp în care concentrația ei este constantă și fixă în circulația sangvină.

3. Eficacitatea chimico-terapeutică a dozei zilnice unice comparativ cu dozajul fracționat. Răspunsul la această cerință ni-l dau studiile lui *Forrest (1977)*, *Lier (1979)*, *Libeau, Binz și Wendt (1981, 1982)*.

4. Doza unică să aibă o tolerabilitate bună. Îndeplinirea acestei cerințe rezultă din studiile autorilor amintiți. Cu toate acestea, la aproximativ 40% din bolnavii depresivi tratați cu Ludiomil apar și fenomene secundare tranzitorii, descrise anterior. Dar, administrarea Ludiomilului-75 în doză unică vesperală, pe lîngă faptul că are o tolerabilitate foarte bună, reduce parțial fenomenele secundare și înlătură frecvent și insomnia.

### Concluzii

1. Ludiomilul-75, avînd o perioadă de înjumătățire îndelungată de cca 40—50 ore, atîngînd o concentrație sangvină fixă și constantă, se recomandă să fie administrat într-o singură doză zilnică (vesperală).

2. Efectul antidepresiv remarcabil se instalează într-un procentaj de peste 75% chiar în primele 7 zile de la începutul terapiei, urcînd apoi la cca 80% în cea de a 2-a săptămîină.

3. Ameliorarea dispoziției înaintea dezinhibiției psihomotorii face din Ludiomil un antidepresiv de elecție în terapia stărilor depresive, indiferent de forma lor nosologică, realizînd și o cooperare bună a pacientului la actul terapeutic.

4. Administrarea în doză unică vesperală, pe lîngă o toleranță foarte bună, contribuie și la reducerea fenomenelor secundare și la ameliorarea tulburărilor de somn atît de frecvent prezente în depresii.

5. Efectele antidepresive remarcabile apărute în primele două săptămîni de tratament (cuantificate cu ajutorul scalei Hamilton și confirmate subiectiv de bolnav), toleranța bună, administrarea lui în doză unică vesperală, fenomene secundare reduse și tranzitorii, conturează proprietățile majore ale Ludiomilului-75 în terapia stărilor depresive atît în condiții de spitalizare cît și ambulatoriu.

### Bibliografie

1. *Forrest W. A. : J. int. med. Res. (1977). 3, 42;*
2. *Forrest W. A. : J. int. med. Res. (1977). 4, 116;*
3. *Grüter W., Pöldinger W. : Mod. Probl. Pharmacopsychiat. (1982). 18, 17;*
4. *Grüter W., Pöldinger W. : Ludiomil*

ein tetrazyklisches Antidepressivum. Ciba-Geigy, Basel, 1983; 5. *Hamilton M.*: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (1960), 23, 56; 6. *Kielholz P.*: Etats dépressifs. Ed. Hans Huber, Bern, 1972; 7. *Kielholz P., Terzani S., Gastpar M.*: Int. Pharmacopsychiat. (1979), 14, 94; 8. *Libeau H., Binz U., Wendt G.*: Z. Allg. Med. (1981), 57, 2403; 9. *Lier G.*: Therapiewoche (1979), 29, 7988; 10. *Müller A., Wendt G.*: Treatment of depression with maproptiline hydrochloride. Lucrare prezentată la Confătuirea de Psihiatrie, București, 7—8 dec. 1984; 11. *Pöldinger W.*: Compendium of Psychopharmacotherapy. Ed. Roche, F. Hoffmann, Basel, 1984; 12. *Riess W., Rajagopalan T. G., Keberle H.*: Metabolismus und Pharmakokinetik von Ludiomil. In *Kielholz P.* (ed.): Depressive Zustände. Huber, Bern, 1972, 140.

Clinic of Urology (Head: prof. dr. D. Nicolescu) Medical and Pharmaceutical  
Institutue, Tirgu-Mures

## THE PLACE OF THE ECHOGRAPHY IN PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY AND NEPHROSTOLITHOMY

D. Nicolescu, R. Boja, I. Bakos, I. Kész, I. Mártha

The percutaneous surgery of the kidney has developed in the last decade primarily due to the ultrasonography, investigation that allows the aimed puncture of the renal cavitary system. So, the percutaneous nephrostomy and later the nephrostolithotomy were born.

The aim of this paper is to show on the bases of the personal cases as well as data from the literature, the contribution the echographical investigation has in the accomplishment of a percutaneous nephrostomy and nephrostolithotomy. Therefore, we shall not enter into a rigorous analysis of our cases, we have dealt with on another occasion (1), and we shall only point out the extent this investigation assists the attainment of the above aim.

### *Technical data*

The percutaneous nephrostomy can be carried out for two reasons: 1. as an operation on its own, an easy and efficient upper urinary tract diversion, or 2. as preliminary time of the percutaneous nephrostolithotomy carried out either in two times, or as the recent practice goes in one time.

The accomplishment of the percutaneous nephrostomy and nephrostolithotomy calls for a perfect knowledge of the renal cavitary system's topographical anatomy. The puncture is done on the posterior side of the kidney to avoid the harming of the neighbouring organs



in relation to its anterior side (the colon and the duodenum). The puncture of an inferior or middle posterior calyx is preferred. The study of the calyceal arrangement is usually done based on the intravenous pyelography's X ray films exposed in various incidences, or less often, by retrograde pyelography, or CT. The knowledge only of the applied anatomy's data that shows the existence of two major types of calyceal arrangement, that of Brödel and Hodson will not do in practice. That's the reason the calyceal arrangement of each case has to be established (2, 3).

Equally important to the success of the operation are the precise puncture technique as well as the accomplishment of the percutaneous track.

### *Material and method*

As we have already said, we shall show our results only to the extent in which they point out the echography's share to the success of percutaneous nephrostomy and nephrostolithotomy. From this point of view our cases were divided in two separate series: with and without dilated cavitory system. For our paper we have taken into consideration 86 cases.

### *Results*

If the percutaneous operation was carried out on dilated kidney, the utility of the echography was decisive. It provided us in 57 cases the correct technique. On the other hand in the 29 percutaneous nephrostomies carried out on non-dilated kidneys (of which 27 for kidney stones), it was efficient only in case of two patients (Table I):

Table I

R E S U L T S		
	EFFICIENCY	%
P.N. + dilated kidney	57/57	100
P.N. + non-dilated kidney	2/27	7

Due to the echography uric acid calculous fragments could be identified and extracted in 5 patients with nephrostolithotomy, that could not be identified by fluoroscopy.

### *Discussions*

From our own experience as well as from the medical literature results that the echography has a major place in the development of the percutaneous renal surgery, both in the correct accomplishment of the percutaneous nephrostomy as well as in that of the percutaneous nephrostolithotomy. These operations became possible due to the real time display echography, the sterilisable, guided puncture device equipped

transducers (4, 5). The echography is efficient especially in a dilated kidney, where it is the only mean to carry out a correct percutaneous nephrostomy. On the other hand, when the kidney's cavitory system is normal our experience shows that the echography should be completed with fluoroscopy. In these cases the dilatation of the renal cavitory system is done by retrograde injection of contrast, whereby the percutaneous puncture becomes guidable either echographically or fluoroscopically (6).

The performance of the nephrostolithotomy in case of radiotransparent kidney stones where fluoroscopy only is inefficient represents in our opinion another important use for the echography.

### Conclusions

1. The echographic investigations permit the correct practice of the percutaneous nephrostomy and nephrostolithotomy.

2. The percutaneous nephrostomy is a bloodless renal operation either on its own, or as preliminary phase to other renal endoscopic operations, first of all for kidney stones (nephrostolithotomy).

3. The correctness of the percutaneous nephrostomy depends on the existence of a real time echograph with sterilisable head with guided puncture device as well as on the good knowledge of the renal cavitory system's arrangement.

4. The percutaneous nephrostomy and nephrostolithotomy carried out on a correct advice and with correct technique offers a series of clear advantages over the classical pyelolithotomy or nephrostomy: minor trauma, superior tolerance, reduced cost, minimal intra- and post-operative complications.

5. In the accomplishment of these operations the limits of the echography are related to non-dilated renal cavitory system, where the use of fluoroscopy becomes necessary.

6. The echography is also useful in the percutaneous nephrostolithotomy to identify the radiotransparent stones or its fragments that escape fluoroscopical examination.

### Bibliography

1. *Nicolescu D., Boja R., Oşan V., Kész I.*: O nouă tehnică de derivație urinară înaltă: nefrostomia percutantă. Sesiunea anuală de valorificare a cercetării științifice a Centrului de Cercetări Medicale, Tîrgu-Mureș, 1986; 2. *Segura J. W.*: J. Urol. (1984), 132, 6, 1079; 3. *Clayman R. V., Castenda-Zuniga W. R.*: Urology (1985), 30, 4, 275; 4. *Alken P.*: World J. Urol. (1985), 3, 7; 5. *Resnick M. I., Sanders R. C.*: Ultrasound in Urology. Ed. William and Wilkins, Baltimore, 1984; 6. *Korth K.*: Percutaneous Surgery of Kidney Stones. Springer Verlag, 1984.

## SINDROAMELE INFLAMATORII POSTSTREPTOCOCICE. STUDIUL CAZURILOR INTERNATE ÎN CLINICILE DE PEDIATRIE NR. 2 ŞI 3 ÎNTRE ANII 1975 ŞI 1985

Martha Adler, C. Rusnac, Maria Florişteanu, Paula Florescu

Se ştie că în ultimele decenii, incidenţa reumatismului articular acut (R.A.A.) a scăzut foarte mult şi, de asemenea, severitatea bolii. Carditele reumatice au devenit rare, iar manifestările articulare îmbracă mai ales aspectul de artralgie sau uneori lipsesc din tabloul clinic (5, 6, 10, 12, 13, 14, 16). Or, dacă noţiunea de reumatism se referă etimologic vorbind chiar la prezenţa şi caracterul fluxionar al manifestărilor articulare, devine evident că denumirea de R.A.A. nu mai corespunde pe deplin formelor actuale de boală. Acesta a fost şi motivul care a determinat pe autorii francezi, în frunte cu *Mozziconacci*, să abandoneze terminologia clasică şi să propună pe aceea de „sindroame inflamatorii poststreptococice” (S.I.P.S.), cu două categorii de entităţi: majore şi minore (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 11). Prima categorie se caracterizează prin prezenţa a cel puţin una dintre manifestările majore Jones (vechiul R.A.A. sau actualul sindrom major poststreptococic — S.M.P.S.), iar cea de a doua numai prin existenţa de semne minore (sindromul poststreptococic minor — S.P.S.M.).

În lucrarea de faţă vom analiza, în lumina mutaţiilor care au survenit în evoluţia naturală a R.A.A. şi a punctului de vedere al şcolii franceze de pediatrie mai sus amintit, S.I.P.S. internate în clinicile de pediatrie nr. 2 şi 3 din Tîrgu-Mureş, pentru a trage concluzii practice în ce priveşte diagnosticul, evoluţia şi tratamentul lor.

### *Material şi metodă*

Am prelucrat foile de observaţie ale copiilor care la externare au avut diagnosticul de R.A.A. sau S.P.S.M., copii internaţi între 1975 şi 1985, şi pe care i-am analizat critic, comparînd incidenţa, distribuţia pe grupe de vîrstă, sex şi manifestări clinice, datele de laborator, formele clinice de boală, evoluţia (numărul recurenţelor) şi tratamentul aplicat. Se ştie că între cele două categorii de afecţiuni există o serie de factori comuni, dar şi diferenţe, pe care am dorit să le scoatem în evidenţă şi la cazurile noastre, în scopul optimizării diagnosticului şi, mai ales, al tratamentului.

### *Rezultate şi discuţii*

Din cei 211 copii cu S.I.P.S. care formează lotul de studiu, 80 au avut R.A.A. şi 131 S.P.S.M., raportul dintre cele două forme de boală

fiind de 1/1,6. După alți autori (1, 6) raportul este de 1/1,4 și respectiv 1/1,02. După vîrstă, bolnavii noștri s-au repartizat astfel, după cum rezultă din tabelul următor.

Tabelul nr. 1

Vîrsta	R.A.A.	S.P.S.M.
sub 5 ani	—	2 (1,53%)
între 5—10 ani	35 (43,7%)	52 (39,7%)
între 10—15 ani	42 (52,5%)	71 (54,2%)
peste 15 ani	3 (3,8%)	6 (4,57%)

Diferențele între cele două afecțiuni sînt din acest punct de vedere nesemnificative, ceea ce ține de originea lor comună.

După sex, s-a constatat o oarecare predominanță a băieților în cadrul R.A.A. (raport B : F = 47/33) și o inversare a acestui raport cînd este vorba de S.P.S.M. (B/F = 55/76).

Încadrarea celor 80 de cazuri de R.A.A. în forme clinice de boală a arătat următoarea situație, conformă cu datele actuale din literatura de specialitate (5, 9, 14): forme articulare pure 70%; cardioarticulare 20%; cardiace pure 6,3% și coree 3,7%. Dintre cele 17 cazuri de cardită reumatică 80,9% au fost forme ușoare; 14,3% de gravitate medie și 4,76% (1 singur caz) cardită severă cu decompensare și exitus.

Marea majoritate a bolnavilor noștri (76 din 80) se aflau la primul puseu de R.A.A.; 3 la al doilea și unul singur la peste 3 pusee. Toți bolnavii au avut ASLO ridicat și reactanții de fază acută pozitivi. EEG a arătat modificări semnificative numai la copiii cu cardită. Tratamentul a fost cel cunoscut în cazurile de R.A.A. (corticoterapie la toate cazurile, chiar și cele fără cardită).

Trecînd la analiza cazurilor de S.P.S.M. primul lucru care se impune este frecvența lor crescută în raport cu R.A.A. și anume:

Tabelul nr. 2

Anii	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Nr. caz R.A.A.	12	10	11	9	7	8	8	6	4	2	3
Nr. caz S.P.S.M.	4	7	10	18	16	17	15	13	15	14	12

Reiese că de la un raport de 12/4 cazuri de R.A.A./S.P.S.M. în 1975 s-a ajuns la o inversare spectaculoasă de 3/12 în 1985, ceea ce se subliniază și în literatura de specialitate (5, 6, 12, 14, 16).

Vîrsta bolnavilor cu S.P.S.M. a fost în schimb comparabilă cu a celor de R.A.A. (vezi tabelul nr. 1), spre deosebire de sex, care a arătat, de asemenea, o situație inversă (predominanță a fetelor) față de bolnavii reumatici (predominanță a băieților). Clinic, 68% din copiii cu S.P.S.M. au prezentat artralгии nesistematizate, iar 54% au avut febră sau subfebrilități prelungite, pe lîngă paloare, fatigabilitate, inapetență, dureri abdominale ș.a. Un număr de 17 copii se găseau la al doilea puseu, iar 5 la al 3-lea.

Laboratorul a arătat un ASLO crescut la toți bolnavii, dar media valorilor acestui test a fost mai mică la copiii reumatici (523 U față de 890 U). VSH a prezentat, de asemenea, valori mai scăzute, ca și fibrinogenul plasmatic, iar proteina C-reactivă, deși pozitivă, a avut o intensitate mai mică (+ în loc de ++ sau +++).

Examenul ECG a arătat alungirea intervalului PR la 27 bolnavi cu S.P.S.M., manifestare considerată minoră și nespecifică într-un context nereumatic și care se întâlnește și la 2—5% dintre copiii sănătoși (15). Pe baza datelor clinice și de laborator, cele 131 cazuri de S.P.S.M. au fost încadrate în următoarele forme clinice (după *Hayem*, 2): poliartralgii cu sau fără febră (79 cazuri), anomalii minore la examenul ECG (19 cazuri), R.A.A. în antecedente nemodificat în prezent (2 cazuri) și febră prelungită după angină streptococică (31 cazuri). Ca și alți autori (6, 10, 12), remarcăm și noi faptul că S.P.S.M. reprezintă una din cauzele frecvente de sindrom febril prelungit la copil. Ca tratament antiinflamator, bolnavii noștri au primit (după *Stollerman*, 15) aspirină timp de 6 săptămâni și profilaxie antistreptococică cu Moldamin numai 1 an de zile. Nici un copil astfel tratat și urmărit între 5—10 ani de zile (dispensarizați ca și bolnavii cu R.A.A.) nu au evoluat spre cardită, respectiv reumatism acut, în caz de recidivă manifestându-se tot ca un S.P.S.M.

### Concluzii

S.I.P.S. reprezintă o realitate cu care pediatrii sînt frecvent confrunțați, mai ales sub forma de S.M.P.S. Creație a școlii franceze de pediatrie, acest sindrom a fost introdus în practica clinică din necesitatea de a încadra, defini și cuprinde formele actuale de reumatism inflamator acut, cel mai adesea ușoare, benigne. În acest sens ni se pare rațională atitudinea de a trata S.P.S.M. cu aspirină în loc de corticoizi și Moldamină numai 1 an de zile, dat fiind faptul că, așa cum am dovedit și noi, aceste forme minore de S.I.P.S. au un prognostic bun, manifestându-se și în cazul recidivelor tot fără cardită. Ele necesită totuși o dispensarizare și urmărire atentă (după sistemul R.A.A.) cel puțin 2 ani de zile.

### Bibliografie

1. *Chipail Asia, Constantinescu Valeria, Scumpu G.*: Rev. Med. Chir. (Iași), (1976), 3, 359;
2. *Donneve R., Hayem F.*: Rev. Prat. (Paris), 1974, 24, 48, 4206;
3. *Donneve R., Hayem F.*: Rev. Prat. (Paris), (1974), 24, 50, 4368;
4. *Fidelle J. E.*: Méd infant. (1971), 8, 537;
5. *Geormăneanu M., Walter Anneliese*: Pediatria (1976), XXV, 2, 99;
6. *Geormăneanu M., Ciofu Carmen, Moisin L.*: Pediatria (1982), XXXI, 2, 151;
7. *Grenier B.*: Ann. Pédiat. (1973), 49, 3, 263;
8. *Hayem F., Donneve R.*: Rev. Prat (Paris), (1974), 24, 44, 3823;
9. *Kaplan E. L.*: Pediat clin. Nth. Amer. (1978), 25, 1, 817;
10. *Manicatide Elena, Horhoge Gita*: Viața medicală (1976), XXIII, 9, 271;
11. *Mozziconacci P.*: Concours méd. (1972), 94, 23, 4, 4475;
12. *Noica M., Ionuș D., Frâncu Cincinella, Chirteș Georgeta, Dimitriu Monica*: Pediatria (1982), XXXI, 4, 439;
13. *Popescu O.*: De la simptom la sindrom în patologia pediatrică, Ed. Medicală, București, 1980, 601;
14. *Popescu V., Dragomir D.*: Pediatria (1985), XXXIV, 1, 1,; idem (1985), 2, 119;
15. *Stollerman G. H.*: Rheumatic Fever and Streptococcal Infection, Ed. Grune et Stratton Inc., New York, 1975;
16. *Voiculescu M.*: Viața medicală (1976) XXIII, 9, 257.

**POSTSTREPTOCOCCAL INFLAMMATORY SYNDROMES. STUDY OF CASES  
HOSPITALIZED AT THE CLINICS OF PAEDITRICS II AND III**

The authors have carried out a comparative analysis of 80 children with acute articular rheumatism (AAR) and 131 children with minor poststreptococcal syndrome (MPSS). The AAR/MPSS ratio was reversed from 12/4 in 1975 to 3/12 in 1985. The age of the patients was the same, but boys prevailed in AAR patients and girls in those with MPSS. Pure articular AAR forms were found in 70% of the children; cardioarticular 20%; pure cardiac 6.3%; chorea 3.7%. Carditis was of a mild degree in 80.9% of the children, medium in 14.3% and severe in 4.76% (a single child also died). The last recidivation of AAR was encountered in 1981. MPSS patients received only aspirin and Moldamina for one year, being ambulant patients for two years.

Clinica Medicală nr. 1 (cond. prof. dr. C. Ducea, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mureș

**TIMPUL SISTOLIC ȘI FENOMENELE ELECTRICE CARDIACE  
ÎN HIPERTROFIA VENTRICULARĂ STINGĂ DIN HIPERTENSIUNEA  
ARTERIALĂ LA INDIVIZI PEȘTE 40 DE ANI**

Ileana Arsenescu, M. Dandel, S. I. Arvay, C. Ducea

Se cunoaște că mărirea potențialelor electrice, atât în ECG convențională (21), cât și în ECG ortogonală corectată și vectorcardiogramă (VCG), scade în raport cu vârsta, mai ales după 40 de ani (2, 5, 8, 16, 17, 21). Tot la subiecții sănătoși, cu vârsta se produce și o creștere a presiunii arteriale (PA) și o hipertrofie ventriculară stângă (HVS) (3, 4, 6, 14, 25). Timpul sistolic (TS) descriși de Weissler și colab. (28), fără a lua în considerare vârsta individului au fost considerați ca fiind un indice al contractilității. Într-o altă lucrare (10, 12) am arătat însă că și TS se modifică în raport cu vârsta. În prezenta lucrare ne-am propus să studiem: 1. Dacă există diferențe semnificative între valorile TS ale subiecților sănătoși și ale bolnavilor cu hipertensiune arterială (HTA) după vârsta de 40 de ani; 2. Care sînt criteriile de diagnostic VCG în HVS la bărbați (B) și femei (F) peste 40 de ani cu HTA; 3. Dacă există o corelație între TS și fenomenele electrice în HTA după vârsta de 40 de ani.

*Material și metodă*

Au fost cercetați subiecți între 40—60 de ani, grupați în 4 loturi: I și II sănătoși, câte 20 B și respectiv F, III și IV, câte 15 B și respectiv F cu HVS decelată radiologic, fără antecedente de insuficiență cardiacă congestivă și fără tulburări de ritm sau de conducere. S-au considerat normale valorile PA care nu au depășit 150/90 mmHg. TS studiați au fost: sistola electromecanică (QS<sub>2</sub>), perioada de preejecție (PPE), perioada

de eiecție a ventriculului stîng (PEVS) și raportul PEVS/PPE. Fenomenele electrice studiate au fost: amplitudinea vectorului maximal spațial QRS ( $MQRS_s$ ), cea a vectorului maximal QRS în plan orizontal ( $MQRS_h$ ), unghiurile vectorului maximal QRS în plan frontal ( $\sphericalangle M_f$ ) și orizontal ( $\sphericalangle M_h$ ), ca și cele ale vectorului T în planul orizontal ( $\sphericalangle T_h$ ), unghiul dintre R și T în plan orizontal ( $\sphericalangle RT_h$ ) și devierea la stînga a vectorului Q în plan orizontal ( $Q_{sta}$ ).  $MQRS_2$  s-a determinat după metoda lui Simonson (22), iar notarea unghiurilor s-a făcut după „Recomandările” actuale în VCG (18). Prin testul  $g_1$  Fisher s-a studiat simetria sau asimetria curbelor de distribuție ale valorilor individuale din fiecare lot. S-au determinat limita superioară (Ls) și limita inferioară (Li) a procentajului de 95—96% al distribuției, folosind în caz de simetrie formula  $\bar{x} \pm 2DS$  ( $\bar{x}$ : valoarea medie; DS: deviația standard). În cazul asimetriei, s-a utilizat metoda *Sotobata* și colab. (24) pentru amplitudinile de voltaj, iar pentru unghiuri analiza detaliată a histogramelor, cum recomandă *Nemati* și colab. (16). Pentru Ls și Li am utilizat valorile determinate de *Arsenescu* și colab. (6,7) pe loturi de B și F normali. Valorile care depășesc Ls și Li constituie criteriile de diagnostic, dar puterea lor de diagnostic am studiat-o determinînd sensibilitatea ( $Sb\%$ ), specificitatea ( $Sp\%$ ) și scorul de performanță ( $ScPf\%$ ) (27). Semnificația diferențelor dintre valorile medii ale loturilor am determinat-o prin testul „t” Student, iar corelațiile după formulele obișnuite.

### Rezultate, discuții, concluzii

**A. Timpii sistolici:** Valorile obținute pentru cele 4 loturi sînt prezentate în tabelul nr. 1:

Tabelul nr. 1

Valorile medii ( $\bar{x}$ ) și deviațiile standard (DS) ale TS la cele 4 loturi\*

Lot	Vîrstă (ani)	Fc**	QS <sub>2</sub> (sec.)	PPE (sec.)	PEVS (sec.)	PEVS/PPE	
I	$\bar{x}$	50,42 ±	66,31 ±	0,40 ±	0,09 ±	0,31 ±	3,53 ±
	DS	5,08	12,89	0,03	0,01	0,02	0,62
II	$\bar{x}$	49,20 ±	76,20 ±	0,37 ±	0,08 ±	0,29 ±	3,51 ±
	DS	1,95	7,63	0,01	0,01	0,03	0,70
III	$\bar{x}$	54,20 ±	64,20 ±	0,36 ±	0,07 ±	0,29 ±	4,00 ±
	DS	6,52	7,96	0,02	0,01	0,02	0,78
IV	$\bar{x}$	49,90 ±	63,40 ±	0,37 ±	0,08 ±	0,29 ±	3,71 ±
	DS	3,85	8,18	0,02	0,01	0,02	0,96

\* abrevieri ca în subcapitolul „Material și metodă”

\*\* frecvența cardiacă/minut.

La femei nu s-au găsit diferențe semnificative între valorile TS la normali și hipertensivi. La bărbați, QS<sub>2</sub> și PPE au prezentat valori semnificativ mai mari la lotul de normali comparativ cu cel de hipertensivi. Diferențele dintre valorile medii găsite la cele 2 sexe, atît pentru loturile de normali (I și II), cît și pentru hipertensivi (III și IV) nu au fost sem-

nificative, cu excepția  $QS_2$  și PPE, la normali semnificativ mai mari la B față de F. S-ar putea presupune că nu există diferențe de contractilitate între normali și hipertensivi, ceea ce este însă greu de admis, sau că TS nu reprezintă un indice fidel al contractilității miocardice. Noi credem că TS, așa cum i-a propus Weissler nu reprezintă un indice al contractilității deoarece: 1. Loturile din care a dedus Weissler concluziile și formulele sale de corecție au fost mici și neomogene (121 B și 90 F între 19 și 65 de ani). Este greu de crezut că de la 20 până la peste 60 de ani contractilitatea miocardică rămâne neschimbată, când atîția factori anatomici și hemodinamici se schimbă o dată cu înaintarea în vîrstă. Însăși scăderea voltajului cardiac în raport cu vîrsta este explicată printr-o scleroză coronariană fiziologică a vîrstei înaintate și ea presupune o reducere a contractilității, care parțial poate fi compensată de creșterea masei VS cu vîrsta. 2. Creșterea duratei PPE poate fi găsită nu numai în insuficiența cardiacă (28), ci și la subiecți antrenați: aviatori (1), sportivi de performanță, o dată cu progresul lor în antrenamente (26), ceea ce reduce și raportul PEVS/PPE, la fel ca și în insuficiența cardiacă unde după Weissler scade PEVS și crește PPE. 3. TS determinați de Weissler suferă mari variații circadiane cu diferențe mari între zi și noapte, dar chiar și la diferite ore ale zilei (determinările noastre, ca și cele ale lui Weissler au fost făcute între orele 8—10 a.m.). Cel puțin la normali, nu putem admite modificări atît de mari ale contractilității la diferite ore ale zilei. 4. PPE cuprinde pe lîngă faza de contracție izovolumetrică propriu-zisă (PCI) și intervalul electromecanic (de la începutul undei Q pînă la începutul PCI), el însuși foarte variabil în raport cu frecvența cardiacă și adesea foarte dificil de determinat din cauza greutăților întîmpinate la delimitarea începutului primei componente a zgomotului I ( $S_1$ ) (15). 5. TS se modifică și în raport cu unii factori extramiocardici, cum ar fi de ex. PA (11). 6. TS se modifică de asemenea într-un mod greu explicabil sub acțiunea unor droguri (11), în special digitale, fapt care după cum afirmă și Craige (1980) pledează în favoarea concluziei că TS pot duce la rezultate eronate. 7. Chiar dacă ar fi specifici pentru contractilitate, valorile corectate după formulele lui Weissler nu reflectă diferențele care ar trebui să existe în raport cu vîrsta și cum se face de ex. pentru  $MQRS_3$ ; 8. Weissler pornește de la ipoteza că între TS și Fc ar exista o corelație lineară. Dacă ar fi astfel, atunci și corelația dintre Q-T și Fc ar trebui să fie liniară, ceea ce însă nu corespunde realității (formula Bazett etc.).

**B. Fenomenele electrice:** Rezultatele sînt redatăe în tabelul nr. 2:

Nu s-a găsit o creștere a voltajului în HVS necomplicată dacă s-a aplicat formulele matematice corecte și s-a ținut seama de simetria sau asimetria curbelor de distribuție. Fenomenul pare de necrezut pe baza datelor clasice, dar este în concordanță cu rezultatele similare găsite în mod independent de Arsenescu și colab. 1982 (5), 1983 (6), Rutkay-Nedetzky, 1982 (19), Lieman și colab. 1982 (13). Pe de altă parte, s-a găsit o mai mare putere de diagnostic pentru Qstg, fenomen găsit și de autorii de mai sus (5, 6, 13, 19), care printre altele poate fi interpretat printr-o hipertrofie septală asimetrică sau simetrică. Acest Qstg e considerat ca un semn minor al suprasarcinii de presiune (29). În aceste cazuri de HTA cu HVS decelabilă radiologic, dar fără creștere de voltaj, un criteriu de



Tabelul nr. 2

Criteriile cantitative VCG pentru diagnosticul de HVS, valabile pentru subiecții peste 40 ani și puterea lor de diagnostic la loturile noastre de hipertensivi exprimată prin  $Sb\%$ ,  $Sp\%$  și  $ScPf\%$ :

Criteriu VCG			$Sb\%$	$Sp\%$	$ScPf\%$
MQRS <sub>3</sub>	B	> 2,25	1,20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	96,70 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	48,95 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(mV)	F	> 1,89	28,60 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	97,20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	62,90 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
MQRS	B	> 1,90	0,80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	97,80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	49,30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(mV)	F	> 1,52	35,76 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	96,30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	66,03 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
-↓ M <sub>f</sub>	B	< 4,55°	0,80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	97,80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	49,30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(grade)	F	< -1,82°	0,71 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	96,35 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	48,53 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
-↓ M <sub>h</sub>	B	> 54,77°	21,43 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	96,70 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	59,06 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(grade)	F	> 68,38°	0,40 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	97,20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	48,80 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
-↓ M <sub>h</sub>	B	> -76,42°	50,00 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	98,90 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	74,45 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(grade)	F	> -72,00°	50,05 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	98,05 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	74,05 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
-↓ M <sub>Th</sub>	B	> 122,58°	42,86 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	97,48 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	70,17 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
(grade)	F	> 117,72°	35,75 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	99,17 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	67,46 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Qstg	B		33,00 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	66,90 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	49,95 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
	F		35,70 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	99,00 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	67,35 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

\* Abrevieri ca în Material și metodă.

diagnostic cu o putere mai mare (cca 50%) îl are devierea spre dreapta a vectorului T ( $-T_h$ ) a cărui  $Sp\%$  este de 98%, iar  $ScPf\%$  74%. În plan frontal nu există deviere semnificativă a vectorului R, iar în cazuri particulare, chiar o tendință de verticalizare, fenomen deja cunoscut în HVS concentrice (29).

### C. Corelații între fenomenele electrice și timpii sistolici:

Nu s-a găsit nici o corelație semnificativă. Noi credem că pot exista corelații semnificative între unele fenomene electrice miocardice și contractilitate (performanța miocardică), dar în cazul de față acest tip de corelații nu a fost găsit fiindcă TS determinați după Weissler nu reprezintă un indice corect al contractilității.

### Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Ionescu V., Teoforini S.: Studii și cercetări de fiziologie (1960), 1, 135; 2. Arsenescu Gh., Sabău M., Xenia Hașu, G. Szöcs: Advances in cardiology, edited by H. Abel, Karger, Basel, 1976, 16, 108; 3. Arsenescu Gh., Tintoiu I., Meclea Gh., Popa A., Sabău M.: in: „New frontiers of electrocardiology”, ed. by F. de Padua and P. W. McFarlane, John Willey comp. Chichester, New York, Toronto, Brisbane, 1980, 326; 4. Arsenescu Gh., Sabău M., Tintoiu I., Meclea Gh., Popa A.: Revue roumaine de médecine — Internal medicine — (1982), 20, 33; 5. Arsenescu Gh., Tintoiu I., Meclea Gh., Popa A., Sabău M.: In „New frontiers of electrocardiology” edited F. de Padua and P. W. McFarlane, John Willey comp., Chichester, New York, Toronto, Brisbane, 1982, 326; 6. Arsenescu Gh., Duda C., Sabău M., Arsenescu I.: In „Recent advances in electrocardiology”, ed. by H. Ueda, Japanese Heart J. Assoc., 1982, 486; 7. Arsenescu Gh., Sabău M., Arsenescu I., Avrigeanu V.: X<sup>th</sup> International Congress

on Cardiology, august 1983 in press; 8. *Chou T. C., Helm R. A.*: Clinical vectorcardiography, Grune and Straton, New York, 1967; 9. *Craige E.*: Heart sounds in the heart disease, ed. by E. Braunwald. V. B. Saunders comp., Philadelphia, London, Toronto, 1980, 39; 10. *Dandel M., Arsenescu I., Arsenescu Gh.*: Revista medicală (sub tipar); 11. *Harris W. S.*: Cardiac mechanics, ed. by I. Mirsky, John Willey & sons comp., New York, London, Sydney, Toronto, 1974, 223; 12. *Lazăr L.*: Acțiunea vârstei asupra timpilor sistolici la bărbați sănătoși, Lucrare de diplomă, I.M.F. Tirgu-Mureș, 1980; 13. *Liebman S., Plonsey R., Ankeney J. L.*: Recent advances in electrocardiology, ed. by H. Ueda, Japanese Heart J. Ass. 1982, 23 suppl. I, 480; 14. *Linzbach A. S.*: Klin. Wschr. (1973), 51, 156; 15. *Luisada A. A.*: Basic principles of sound and pulse trasing in „Noninvasive methods in cardiology“, ed. by S. Zonnereich, 1974, 3; 16. *Nemati M., Doile T.*: Amer. Heart J., (1978), 95, 12; 17. *Pipberger H. V., Goldman M., Littman D.*: Circulation (1967), 35, 536; 18. \*\*\* Recommendations for standardisation of leads and specification for instruments in electrocardiography and vectorcardiography. Report of the Committee in electrocardiography, AHA, 1975, 11; 19. *Ruttikay-Nedecky, Drkosova A., Szentmáry V.*: Recent advances in electrocardiology, H. Ueda, Jap. Heart J. 1982, 23 suppl. I, 483; 20. *Săhleanu V.*: Metode matematice în cercetarea medico-biologică, Ed. Medicală, București, 1957; 21. *Simonson E.*: Differentiation between normal and abnormal in electrocardiology, C. V. Mosby comp., St. Louis, 1961; 22. *Simonson E.*: Am. J. Cardiol. (1972), 79, 64; 23. *Snedocor G. W.*: Metode statistice aplicate în cercetările de agricultură și biologie, Ed. Didactică și Ped., București, 1968, cap. 8; 24. *Spangler R.*: Clinical Cardiology, Grune and Straton comp., New York, 1977, 152; 25. *Sotobata I., Richmond H., Simonson E.*: Am. Heart J. (1970), 79, 508; 26. *Vrînceanu R., Filcescu V.*: Sport Cardiology (Bologna), (1979), 596; 27. *Wartak I.*: Simplified vectorcardiography, I. P. Lippincott comp., Philadelphia, Toronto, 1970; 28. *Weissler A. M., Harris W. S.*: Circulation (1968), 24, 149; 29. *Witham A. C.*: A system of vectorcardiographic interpretation. Year book medical publishers, Chicago, 1976.

*Ileana Arsenescu, M. Dandel, S. T. Arvay, C. Dudea*

#### THE SYSTOLIC TIME INTERVALS AND THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART IN LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE MEN AND WOMEN OVER 40 YEARS OF AGE

In order to get a clearer picture concerning the value of systolic time intervals (STI) in the non-invasive assessment of left ventricular (LV) performance in man, our study, extended on 40 normal and 30 hypertensive men and women over 40 years of age, has been centred on two main aspects, namely the significance of possible differences between the values of STI in normal and hypertensive persons, and to find out if there is a correlation between the STI and the electrical activity of the heart in hypertensive adults with left ventricular hypertrophy (LVH). Since we were not able to find either significant differences between the mean values of STI in normal and hypertensive men or women, or a significant correlation between electrical activity and the STI in hypertensive patients with LVH, we are forced to conclude that the determination of STI must have a limited value as a measure of contractility, the values obtained could even mislead in some instances.

Disciplina de histologie (cond.: prof. dr. Gh. Roșca, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### STUDIUL CROMOZOMILOR LA ȘOBOLANII TRATAȚI CU ZINEB

Gh. Roșca, Stela Roșca, Angela Szövérfi

Lucrarea noastră reprezintă aportul disciplinei de histologie de la I.M.F. Tîrgu-Mureș, la realizarea contractului de cercetare nr. 32/2, încheiat cu Institutul de Igienă și Sănătate Publică Cluj-Napoca, avînd ca temă principală: Cercetări toxicologice și de laborator privind acțiunea „Zineb”-ului asupra organismului animal.

Ipoteza noastră de lucru a fost de a testa acțiunea Zineb-ului administrat în doze diferite, asupra cromozomilor de șobolan.

Zineb-ul este un fungicid utilizat în protecția culturilor și pomilor fructiferi împotriva unor boli produse de ciupercile patogene.

Denumirea chimică este etylenbisditiocarbonat, iar în comerț poate fi găsit și sub alte denumiri ca: Aspor, Crystal Zineb, Ziolan, Zeptox, Polyram Z etc.

#### Material și metodă

Studiul experimental subcronic s-a efectuat pe un număr de 60 de șobolani Wistar, tineri, de ambele sexe, cu o greutate cuprinsă între 55—95 g, proveniți de la biobaza I.M.F. Tîrgu-Mureș. Conform ipotezei de lucru animalele au fost împărțite în trei loturi după cum urmează:

a) *Lotul martor (M)*, alcătuit din 20 de șobolani Wistar tineri 10 masculi (sublotul MB) și 10 femele (sublotul MF). Aceste animale au fost găzduite la biobaza I.M.F. Tîrgu-Mureș care le-a și asigurat îngrijirea și hrana corespunzătoare conform baremului în vigoare (lapte, ovăz, mămăligă, griu, țărițe, morcovi și vitamine). Alimentația animalelor s-a efectuat de 2 ori pe zi: dimineața și la prînz. Martorii au fost ținuți sub observație 4 săptămîni și în aceeași perioadă de timp cu loturile testate.

b. *Lotul O—1*, compus din 20 șobolani tineri: 10 femele (sublotul OF-1) și 10 masculi (sublotul OB-1) la care s-a administrat timp de 4 săptămîni, zilnic fungicidul „Zineb” în doză de 1% din  $DL_{50}$  (5000 mg/kg).

Substanța testată a fost procurată de la I.I.S.P. Cluj-Napoca gata preparată, prin amestecul fungicidului în făină de mălai (3 g toxic la 300 g mălai) și administrat pe cale bucală zilnic 1 g/kg greutate animal. Amestecul primit s-a frămîntat cu apă și s-a administrat întotdeauna dimineața în cutii Petri. Numai după consumarea integrală a toxicului, animalele au primit și rația obișnuită de alimente.

c. *Lotul O—5*, format tot din 20 de animale de experiment, șobolani Wistar, tineri de ambele sexe: 10 masculi (sublotul OB-5) și 10 femele (sublotul OF-5). La aceste animale s-a administrat tot zilnic și tot pe cale bucală fungicidul „Zineb” în concentrație de 5% din DL<sub>50</sub>: 15 g substanță activă la 300 g făină de mălai.

La început și apoi de 2 ori pe săptămână animalele din cele 3 loturi au fost cîntărite, dozele adaptîndu-se întotdeauna după greutatea animalelor. Șobolanii au fost împărțiți cite 5 într-o cușcă și îngrijiți la biobază exact în condițiile animalelor din lotul martor. S-a urmărit zilnic cu mare atenție fiecare animal, înscriindu-se în protocol comportarea animalelor, pofta de mîncare, starea de sănătate și greutatea.

În ultima zi de experiment după administrarea amestecului de Zineb, pentru cercetările cariologice, animalelor li s-a injectat cu 2,5 ore înainte de sacrificare, pe cale intraperitoneală cite 1 ml/100 g animal din soluția de colchicină (Serva) 0,025% (diluția s-a făcut în apă distilată).

Tehnica de prelucrare a materialului a avut la bază metoda descrisă de Ford și Woollam.

Materialul utilizat pentru examenul cariologic a fost măduva roșie hematogenă prelevată din oasele femurale. De la fiecare animal s-au întins 5 frotiuri pentru a fi examinate la microscopul cu imersie. S-au examinat, microfotografiat și înregistrat în tabele la fiecare animal un număr de 35—40 metafaze. Rezultatele au fost evaluate pe baza examenului direct microscopic și pe microfotografii și înregistrate statistic pentru interpretare comparativă.

S-au urmărit două serii de aberații:

1. aberațiile cromozomiale de număr sub forma hipoploidii și hiperploidii de diverse tipuri;
2. aberațiile cromozomiale de structură sub forma leziunilor acromatice, delețiilor, fracturilor cromatidice, fragmentelor acentrice și a rupturilor centromerice.

### Rezultate și discuții

Examinările făcute la microscopul de imersie și pe microfotografii au scos în evidență următoarele aspecte:

a. *Lotul martor M*): marea majoritate a metafazelor (87,92%) sînt normale numeric, fiecare metafază normoploidă fiind formată din 42 cromozomi. Din 356 de metafaze numai 39 (10,96%) prezintă pierderi de cromozomi, iar în 4 metafaze există cromozomi în plus (1,12%).

Din celulele hipoploide predomină cele cu pierderi minime de 1 (unu) (4,77%) și 2 (doi) (3,65%) cromozomi dintr-o celulă. Dintre hiperploidii am găsit forme cu 2 cromozomi în plus (0,85%) și rar celule cu 1 cromozom în plus (0,28%). La exprimarea procentuală a aberațiilor cromozomiale de număr am luat în considerare ca unitate de referință, metafaza (fig. nr. 1).

Aberațiile cromozomiale de structură au fost prezente în următorul procent: delețiile în 0,18% (27 de cromozomi); leziunile acromatice în 0,16% (24 de cromozomi); fragmente acentrice în 0,08% (12 cromozomi);

fracturile cromatidice în 0,07% (11 cromozomi) și rupturile centromerice în 0,02% (3 cromozomi). Procentul cromozomilor cu aberații de structură s-a atins 0,51% (77 de cromozomi). Modificările cromozomiale de struc-

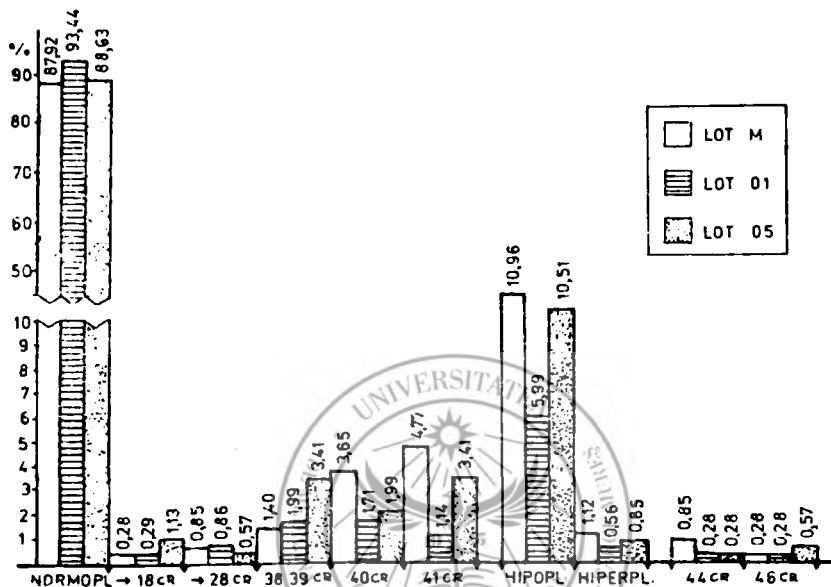


Fig. nr. 1: Reprezentarea procentuală a aberațiilor cromozomiale de număr, la cele trei loturi

tură le-am calculat procentual luând ca punct de referință numărul total de cromozomi (14,952) care ar fi trebuit să fie în cele 356 metafaze examinate (fig. nr. 2).

Dacă comparăm datele procentuale ale celor 2 grupe de aberații cromozomiale (număr și structură) la cele două subloturi de animale marțore, constatăm:

— la sublotul MF, metafazele normoploide ating un procent mai mare (90,11%) decât la sublotul MB. Procentul metafazelor hipoploide cu 1 cromozom în minus ating la ambele subloturi aproape același procent (MB—4,60%; MF—4,94%), în timp ce pierderile de 2 cromozomi dintr-o metafază ating un procent dublu (4,4%) la sublotul MF față de sublotul MB (2,88%). Hiperploidiile sînt de 3 ori mai frecvente la masculi (1,72%) față de femele (0,55%).

— aberațiile cromozomiale de structură sînt aceleași la cele două sexe de șobolani însă ordinea de frecvență a diferitelor tipuri de anomalii variază: la sublotul MB predomină leziunea acromatică, în timp ce la sublotul MF pe primul loc se află deleția.

Pe baza datelor cifrice și procentuale găsite la animalele lotului marțor, putem spune că modificările de număr cromozomial și de struc-

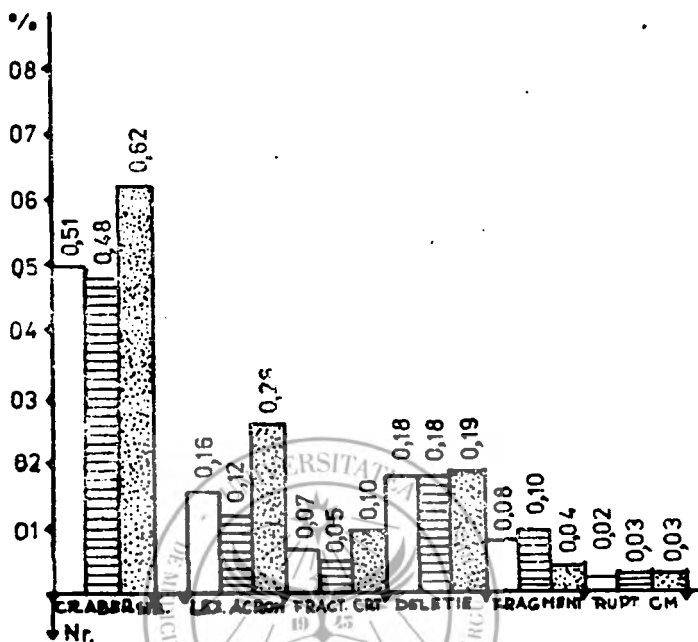


Fig. nr. 2: Reprezentarea procentuală a aberațiilor cromozomiale de structură, la trei loturi

tură cromozomială sînt minime și nu au o semnificație deosebită și ca atare procentele obținute pot fi folosite ca date de referință în studiul nostru. Astfel de modificări numerice de pînă la 10% le-am găsit și la șobolani Wistar proveniți de la biobaza I.I.S.P. Cluj-Napoca. Ele pot fi considerate fie ca o consecință a unor aberații spontane posibile și descrise mai cu seamă la șobolani, de Curtis, fie consecința unor artefacte provocate de factorii tehnici utilizați (colchicinizare, fixare, etalare) după cum susțin și alți autori (Gripenberg — 1964; Migeon — 1964; Mertz — 1964 și Wiener). Aceleași considerente sînt valabile și în privința procentului de aberații cromozomiale de structură, a căror cifră la lotul martor atinge tot limite mici și ne semnificative.

Am luat în considerare în studiul nostru numai metafazele cu cromozomi perfect etalați, evitînd metafazele cu numeroase suprapuneri cromozomiale, cu aglutinări sau cu cromozomi de aspect pufos, filiformi, cromozomi contractați, cromozomi despiralizați etc. Dacă unii autori consideră acești cromozomi modificați la suprafață drept cromozomi markeri (Nadeer Wankong și colab.), alții, împreună cu noi, îi socotesc drept rezultat al factorilor tehnici utilizați. Noi i-am omis deoarece aproape pe fiecare lamă cu frotiu am găsit diferite tipuri de astfel de cromozomi.

b La lotul O—1, la care s-a administrat substanța „Zineb 10% din DL<sub>50</sub>”, aberațiile cromozomiale de număr sînt mai puține decît la ani-

malele lotului martor. Astfel, metafazele normoploide ating un procent de 93,44% din celulele examinate (328 metafaze normale din 351 examinate). Metafazele hipoploide sînt prezente într-un procent de 5,99% (21), jumătate față de lotul martor, predominînd și aici celulele cu pierderi minime, de 1—2 cromozomi dintr-un set diploid. Metafazele hiperploide sînt excepționale (0,56%) cîte una în fiecare subplot (fig. nr. 1).

Dacă comparăm rezultatele statistice ale aberațiilor cromozomiale de număr la cele două subploturi, atunci putem observa că nu există diferențe semnificative între subplotul OB-1 și OF-1 nici în ceea ce privește procentul metafazelor normoploide (OB-1 = 94,26%; OF-1 = 92,69%) nici a numărului de metafaze aneuploide: hipoploide (OB-1 = 5,2%; OF-1 = 6,74%) și hiperploide (OB-1 = 0,57%; OF-1 = 0,57%). Aberațiile cromozomiale de structură sînt prezente într-un procent mai mic (0,48%) la lotul O-1 în comparație cu lotul martor (0,51%). Tipurile de aberații și ordinea de frecvență este aceeași ca la lotul martor: deleții (0,18%); leziuni acromatice 0,12%; fragmente acentrice 0,1%; fracturi cromatidice 0,05%; rupturi centromerice 0,03%); (fig. nr. 2).

Dacă comparăm aberațiile de structură la cele două subploturi ale animalelor tratate cu „Zineb 1%” tipurile de aberații și frecvența acestora este aproape identică: delețiile (subplotul OB-1 = 0,16%; subplotul OF-1 = 0,20%); leziunile acromatice (subplotul OB-1 = 0,11%); subplotul OF-1 = 0,15%); fragmentele acentrice (subplotul OB-1 = 0,11%); subplotul OF-1 = 0,09%); fracturile cromatidice (subplotul OB-1 = 0,05%; subplotul OF-1 = 0,04%). Diferențele procentuale dintre cele două subploturi sînt minime și astfel ele nu au o semnificație majoră.

Lipsa anomaliilor cromozomiale de număr și de structură într-un procent mai mare decît la animalele martor dovedesc lipsa de toxicitate a substanței testate de noi în doza și condițiile experimentale create, fapt dovedit și de faptul că, animalele lotului 0-1 tot timpul experimentului au avut o mare vitalitate și poftă de mîncare, consumînd rapid și în totalitate atît făina de mălai amestecată cu toxic, cît și rația alimentară. Animalele acestui lot au crescut în greutate cu 25—26 g/animal în decursul experienței, exact ca și animalele martor (26 g).

c. La lotul O-5, numărul metafazelor aneuploide (11,36%) cît și a cromozomilor cu aberații structurale (0,62%) este ușor crescut față de cifrele găsite la lotul martor (aberații structurale = 0,51) și mai ales la lotul 0-1 (aberații numerice = 6,53%; aberații structurale 0,48%).

Dintre anomaliile cromozomiale de număr formele hipoploide ating un procent mai scăzut, de 10,51% (37 metafaze), dar aici mai frecvente sînt celulele hipoploide cu pierderi de 1 și 3—4 cromozomi (3,41%). Metafazele hiperploide ating un procent mai scăzut decît la lotul martor (0,85%), dar mai ridicat decît la lotul O-1 (0,56%), (graficul nr. 1).

Anomaliile cromozomiale de structură sînt mai crescute (0,62%) la lotul O-5 decît la loturile martor (0,51%) și la lotul O-1 (0,48%), apar aceeași tipuri de aberații structurale însă cu ordinea de frecvență modificată în parte: 1. leziuni acromatice (0,26%); 2. delețiile (0,19%); 3. fracturile cromatidice (0,10%); 4. fragmente acentrice (0,04%); 5. rupturile centromerice (0,03%) (graficul nr. 2).

Dacă facem o comparație între, rezultatele aberațiilor cromozomiale găsite la cele două subploturi ale lotului de animale tratate cu „Zineb 5%”,

constatăm că sublotul femel (OF-5) este mai sensibil la administrarea substanței toxice decât șobolanii masculi. La sublotul OF-5 anomaliile de număr ating un procent de 8,51% hipoploidiile și 1,59% metafazele hiperploide, în timp ce la sublotul OB-5 hipoploidiile ating un procent de 12,8%, dar hiperploidiile lipsesc (0). Numărul total al aberațiilor cromozomiale de structură la sublotul OF-5 este de 59 (0,74%) în timp ce la sublotul OB-5 de numai 34 (0,49%).

Datele cifrice și procentuale de anomalii cromozomiale găsite la animalele lotului O-5 și mai ales la sublotul OF-5 dovedesc în comparație cu rezultatele loturilor M și O-1, că substanța toxică administrată în concentrație mai mare (5% din DL<sub>50</sub>) induce aberații cromozomiale, dar într-un număr relativ mic. Această constatare o susținem și prin faptul că animalele lotului O-5 au avut o poftă de mâncare scăzută la o săptămână după administrarea toxicului și că din acest lot au murit 6 animale în săptămâna a 2-a (5 femele și 1 mascul) fapt care ne-a determinat să completăm acest lot și să reluăm experimentalul. La reluarea experienței inapetența animalelor s-a păstrat, dar nu a murit nici un șobolan. Greutatea ponderală a animalelor din lotul O-5 a scăzut în prima săptămână apoi a crescut, dar în limite mult mai mici decât la celelalte loturi.

### Concluzii

Pe baza rezultatelor obținute la examenul microscopic și a microfografiilor executate de pe metafazele obținute de la cele 3 loturi de animale: lotul martor de referință, lotul O-1 tratat cu Zineb 1% din DL<sub>50</sub> și lotul O-5 tratat cu 5% din DL<sub>50</sub>, putem trage următoarele concluzii:

1. La animalele tratate cu Zineb 1% aberațiile cromozomiale de număr și de structură ating cifre și procente identice sau chiar mai mici decât la animalele lotului martor, fără diferențe semnificative între masculi și femele.

2. La animalele tratate cu Zineb 5% apar cifre și procente de anomalii cromozomiale ușor crescute față de celelalte 2 loturi (lotul martor și lotul O-1) mai ales în ceea ce privește aberațiile de structură.

3. Din observațiile noastre și din studiul citogenetic rezultă că substanța Zineb în concentrație mai mare poate induce unele anomalii cromozomiale mai ales de structură.

### Bibliografie

1. *Coloși-Esca Doina*: Cercetări toxicologice asupra substanțelor fitofarmaceutice de tipul organo-tiofosforic. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1971; 2. *Brogan W. F., Brogan C. E., Dadd I. T.*: The Lancet (1980), 13 sept., 597; 3. *Bower C., Stanley F. J.*: The Lancet (1980), 6 dec., 1247; 4. *Cotrău M.*: Toxicologie. I.M.F. Iași, fasc. V, 1975; 5. *Bologa Lucia-Domșa*: Acțiunea unui insecticid organofosforic (Carbetox) asupra cariotipului la șoarece. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1974; 6. *Gavăț Viorica*: Rev. med. chir. (1978), 82, 4; 7. *Maximilian C., Ionescu B.*: Citogenetică medicală. Ed. Acad. R.S.R., București, 1978; 8. *Raicu P., Nachtigal M.*: Citogenetica. Ed. Acad. R.S.R., București, 1969; 9. *Roșca Stela, Roșca Gh., Szövérfi Angela*: Aspecte comparative în ficatul de șobolan după intoxicație latelă cu Lindan, administrat pe diferite căi. **Lucrare**



comunicată la Sesiunea anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș, 1978; 10. *Roșca Gh.*: Cercetări asupra modificărilor complexului cariotip și cromatina sexuală în anumite boli ereditare și în experiment. Teză de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1970; 11. *Ulanova I. P.*: Methods used in the URSS for establishing biological safe levels of toxic substance. W.H.O., Gêneve, 1975; 12. *Maximilian C., Doina Maria Ioan*: Genetica medicală. Ed. Medicală, București, 1986.

*Gh. Roșca, Stela Roșca, Angela Szövérfy*

## STUDY ON THE CHROMOSOMES IN WISTAR RATS TREATED WITH ZINEB

In this paper, the authors' aim was to test the action of the fungicide named ZINEB, given in different doses, on the chromosomes of rats.

The subchronic experimental study was carried out on young animals of both sexes, which were divided in three groups: group C (control); group 0-1 (ZINEB given in a dose of 1% from DL<sub>50</sub>); group 0-5 (ZINEB given in a dose of 5% from DL<sub>50</sub>). The administration of the fungicide was made daily, per os, for 4 weeks.

For the cariologic examination haematogenous marrow was used, taken from femural bones, according to the technique described by Fordwoollam, and under the microscope with immersion the chromosomal aberrations of number and structure were followed up.

The comparative analysis of the findings allowed the authors to draw the following conclusions:

1. In 1% ZINEB treated animals chromosomal aberrations of number and structure reach the same percentage or less than in the control group.

2. In 5% ZINEB treated animals the percentage of chromosomal aberrations are slightly increased against group C and group 0-1, especially as far as structural chromosomal aberrations are concerned, which proves the harmful action of the fungicide upon the chromosomes of rats, when the concentration is higher.

Disciplina de biochimie (cond.: conf. dr. L. Bukaresti, doctor în chimie) a I.M.F. și Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă (cond.: dr. M. Chiorean, medic primar, doctor în medicină) din Tirgu-Mureș

## STUDIU ASUPRA RELAȚIEI DINTRE EFECTUL ANTIHEPARINIC ȘI HIPERGLICOPROTEINEMIE LA BOLNAVI HEPARINIZAȚI\*)

*L. Bukaresti, M. Chiorean, Eugenia Goina, Șt. Hobai, Maria Făgărășan, Gabriela Sikó, Ileana Csiki, A. Kovács*

În cursul experiențelor noastre anterioare, începute în anul 1980, am constatat că în hiperglicoproteinemie experimentală, provocată printr-un proces inflamator, se manifestă un efect antiheparinic pronunțat. Astfel, timpul de trombină se scurtează, heparinemie măsurată pe baza

\*) Lucrare prezentată la Simpozionul „Factori biochimici de risc în patologie”, U.S.S.M., Filiala București, Secția de biochimie, 11 mai 1985.

efectului antitrombinic descrește și rămîne la o valoare scăzută chiar și la administrarea heparinei (1, 2, 3). Aceste rezultate, obținute in vivo la animale de experiență, au fost în concordanță cu datele lui *Andersen* și *Godal* din 1977 (4) după care alfa<sub>1</sub>-glicoproteina acidă (alfa<sub>1</sub>-GPA) izolată are, in vitro, un efect antiheparinic marcat.

Intr-o lucrare următoare am urmărit efectul antiheparinic pe un material clinic, la bolnavi neheparinizați, în cazul unor boli în care apare frecvent hiperglicoproteinemia. Am constatat că în cazul bolnavilor cu hiperglicoproteinemie, toleranța la heparină crește iar în cazul celor cu hipoglicoproteinemie descrește față de valorile obținute la bolnavi cu glicoproteinemie normală (5).

În continuarea cercetărilor noastre ne-am propus urmărirea efectului antiheparinic tot pe un material clinic, dar de data aceasta și la bolnavi heparinizați.

### Material și metodă

Determinările au fost efectuate pe 101 bolnavi internați la Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă. Întrucît în cadrul acestei lucrări — încă în scopuri orientative — ne-am propus urmărirea efectului antiheparinic numai în funcție de valoarea glicoproteinemiei, bolnavii au fost împărțiți indiferent de natura bolii, în trei subgrupe: neheparinizați, heparinizați cu glicoproteinemie crescută (polarograma sub 100 mm) și heparinizați cu glicoproteinemie excesiv crescută. Cei heparinizați au primit heparina în perfuzie timp de cîteva zile înaintea recoltării sîngelui în doze care în medie nu diferă de la o grupă la alta (544 respectiv 465 U.I. pe 1 oră).

Bolnavii au suferit de următoarele maladii:

#### Neheparinizați:

Politraumatism . . . . .	5 bolnavi
Intoxicații . . . . .	5 „
Ulcer gastric sau duodenal . . . . .	4 „
Tumoare cu diferite localizări . . . . .	4 „
Stare după operație sau fractură . . . . .	4 „
Pancreatită . . . . .	3 „
Insuficiență renală . . . . .	3 „
Atac cerebral . . . . .	3 „
Anemie . . . . .	2 „
Diabet zaharat . . . . .	2 „
Empiem pulmonar . . . . .	2 „
Pielonefrită, bronhopneumonie, ateroscleroză, hematom intracerebral, pneumotorace spontan, hepatită cronică, ciroză, tromboflebită, peritonită, emfizem pulmonar cîte 1 bolnav . . . . .	10 bolnavi
	47 bolnavi

### Heparinizați cu polarograma sub 100 mm:

Stare după operație . . . . .	6 bolnavi
Stare septică . . . . .	4 „
Pancreatită . . . . .	4 „
Ulcer gastric sau duodenal . . . . .	2 „
Politraumatism . . . . .	2 „
Edem pulmonar, tromboză, hematom epidural, apendicită, stenoză esofagiană, insuficiență renală, leucemie, abdomen acut, peritonită câte 1 bolnav . . . . .	9 bolnavi
	27 bolnavi

### Heparinizați cu hiperglicoproteinemie excesivă:

Peritonită . . . . .	4 bolnavi
Pancreatită . . . . .	4 „
Stare după operație sau fractură . . . . .	3 „
Tumoare cu diferite localizări . . . . .	3 „
Ulcer gastric sau duodenal . . . . .	2 „
Poliradiculonevrită . . . . .	2 „
Insuficiență renală . . . . .	2 „
Abdomen acut . . . . .	2 „
Stare toxico-septică . . . . .	2 „
Apendicită, pneumonie, insuficiență respiratorie câte 1 bolnav . . . . .	3 „
	27 bolnavi

Concentrația glicoproteinelor acidosolubile totale a fost estimată pe baza polarogramei filtratului obținut prin tratarea serului cu acid percloric (6). Din seromuroid (obținut prin precipitarea cu acid fosfowolframic a filtratului de ser tratat cu acid percloric) s-au determinat hexozele (7) și acidul sialic (8) din aceste glicoproteine. Totodată a fost dozat și acidul sialic total din ser (9).

Heparinemia a fost determinată pe baza reacției metacromatice pe care heparina o dă cu albastrul de toluidină (10). Metoda a fost modificată cu dublarea sensibilității.

Toleranța la heparină s-a determinat prin metoda obișnuită, amestecându-se 0,5 ml sînge citratat (1 parte de soluție de citrat de sodiu 3,8% și 4 părți sînge) preîncălzit la 37°C cu 0,5 ml soluție de heparină 0,2 u/ml, la fel, preîncălzită (11).

Fibrinogenul s-a determinat prin metoda colorimetrică Ratnoff și colab. (12), iar calciul total printr-o micrometodă (13), adaptată la titrare colorimetrică automată.

Capacitatea antitripsinică (CAT) a serului a fost determinată după metoda descrisă de Fritz și colab. (14) (folosind ca substrat N-benzoil-arginin-p-nitranilidă: BAPNA, CAT se datorește în 90—95% alfa<sub>1</sub>-anti-tripsinei: alfa<sub>1</sub>-AT).

Prelucrarea statistică s-a efectuat după metoda t Student.

### Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Subgrupe de bolnavi	Glico-proteine acidosol. (Polarograma mm)	Hexoze din seromucoid (mg/100 ml)	Ac. sialic din seromucoid (mg/100 ml)	Ac. sialic total (mg/100 ml)	Heparina ( $\mu\text{g/ml}$ )	Toleranța la heparină (timpul de coag. în cursul testului (sec))	Fibrinogen (mg/100 ml)	Calciu total (mg/100 ml)	CAT (mUI/ml)
1. NEHEPARINIZAȚI (n = 47)	81 $\pm$ 4,6	54,2 $\pm$ 5,6	12 $\pm$ 0,76	71 $\pm$ 1,18	2,02 $\pm$ 0,33	402 $\pm$ 69	303	8,1	1214
2. HEPARINIZAȚI CU HIPERGLICO- PROTEINEMIE (POL < 100) (n = 27)	68 $\pm$ 3,8 P > 0,05	47,8 $\pm$ 5,2 > 0,4	15,1 $\pm$ 1,47 < 0,05	76 $\pm$ 4,21 > 0,1	3,38 $\pm$ 0,52 < 0,05	421 $\pm$ 79 > 0,9	276	8,0	1190
3. HEPARINIZAȚI CU HIPERGLICOPRETEI- NEMIE EXCESIVĂ (POL $\geq$ 100) (n = 27)	127 $\pm$ 5,3 P < 0,001 P' < 0,001	62,3 $\pm$ 10,4 > 0,4 > 0,2	22,6 $\pm$ 1,21 < 0,001 < 0,001	84 $\pm$ 4,53 < 0,01 > 0,2	1,90 $\pm$ 0,21 > 0,3 < 0,01	311 $\pm$ 29 > 0,2 > 0,1	375 < 0,05	7,8	1212

P = față de subgrupa 1; P' = față de subgrupa 2.

Din datele tabelului nr. 1 reiese că atât la subgrupa 1 (neheparinizați) cât și la subgrupa 2 glicoproteinemia este crescută: media polarogramelor lor este de 100% respectiv de aprox. 75% mai mare decât limita superioară a valorilor normale (40 mm). La subgrupa 3 însă, hiperglicoproteinemia este excesivă: media polarogramelor întrece de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale. Determinările privind conținutul în hexoze respectiv în acid sialic al glicoproteinelor acidosolubile arată modificări în general asemănătoare.

Modificările concentrației acidului sialic total din aer — conform așteptărilor — nu sînt semnificative.

Heparinemia prezintă o creștere semnificativă (peste 67%) în subgrupa 2, dar practic nu se modifică în subgrupa 3 (chiar descrește puțin) unde hiperglicoproteinemia a fost excesivă. Cît privește modificările toleranței la heparină ele nu sînt statistic semnificative, dar direcțiile schimbărilor sînt în concordanță cu cele constatate la heparinemie, ea descrește în subgrupa 2 și chiar crește în subgrupa 3 față de neheparinizați. Menționăm că aceste modificări nu pot fi datorate faptului că în subgrupa 2 doza de heparină a fost de aprox. 17% mai mare decît în subgrupa 3, fiindcă modificările heparinemiei și toleranței la heparină au fost în subgrupa 3 față de subgrupa 2 de peste 77%, respectiv de peste 35%.

Prin urmare în cazul creșterii excesive a concentrației glicoproteinelor serice se manifestă un efect antiheparinic. Dacă, pe baza experiențelor noastre anterioare (1, 2, 3) schimbările constatate la toleranța la heparină au fost așteptate, modificările observate la heparinemia dozată pe cale chimică, au fost la prima vedere surprinzătoare.

Intrucît glicoproteinele nu pot să aibă o acțiune distrugătoare asupra heparinei, efectul antiheparinic — care s-a manifestat în experiențele noastre anterioare în împiedicarea heparinei în exercitarea efectului antitrombinic — se poate explica prin datele lui *Andersen și Godal* (15), după care afla<sub>1</sub>-GPA ar exercita acest efect antiheparinic printr-un mecanism steric.

Pornind de la aceste date poate fi explicată și scăderea heparinemiei — determinată pe cale chimică — în cazul unei hiperglicoproteinemii excesive: glicoproteinele tot printr-un mecanism steric ar împiedica reacția metacromatică a heparinei.

La ceilalți parametri urmăriți, modificări care ar aduce explicații în plus nu s-au constatat.

Fibrinogenemia a fost, cum era de așteptat, ridicată la toate cele trei subgrupe, creșterea concentrației acestei proteine în procese cu caracter inflamator este un fapt cunoscut clinic. Diferențele între valorile obținute la cele 3 subgrupe sînt mult mai mici decît cele constatate la hiperglicoproteinemie.

Calcemia a fost scăzută în cele 3 subgrupe, fără diferențe semnificative între valori.

Valoarea CAT a fost crescută la toate subgrupele fără nici o diferență însă între aceste valori. Această constatare este în concordanță cu rezultatele noastre anterioare (3), cînd am observat că o creștere marcată a CAT sub influența heparinei nu are loc dacă concomitent este provocată și o inflamație experimentală. Alfa<sub>1</sub>-AT de care depinde în pri-

mul rind CAT în condițiile noastre de experiență, este pe de o parte un inhibitor al plasmei (16), pe de altă parte are o activitate antitrombinică (17).

Din datele de mai sus a reieșit clar că presupusul efect antiheparinic al glicoproteinelor, în cursul unei heparinizări masive se manifestă semnificativ numai în cazul unei hiperglicoproteinemii excesive.

Desigur, în cazul unui proces atât de complex cum este coagularea singelui, orice interpretare simplistă este foarte riscantă, cu atât mai mult încât bolnavii noștri s-au aflat sub un tratament medicamentos foarte bogat și variat. De asemenea se poate presupune că o hiperglicoproteinemie excesivă nu este cauza efectului constatat ci numai un parametru coexistent al cauzei adevărate (cauza legată de gravitatea procesului morbid).

Cu toate aceste posibilități un lucru se poate totuși afirma: rezultatele noastre prezentate precum și cele anterioare (1, 2, 3, 5) obținute in vivo sînt în concordanță cu cele in vitro ale lui *Andersen* și colab. (4, 18, 19).

Este adevărat că experiențele acestor autori au fost efectuate cu alfa<sub>1</sub>-GPA izolată și purificată iar noi am determinat glicoproteinele acidosolubile totale. Dar este bine cunoscut faptul: că alfa<sub>1</sub>-GPA este componentul major al acestor glicoproteine (aprox. 80%).

Pornind de la datele orientative obținute, ne propunem continuarea cercetărilor pentru a studia motivul, de la caz la caz, a apariției sau lipsei efectului antiheparinic în hiperglicoproteinemie, în vederea argumentării unor modificări în tratamentul cu heparină.

#### Bibliografie

1. *Bukaresti L.* și colab.: Sesiunea științifică anuală de valorificare a cercetării medicale, Tirgu-Mureș (1981), 7, 173; 2. *Bukaresti L.* și colab.: *Ibidem* (1982), 8, 156; 3. *Bukaresti L.* și colab.: *Revista medicală* (1983, 29, 49); 4. *Andersen P., Godal H. C.*: *Hemostasis* (1977), 6, 339; 5. *Bukaresti L.* și colab.: Sesiunea științifică anuală de valorificare a cercetării medicale, Tirgu-Mureș, 1983; 6. *Bukaresti L.* și colab.: *Revista medicală* (1981), 27, 81; 7. *Weimer H. E., Moshin J. R.*: *Am. Rev. Tuberc.* (1952), 68, 594; 8. *Aminoff D.*: *Biochem. J.* (1961), 81, 394; 9. *Winzler R. J.*: in *Methods of Biochemical Analysis*, vol. II, red. *Glick D.*, Interscience Publ. Inc., New York, 1955, 298; 10. *Jaques L. B., Bell H. J.*: in *Methods of Biochemical Analysis*, vol. VII, red. *Glick D.*, Interscience Publ. Ltd., London, 1959, 253; 11. *Manta I., Cucuianu M., Benga G., Hodârnu A.*: *Metode biochimice în laboratorul clinic*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976, 348; 12. *Ratnoff O. D., Manzie C. J., Astrup T.*: *J. Clin. Lab. Invest.* (1965), 17, 57; 13. *Siegmund P., Dulce H.*: *Z. Physiol. Chem.* (1960), 320, 149; 14. *Fritz H., Trautschold J., Werle E.*: *Methoden der enzymatischen Analyse*, vol. II, red. *Bergmeyer H. V.*, Akad. Verlag, Berlin, 1970, 1021; 15. *Andersen P., Godal H. C.*: *Thromb. Res.* (1979), 15, 857; 16. *Bagdy D.*: *A vérvaladás orvosi biokémiaja*. Ed. II, Medicina, Budapest, 1980, 108; 17. *Lebreton De Vonne T., Mouray H.*: *Int. J. Biochem.* (1980), 12, 479; 18. *Anderson P.*: *Haemostasis* (1980), 9, 303; 19. *Anderson P., Kierulf P., Elde A. T., Godal H. C.*: *Thromb. Res.* (1980), 19, 401.

### STUDY ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE ANTIHEPARIN EFFECT AND HYPERGLYCOPROTEINAEMIA IN PATIENTS TREATED WITH HEPARIN

The patients, most of them suffering from diseases with inflammatory character or from malignant proliferation, were divided in three groups: untreated with heparin (I), treated with heparin, having increased glycoproteinaemia (II) and treated with heparin, having excessively increased glycoproteinaemia (III).

The authors have determined the concentration of acid-soluble serum glycoproteins, their hexose and sialic acid contents, the concentration of total sialic acid in the serum, that of total serum calcium, of fibrinogen and heparin in the plasma, the tolerance to heparin, as well as the antitrypsin capacity of the serum.

It has been pointed out that heparinaemia increases significantly in group II as compared with the group of patients untreated with heparin, and it remains practically unchanged in group III. The tolerance to heparin actually shows the same tendency of modifications. Fibrinogenaemia, increased in all three groups, indicates the highest value in group III. Calcaemia is lower, and the antitrypsin capacity of the serum is higher than the normal values, without showing, however, any differences between the groups.

Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină),  
disciplina de igienă (cond.: prof. dr. C. Bedó, doctor în medicină  
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### CONTRIBUȚII LA STUDIUL INCIDENȚEI FUNGILOR CONDIȚIONAT PATOGENI ÎN APE DE RIU

M. Péter, Monica Sabău, C. Bedó, Z. Péter, Katalin Mihály

Poluarea apelor a devenit în zilele noastre o problemă de importanță majoră. Pentru a putea preveni extinderea acestui proces nedorit este necesar să cunoaștem sursele și gradul de poluare al apelor. Acest fapt impune ca pe lângă numeroasele cercetări bacteriologice și virusologice să fie abordată problema și din punct de vedere micologic, studiile în acest sens fiind doar sporadice (2—8).

Pornind de la aceste considerente ne-am propus ca în prezenta lucrare să urmărim frecvența fungilor accidental și condiționat patogeni în apa râului M. și unii dintre afluenții acestuia.

#### Material și metode

Probele de apă au fost recoltate din următoarele puncte:

a) Rîul M. În perioada 1975—1985 s-au recoltat 280 probe din 7 puncte incluse pe un tronson de 131 km. Punctul 1 — în amonte de comuna B., la km 122 de la izvor, cu 47 km în aval de deversarea apelor uzate ale orașului T. Punctul 2 — lângă podul G. la km 155, punct care

se situează la 15 km în aval de deversarea apelor uzate menajere și industriale ale orașului R., respectiv 5 km în aval de deversarea apelor reziduale ale complexului zootehnic G. Punctul 3 — orașul T. M. (km 169), la nivelul sorbului uzinei de apă. Punctul 4 — comuna U., la km 188, cu 5 km în aval de deversarea apelor uzate, menajere și industriale ale orașului T. M. Punctul 5 — în amonte de satul C. (km 210), la nivelul prizei de apă a instalației centrale ale orașelor I. și T. Punctul 6 — orașul L. (km 241), la 7 km în aval de deversarea apelor de răcire a Centralei termoelectrice I. Punctul 7 — satul Ch., la km 253, 10 km în aval de deversarea apelor uzate ale orașului și Fabricii de Zahăr L.

b) Rîul T. M. În cursul anilor 1982—1983 s-au efectuat 24 recoltări în două puncte: punctul 1 — situat la 1 km în amonte de stația de epurare a apelor uzate ale orașului S.; punctul 2 — la 4 km în aval de deversarea apei uzate a acestui oraș.

c) Pîriul S. În aceeași perioadă 1982—1983, au fost recoltate 18 probe, tot din două puncte: punctul 1 — la 2 km în amonte de orașul S.; punctul 2 — în aval de oraș, la nivelul confluenței cu rîul T. M.

d) Rîul G. Probele (în număr de 10) au fost recoltate în anii 1979—1980, într-un singur punct, situat la nivelul sorbului de captare a apei pentru uzina de apă a orașului R.

Probele au fost recoltate atât în sezonul umed cit și în cel uscat. Sedimentul obținut prin centrifugarea a 50 ml apă la 3000 t/minut, timp de 20 minute, a fost însămînat concomitent pe mediul Sabouraud cu (3000 U) penicilină și 2500 mg kanamicină/cutie) și fără antibiotice. Mediile au fost incubate la 37°C, respectiv 28—30°C, timp de 3—5 zile, după care au fost urmărite la temperatura camerei încă 8—10 zile. Izolarea și identificarea fungilor s-a făcut prin metodele uzuale (1).

### Rezultate și discuții

Incidența fungilor în apa rîului M. la cele 7 puncte de recoltare este redată în tabelul nr. 1. Din cele 280 probe examinate 192 (68,57%) au fost pozitive, izolîndu-se în total un număr de 452 de tulpini, dintre care un număr de 400 s-au încadrat în 9 genuri, iar 52 tulpini (11,50%) nu au fost sau nu au putut fi identificate. Menționăm că din această grupă în ultimii ani am mai reușit să identificăm genurile *Trichosporon*, *Torulopsis* și *Cryptococcus*, pe care însă nu le-am mai cuprins în tabel pentru a nu denatura frecvența și ponderea lor globală.

Într-un procent relativ ridicat s-au pus în evidență levuri din genul *Candida* (30,35%), respectiv fungi din genul *Geotrichum* (15,71%). Dintre mucegaiuri cel mai frecvent s-a izolat genul *Penicillium* (31,78%). O identificare mai detaliată s-a făcut doar în cazul genului *Candida*, tulpinile încadrîndu-se în următoarele specii: 31 (36,47%) *C. albicans*, 11 (12,94%) *C. tropicalis*, 11 (12,94%) *C. krusei*, 10 (11,76%) *C. speudotropicalis*, 3 (3,52%) *C. mesenterica*, 3 (3,52%) *C. utilis*, 3 (3,52%) *C. parakrusei*, 1 (1,17%) *C. guillermondi*, 1 (1,17%) *C. rugosa*; 11 (12,94%) din tulpini nu au fost identificate.



Tabelul nr. 1

Incidența fungilor în riul M. în perioada 1975—1985 la 7 puncte de recoltare

Punct de rec.	Nr. probe		%	Tulpini izolate, numărul și procentul										Total
	rec.	poz.		C	S	G	R	P	A	M	E	T	Tn	
1	40	19	47,50	6	5	1	1	12	4	4	—	—	7	40
2	41	33	80,48	17	9	8	10	13	8	4	2	1	11	83
3	41	26	63,41	12	7	2	5	10	5	4	—	—	11	56
4	41	35	85,38	17	12	18	2	16	14	6	1	—	9	95
5	40	32	80,00	13	11	5	—	15	12	4	1	—	6	67
6	40	25	62,50	11	7	3	2	10	9	2	1	1	6	52
7	37	22	59,45	9	8	7	—	13	14	6	—	—	2	59
Total	280	192	68,57	85	59	44	20	89	66	30	5	2	52	452

Legenda : C = genul *Candida*; S = g. *Saccharomyces*; G = g. *Geotrichum*; R = g. *Rhodotorula*; P = g. *Penicillium*; A = g. *Aspergillus*; M = g. *Mucor*; E = g. *Epidermophyton*; T = g. *Trichophyton*; Tn = tulpini neidentificate.

Din tabelul nr. 1 reiese de asemenea că pozitivitatea probelor este în conexiune cu punctul de recoltare. Astfel, numărul cel mai mare al probelor pozitive a fost înregistrat la punctele de recoltare 2 și 4, datorită probabil deversării apelor uzate provenite de la complexul zootehnic G. situat în amonte de punctul 2; respectiv, datorită deversării apelor fecal-menajere ale orașului T. M., în amonte de punctul 4.

Analizând diferențele existente între punctele de recoltare pentru fiecare gen de ciupercă în parte (tabelul nr. 1) remarcăm că, acestea sînt minime în cazul genului *Penicillium*, ceva mai mari în cazul genului *Candida*, respectiv *Saccharomyces* și sînt pronunțate în cazul genului *Geotrichum*, care urmează cel mai fidel evoluția incidenței globale a fungilor.

Pentru proveniența preponderent fecală a fungilor izolați, îndeosebi a genului *Candida*, *Geotrichum* și *Saccharomyces* pledează și valorile medii ale colimetriei redată pe punctele de recoltare: 1 =  $4,6 \times 10^5$ , 2 =  $1,1 \times 10^6$ , 3 =  $8,3 \times 10^5$ , 4 =  $1,3 \times 10^8$ , 5 =  $1,1 \times 10^7$ , 6 =  $1,1 \times 10^6$ , 7 =  $4,0 \times 10^6$ ; precum și cele ale CBO<sub>5</sub> (1 = 1,78, 2 = 2,06, 3 = 1,72, 4 = 5,92, 6 = 2,78, 7 = 3,19 mg O<sub>2</sub>/dm<sup>3</sup>), care au avut pe tronsonul studiat o curbă aproape identică cu cea a numărului fungilor.

Deoarece din motive tehnice, numărul recoltărilor nu a putut fi eșalonat proporțional pe luni în decursul anilor studiați, nu intrăm în detalii privind corelația dintre incidența fungilor, sezonalitate, respectiv debitul apei, cu atît mai mult cît analiza statistico-matematică (9) a acestor corelații a arătat că frecvența fungilor nu poate fi corelată doar cu un singur factor. Remarcăm totuși că incidența maximă a poluării fungice s-a înregistrat în luna decembrie, datorită probabil reducerii antagonismului bacterian, dublată de scăderea debitului de apă în această perioadă ( $Q \text{ m}^3/\text{s} \bar{x}$  pe 10 ani = 37,45, pentru lunile noiembrie și decembrie = 11,00—19,12).

În ceea ce privește gradul de poluare cu fungi a râului M., luînd ca bază (100%) procentul cazurilor pozitive în anul începerii acestui studiu (1975) și comparînd datele cu cele obținute în anii următori, am remarcat o creștere treptată a numărului de probe pozitive în cursul anilor pînă în anul 1983, după care se înregistrează o stagnare. În intervalul studiat valorile au avut o largă variație, ritmul indicilor dinamici ai bazei oscilînd între -4,99 și +55,00%.

Rezultatele privind poluarea fungică a afluenților râului M. studiați de noi sînt cuprinse în tabelul nr. 2. Comparînd datele celor două tabele, reiese evident poluarea mai intensă a râului M., demonstrîndu-se prin aceasta, încă o dată, rolul localităților riverane ca factori poluanți. Astfel, apa pîriului S. și a râului G. în porțiunile în care nu străbat zone intens populate conțin un număr redus de fungi, limitat doar la cîteva tulpini de mucegaiuri.

### Concluzii

Din apele care străbat zone intens populate s-a pus în evidență un număr considerabil de fungi accidental și condiționat patogeni, majoritatea lor provenind din apele uzate fecal-menajere și industriale. Incidența acestor fungi este dependentă de o serie de factori ca: intensitatea

Tabelul nr. 2

Incidența fungilor în rîul T.M., G. și pîrlul S.

Punctele de recoltare	Nr. probe		%	Tulpini izolate	C	S	G	R	P	A	M	Tn	Total
	rec.	poz.											
T.M. în amonte de orașul S.	12	4	33,33	Nr. %	— —	1 8,33	2 16,66	1 8,33	— —	— —	— —	— —	4 —
T.M. în aval de orașul S.	12	5	41,67	Nr. %	1 8,33	1 8,33	1 8,33	1 8,33	2 16,66	— —	— —	— —	6 —
Total	24	9	37,50	Nr. %	1 4,16	2 8,33	3 12,50	2 8,33	2 8,33	— —	— —	— —	10 —
Pîrlul S. în amonte de orașul S.	6	1	16,67	Nr. %	— —	— —	— —	— —	1 16,66	— —	— —	— —	1 —
Pîrlul S. în aval de orașul S.	12	7	58,33	Nr. %	— —	2 16,66	2 16,66	— —	4 33,33	— —	— —	— —	8 —
Total	18	8	44,44	Nr. %	— —	2 11,11	2 11,11	— —	5 27,27	— —	— —	— —	9 —
Rîul G.	10	8	80,00	Nr. %	— —	— —	— —	— —	8 80,00	— —	1 10,00	3 30,00	12 —

Legenda: : C = genul Candida; S = g. Saccharomyces; G = g. Geotrichum; R = g. Rhodotorula; P = g. Penicillium; A = g. Aspergillus; M = g. Mucor; Tn = tulpini neidentificate.

poluării, anotimpul, debitul și caracteristicile fizico-chimice ale apei. Poluarea fungică a râului M., în perioada studiată, a arătat o tendință de intensificare până în anul 1983.

### Bibliografie

1. *Al-Doory Y.*: Laboratory Medical Mycology. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980; 2. *Finichiu Marcela, Lefter Doina, Simionescu Rodica.*: Folosirea rațională și protecția apelor. Constanța, 1982; 3. *Lührs K.*, cit. de *Stefandel*; 4. *Péter M.* și colab.: *Igiena* (1981), 3, 269; 5. *Péter M.* și colab.: *Rev. med.* (1982), 1, 40; 6. *Stefandel I., Lengyel B.*: *Börgyógy. vener. Szle.* (1977), 53, 5, 207; 7. *Szalay M.*: *Biológia a mérnöki gyakorlatban. Műszaki Könyvkiadó, Budapest*, 1967; 8. *Szóllősi A.* și colab.: *Rev. med.* (1982), 1, 63; 9. *Swain C. G., Lupton E. C.*: *J. Amer. Chem. Soc.* (1969), 90, 4328.

*M. Péter, Monica Sabău, C. Bedő, Z. Péter, Katalin Mihály*

#### CONTRIBUTIONS TO THE STUDY ON THE INCIDENCE OF CONDITIONEDLY PATHOGENIC FUNGI IN RIVER WATERS

In 1975—1985 we made a study on the incidence of conditionedly pathogenic fungi in river waters. Of the 332 samples in work, 217 (65.36%) were positive, and 483 strains were isolated, 86 (17.80%) of which belonged to genus *Candida*.

It has been pointed out that most fungi are of faecal origin, without excluding the source of industrial fermentations. The incidence of isolated fungi depends on a number of factors, such as: intensity of pollution, water output and its physico-chemical characteristics, persistence of fungi. In the above period of time the authors recorded a tendency of intensification of fungus pollution until 1983, and this process was stagnant after that year.

Disciplina de medicină legală a I.M.F. Tîrgu-Mureș și Laboratorul Exterior Tîrgu-Mureș al Institutului de Medicină Legală „Prof. dr. Mina Minovici”  
(conducător: șef de lucrări dr. V. Molnár, doctor în medicină)

#### OBSERVAȚII PRIVIND PATOLOGIA CARDIOCORONARA ÎN MORTILE SUBITE DE CAUZĂ CARDIACĂ LA PERSOANE SUB 35 DE ANI

*V. Molnár, L. Hecser, P. Arvinti, Z. Csiky, A. Ureche*

Boala coronară a tinerilor (6), inclusiv la adolescenți (9) se semnalează cu o mare incidență în xantomatoza familială (1, 12) și în hipercolesterolemie (8), patologia căreia incitind un interes considerabil mai ales după al II-lea Război Mondial (4, 13, 22, 23, 25, 5). În lucrările publi-

cate se descrie boala coronară fatală la soldații americani în vîrstă de 20—36 ani. După această perioadă există doar publicații izolate în această tematică (21). Unele lucrări abordează problema aterosclerozei asimptomatice la soldați, victimele războiului din Coreea și Vietnam (2, 3, 11), dar majoritatea publicațiilor cuprind concluziile necroptice la eșantioane de populații de vîrstă mai înaintată (14, 17, 18, 19, 20, 24). Recent, *Virmani* și colab. (21) corelează morțile subite de cauză cardiacă la tineri în funcție de factorii de risc și instrucție militară, iar *Kaufman* și colab. (10) se referă la raportul dintre consumul de alcool și infarctul de miocard la tineri.

În lucrarea noastră ne propunem analiza cazurilor sub 35 de ani, cînd persoanele au decedat subit și în urma necropsiei cauza tanatogeneratoare s-a dovedit a fi cardiacă.

### Material, metodă, rezultate:

În perioada 1980—1984 la Institutul Medico-legal din Tîrgu-Mureș s-au efectuat 3127 necropsii medico-legale. În 872 de cazuri (27,9%) moartea s-a produs subit, din care la 375 cazuri (11,9%) aceasta a fost de cauză cardiacă (43,0% din cazurile de morți subite).

În 32 cazuri moartea subită de cauză cardiacă s-a constatat la persoane sub 35 de ani (1,02% din totalul de necropsii și 8,53% din totalul de morți subite de cauză cardiacă).

În funcție de leziunile organice cardiocoronare (boala de bază) s-au constatat:

— leziuni cardiocoronare:	23 cazuri (71,87%)
— leziuni valvulare cronice:	4 cazuri
— miocardită acută:	2 cazuri
— malformație cardiacă:	1 caz
— distrofie miocardică de etiologie neprecizată (virală?):	1 caz

Vîrsta persoanelor a fost de 2—33 de ani (media 28,6 ani). Din totalul de cazuri 29 au fost bărbați și 3 de sex feminin.

Ne-am propus analiza detaliată a cazurilor cu leziuni cardiocoronare, care reprezintă 23 cazuri, cu incidența cauzală evident cea mai mare. Incidența pe această cauză este de 0,64—1,45‰ pe locuitori/an (perioada 1980—1984).

Vîrsta în această categorie a fost de 20—35 de ani (media 30,8 ani), în exclusivitate de sex bărbătesc.

Studiul anamnetic a decelat în 6 cazuri (26,09%) prezența factorilor de risc sau a suferințelor clinice de alură cardiocoronară:

— suferință cardiocoronară:	3 cazuri
— alcoolism cronic:	2 cazuri
— diabet zaharat juvenil:	1 caz

După domiciliu 17 cazuri provin din mediul rural (73,19%) iar 6 din mediul urban (26,81%).

După locul decesului se constată:

— deces la domiciliu:	12 cazuri
— deces la locul de muncă:	5 cazuri
— în spital:	3 cazuri
— alte locuri:	3 cazuri

Po baza relațiilor primite din partea membrilor de familie, colegi de muncă, se poate stabili, că în 9 cazuri (39,13%) a existat o suprasolicitare fizică sau neuropsihică în perioada imediată care a precedat decesul. După afirmația aparținătorilor 13 persoane dintre cazurile studiate au fost fumatore (56,52%); referitor la regimul alimentar nu se rețin elemente care să sugereze particularități considerate ca factori de risc.

Aritopsia a evidențiat în toate cazurile tip constituțional normostenic, cu țesutul conjunctivo-adipos subcutanat proporțional reprezentat (fără exces ponderal sau obezitate).

În raport cu prezența, gradului arterio-aterosclerozei și trombozei coronare s-au găsit următoarele:

	fără tromboză	cu tromboză	total
— asc. coronară absentă:	2	—	2
— asc. coronară gr. I:	4	2	6
— asc. coronară gr. II:	8	3	11
— asc. coronară gr. III:	2	2	4
cazuri	16	7	23 (92,6%)

De remarcat este faptul, că în toate cazurile tromboza s-a găsit în ramul antero-descendent al coroanei stîngi, unde de altfel leziunile artero-ateroscleroase erau cele mai avansate; trombozele s-au găsit de regulă în segmentul inițial (proximal) al vasului. Prezența trombozelor reprezintă 30,43% (media de vîrstă 29,0 ani) și în toate cazurile au existat leziuni endoteliale sub forma eroziunii, ulcerăției intimale sau ruptura plăcii ateromatoase, prezența cărora pare să fie esențială în tromboză (7, 15, 16).

În 6 cazuri s-a constatat îngustarea „critică“ a ramurilor coronare principale (îngustare de peste 70% a diametrului vasului), obstrucția ocluzivă a fost prezentă în 13 cazuri (56,52%).

În 3 cazuri (13,04%) am avut confirmarea histopatologică a infarctului acut miocardic, din care la numai 1 caz infarctul s-a asociat trombozei coronare.

Din cele 23 cazuri la 13 (56,5%) s-a găsit cardiomegalie (s-a luat în considerare greutatea absolută a cordului, neavînd posibilitatea de a calcula greutatea relativă raportată la greutatea corpului); greutatea medie a eșantionului a fost de 410,5 g.

Studiul histopatologic al miocardului a evidențiat în 16 cazuri (69,56%) prezența unei miocardioscleroze cu următoarele tipuri histomorfologice:

- miocardioscleroză difuză: 8 cazuri
- miocardioscleroză în focare:
  - a) fibrocitriceală (peste 1 cm diam.) 5 cazuri  
(21,74%)
  - b) microfocară: 3 cazuri

În 2 cazuri s-au găsit modificări patologice evidente în sistemul microcirculației intramurale miocardice: 1 caz de tromboembolie, la care nu s-a putut depista sursa emboligenă și 1 caz cu leziuni endoproliferative arteriole și ale arterelor mici cu caracter stenoizant-ocluziv (posibil postembolic).

În toate cazurile s-a efectuat determinarea alcoolemiei. Testul a fost pozitiv în 11 cazuri (47,82%). În funcție de valorile alcoolemiei s-a constatat:

— alcoolemie sub	1	g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	7 cazuri
— alcoolemie 1,01 —	2,0	g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	2 cazuri
— alcoolemie peste	2,01	g <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	2 cazuri

### Concluzii

1. Morțile subite de cauză cardiacă la populația sub 35 de ani au un substrat morfologic coronarocardiac, alte leziuni de tip valvular, miocardite, malformații congenitale au incidență scăzută.

2. În cazuistica noastră nu am putut reține factori de risc majori care ar sta la baza procesului aterogen la această categorie de vîrstă, dar trebuie să remarcăm că, datele anamnestic se obțin cu greutate din partea aparținătorilor. Incidența mare a fumatului poate fi considerată ca un factor incriminant.

3. În eșantionul de vîrstă și pe cauză de boală studiat, am avut numai cazuri de sex bărbătesc.

4. În 2 cazuri substratul morfologic în procesul tanatogenerator nu a fost concludent („necropsie albă“).

5. Cazurile din lotul studiat se recrotează mai mult din mediul rural și decesul survine mai ales la domiciliu în plină sănătate aparentă.

6. În cazuistica studiată la 18 cazuri (78,3%) moartea s-a produs instantaneu sau cu o perioadă agonală extrem de scurtă. Pentru unele precizări în acest sens este necesară completarea nomenclaturii morților subite (moarte instantanee, neașteptată, cu agonie scurtă etc.). Ideea acestei propuneri vine de la faptul, că atât în practica medicală cît și în cea de cercetare nefiind granițe bine delimitate între entitățile amintite, pot lua naștere nedumeriri și chiar confuzii de încadrare.

7. Credem că prezența alcoolemiei în 47,82% a cazurilor poate fi un factor ce precipită fibrilația ventriculară și/sau cu efect asupra circulației coronare (augmentarea leziunilor stenoizant-ocluzive prin spasm?) și care pot explica moartea în cazurile în care infarctul miocardic acut nu poate fi evidențiat histopatologic.

8. Constatarea unei cardiomegalii cu ocazia consultațiilor medicale la persoanele tinere fără modificări tensionale, leziuni valvulare sau malformații congenitale cardiovasculare, necesită efectuarea unor investigații complexe cardiologice.

9. Prezența relativ mare a leziunilor organice miocardice (infarctul fibrocatriceal vechi, miocardioscleroză difuză) pledează pentru existența unor infarcte „silenzioase” asimptomatice sau cu simptomatologie clinică minoră chiar la această categorie de vîrstă.

10. Pentru clarificarea circumstanțelor decesului la această categorie de vîrstă, se impune obligativitatea efectuării și a analizelor toxicologice, inclusiv determinarea alcoolemiei, care — în condiții date — pot delimita felul morții (moarte violentă, moarte neviolentă), atunci cînd mecanismul tanatogenerator este parțial explicabil.

#### Bibliografie

1. Engelberg H., Newman B. A.: J.A.M.A. (1943), 122, 1167; 2. Enos W. F., Holmes R. H., Beyer J.: J.A.M.A. (1953), 152, 1090; 3. Enos W. F., Beyer J., Holmes R. H.: I.A.M.A. (1955), 158, 913; 4. French A. J., Doc W.: J.A.M.A. (1944), 124, 1233; 5. Gertler M. M., Garn S. M., White P. D.: J.A.M.A. (1951), 147, 621; 6. Glendy R. E., Levine S. A., White P. D.: J.A.M.A. (1937), 109, 1775; 7. Guthrie R. B., Vloder Z., Nicoloff D. M. și colab.: *Circulation* (1975), 51, 1059; 8. Hirsch E. F., Weincuse S.: *Physiol. Rev.* (1943), 23, 185; 9. Master A. M., Dack S., Jaffe H. L.: *Arch. Intern. Med.* (1939), 64, 767; 10. Kaufman D. W., Rosenberg L., Helmrich S. P., Shapiro S.: *Amer. J. Epidemiol.* (1985), 121, 548; 11. Mc Namara J. J., Molot M. A., Stremple J. F. și colab.: J.A.M.A. (1971), 216, 1185; 12. Muller C.: *Arch. Intern. Med.* (1939), 64, 675; 13. Poe W. E.: *Amer. Heart J.* (1947), 33, 76; 14. Roberts W. C.: *Circulation* (1972), 45, 21; 15. Roberts W. C., Ferrans V. J., Levy R. I. și colab.: *Amer. J. Cardiol.* (1973), 31, 557; 16. Roberts W. C.: *Circulation* (1976), 54, 388; 17. Roberts W. C., Jones A. A.: *Amer. J. Cardiol.* (1979), 44, 39; 18. Roberts W. C., Virmani R.: *Amer. J. Med.* (1979), 67, 792; 19. Spiekerman R. E., Brandenburg J. T., Achor B. W. P., și colab.: *Circulation* (1962), 25, 57; 20. Virmani R., Roberts W. C.: *Amer. J. Med.* (1980), 68, 831; 21. Virmani R., Robinowitz M., Mc Allister H. A. Jr.: *Arch. Pathol. Lab. Med.* (1983), 107, 535; 22. Yater W. M., Trau A. H., Brown W. G. și colab.: *Amer. Heart J.* (1948), 36, 354; 23. Yater W. M., Trau A. H., Brown W. G. și colab.: *Amer. Heart J.* (1948), 36, 481; 24. Yater W. M., Trau A. H., Brown W. G. și colab.: *Amer. Heart J.* (1948), 36, 683; 25. Yater W. M., Welsh P. P., Stapleton J. V. și colab.: *Ann. Intern. Med.* (1951), 34, 352.

V. Molnár, L. Hecser, P. Arvinti, Z. Csiky, A. Ureche

#### OBSERVATION REGARDING CARDIACORONARY PATHOLOGY IN SUDDEN DEATHS OF CARDIAC CAUSE IN INDIVIDUALS UNDER 35 YEARS OF AGE

The authors have analysed on a forensic necroptic material of 3127 autopsies (1980—1984) 32 cases of sudden deaths caused by heart troubles in individuals under 35 years of age (1.02% of total necropsies and 8.53% of total sudden deaths cases of cardiac origin). In this group 23 cases (71.8%) had a cardiocoronary substratum. Other lesions than those of myocarditis, chronic valvulopathies, malformations were found more rarely. The average age in this category was 30.8 years: 13 were smokers, only males. Cardiomegaly was present in 13 persons, coronary thrombosis in 7 cases (30.43%), and in 3 cases recent myocardial infarction was confirmed histologically, whereas in 5 cases old fibrocontractile infarction was found. In 11 cases alcoholhaemia was positive (47.82%). The authors have formulated certain pathological, circumstantial and prophylactic conclusions.



## POLAROGRAFIA COMPLEXONULUI III PE ELECTROD DE Pt FIR ROTATIV

### I. Influența stării suprafeței electrodului asupra oxidării complexonului III. Aspecte analitice

Silvia Duşa, B. Tőkés

Studiul comportării complexonilor pe electrodul de Pt fir rotativ a  
dus la concluzia (1), că unda anodică a acestor depolarizanți apare doar  
pe un electrod redus, recomandându-se în acest scop înregistrarea curbelor  
 $i-E$  de la potențiale negative spre potențiale pozitive și nu invers.

Datele puține și incomplete (2—6) privind comportarea electro-  
chimică a acestor depolarizanți ne-au determinat să întreprindem un  
studiu sistematic privind oxidarea complexonului III pe un electrod de  
Pt pretratată diferit.

#### Partea experimentală

##### Aparatură și receptivi:

S-a folosit ca electrod rotativ un fir de Pt cu o suprafață geometrică  
aparentă de  $0,24 \text{ mm}^2$ , aplicând viteze de rotație diferite.

Înregistrarea polarogramelor am efectuat-o cu un aparat Radelkis  
OH 102 (RPU), folosind ca electrod de referință un electrod saturat de  
calomel (ESC). Drept electrolit de bază a servit sistemul tampon acid  
monocloracetic  $0,02M$  + amoniac,  $pH = 1,9$ , respectiv soluție de  $H_2SO_4$   
 $0,1 N + Na_2SO_4$   $0,9 N$ ,  $pH + 1,5$ ,  $pH$ -ul a fost controlat potențiometric.

##### Tehnica de lucru:

Complexonul III  $0,05M$  l-am preparat din EDTA CARLO-ELBA. Pre-  
tratamentele aplicate electrozilor au fost oxidative, reducătoare, sau ter-  
mice, după metodele descrise în articolele noastre anterioare (10). Înain-  
tea înregistrărilor s-a barbotat prin soluții, timp de 5',  $CH_4$  spălat an-  
terior.

#### Rezultate și discuții

1. Influența stării suprafeței electrodului asupra aspectului general  
al polarogramei.

Înregistrând curba electrolitului de bază, acid monoclor acetic +  $NH_3$   
( $pH = 1,9$ ), pe un electrod de Pt netratat, s-a constatat apariția unei unde  
între  $1,25-1,40 V$ , care a fost atribuită degajării oxigenului (fig. nr. 1,  
curba a).

Adăugând aceluiași electrolit, EDTA ( $2 \cdot 10^{-4}M$ ), pe același electrod,  
compusul nu prezintă undă polarografică în nici o direcție de înregistrare.

Aplicând electrodului o reducere electrochimică de un minut la  $0 V$   
și înregistrând curba de polarizare de la  $0$  la  $+1,6 V$ , apare o undă între  
 $0,85-1,25 V$  (fig. nr. 1, b), a cărei înălțime crește o dată cu creșterea

concentrației de EDTA (fig. nr. 1, c, d). Dezavantajul constă însă în aceea că această undă se suprapune peste unda de degajare a oxigenului (între 1,25—1,40 V).

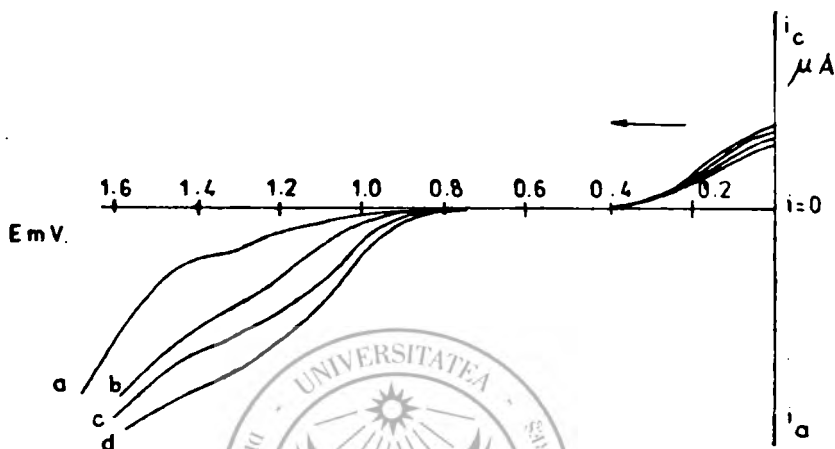


Fig. nr. 1: Curba anodică a EDTA în soluție de acid monoclor acetic 0,0M + amoniac pH = 1,9. a) electrolitul de bază; b) electrolitul de bază + EDTA  $2.10^{-4}$ M; c) EDTA  $3.10^{-4}$ M; d) EDTA  $4.10^{-4}$ M. Înregistrarea curbelor s-a făcut de la potențialul zero spre valori pozitive.

Pentru a înlătura acest inconvenient s-a recurs la un alt electrolit de bază și anume  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 0,9 N +  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0,1N, citat de Johnson și colab. (7). În acest electrolit curba de oxidare a EDTA se înregistrează între 0,85—1,05 V, iar unda de degajare a oxigenului în intervalul de 1,17—1,20 V (fig. nr. 2).

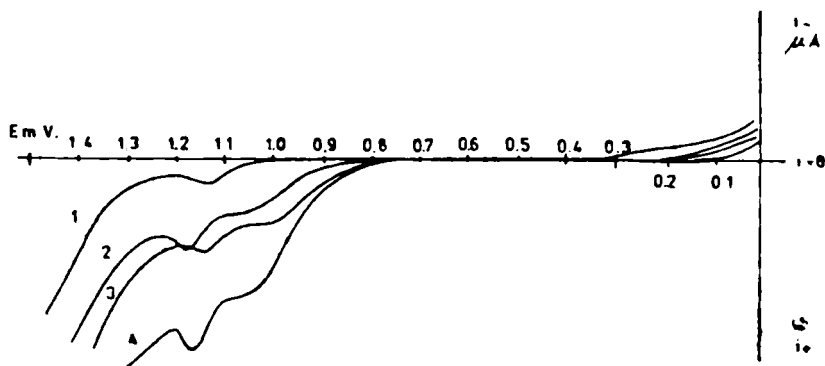


Fig. nr. 2: Curba anodică a EDTA în soluție  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 0,9 N +  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 0,1 N; pH = 1,4. 1) electrolitul de bază; 2) EDTA  $2.10^{-4}$ M; 3) EDTA  $4.10^{-4}$ M; 4) EDTA  $6.10^{-4}$ M

Și în acest caz s-a constatat că valoarea curentului limită crește o dată cu creșterea duratei procesului de reducere a suprafeței electrodului la o concentrație de  $6.10^{-4}M$ , valoarea curentului limită a crescut de la  $5,9 \mu A$  la  $6,9 \mu A$  dacă durata pretratamentului a fost mărită de la 1 la 5 minute, iar în cazul unei concentrații de  $8.10^{-4}M$  se înregistrează o creștere de la  $7,4$  la  $9,2 \mu A$ .

Reducerea chimică, cu  $FeSO_4$  a suprafeței electrodului favorizează de asemenea apariția undei, dar efectul ei este de scurtă durată.

Pretratamentele oxidative cu  $HNO_3$ ,  $KMnO_4$  și oxidarea electrochimică, împiedică apariția undei respective, având loc doar o deplasare a potențialului de degajare a oxigenului spre valori mai pozitive ( $1,4-1,5$  V). Nici calcinarea electrodului nu favorizează oxidarea anodică a EDTA, dar în acest caz degajarea oxigenului are loc la valori mult mai puțin pozitive ( $+0,80$  V). Înregistrarea curbelor pe suprafețe oxidate s-a efectuat de la  $+0,5$  V spre  $1,6$  V.

Din cele arătate mai sus reiese deci că oxidarea complexonului III are loc numai pe suprafețe reduse și de aceea se recomandă aplicarea asupra electrodului a unei reduceri electrochimice la un potențial de  $0,0$  V. În cercetările noastre ulterioare am aplicat o reducere de  $5'$ .

2. Variația intensității curentului și a potențialului de semiundă cu concentrația de EDTA.

Dependența curentului limită de concentrația depolarizantului pentru un electrod de Pt fir rotativ este dată de ecuația lui Eisenberg și colab. (8).

$$\bar{i}_1 = n F A C D \cdot 0,64 V^{0,70} d^{-0,30} v^{-0,30} \quad (1)$$

în care:

$\bar{i}_1$  — curentul limită (A); A — aria electrodului ( $cm^2$ ); D — coeficientul de difuziune ( $cm^2s^{-1}$ ); V — viteza periferică a electrodului rotativ ( $cm s^{-1}$ );  $v = \frac{\eta}{\rho}$  — viscozitatea cinematică a mediului ( $cm^2s^{-1}$ ).

Viteza de rotație ( $\omega$ ) a electrodului a fost de  $900$  rot./min.).

Studiind dependența curentului limită de concentrație se constată că valoarea curentului crește o dată cu creșterea concentrației depolarizantului (tabelul nr. 1).

Tabelul nr. 1  
Intensitatea curentului, potențialul de semiundă al EDTA în funcție de concentrația lui și de compoziția electrolitului de bază în procesul de oxidare pe un electrod de Pt fir rotativ

Electrolit de bază	$C \cdot 10^4$ EDTA (M)	$\bar{i}_1$ ( $\mu A$ )	$E_{1/2}$ (V, ESC)
Acid monocolor acetic $0,02 M + NH_3$ pH = 1,9	1	1,50	1,010
	2	2,30	1,010
	3	3,40	1,020
	4	3,80	1,030
Sulfat de sodiu $0,9N + H_2SO_4$ 0,1N pH = 1,4	1	1,70	0,963
	2	2,40	0,973
	4	4,20	0,980
	6	5,90	0,980
	8	7,40	0,990

Reprezentând grafic această dependență se obțin drepte (fig. nr. 3) ale căror ecuații corelative sînt următoarele :

pentru curba a :

$$c = (1,20 \pm 0,17) \bar{i}_1 - (0,80 \pm 0,25) \cdot 10^{-4} M \quad (2)$$

$n = 4 \qquad r = 0,980 \qquad S_0 = \pm 0,31 \cdot 10^{-4} M$

pentru curba b :

$$C = (1,205 \pm 0,023) \bar{i}_1 - (1,007 \pm 0,012) \cdot 10^{-4} M \quad (3)$$

$n = 5 \qquad r = 0,9994 \qquad S_0 = \pm 0,110 \cdot 10^{-4} M$

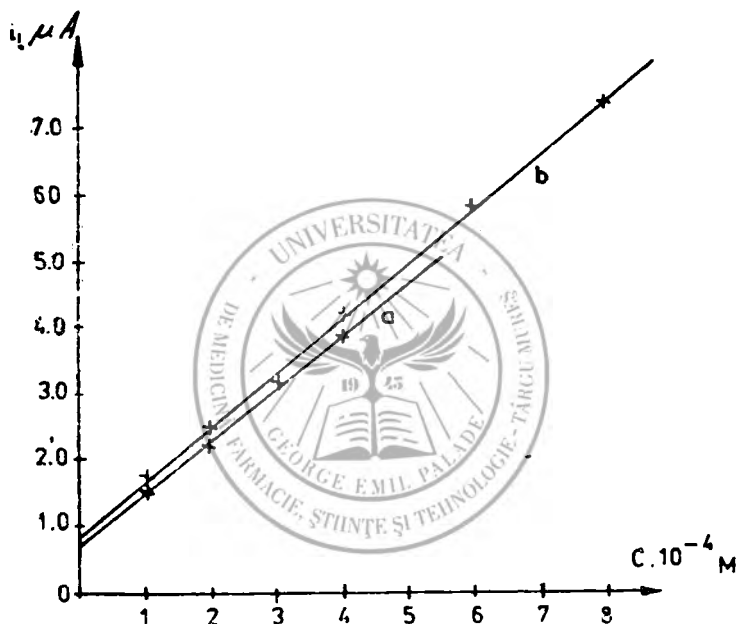


Fig. nr. 3: Variația intensității curentului limită cu concentrația depolarizantului. Electrolit de bază (a) acid monoclor acetic 0,02 M +  $NH_3$ ; (b)  $Na_2SO_4$  0,9 +  $H_2SO_4$  0,1 N

Coeficientul de corelație indică o dependență liniară între curent și concentrație. Aceasta denotă valabilitatea ecuației (1). Datorită caracterului hidrodinamic al electrodului, curentul înregistrat va avea un caracter de difuziune, cât și de convecție (9). În soluții apoase, în care coeficientul de difuziune este de ordinul de mărime  $10^{-5} - 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ , iar

viscozitatea cinematică de  $10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s}$ , numărul lui Prandtl,  $P_r = \frac{\nu}{D}$ , caracteristic sistemelor curgătoare este de ordinul de mărime  $10^3$ , ceea ce înseamnă că deja la un număr mic de turații contribuția convecției la transportul global de materie este însemnată (9).

Potențialele de semiundă măsurate față de E.S.C. prezintă o ușoară deplasare spre valori mai pozitive, în ambele soluții de bază, o dată cu creșterea concentrației, subliniind deci caracterul ireversibil al procesului de oxidare anodică a complexonului III.

### Bibliografie

1. Stulik K., Vydra F.: *J. Electroanal. Chem.* (1968), 16, 385; 2. Hadeev V. A., Kwascina M. N.: *Izv. vís. uceb. zav. Himia i him. technol.* (1960), 3, 251; 3. Terenteva E. A., Bernatscaia M. V.: *Zh. analit. Himii.* (1964), 19, 876; 4. Rosdenstvenaia Z. V., Songina O. A., Barinov V. G.: *Zavod. Lab.* (1963), 29, 30; 5. Kitwaga T., Tsushima S.: *Japan Analyst* (1966) 15, 452; *Z. Anal. Chem.* (1967), 229, 370; 6. Kopecka L.: *Chem. Listy* (1956), 50, 1048; 7. Johnson J. W., Jiang H. W., Hanna G. B., James W. I.: *Electrochem. Soc.* (1972), 119, 574; 8. Eisenberg M., Tobias C. W., Wilke C. R.: *J. Electrochem. Soc.* (1954), 101, 306; 9. Levics V. G.: *Fizikai-kémiai hidrodinamika, Akadémiai Kiadó, Budapest*, (1958); 10. Dusa S., Kékedy L.: *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Chem.* (1973), 2, 65.

Silvia Duşa, B. Tőkés

#### POLAROGRAPHY OF COMPLEXON III Pt ELECTRODE OF ROTATIVE WIRE. I. INFLUENCE OF THE STATE OF ELECTRODE SURFACE UPON THE OXIDATION OF COMPLEXON III. ANALYTICAL ASPECTS

The authors made a systematic polarographic and detailed study on the anodic oxidation of EDTA on a platinum electrode of rotative wire, pretreated under various conditions. The first report contains the analytical aspects of the results obtained: optimal conditions of pretreatment with a view to utilize current-tension curves in the quantitative and qualitative chemical analysis of the investigated compound, correlative equations of the regression lines of concentration-current, as well as some conclusions regarding the nature of electrode process.

Clinica de Protetică Dentară (cond.: prof. dr. L. Ieremia, doctor în medicină)  
și Clinica de Odontologie și Parodontologie (cond.: prof. dr. St. Bocskay, doctor  
în medicină) din Tirgu-Mureș

### POSIBILITĂȚI DE APRECIERE CLINICĂ A DISFUNȚIEI CRANIOMANDIBULARE

L. Ieremia, St. Bocskay

În literatura medicală de specialitate, în ultimii 15 ani, au apărut numeroase studii epidemiologice asupra caracterului general al semnelor clinice disfuncționale ale Ap.D.M., ele fiind încadrate în diferite „standarde” de evaluare după mediul geografic, vîrstă, sex și profesie, a căror concluzii statistice sînt contradictorii (1, 2, 4, 14, 18, 20, 23, 25, 26, 31). De asemenea, mulți autori în cercetările lor efectuate pe bolnavii handicapați de sindrom disfuncțional craniomandibular, au analizat și apreciat că acuzele subiective, precum și semnele obiective sînt extrem de variate, ambele categorii putîndu-se combina, generînd forme clinice deosebite de la un individ la altul (3, 4, 8, 10, 13, 15, 19, 22, 32).

După *De Boever* (9), *Gross* și *Gale* (12) puține sînt publicațiile ce se referă la analiza succesiunii apariției simptomelor disfuncționale, frecvența, caracterul particular și evoluția lor. Astfel, *Greene*, *Lerman*, *Sutcher* și *Laskin* (11), au găsit diferențe apreciabile în debutul, persistența sau progresul anumitor acuze. Ele în mare măsură par să fie condiționate de specificul multiplilor factori de risc etiologici, precum și de modul cum reacționează fiecare bolnav față de aceștia. Pentru asemenea motive *Carraro* și *Caffese* (7) au subliniat necesitatea efectuării unor analize clinice exigente a simptomelor subiective și obiective heterogene ale sindromului disfuncțional craniomandibular, prin prisma evidențierii particularității lor, aceste investigații fiind deosebit de utile nu numai sub aspectul evaluării stării Ap.D.M., ci și sub raportul instituirii unui tratament eficient.

După *Smith* (29, 30), neacordarea unei atenții cuvenite aprecierii valorii unor indexuri privind stadiul în care se află bolnavii, se soldează adeseori cu eșecuri terapeutice, deoarece ei pot răspunde variat la un tratament neindividualizat.

Necesitatea elaborării indicilor de cercetare clinică a fost ridicată în 1959 de către *Ramfjord* (27), elaborînd unul pentru boala parodontală. Abia în 1970, *Carlos* (6) a formulat un index pentru evaluarea malocluziilor. În vederea analizei simptomelor disfuncției craniomandibulare în cadrul anamnezei, au fost inițiate o serie de chestionare de către mulți specialiști printre care îi amintim pe *Kopp* (21), *Horheim*, *Meloe* (24), *Rieder* (28), *Borsson* (5), *Smith* (30), *Mack* și *Moser* (citați de 10).

Dintre numeroasele posibilități de investigații clinice apărute pînă în prezent, cel mai eficace s-a dovedit a fi indexul lui *Helkimo* (15, 16, 17, 18), elaborat în 1972, în scopul asigurării unor studii epidemiologice și a estimării funcției și disfuncției Ap.D.M. Din punct de vedere metologic el reprezintă o posibilitate complexă de apreciere a stadiului în care se află un bolnav cu disfuncție craniomandibulară, deoarece folosește trei categorii de indici: anamestic ( $A_i$ ), clinic ( $D_i$ ) și cel al stării ocluziei ( $O_j$ ).

#### A. Indexul anamestic de disfuncție ( $A_i$ )

Se bazează pe datele obținute de la bolnavul investigat. Pentru a se forma o opinie asupra severității simptomelor subiective, există posibilitatea încadrării lor în trei categorii:

- $A_1$  O fără punctaj deoarece nu există acuze subiective;
- $A_2$  I se acordă 1 punct la indivizii ce au raportat unul sau mai multe simptome slabe de disfuncție ca:
  - zgomote în A.T.M.;
  - senzație de oboseală în maxilare;
  - amorțeală la nivelul diferiților mușchi masticatori survenită dimineața la trezire sau în cursul mișcărilor mandibulare;
- $A_3$  II acordă 5 puncte la declararea de către bolnav a uneia sau mai multor suferințe severe de disfuncție după cum urmează:
  - dificultate în deschiderea largă a cavității bucale sau prezența blocajului;
  - luxații A.T.M.;
  - dureri în mușchii masticatori (obraz) sau în A.T.M. amplificate de către mișcările mandibulei.

#### B. Indexul clinic de disfuncție ( $D_i$ )

Se referă la evaluarea stării Ap.D.M., fiind bazat pe analiza a cinci grupe de simptome, fiecare dintre ele putînd fi apreciate conform unei scări de trei grade, folosindu-se un punctaj de 0 (fără simptome), 1 punct (pentru acuzele slabe) și 5 puncte (pentru simptome severe).

Cele cinci categorii de simptome sînt:

1. Diminuarea libertății de mișcare a mandibulei.
2. Reducerea capacității funcționale a A.T.M.
3. Durere la mișcarea mandibulei.
4. Mușchi cu sensibilitate dureroasă la palpare.
5. Durere musculară la nivelul A.T.M.

În final, se va folosi un cod care va totaliza punctajul obținut al celor cinci grupe de simptome, obținîndu-se indexul clinic disfuncțional ( $D_i$ ).

##### 1. Diminuarea libertății de mișcare a mandibulei

Se poate constata prin urmărirea mai multor parametri funcționali legați de mobilitatea mandibulei. Prin măsurători vor fi estimate:

a) *Deschiderea maximă a cavității bucale* măsurind distanța în mm, între marginile incisivilor superiori față de cei inferiori, apreciindu-se și gradul de overbite.

Valorile și punctajul sînt următoarele:

$\geq 40$ mm	0
30—39 mm	1
30 mm	5

b) *Mișcarea maximă de lateralitate dreaptă:*

$\geq 7$ mm	0
4—6 mm	1
0—3 mm	5

c) *Mișcarea maximă de lateralitate stîngă:*

$\geq 7$ mm	0
4—6 mm	1
0—3 mm	5

d) *Propulsia maximă:*

$\geq 7$ mm	0
4—6 mm	1
0—3 mm	5

Totalizînd punctajul realizat, suma va fi raportată la următorul cod, obținîndu-se indexul de mobilitate ( $A_1$ ):

- 0 puncte =  $M_1 0$  (mobilitate normală a mandibulei);
- 1—4 puncte =  $M_1 1$  (diminuare slabă);
- 5—20 puncte =  $M_1 5$  (diminuare severă).

## 2. *Reducerea capacității funcționale a A.T.M.*

Aprecierea perturbării tiparului mișcării mandibulei și a stării A.T.M. se poate face astfel:

— 0 puncte atribuite pentru traseul lin, constant și rectiliniu al mișcării de deschidere și închidere a cavității bucale, fără să existe zgomote la nivelul A.T.M.;

— 1 punct este acordat pentru orice formă de sunet palpabil în A.T.M. sau deviere laterală evidentă a mandibulei  $\geq 2$  mm a traiectoriei țot în aceleași mișcări menționate mai sus, însoțită de sunete în A.T.M. sesizate unilateral sau bilateral;

— 5 puncte sînt conferite pentru existența unui blocaj ce poate fi ocazional și de scurtă durată sau luxație în timpul efectuării variațelor deplasări ale mandibulei.

## 3. *Durere la mișcarea mandibulei*

Se poate evalua conform următorului punctaj:

— 0 puncte = situație normală cu absența durerii în timpul excursiilor mandibulei;

— 1 punct = apariția durerii numai la o mișcare;

— 5 puncte = prezența durerii la două sau mai multe mișcări ale mandibulei.



#### 4. Mușchi cu sensibilitate dureroasă la palparea urmărind reflexul palpebral al bolnavului

Poate fi validată după următoarele criterii punctate:

— 0 puncte sint acordate pentru posibilitatea efectuării tuturor mișcărilor mandibulei, fără să existe sensibilitate dureroasă la palparea mușchilor masticatori;

— 1 punct se dă pentru apariția durerii la palparea în trei arii musculare;

— 5 puncte se atribuie pentru sensibilitatea dureroasă existentă în 4 sau mai multe arii de palpate musculare.

După experiența noastră (19) întotdeauna palparea mușchilor trebuie să se efectueze bilateral, printr-o presiune egală aplicată în mai multe arii (încadrându-se într-o ordine sistematizată și cronologică), conform unor tehnici specifice. După *Helkimo* (15) următorii mușchi trebuie palpați: maseterul, fasciculul posterior, anterior și inserția temporalului pe procesul coronoid, pterigoidianul extern și cel intern (palpat extraoral).

#### 5. Durerea la nivelul A.T.M.

Poate să apară la palparea fiecărei A.T.M. (înaintea sau înapoia conductului auditiv extern), luându-se în considerare numai reacțiile evidente ale bolnavului.

Evaluarea se face astfel:

— 0 puncte în situațiile când nu există sensibilitate dureroasă;

— 1 punct când durerea este înregistrată la palparea unilaterală a A.T.M. (înaintea conductului auditiv extern) unilateral sau bilateral;

— 5 puncte la palparea dureroasă unilaterală sau bilaterală a A.T.M. (înapoia conductului auditiv extern).

Întotdeauna va trebui să se excludă orice afecțiune a urechii.

După efectuarea analizei celor cinci categorii de simptome, se vor aduna toate punctajele obținute. În felul acesta fiecare bolnav va avea un scor total de disfuncție de la 0 la 25 puncte conform următoarei clasificări:

— 0 puncte = grupa 0 de disfuncție;

— 1—4 puncte = grupa I de disfuncție numai cu simptome slabe;

— 5—9 puncte = grupa a 2-a de disfuncție cu un simptom sever combinat cu 1—4 simptome slabe sau numai 5 simptome;

— 10—13 puncte = grupa a 3-a de disfuncție cu două simptome severe combinate cu 0—3 simptome slabe;

— 15—17 puncte = grupa a 4-a de disfuncție cu 3 simptome severe combinate cu 0—2 simptome slabe;

— 20—25 puncte = grupa a 5-a de disfuncție cu 4 simptome severe și posibil un simptom ușor sau 5 simptome severe.

Cu alte cuvinte bilanțul disfuncției ( $D_1$ ) poate fi de patru grade:

—  $D_1 0$  = grupa 0 de disfuncție cu 0 puncte = fără disfuncție;

—  $D_1 I$  = grupa de disfuncție 1 cu 1—4 puncte = disfuncție slabă;

—  $D_1 II$  = grupa a 2-a de disfuncție cu 5—9 puncte = disfuncție moderată;

— D<sub>1</sub>III = grupa 3—4 și 5 de disfuncție cu 10—25 de puncte = disfuncție gravă.

### C. Indexul stării ocluzale (O<sub>1</sub>)

Pentru evaluarea ocluziei din punct de vedere morfofuncțional, se folosește un index pe baza următorilor factori:

1. Numărul dinților existenți.
2. Numărul dinților ce ocludează.
3. Prezența contactelor premature ocluzale.
4. Existența interferențelor ocluzale.

Numărul dinților existenți și al celor ce ocludează sînt calculați după modele de studiu, iar impactele ocluzale sînt depistate prin examinare clinică.

#### 1. Numărul dinților:

Între 28—32 dinți . . . . .	0 puncte
Între 20—27 dinți . . . . .	1 punct
Mai puțin de 20 dinți . . . . .	5 puncte

#### 2. Numărul dinților ce ocludează:

Între 24—32 dinți . . . . .	0 puncte
Între 16—23 dinți . . . . .	1 punct
Între 2—15 dinți . . . . .	5 puncte

3. *Conflictul dento-dentare de tipul contactelor premature* în P.R.C. și cele între această poziție și cea de I.M. sînt analizate după următorul cod:

— *fără impacte* (alunecarea anterioară a mandibulei decurge rectiliniu, simetric de la P.R.C. la P.I. pe o distanță mai mică de 2 mm/....) 0 puncte.

— *impacte slabe* . . . . . 1 punct

se pot aprecia după situații:

a) Conflict dento-dentar situat unilateral în P.R.C. și în timpul alunecării mandibulei în P.I. pe o distanță mai mică de 2 mm.

b) Apariția deviației laterale a mandibulei < 1/2 mm în timpul alunecării ei de la P.R.C. la P.I.

— *impacte severe* . . . . . 5 puncte

se pot aprecia după situații:

a) Devierea laterală a mandibulei > de 1/2 mm în timpul alunecării ei de la P.R.C. la cea de I.M.

b) Distanța între P.R.C. și P.I. este mai mare de 2 mm.

4. *Interferențele ocluzale* sînt de asemenea înregistrate după codul:

— *fără impacte* . . . . . 0 puncte

— *interferențe slabe* . . . . . 1 punct

Pot fi apreciate două categorii:

a) un singur impact dentar pe partea de lateropulsie distal spre 3±3.

b) impact unilateral în propulsie.

— *Interferențe severe* . . . . . 5 puncte

sînt cele de pe partea de meiotruzie (nelucrătoare) uni- sau bilaterale.

În final, adunându-se punctajul obținut al tuturor factorilor menționați mai sus (număr de dinți, al celor ce ocludează, prezența contactelor dentare premature și a interferențelor ocluzale) se va obține indexul de stăruie ocluzale care va putea avea un scor total de 20 de puncte conform următorului cod:

0 puncte = nici o perturbare în ocluzie sau articulare = index ocluzal 0;

1—4 puncte = perturbări moderate în ocluzie și articulare = index ocluzal I;

5—20 puncte = perturbări severe în ocluzie și articulare = index ocluzal II.

În concluzie, considerăm că indexul lui *Helkimo* (15, 16, 17, 18) se dovedește a fi superior față de toate celelalte metodologii de investigații clinice ale disfuncției Ap.D.M., deoarece el deține următoarele trei mari avantaje:

1. Reprezintă o posibilitate reală de a aprecia simptomatologia subiectivă și obiectivă a disfuncției craniomandibulare într-o viziune gnatologică corelativă sistemică, prin însuși caracterul complex al celor trei categorii de indici: anamnestic (A<sub>1</sub>), clinic (D<sub>1</sub>) și al stării ocluziei (O<sub>1</sub>).

2. Asigură stabilirea unui diagnostic corect, putînd totodată stabili stadiul disfuncției.

3. Oferă puțința unei analize statistice privind frecvența și particularitatea simptomelor, condiționînd astfel instituirea unui tratament individualizat și totodată posibilitatea evaluării rezultatelor obținute.

### Rezumatul lucrării

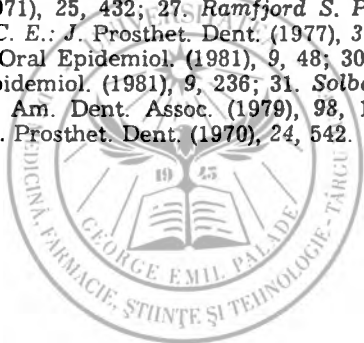
Autorii după o succintă prezentare a studiilor epidemiologice efectuate de către numeroși cercetători (din ultimii 15 ani) privind specificul simptomelor clinice și al semnelor obiective ale disfuncției craniomandibulare — atrag atenția asupra necesității folosirii unor indexuri de analiză a succesiunii apariției acuzelor disfuncționale, a frecvenței, caracterului și evoluției lor.

Dintre indicii existenți din punct de vedere protetic, indexul lui *HELKIMO* s-a dovedit cel mai eficient, deoarece el permite stabilirea unui diagnostic complet și complex al disfuncției craniomandibulare, oferînd totodată posibilitatea evaluării stadiului sindromului, necesar individualizării actului terapeutic.

### Bibliografie

1. Ageberg G., Carlsson G. E.: Acta Odontol. Scand. (1972), 30, 597;
2. Ageberg G., Carlsson G. E.: Acta Odontol. Scand. (1973), 31, 335;
3. Agerberg G., Osterberg T.: Sved. Dent. J. (1974), 47, 1; 4. Ageberg G., Carlsson G. E.: J. Oral Rehabil. (1974), 1, 309; 5. Borsson B.: Measurement of health and health services use in the community: A review of methodology and studies of interviewer variability in a swedish health survey. Dissertation, University of Upsala, 1980; 6. Carlos I. P.: Intern.

- Dent. J. (1970), 20, 606; 7. Carraro J. J., Caffese R. G.: J. Prosthet. Dent. (1978), 40, 563; 8. Dawson P.: Les problemes de l'occlusion. Ed. J. Prelat, Paris, 1977; 9. DeBoever J. A.: Oral. Sci. Rev. (1973), 2, 100; 10. Ene L., Bodnar V.: Stomatologia (București), (1977), XXIII, 3, 183; 11. Greene C. S., Lerman M. D., Satcher H. D., Laskin D. M.: J. Am. Dent. Assoc. (1969), 79, 1168; 12. Gross A., Gale A. N.: J. Am. Dent. Assoc. (1983), 107, 6, 932; 13. Guichet N. F.: J. Prosthet. Dent. (1977), 37, 6, 648; 14. Hansson T., Nilner M.: J. Oral Rehabil. (1975), 2, 313; 15. Helkimo M.: Swed. Dent. J. (1974), 67, 101; 16. Helkimo M.: Swed. Dent. J. (1974), 67, 165; 17. Helkimo M.: Acta Odontol. Scand. (1974), 32, 255; 18. Helkimo M.: Proc. Finn. Dent. Soc. (1974), 70, 255; 19. Ieremia L., Dragoman P., Maftai I., Soós Elisabeta: Revista medicală (1981), XXVII, 1, 16; 20. Ingervall B., Hedegard B.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1974), 2, 3, 149; 21. Kopp S.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1976), 4, 205; 22. Lejoyeux J.: Restauration prothetique amovible de l'edentation partielle. Ed. Maloine, Paris, 1973; 23. Molin C., Carlsson C. E., Friling B., Hedgard B.: J. Oral Rehabil. (1976), 3, 1, 9; 24. Norheim P. W., Heloe L. A.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1977), 5, 121; 25. Österberg T., Carlsson G. E.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1979), 7, 6, 315; 26. Posselt U.: J. Prosthet. Dent. (1971), 25, 432; 27. Ramfjord S. P.: J. Periodont. (1959), 30, 51; 28. Rieder C. E.: J. Prosthet. Dent. (1977), 38, 433; 29. Smith J. P.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1981), 9, 48; 30. Smith J. P.: Community Dent. Oral Epidemiol. (1981), 9, 236; 31. Solberg W. K., Woo M. W., Houston J. B.: J. Am. Dent. Assoc. (1979), 98, 1, 25; 32. Zarb G. A., Thompson G. W.: J. Prosthet. Dent. (1970), 24, 542.



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. Tirgu-Mureș

## ACȚIUNEA HIPOTENSIVĂ ȘI SEDATIVĂ A UNOR FRAȚIUNI IZOLATE DIN *SOLIDAGO GIGANTEA* ȘI *S. CANADENSIS*

Elisabeta Rácz-Kotilla, Iudita Józsa, G. Rácz

Acțiunea hipotensivă a unor specii din familia Asteraceae a fost semnalată anterior (4) și confirmată apoi la alți taxoni înrudiți (7). Extracte obținute din *Solidago virgaurea* L. și subsp. *alpestris* (W. et K.) Rchb. prezintă o pronunțată acțiune hipotensivă la ciine (6).

Ambii taxoni de mai sus, cercetați anterior, se găsesc în flora noastră spontană. Alte două specii de *Solidago* s-au răspândit în ultimii o sută de ani ca elemente floristice adventive și apar masiv în diferite părți ale țării. Scopul urmărit în prezenta lucrare este investigarea presupusului efect hipotensiv al celor două specii ruderales *Solidago gigantea* Ait. și *Solidago canadensis* L., precum și posibila lor acțiune asupra sistemului nervos central.

### Material și metodă

1. Frunzele și inflorescențele de *Solidago* sp. au fost colectate din Grădina botanică I.M.F. Tirgu-Mureș în primele zile ale înfloririi și uscate la temperatura de 30°C. Extractele apoase — în prealabil debarasate de saponine — au fost aduse la un titru constant (1 ml extract apos corespunde la 1 g produs vegetal uscat).

Uleiul volatil a fost obținut din părțile aeriene de *Solidago canadensis* L. la Universitatea din Saarbrücken, R. F. Germania (prof. dr. Egon Stahl) unde s-a separat fracțiunea de hidrocarburi de compuși oxigenați. Conform analizelor cromatografice în fază gazoasă efectuate de *Soon-hee Shin* (10) fracțiunea de hidrocarburi conține: alfa- și beta-pinen, mircen, beta-felandren, limonen, elemen, gama-cadinen (în ordinea crescândă a timpilor de retenție). În fracțiunea de terpenă oxigenate s-au identificat: acetat de bornil, borneol, junenol, cadinol.

2. Acțiunea asupra tensiunii arteriale a fost urmărită la ciine normotensiv (anestezie cu pentobarbital de sodiu), conform metodei descrise de *Blower* și colab. (1). Tensiunea arterială s-a înregistrat în artera carotidiană, preparatele s-au administrat prin vena femurală (2). Pentru fiecare determinare am folosit câte trei ciini. Valorile s-au exprimat prin factorul hipotensiv din raportul între tensiunea inițială și hipotensiunea

care s-a instalat în urma tratamentului (3). În calitate de substanțe de referință au servit reserpina și respectiv (+) vincadiformina (5).

Acțiunea deprimantă asupra sistemului nervos central a fost determinată la șoarece alb, mascul, cu greutate de  $25 \pm 3$  g, în condiții experimentale descrise anterior (9) urmărind efectul fracțiunilor de hidrocarburi terpenice și respectiv terpene oxigenate asupra motilității spontane la 100 de animale grupate în 10 loturi (dintre care două au servit drept martor).

Toxicitatea acută s-a determinat de asemenea la șoarece prin administrare intraperitoneală, valorile fiind calculate după *Kürber* și *Behrens* (cit. 1) și se referă la produsul lipsit de saponine.

### Rezultate

Acțiunea hipotensivă a fracțiunii apoase fără conținut de saponozide este redată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Acțiunea hipotensivă a fracțiunii apoase la cline

Taxonul (subst. referință)	Partea folosită	Doza mg/kg i.v.	Factorul hipotensiv	Durata acțiunii (minute)
S. gigantea	flori	100	1,50	2
		200	1,80	5
		300	2,00	15
	frunze	100	2,00	3
		200	2,40	15
		300	3,00	30
S. canadensis	flori	100	1,50	1
		200	1,80	2
		300	2,00	2
	frunze	100	1,80	2
		200	2,00	10
		300	2,50	15
(Reserpina)		1	1,66	10
(+) Vincadiformina		2	1,60	10

Din tabelul nr. 1 rezultă că frunzele sînt mai pronunțat active, decît florile, atît privind scăderea tensiunii arteriale, cît și, mai ales, durata de acțiune.

Efectul deprimant asupra sistemului nervos central urmărit la *Solidago canadensis* prin înregistrarea motilității spontane se referă la fracțiunile volatile. Valorile sînt raportate la lotul martor căruia i s-a administrat solvenul care a servit la efectuarea diluțiilor (Tween 20), intraperitoneal (i.p.) și respectiv Oleum Helianthi subcutanat (s.c.). Rezultatele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

Acțiunea sedativă a fracțiunii lipofile volatile izolate din *Solidago canadensis* solubilizată în Tween 20 (Tw) și respectiv în *Oleum Helianthi* (Ol.H.)

Fracțiunea (solventul, calea de administrare)	Doza mg/kg	Efectul inhibant (%) urmărit în timp (minute)				
		30	60	120	180	240
Hidrocarburi terpenice (Tw. — i.p.)	100	16,7	22,0	29,7	33,3	40,0
Derivați oxigenați de terpene (Tw. — i.p.)	200	18,0	34,4	39,4	35,4	41,9
Hidrocarburi terpenice (Ol.H. — s.c.)	100	9,7	23,7	31,4	32,7	34,4
Derivați oxigenați de terpene (Ol.H. — s.c.)	200	18,0	19,7	28,0	41,7	50,4
Hidrocarburi terpenice (Ol.H. — s.c.)	100	0	10,0	14,2	16,7	23,3
Derivați oxigenați de terpene (Ol.H. — s.c.)	200	0	12,2	18,3	22,6	25,2
Hidrocarburi terpenice (Ol.H. — s.c.)	100	0	12,3	16,3	26,3	46,9
Derivați oxigenați de terpene (Ol.H. — s.c.)	200	0	20,0	34,1	42,6	48,8

Eroarea standard = 7,8%

#### Discuții și concluzii

Fracțiunea apoasă fără conținut de saponine obținută din *Solidago gigantea* Ait. și respectiv *S. canadensis* L. prezintă o acțiune hipotensivă mai pronunțată în cazul primei specii, frunzele fiind mai active decât inflorescențele. La acestea, în doza de 100 mg/kg corp factorul hipotensiv (3) determinat la câine normotensiv este de 2,00 față de 1,80 în cazul frunzelor de *S. canadensis* (8) și 1,82 la cele de *S. virgaurea* (6).

Fracțiunile lipofile volatile solubilizate în Tween 20 prezintă o acțiune sedativă care se instalează lent, dar este de lungă durată. După 4 ore de la administrarea intraperitoneală a unei doze de 200 mg/kg corp motilitatea spontană a șoarecilor a fost inhibată cu 50%. În cazul soluțiilor uleioase (*Oleum Helianthi*) administrate subcutanat acțiunea se instalează și mai încet ceea ce indică deosebiri de absorbție în funcție de solvent și cale de administrare. Hidrocarburi oxigenate prezintă un efect mai pronunțat decât fracțiunea de hidrocarburi terpenice.

Din datele privind dozele letale publicate anterior (6) am calculat factorul de siguranță orientativ (fiind vorba de două specii de animale diferite) privind utilizarea în calitate de hipotensiv. Raportul între doza letală 0 (administrare intraperitoneală la șoarece) și doza eficientă medie (administrare intravenoasă la câine) este mai avantajos în cazul inflorescențelor și anume 40, față de cel calculat pentru frunze (=20). Privind efectul sedativ al fracțiunilor volatile determinat la aceeași specie de animal ca și toxicitatea acută (șoarece) factorul de siguranță este de 60.

Rezultatele obținute în urma utilizării fracțiunilor hidrofile și hidrofobe respectiv a diferitelor tipuri de compuși (hidrocarburi și derivați oxigenați de hidrocarburi) pledează pentru posibilitatea realizării unor preparate prin extracție selectivă.

## Bibliografie

1. Blower P. R., Poyser R. H., Robertson M. I.: J. Pharm. Pharmac. (1976) 26, 437; 2. Dubey M., Verma V. K., Shanker K., Sinha J. N., Bhargava K. P., Kishor K.: Pharmazie (1978) 33, 640; 3. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Zágoni E.: Symp. Medicinal Plant Research, Poznan, 1970 (Abstract); 4. Rácz-Kotilla E., Gáspár M.: Rev. med. (1975) 21, 20; 5. Rácz-Kotilla E.: Herba Hung. (1975) 14, 57; 6. Rácz-Kotilla E., Majer M., Rácz H. G.: Note botanice (1977) 13, 104; 7. Rácz-Kotilla E., Rácz G.: Planta medica (1978) 33, 2, 300; 8. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Józsa J.: Acta Horticulturae (1980) 96, 15; 9. Rácz-Kotilla E., Rácz G., Bartha R., Józsa J.: Note botanice (1980) 16, 74; 10. Soon-hee Shim: Über das ätherische Öl von Solidago-Arten, Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 1980; 11. Simionovici M., Cârstea Al., Vlădescu C.: Cercetări farmacologice și prospectarea medicamentelor. Ed. Medicală, București, 1983.

Elisabeta Rácz-Kotilla, Iudita Józsa, G. Rácz

### HYPOTENSIVE AND SEDATIVE ACTION OF CERTAIN FRACTIONS ISOLATED FROM SOLIDAGO GIGANTEA AND S. CANADENSIS

Aqueous extracts deprived of saponins and volatile oil were obtained from the leaves and flowers of *Solidago gigantea* Ait. and *S. canadensis* L. In a dose of 200 mg/kg body weight the leaves reduce normal arterial pressure in the dog, the effect being more marked as compared with that of the flowers, especially in the first species.

The volatile oil presents a sedative effect in mice, the maximal values being reached 4 hours after intraperitoneal administration. The fraction of turpentine hydrocarbons given in solution with Tween 20 in a dose of 100 mg/kg body weight reduces spontaneous motility by 40%, and the oxygenated turpentine hydrocarbons by 34.4%. Both fractions solubilized in *Oleum Helianthi* and administered subcutaneously show a more marked effect in the case of oxygenated turpentine hydrocarbons.





P. III. 696

# REVISTA MEDICALĂ

I. M. F. TÂRGU-MUREȘ  
BIBLIOTECA



P 86158

**2**

---

**1986**



**COLECTIVUL**  
de redacție al Revistei medicale:

**Redactor responsabil:** prof. dr. doc. Bancu Gh. Victor Emilian  
**Redactori adjuncți:** prof. dr. doc. Maros Tiberiu  
conf. dr. Simu George  
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

U.M.F. Târgu-Mureș



\* 5 5 0 0 0 8 6 0 4 \*

Biblioteca Centrală

# REVISTA MEDICALĂ

PUBLI CAȚIE

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 XXXII (1986)

Nr. 2

IULIE—DECEMBRIE

## SUMAR

### ACTUALITATEA MEDICALĂ

- G. Stanciu, M. Buruian: Tomografia axială computerizată (CT): principii și considerații generale, indicații majore, avantaje și limite . . . . . 101
- S. P. Olariu, M. Horga, Ruxandra Olariu: Implicațiile avortului în etiologia și recuperabilitatea tulburărilor de reproducere . . . . . 106

### REFERATE GENERALE

- A. Cojocaru: Structura, proprietățile și metabolismul prostaglandinelor . . . 114
- Bérczes Judit: A HLA rendszer és jelentősége . . . . . 121

### STUDII CLINICE

- V. E. Bancu, G. Simu, C. Copotoiu: Tumoare centrală hilară hepatică pe fond cirotic. Ruptura tumorală prin intermediul porței cu hemoperitoneu . . . 126
- D. Nicolescu, I. Kész, I. Mártha, R. Boja, I. Bakos, V. Oșan: Tehnica și tactica noastră de litotritție vezicală . . . . . 129
- B. Așgian, Elena Buta, Ella Lam: Metoda de cercetare a variațiilor parametrilor funcționali de excitabilitate și conductibilitate neuromusculară în raport cu temperatura . . . . . 136
- C. Rusnac, Martha Adler, Maria Florișteanu, Judit Bérczes: Testul nitro-blue tetrazolium (N.B.T.) în infecțiile urinare la sugari și copii . . . . . 138
- T. Georgescu, C. Pană, C. Crăciun, P. Ilniczky, A. Boțianu, V. Bud: Reintervenții rare pentru ulcere peptice (postoperatorii) caloase jos situate . . . 142
- M. Sabău, I. Balogh, Elisabeta Brassai, L. Bordy, Angela Gliiga: Incidența hipertensiunii arteriale (HTA) în funcție de vîrstă și sex, în două colectivități uzinale . . . . . 145
- Ana Bratu, L. Róna, Piroska Simon, Ilona Csidey, I. Bucur, G. Oltean: Hemoragia digestivă superioară la bolnavii cu stomac operat . . . . . 149

### STUDII EXPERIMENTALE ȘI DE LABORATOR

- V. Bota, L. Györffy, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé: Cercetări privind incidența anemiei la muncitorii din industria metalelor neferoase și efectul tratamentului cu sirop antianemic „Ferobot” . . . . . 152

Z. Pap, Olga Metz, Piroška Gálfi, Felicia Dulău, G. Györffy, Z. Kovács: Depistări în masă de fibroză chistică (F.C.) la nou-născuți . . . . .	157
Gh. Badiu, Monica Giurea: Studiul dinamic al agregabilității și deformabilității eritrocitare în infarctul miocardic și cerebral . . . . .	161
V. A. Blazsek: Cercetarea legăturii dintre raportul de tiol/disulfură din nucleozomi și activitatea genetică celulară. Nota V. Compoziția chimică a subunităților din cromatină de celule TAE . . . . .	165
Maria Olariu, T. Goina: Determinarea catalitică a ionului de $Cu^{2+}$ folosind sistemul redox albastru de metilen — acid tiomalic ( $InOH - H_3TM$ ) . . . . .	168

#### PROBLEME DE STOMATOLOGIE

L. Ieremia, L. Seres-Sturm, Sanda Dodu: Interpretări actuale privind disfuncția menisco-condiliană a articulației temporo-mandibulare (A.T.M.) . . . . .	173
--	-----

#### PROBLEME DE FARMACIE

L. Adám, Eva Szánthó, Zamfira Csath-Stinzel, Iolanda Csegedi, M. Giurgiu, L. Domokos, Doțna Bîlcă: Selecționarea de conservanți pentru baze de unguente . . . . .	178
Adriana Popovici, Liliana Bojică: Utilité des racines de Symphitum officinale dans des préparations cosmétiques et pharmaceutiques d'usage externe . . . . .	183
Zamfira Csath-Stinzel, L. Fülöp, Klaudia Szánthó, M. Giurgiu: Optimizarea caracterelor reologice a preparatelor cu fitinat de aluminiu . . . . .	186

#### REVISTA PRESEI

Despre activitatea Filialei U.S.S.M. Mureș din anul 1985 (conf. dr. Fazakas Béla) . . . . .	190
Bazele farmacologice ale practicii medicale de prof. dr. V. Stroescu (prof. dr. Feszt Gheorghe) . . . . .	191



# REVISTA MEDICALĂ

PUBLICATION  
OF THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INSTITUTE,  
TG.-MUREŞ,  
AND OF THE UNION OF THE SOCIETIES OF MEDICAL SCIENCES,  
MUREŞ BRANCH, ROMANIA

Editorial Office: Tirgu-Mureş, str. Gh. Marinescu, Nr. 38  
Telephone: 1 55 51

VOLUME XXXII (1986)

Nr. 2

JULY—DECEMBER

## TABLE OF CONTENTS

### MEDICAL PROBLEMS OF THE DAY

- G. Stanciu, M. Buruian: Computerized Axial Tomography (CT): Principles, General Considerations, Major Indications, Advantages and Limits . . . 101
- S. P. Olariu, M. Horga, Ruxandra Olariu: Implications of Abortion in the Aetiology and Recovery of Reproduction Disturbances . . . 106

### COMPREHENSIVE RAPORTS

- A. Cojocaru: Structure, Properties and Metabolism of Prostaglandines . . . 114
- Judit Bérczes: The HLA System and Its Importance . . . 121

### CLINICAL STUDIES

- V. E. Bancu, G. Simu, C. Copotoiu: Central Hilar Tumour of the Liver on Cirrhotic Ground. Tumoral Rupture through the Porta with haemoperitoneum . . . 126
- D. Nicolescu, I. Kész, I. Mártha, R. Boja, I. Bakos, V. Oşan: Our Technique and Tactics of Vesical Lithotripsy . . . 12
- B. Aşgian, Elena Buta, Ella Lam: Research Methods of the Variations of Functional Parameters of Neuromuscular Excitability and Conductibility Depending upon Temperature . . . 136
- C. Rusnac, Mártha Adler, Maria Floristeanu, Judit Bérczes: Nitro-blue-tetrazolium (N.B.T) Test in Urinary Infections in Sucklings and Children . . . 138
- T. Georgescu, C. Pană, C. Crăciun, P. Ilniczky, A. Bojianu, V. Bud: Exceptional Reinterventions for Postoperative Low Situated Peptic Ulcers . . . 142
- M. Sabău, I. Balogh, Elisabeta Brassai, L. Bordy, Angela Gliga: Incidence of Arterial Hypertension Depending on Age and Sex in Two Factory Teams . . . 145
- Ana Bratu, L. Róna, Piroška Simon, Ilona Csídey, I. Bucur, G. Olteanu: Superior Digestive Haemorrhage in Patients with Gastric Operation . . . 149

## EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

V. Bota, L. Györffy, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé: Investigations on the Incidence of Anaemia in Workers of Non-ferrous Metal Industry and on the Effect of the Treatment with „FEROBOT“ Antianaemic Syrup . . . . .	152
Z. Pap, Olga Metz, Piroška Gálfi, Felicia Dulău, G. Györffy, Z. Kovács: Mass Screening of Cystic Fibrosis (CF) in the Newborn . . . . .	157
Gh. Badiu, Monica Giurea: Dynamic Study on Erythrocyte Aggregability and Deformability in Myocardial and Cerebral Infarction . . . . .	181
V. Blazsek: Investigation on the Relationship Between the Nucleosomal Thiol/Disulphide Ratio and Cellular Genetic Activity. V. Chemical Composition of Subunits TAE Cell Chromatin . . . . .	165
Maria Olariu, T. Goina: Catalytic Determination of $Cu^{2+}$ Ion by Using REDOX Methylene Blue-Thiomalic Acid System . . . . .	168

## PROBLEMS OF DENTISTRY

L. Ieremia, L. Seres-Sturm, Sanda Dodu: Current Interpretations Regarding the Menisco-condylar Dysfunction of the Temporomandibular Joint (TMJ) . . . . .	173
---	-----

## PHARMACEUTICAL PROBLEMS

L. Adám, Eva Szánthó, Zamfira Csath-Stinzel, Iolanda Csegedi, M. Giurgiu, L. Domokos, Doina Bîlcă: Investigation on the Selection of Preservatives for Unguent Bases . . . . .	178
Adriana Popovici, Liliana Bojică: Use of Roots of <i>Symphitum officinale</i> in Cosmetic and Pharmaceutical Preparations for External Use . . . . .	183
Zamfira Csath-Stinzel, L. Fülöp, Klauđia Szánthó, M. Giurgiu: Optimization of the Rheological Characters of Preparations with Aluminium Phytinate . . . . .	186

## PRESS REVIEW

On the Activity of the Branch of the Union of Medical Sciences Societies, Tîrgu-Mureș, 1985 (Dr. Béla Fazakas, assist. prof.) . . . . .	190
Pharmacological Bases of Medical Practice by Prof. Dr. V. Stroescu (Prof. Dr. Gh. Feszt) . . . . .	191

Clinica de Radiologie (cond.: conf. dr. G. Stanciu, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mures

## TOMOGRAFIA AXIALĂ COMPUTERIZATĂ (CT): PRINCIPII ȘI CONSIDERAȚII GENERALE, INDICAȚII MAJORE, AVANTAJE ȘI LIMITE\*

G. Stanciu, M. Buruian

### 1. Principii și considerații generale

Tomografia axială computerizată sau scannerul cu raze X, se consideră de către autori prestigioși, cu reputație mondială (1, 10, 46, 47) cea mai mare și utilă descoperire în scop diagnostic, după epocala invenție a lui Conrad Wilhelm Röntgen din 1895.

A fost onorată prin atribuirea premiului Nobel în 1979, cercetătorilor Godfrey Newbold Hounsfield și Allan McLeod.

Această nouă tehnică tomografică realizează secțiuni orizontale, fasciculul de raze fiind cu unghiuri multiple colimate, partea globală descompusă în mii de mici cuburi de ordinul milimetrilor. Scara Hounsfield distinge zeci și sute de densități diferite, măsurate și numerotate de la  $-1000$  la  $+1000$ , grație calculatorului (46).

Este vorba deci de un nou radiodiagnostic, organe cum sînt creierul, pancreasul, suprarenalele, aorta abdominală, adenopatiile paraaortice etc., trimit numeroase semnale care bine codificate și interpretate, constituie imagini inedite. Această investigație nu este prea dificil de practicat, de mare exactitate, se perfecționează în permanență (au apărut deja peste 30 de ediții) dar din punct de vedere financiar foarte costisitoare (46, 47). Aparatele de acest tip — cele mai moderne — față de generațiile anterioare, sînt mult mai rapide și au nevoie de un timp de ordinul a cîteva secunde pentru prelucrarea datelor. Acest timp de baleaj foarte scăzut, a permis realizarea de secțiuni tomografice în apnee, ceea ce a dus în mod implicit la eliminarea artefactelor produse prin mișcările respiratorii, revoluția cardiacă și peristaltismul intestinal: fasciculul de raze X puternic colimat, realizează eliminarea completă a straturilor care nu prezintă interes și proiectarea strictă a secțiunii luată în studiu.

Doza primită de un bolnav în cursul unei CT depinde de mai mulți factori: timp de baleaj, rezoluție spațială și de densitate, unghiul de rotație al ansamblului sursă-detectori (4). Rezoluția spațială este limitată

\* Comunicare prezentată la ședința de USSM a secției de radiologie din 14 VI 1986



de dimensiunile secțiunii, de geometria fascicului de raze X și a sistemului de detecție (21). Rezoluția de densitate este în funcție de numărul total al fotonilor X detectați care la rândul lor depind de puterea tubului radiogen (20, 21). Unghiul de rotație al ansamblului sursă-detectori, influențează direct iradierea, care este cu atât mai mare cu cât unghiul se apropie de 360 grade: iradierea este mai mică dacă unghiul măsoară 180 grade. Acest lucru trebuie avut în vedere mai ales la examinările craniene deoarece la ochi, cristalinel este cel mai sensibil (14, 15, 30, 37). Diminuarea timpului de baleiaj antrenează o scădere a iradierii, în vreme ce creșterea numărului de măsurători poate antrena o mărire a iradierii (Scheer citat de 21).

Având în vedere marea diversitate de explorări care trebuie uneori efectuate, în funcție de rezultatul urmărit, este necesară găsirea unui compromis între doză, timp de baleiaj, rezoluție spațială și rezoluție de densitate (4).

## 2. Indicații majore, avantaje și limite

Explorarea cerebrală beneficiază cel mai mult de aportul CT.

Pentru a ilustra performanțele deosebite ale acestei metode de radiodiagnostic la nivel cranian, trebuie să amintim faptul că ea evidențiază și părțile moi (creierul și sistemul ventricular), în vreme ce tomografia clasică doar cutia craniană nu și conținutul acesteia. Sindromul Arnold-Chiari, care se caracterizează printr-o anomalie a fosei posterioare și a conținutului ei, cu hernierea amigdalelor cerebeloase prin gaura occipitală, se poate pune ușor în evidență prin CT, utilitatea în stabilirea diagnosticului fiind mare și datorită faptului că modificările enumerate pot fi asociate cu malformații ale axului nervos și ale scheletului craniorahidian (30).

CT a devenit tehnica de depistare a expansiunii supraselare a ade-noamelor hipofizare, fiind necesară a se practica imediat după radiografiile standard. Se pot preciza aspectele adenoamelor cu dezvoltare supraselară și a celor intraselare (14).

Explorarea toracelui de asemenea se pretează la această nouă tehnică. Secțiunile tomografice permit decelarea formațiunilor tumorale și a metastazelor precoce (Kreel citat de 4). CT are valoare pentru localizarea para- și antevertebrală a tumorilor bronhopulmonare în cadrul observării evoluției în timpul și după iradierea terapeutică, precum și în vederea stabilirii diagnosticului tumorilor mediastinale, centrale și periferice, ca și al limfoamelor hodgkiniene și nehodgkiniene (7, 32, 44, 47). La fel de bine se pot examina abcesele, cavernele, afecțiunile mediastinale difuze, unele afecțiuni vasculare (47). În cursul explorărilor s-au constatat și unele limite în ceea ce privește examenul cordului și studiul hilurilor, având în vedere cinetica acestor organe. Astfel CT cordului este încă în fază de debut și necesită perfecționări în vederea evidențierii aparatului valvular.

Explorarea abdomenului — în special — necesită o bună experiență (Stanley, citat de 4, 47).

La nivelul ficatului, dacă afecțiunile expansive (tumori, chisturi, abcese, metastaze) se recunosc pe tomogramă ca procese hipodense, leziunile difuze necesită măsurarea numărului densitometric și efectuarea de histograme (24, 47).

În privința pancreasului, afecțiunile inflamatorii și tumorale se pot diagnostica mult mai repede decât pînă acum: nu pun probleme calcificările minime intrapancreatice sau canalele dilatate. Diagnosticul precoce al cancerului de pancreas nu este încă posibil, chiar dacă se uzează de aportul substanțelor de contrast (25).

Pentru rinichi, rezultatele sînt încurajatoare deoarece CT este superioară celorlalte examinări, exactitatea fiind de 81%, față de 50% din examinările clasice iar la procesele expansive retroperitoneale, indică punctul de plecare și natura lor (4, 5, 28).

Explorarea micului bazin prin CT este de asemenea utilă deoarece se evidențiază tumori, afecțiuni inflamatorii, cauze de hemoragii. În limfoamele ne Hodgkiniene există o bună concordanță între limfografie și CT, aceasta fiind important în studiul regiunilor dorsale inferioare și lombare înalte (5).

Toți autorii care utilizează aparate cu timp de examinare scurt, confirmă faptul că această modalitate de investigație ameliorează sensibil precizia diagnosticului în sfera abdominală, inclusiv la nivel pelvian (4, 5).

Patologia osoasă studiată prin CT implică aprecierea numărului densitometric. Rezultatele sînt bune mai ales la vertebre (*Ledley*, citat de 4).

O problemă importantă și specială este legată de relația CT și ultrasonografie (ecotomografie). Majoritatea autorilor consideră că cele două metode nu sînt competitive ci complementare (*van Kaick*, citat de 4, 10, 16). Deocamdată ultrasonografia dă imagini mai puțin fine ca și CT, aplicațiile sale în patologia osoasă se limitează evident, iar cîmpul de investigație este pînă la 20 cm.

Produsele de contrast utilizate în CT, cresc diferența de densitate dintre țesutul normal și cel patologic, mai ales în cadrul organelor parenchimatoase și dense. Diferite studii au arătat că nu mai este necesară administrarea produselor de contrast opace pe bază de iod deoarece se obțin rezultate foarte bune și prin utilizarea unor elemente cu număr atomic mai mic (10, 22).

În radioterapie, CT are un aport substanțial, deoarece se poate preciza localizarea unei tumori, punctul ei de plecare, extensia sa exactă, situația în raport cu organele vecine, indicarea apariției precoce a metastazelor. Explorările repetate permit urmărirea evoluției tumorii sub tratament și o dată cu aceasta eventuale îmbunătățiri ale terapiei (47).

Avantajele CT sînt multiple și se pot sintetiza după cum urmează: doza primită de pacient în regiunea de examinat este mică (de 2—3 R); examenul se poate repeta de cîte ori este nevoie; timpul de examinare este foarte scurt; iradierea în afara zonei de examinat este mică, deoarece fasciculul de raze X este puternic colimat; imaginea este de o calitate deosebită; se evidențiază părțile moi ale unor organe pînă acum neobser-

vate radiologic; indică oportunitatea sau inoportunitatea tratamentului chirurgical al bolii canceroase; evită examinările agresive care costă mult și sînt greu de suportat.

Ca limite ale CT se poate aminti „poluarea densitometrică”, caracterizată prin apariția de densități elementare aberante, cauzate de defectele de calibrare sau de prezența structurilor foarte dense sau din contră foarte puțin dense (1).

Concluzionînd, putem susține că CT, asemenea unor alte examinări radiologice, nu este o metodă standardizată și automatizată prin computer. Utilizarea ei trebuie să aibă drept finalitate obținerea unui diagnostic precoce și precis, într-o manieră atraumatică, dînd posibilitatea aplicării unui tratament riguros științific. După cum am arătat, are unele indicații majore, care-i dau posibilitatea de a se impune chiar în exclusivitate, dar în alte cazuri, reprezintă o metodă suplimentară.

Apărînd în radiodiagnostic investigațiile moderne, de mare precizie pentru unele afecțiuni și organe, nu înseamnă că se va renunța la examinările clasice, deoarece în general cu acestea se recomandă să se înceapă, deci vor preceda complexul de explorări.

### Bibliografie

1. *Alfidi R. J., Haaga J., Weinslein M., Groot J.*: Computer tomography of the Human Body. An Atlas of normal Anatomy. Ed. C. V. Mosby, 1977; 2. *Böhm M., Nicolae G., Höhne K. H.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph. 24; 3. *Bader R., Lorenz W. J., Schlegel W.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph. 48; 4. *Bloch P., Duvving M.*: J. de Radiol. (1978), 4, 31 E. 5. *Brinerton J. N., Foent A., Dilyhuydy M. H., Lagrade C.*: J. de Radiol. (1979), 60, 8—9, 477; 6. *Cardon-Poitreau C., Manchain H. N., Rieux D., Vialle M., Caron J.*: J. de Radiol. (1980), 61, 1, 1; 7. *Coulomb M., Teraube Ph., Vincent J., Lebas J. F.*: J. de Radiol. (1980), 61, 14; 8. *Delouvier J. J., Desbleds M. Th., Trischler J. L., Aboulker J., Nahum H.*: J. de Radiol. (1980), 61, 1, 27; 9. *Daamgaard P. K.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts D. 120; 10. *Ecoiffier J.*: J. de Radiol. (1978), 59, 6—7, 444; 11. *El-Sherief A., Hemmingsson A.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts D. 127; 12. *Fawciff R., Braganza J., Warwick F., Isherwood I.*: Congressus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts D. 58; 13. *Fischgold H.*: J. de Radiol. (1978), 59, 10, 600; 14. *Gardent D., Nachaorakian A., Kulerza J.*: Ann Radiol. Med. nucl. (1979), 6; 15. *Gardeau D., Metzger J.*: J. de Radiol. (1978), 59, 6—7, 453; 16. *Hounsfield G. N.*: Brit. J. Radiol. (1973), 46, 1016; 17. *Hernády T., Török I., Flautner L., Dabasi G.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts N. 32; 18. *Haberrecker K.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979; 19. *Hach G.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europaeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph. 38; 20. *Härer W.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae

Europeae. Hamburg. 1979. Abstracts Ph. 37; 21. *Imhof K., Trierweiler R.* Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae. Hamburg. 1979. Abstracts Th. 26; 22. *Ishewood M. B., Pullan B R., Rutheford R. A., Strang B. A.*: Brit. J. Radiol. (1977). 50, 613; 23. *Leamart L.: J. de Radiol.* (1978), 59, 3, 230; 24. *Jistich E., Saqer W. D., Dietrich G., Fotter F.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg. 1979. Abstracts D. 147; 25. *Kivisaari L., Virtama P.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae. Hamburg, 1979, Abstracts D. 64; 26. *Kormano M., Kirisaari L., Dean P.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae. Hamburg. 1979, Abstracts D. 146; 27. *Lackner K. J., Felix R., Thurn P.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts E. 1; 28. *Marshall W. H., Breimann R. S., Glastein E., Kaplan H. S.*: Amer. J. Roentgenol. (1977), 128, 759; 29. *Müller R., Mohring R., Harder Th, Schertel L.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph. 49; 30. *Paillas J. E., Salaman G.*: J. Radiol. (1979), 60, 8—9, 521; 31. *Poppe H.*: Al VI-lea Congres Național de Radiologie, București, 1980, Vol. rezumate A.54; 32. *Poppe H., Körber I.*: Al VI-lea Congres Național de Radiologie, București, 1980. Vol. rezumate B.8; 33. *Porta E., Coppolo V., Verrengia D., Mutto R.*: Al VI-lea Congres Național de Radiologie. București, 1980. Vol. rezumate D.13; 34. Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg. 1979, Abstracts Th.27; 35. *Schertel L., Mohring R.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Th.27; 36. *Schlegel W., Scharfenberg H., Lorenz W. J., Bader R., Hartmann G., Schnabel K.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph.47; 37. *Stiehl H. S., Lange S., Lemke H., Graf v. Keysohnigk D.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph.42; 38. *Souchen R.* Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979. Abstracts D.117; 39. *Sonne B., Höhne K. H.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph 25; 40. *Sørensen R., Wegener O. H., Apitzsch D. E.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts D. 123; 41. *Schweirz G., Führer K., Lichtenberg W.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph.35; 42. *Voorthuisen A. E., Scholten E. Th.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts D.101; 43. *Waes P.*: Congressus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts E.2; 44. *Walinga J.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph.34; 45. *Weckesser W. D., Pfeiler M.*: Congressus Quartus Societatis Radiologicae Europeae, Hamburg, 1979, Abstracts Ph.45; 46. *Fischgold H.*: Două premii Nobel: W. C. Röntgen (1901) — G. N. Hounsfield (1979). Comunicare prezentată la cel de-al V-lea Congres Național de Radiologie, București, 28—30 mai 1980; 47. \* \* \* XV. th International Congress of Radiology, Brussels, 1981, Abstracts: 48 \* \* \* Simpozionul Național de Imagistică Medicală, Cluj-Napoca, iunie 1986. volumul de rezumate.

## IMPLICAȚIILE AVORTULUI ÎN ETIOLOGIA. TRATAMENTUL ȘI RECUPERABILITATEA TULBURĂRILOR DE REPRODUCERE

S. P. Olariu, M. Horga, Ruxandra Olariu

După experiența grupelor de studiu O.M.S., infecunditatea involuntară rămâne o problemă de rezolvat pe plan mondial, deși frecvența sa variază de la o regiune la alta a mapamondului. Se poate considera că 50% din totalitatea cuplurilor pot fi infecunde, pe motive complexe, dificil de determinat (afecțiuni genetice, malformații, mutilări chirurgicale etc.), ceea ce face ca tratamentele actuale să se dovedească puțin eficiente (1).

În contextul politicii noastre pentru un spor demografic cu o pozitivitate rațională, în afara acestui *nucleu minor ireductibil* de infecunditate, trebuie să ne concentrăm *asupra factorilor supraadăugați*, care creează probleme în evoluția multiplicării neamului nostru. Este singurul motiv pentru care colectivul clinicii noastre a făcut un efort în a analiza cauzele deficitului în reproducere pentru zona Mureșului superior (2).

Datele demografice parvenite de la diferite anchete mondiale ne furnizează adesea informații asupra numărului copiilor/femeie în raport cu vârsta și anii de căsătorie și mai puțin asupra cauzelor absenței copiilor. Foarte rar se poate obține o informație precisă care să ne elucideze o *sterilitate secundară* pe motivul că atât medicul cât și pacienta refuză să facă aluzii sau mărturisiri în acest sens (3). La noi în țară sistemul de întrebare a antecedentelor femeii este adesea îngreunat de o insuficientă înțelegere a rolului organelor de anchetă care în scopul depistării provocatorilor de avort, fac presiuni asupra victimei. Convingerea pacientei de discreția medicului, va putea ameliora colaborarea acestora în suprimarea unui flagel, pe care consfătuirea de la Brașov îl dezbate: complicațiile și (imi permit să completez) implicațiile pe care avortul îl deține în sporul pozitiv demografic din țara noastră.

Drama are două aspecte.

Un aspect acut, de urgență: decesul unei mame care-și părăsește copiii deja născuți, și drama de durată, prin care trece o femeie tânără după avort provocat sau spontan și care își dorește urmași pentru viitor.

Studiul nostru se referă la cele din urmă, fără a neglija unele aspecte psihice cauzate de întreruperea voită sau nevoită a unei sarcini (4).

### Material și metodă

Am studiat un material clinic în evidența Serviciului județean de combaterea sterilității, din anul 1973 până în 1986, reprezentând un număr de 2395 cupluri sterile. Din dosarele respective am selecționat cazurile etichetate ca sterilități secundare, luând în considerare doar partenera, în a cărei anamneză este semnalată una sau mai multe sarcini, după care

într-un interval de peste 24 de luni pacienta nu a mai reușit să conceapă. O categorie aparte este constituită de 22 cazuri în a căror anamneză este semnalat „chiuretajul uterin“ ca un ultim eveniment susceptibil de a fi cauzat sterilitatea. Aceste intervenții au fost efectuate cu scop hemostatic sau bioptic în diferite circumstanțe și au fost urmate de tulburări evidente de ritm sau de cantitate menstruală. Toate aceste femei au confirmat în antecedentele lor una sau mai multe sarcini, indiferent de felul cum s-au finalizat acestea.

Tabelul nr. 1

Sterilitate secundară după avort . . . . .	604 cazuri (66,95%)
Sterilitate secundară după naștere . . . . .	215 cazuri (23,85%)
Sterilitate secundară după extrauterină . . . . .	54 cazuri (6,0 %)
Sterilitate secundară după cezariană . . . . .	7 cazuri (0,75%)
Sterilitate secundară după chiuretaj uterin . . . . .	22 cazuri (2,45%)
Total : 902 cazuri (100%)	

Considerat din totalul de 2395 cupluri, 902 cazuri reprezintă global un procentaj de 37,66%, iar 604 cazuri în care avortul este implicat direct, un procentaj de 25,20%.

Sterilitatea postabortivă include în materialul nostru două categorii de paciente. O primă categorie este formată din femei sterile care au recunoscut în anamneza lor un accident sau incident abortiv, deci cu anamneză completă (570 cazuri).

O a doua categorie o constituie acele paciente care au negat un avort în antecedente dar la care un examen clinic atent a evidențiat aspecte nete ale colului uterin ce trădează avortul (34 cazuri).

Tabelul nr. 2 prezintă acest lot de paciente în ordinea prezentării lor în serviciul nostru.

Tabelul nr. 2

Sterilitatea secundară globală față de sterilitatea post-abortum

Anul	1973	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	dosare 2395	
Sterilitate secundară globală	24	52	118	68	41	67	68	47	24	20	20	118	119	116	902	100%
Sterilitate post-abortum	16	71	43	45	33	47	45	33	19	18	20	89	83	42	604	66,96%
Ab. nerecunoscute	—	2	1	—	—	—	2	2	1	1	3	6	6	10	34	3,8%
Sterilitate după ab. declarat	16	69	42	45	33	47	43	31	18	17	17	83	77	32	570	63,15%

Eșalonarea cazurilor noastre pe parcursul a 14 ani de activitate clinică are două semnificații. În primul rînd studiul epidemiologic în timpul tulburărilor de reproducere într-o zonă geografică dată, ne orientează asupra cauzelor acestor tulburări.

Dacă la loturile de paciente examinate pînă în 1976 avortul la cerere practicat pînă în 1966, mai putea fi incriminat drept cauză a sterilității. La loturile prezentate în ultimul deceniu, nu. Frecvența avortului „spontan” remarcat în această perioadă este mult prea crescută față de datele statistice mondiale (5, 6, 7). Așa precum susțin toți autorii studiați, avorturile incomplete sînt adesea imposibil de a le defini provocate sau spontane. Mai mult, în cazul cînd avortul provocat este ilegal, numeroși medici îl califică intenționat drept spontan spre a proteja pacienta de neplăceri. Un serviciu care se ocupă de corectarea tulburărilor de reproducere trebuie deci organizat în așa manieră încît pacienta să se simtă în siguranță atunci cînd își destăinuie secretele vieții. Metodele utilizate pentru avortul provocat sînt indispensabile pronosticului, dar mai ales terapiei ce urmează a fi instituite. Majoritatea autorilor consideră că metoda abortivă este cea care decide gravitatea complicațiilor (8).

În scopul clarificării acestor probleme, noi am insistat, și în mare parte am reușit să obținem informații asupra modului în care a decurs avortul incriminat a fi cauză a sterilității. Fac excepție cele 34 de bolnave amintite mai sus, care au negat avortul, cu tot aspectul „în fantă transversală” a colului.

În tabelul nr. 3 prezentăm rezultatele noastre.

Tabelul nr. 3

Motive abortive incriminate în sterilitatea feminină	Conjugat	Extra-conjugat	Procente
Avort „spontan” chiuretat în servicii specializate	378	7	1,85% <sub>0</sub>
Avort „spontan” nechiuretat, fără examen de specialitate	37	15	40,54% <sub>0</sub>
Avort autorizat (la cerere sau cu indicații medicale)	77	8	10,38% <sub>0</sub>
Avort provocat (fizic chimic), internat și rezolvat în servicii de specialitate	45	23	51,1% <sub>0</sub>
Avort provocat, rezolvat la domiciliu	33	27	81,80% <sub>0</sub>
TOTAL : 570 cazuri cu anamneză completă			

Este clar că extraconjugalitatea implică și metodologia abortivă, deci gravitatea leziunilor tubare (9), ca atare recuperabilitatea pacientelor.

Un studiu sociomedical efectuat de noi în acest context, nu ne-a putut furniza date semnificative în problema frecvenței avortului la patru categorii sociale, departajate după pregătirea școlară a cuplurilor. Se remarcă doar mici diferențe între anii de căsătorie și prezentarea la medic care nu pot fi încadrate la tematica noastră.

Protocolul de investigații în cazul sterilității secundare, mai ales în cazul sterilităților postabortive, este următorul:

— *cromatoprobă la indigocarmin*, în cazul cînd femeia nu se prezintă cu radiografii anterioare;

— examenul *glerelor cervicale ciclice* în cazul leziunilor de col, asociat în multe cazuri cu TPC;

— *examen bacteriologic* al vaginului sau al singelui menstrual (Levenstein);

— *histerometria* asociată, după caz, cu aspirația *endouterină*;

— *histerosalpingografia* în ultimă instanță, dacă probele la indigocarmin sînt negative după un tratament de trei luni;

— *celioscopia* a fost neglijată din lipsa unui celioscop prevăzut cu anexe de biopsie sau debridare;

— *ecografia* o practicăm de scurt timp, neavînd pînă în acest an un aparat adecvat;

— *laparotomia* în ultimă instanță. Cu dobîndirea necesarului pentru microchirurgie, sperăm să lărgim această metodă terapeutică în viitor.

Fertilizarea in vitro cu implant embrionar nu poate intra în discuție la ora actuală.

Leziunile cervicouterotubare sînt azi considerate ca fiind în majoritatea lor cauzate de avort. Chiar în condiții optime de spitalizare (op. cit. 8) (10), cauzele care decid riscul în cazul unui avort par a fi următoarele:

*Profilul demografic al pacientei*: vîrstă, rasă, vîrsta sarcinii, paritate.

*Profilul nosologic al femeii*: maladii preexistente, poziția uterului în focare infecțioase latente endogene.

*Priceperea operatorului*: brutalitatea manuală, abraziunea exagerată.

*Tipul anesteziei*: locală, generală, combinată.

*Tipul dilatației*: (fără, metal, plastic, laminaria unică sau multiplă, chimică vibrator).

*Mărimea dilatației* în mm.

*Tipul instrumentarului* (sondă uterină, chiuretă de suucțiune flexibilă sau rigidă, chiuretă tăioasă, pensă Schultze sau combinate).

*Durata intervenției* evaluată în minute sau ore.

*Tipul substanțelor abortive*: soluții saline, prostaglandine, uree, oxitocină, Rivanol sau combinate.

*Locul în care se produce avortul*: spitalizare, ambulatoriu spital, tipul spitalului, cabinet particular etc.

*Utilizarea profilactică a antibioticelor* (da, nu, tipul lor)

Dacă pînă în deceniul cinci al secolului nostru obstrucția tubară constituia în majoritate cauza sterilității, ca urmare a infecțiilor gonococice sau tuberculoase, azi frecvența sa s-a redus mult, și rămîne în majoritate tributară avortului. Pe lîngă tipurile noi de microorganisme ca Mycoplasmele, Clamydiile incriminate în salpingitele obstructive (11) și care sînt incriminate în 10% din obstrucțiile tubare, traumatismul postabortiv rămîne pe prim plan.

Din materialul nostru clinic reiese că:

Probele cromatografice: — au fost negative în 53% „

— slab pozitive în 3% „

— pozitive în 44% „ din cazuri

Comparînd aceste date cu *aspectul histerosalpingografic* valorile sînt apropiate, bineînțeles cu apariția unor leziuni vizibile doar prin această



metodă. Ca atare = 44,50% obstrucții tubare nete, 21,95% Cotte pozitiv, 22% sinechii uterine asociate sau nu cu obstrucția tubară, 7,95% trompă unică permeabilă, iar restul de 3,60% malformații uterine sinechii totale cu impermeabilitate cervicală etc.

Ținând cont că anamneza pacientelor sus-amintite este certă (un avort ca ultim episod) putem afirma că în 65% a cazurilor noastre, avortul este responsabil de leziuni cervicouterotubare. Datele noastre concordă cu statisticile moderne cercetate (12, 13, 14).

Investigațiile noastre s-au interesat de starea funcțională a colului uterin ca și de cea a cavității uterine. În afara leziunilor evidente inflamatorii sau displasice ale colului, în afara cicatricelor postraumatice care pot duce pînă la o incompetență cervicoistmică (9 cazuri în materialul nostru), colul uterin poate fi lezat funcțional, leziuni traduse fie printr-o insuficiență secreție cervicală, fie prin modificări biochimice ale acesteia. (modificări reologice, saline sau enzimice) (15, 16).

În afara testelor clasice utilizate, am asociat în unele cazuri testul postcoital ca probă în plus pentru integritatea funcțională a colului, mai ales în cazul cuplurilor recăsătorite, cu toate că spermograma partenerilor era normală. Din păcate, mulți parteneri secunzi, refuză o colaborare cu medicul, fapt care duce adesea la abandonul partenerei, cea mai interesată de a obține o sarcină din a doua căsătorie. Insuficiența cervicală funcțională este prezentă în 7% din cazurile studiate. După Gayral (op. cit. 14) din totalul sterilităților 10% ar avea o cauză cervicală.

În privința cavității uterine, interesul nostru s-a manifestat pe două planuri. În primul rînd determinarea precisă a volumului și dimensiunilor uterului traumatizat de avort (în cazuri de suspiciune de sinechii se efectua imediat HSG) și în al doilea rînd, de starea funcțională a endometrului. Ca atare, aceste investigații s-au efectuat fie în ziua 21—24 a unor cicluri normale, fie în plină perioadă de amenoree, cu scopul obținerii informațiilor asupra prezenței endometrului și a receptivității sale la acțiunea progesteronului.

Rezultatele noastre sînt următoarele:

Tabelul nr. 4

Secreție tipică . . . . .	38 probe (20,75%)
Secreție insuficientă . . . . .	39 probe (21,30%)
Proliferare . . . . .	64 probe (34,95%)
Hiperplazie glandulochistică . . . . .	6 probe ( 3,25%)
Nu se obține endometru . . . . .	28 probe (15,30%)
Atrofie (insuf. estrogenică) . . . . .	7 probe ( 3,8 %) )
Secreție avansată — deciduală . . . . .	1 probă ( 0,63%)

Din aceste relații se dovedește că în 58% din cazuri, implantarea oului nu este posibilă fără o intervenție de ordin hormonal.

De altfel, între aceste bolnave 23 prezentau amenoree secundară (8 cazuri de sindrom Ashermann confirmat radiologic) iar 21 cazuri oligoramenoree post-abortum. La multe din aceste femei hipoplazia secundară și retroversia uterină se asociau leziunilor endouterine.

Dacă privim exhaustiv problema implicațiilor avortului în tulburările de reproducere umană, vom putea înțelege, pe de o parte insuccesele

inregistrate în recuperarea acestor subiecte, ca și dificultatea în a lua o hotărîre terapeutică. La toate acestea se adaugă „*timpul*“, acest *factor care dictează recuperabilitatea*. Leziuni aderențiale, simple trame izolate de fibrină, se organizează cu timpul în bride deformante, obstructive, modificînd structura fină a trompelor sau blocînd cavitatea uterină. Colaboratorul nostru dr. *Horga* a studiat recuperabilitatea în raport cu factorul timp, la cazurile prezentate de noi aici. În pofida cîtorva omisiuni în acest sens (fișe incorect completate), găsește următoarea situație.

1. Numărul de luni scurse între *avortul cauzator* și prezentarea la medic este în *medie de 46,73* (deci peste 4 ani).

2. Numărul de luni de la prezentarea la medic și *obținerea unei sarcini dorite*, este de 14,66, deci peste un an în medie.

3. Numărul în luni de la *ultimul avort pînă la obținerea unei sarcini* este de 61,39 luni în medie (deci aproape 6 ani).

Despre asemenea cifre, nu prea am auzit la conferințele noastre privind sterilitatea sau infertilitatea, deși ele sînt hotărîtoare în recuperabilitatea acestor cupluri.

Din această modestă orientare, putem înțelege și surprizele pozitive în recuperarea sterilității. Femei tinere, care în urma unor minime tratamente rămîn gravide într-un timp record. În 5 cazuri asanarea vaginului și coagularea colului au dus la sarcină. În 4 cazuri proba de indigo a fost pozitivă și urmată de sarcină, deși toate femeile prezentau în medie 3 ani de sterilitate după ultimul avort.

Rămîne în discuție *rolul HSG în tratamentul sterilității* postabortive. În cazuistica noastră nici o femeie nu a făcut o sarcină numai după o histerosalpingografie. Literatura de specialitate mai veche (17) semnalează asemenea cazuri, dar o justificare științifică nu există. Cu alte cuvinte, o HSG cu Cotte pozitiv nu poate confirma deobstruarea tubară decît dacă în prealabil există o probă de obstrucție tubară preexistentă. În plus, trebuie precizat în asemenea cazuri, timpul scurs de la mariaj sau de la ultima sarcină, care rămîne un martor de sterilitate.

Observațiile noastre personale tind să încline pentru nocivitatea HSG, mai ales cînd acestea au fost efectuate cu substanțe de contrast uleioase (fie ele hiperfluide), în primul rînd pentru expunerea la raze X, într-al doilea, pentru inabsorbabilitatea acestor substanțe, mai ales în cazul unor hidrosalpinxuri. La 12 bolnave am găsit radiologic reziduuri grăsoase de lipiodol în anexe chiar după 6 ani de la efectuarea HSG. Posedăm din păcate în cazuistica noastră femei cărora li s-au efectuat peste 15 expuneri radiologice, asociate cu insuficiențe ovariene, ceea ce nu ne permite catalogarea de „castrare radiologică“ în schimbul unei insuficiențe primare ovariene, deoarece aceste femei n-au fost investigate anterior în acest sens.

Ca aspecte anatomopatologice, piesele recoltate după intervențiile chirurgicale plastice au prezentat endometrioză 5 cazuri, fibroză simplă 14 cazuri, tuberculoză fibronodulară un caz, endosalpingită cu fibroză sau scleroza peretei musculare 22 cazuri. Aceste examene făcute în timp, suferă într-o oarecare măsură de subiectivitatea multiplilor anatomopatologi care au colaborat cu noi.

Spre deosebire de obstrucțiile tubare tratate în afara celor post-abortum leziunile inflamatorii specifice sînt mai frecvente, iar endometrioza apare paradoxal mai ales la acestea. De asemenea, în cazurile

obstrucțiilor survenite în urma unor combustii chimice recunoscute de pacientă, aspectul anatomopatologic este neconcludent.

În tabelul de mai jos prezentăm recuperabilitatea pacientelor din totalul cuplurilor studiate.

Tabelul nr. 5

Din lotul total de 604 sterilizați

au fost excluse 159 dosare pe următoarele motive

1. Femei care nu au urmat tratament după investigații: 107 cazuri.

2. Parteneri dintr-a doua căsătorie, care au refuzat spermograma sau au prezentat azospermii: 52.

Recuperabilitatea este modestă, cifrată la 39,77% și e reprezentată de:

Nașteri cu feți vii maturi . . . . .	73 (două gemelare)
Nașteri cu feți vii prematuri . . . . .	7 (o gemelară)
Nașteri la termen, făt mort ante-partum . . . . .	1
Nașteri premature cu feți decedați . . . . .	3
Cezariană cu făt viu . . . . .	9
Sarcină extrauterină . . . . .	12
Avort spontan . . . . .	29
Sarcină în evoluție la 1 mai 1986 . . . . .	28
Sarcini cu evoluții necunoscute . . . . .	15

Total 177 sarcini

Majoritatea tratamentelor au fost conservative, hidrotubațiile cu enzime proteolitice asociate cu infiltrații peritubare cu hidrocortizon sau cu fizioterapie (ultrasunete, ultrascurte), mai ales cu balneofizioterapie ne-au dat satisfacțiile cele mai multe. Debridarea endouterină urmată de aplicare de sterilet sau meșă cu hyason asociată estrogenoterapie; au redresat în majoritate leziunile uterine și endometriale. În chirurgia plastică tubară rezultatele cele mai bune le-am obținut după salpingostomie medioampulară Bonney-Palmer (18) sau cea termino-laterală tip Chaliier-Martin (19, 20). Sperăm că noile condiții pe care le avem pentru o microchirurgie plastică să amelioreze posibilitățile de recuperare chirurgicală.

### Concluzii

Avortul constituie la ora actuală flagelul nr. 1 care influențează nefast fertilitatea femeii, în special a celei tinere.

Dacă s-a realizat eradicarea unor boli cronice ca tuberculoza, sau a unor maladii venerice și parazitare cu efect asupra fertilității umane (21), cu tot progresul tehnologic, avortul și prematuritatea cresc în Europa începând din deceniul șapte al secolului (22). Prin implicațiile sale multiple (sexual, hormonal, psihic etc.) actul abortiv creează dramele mari prin procentul crescut de decese, mutilări și mai ales prin sechelele care scad capacitatea de reproducere a femeilor tinere.

Mortalitatea postabortivă nu este decît vârful unui iceberg în comparație cu morbiditatea imputabilă aceluiași cauze. Salvarea unei femei

cu șoc toxico-septic după avort, costă aproximativ cât ar costa o fertilizare in vitro cu transfer embrionar (23).

Lupta împotriva acestui flagel este o problemă generală a societății și implică toate organismele socio-politice din țara noastră.

### Bibliografie

1. \* \* \* Epidémiologie de l'infécondité. Rapport O.M.S. (1975), nr. 582, p.p. 5, 22;
2. Olariu S. P.: Cauzele deficitului demografic în zona Mureșului Sup. Raport general al U.S.S.M. Tîrgu-Mureș, 1985; 3. \* \* \* La formation permanente des médecins. Rapport O.M.S. (1973), nr. 534, p. 12;
4. Fica-Jalamanca J.: Abortion and metal health. In: Abortion and Sterilization. Acad. Press, London, 1981, 181;
5. \* \* \* L'avortement provoqué. Rapport O.M.S. (1978), nr. 623, p. 12;
6. Tietze C., Lewit S.: Int. J. of Gynec. obst. (1977), 16, 100;
7. Horobin G. W.: Experience with abortion: a case study in Northeast Scotland. Cambridge Univ. Press, London, 1973, 83;
8. Cates W. jr., Crimes D. A.: Morbidity and Mortality of abortion and sterilisation. Acad. Press, London, 1981, 155;
9. Donnez J. și colab.: Fertil. and Steril. (1985), V, 43, 554;
10. Stubbfield P. G.: Mid-trimester abortion by curettage procedures: An overview. In: Abortion and Sterilisation. Acad. Press, London-Baltimore, 1981, 277;
11. Jones H. W., Jones G. S.: Gynaecology. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1980, 179;
12. Lecros R.: La salpingographie dans l'étude de la trompe et de son environnement. In: Utilisation actuelle des explorations instrumentales et gynécologie. Ed. Masson, Paris, 1983, 134;
13. Pellissier Cl., Bobichez B.: Exploration radiologiques de l'endocol et de l'isthme. Idem pp. 81—102;
14. Gayral N. N.: Sterilité conjugale. In: Médecine de la reproduction (Mauvais-Jarvis P. et coll.). Flammarion, Paris, 1982, 446;
15. Tsibris J. C. și colab.: Obst. and Gynecol. (1986), 3, 316;
16. Tsibris J. C. și colab.: Fertility and Sterility (1985), 2, 236;
17. Borbăth A.: Sarcină obținută după HSG. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu-Mureș, octombrie 1967;
18. Robert H. G., Palmer R.: Précis de Gynécologie. Ed. Masson, Paris, 1979, 235;
19. Kaser O., Ikle F. A., Hirsch H. A.: Atlas der gynäkologischen operationen. Thieme, Stuttgart, 1973, 167;
20. Husslein/Martius: Die gynäkologischer operationen. Thieme, Stuttgart, 1971, 96;
21. Ominde S. H., Ejogu C. N.: Population Growth and Economic Development in Africa. Ed. Heinemann, London-Nairobi, 1972, 304;
22. Johnson S.: The Population Problem. Newton-Abbot, Baskerville, 1973, 128;
23. Lansac J.: Le cout de la stérilité. In: Utilisation actuelle des explorations instrumentales en gynécologie. Ed. Masson, Paris, 1983, 431.

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru,  
doctor în medicină) a I.M.F. din Tîrgu-Mureş

## STRUCTURA, PROPRIETĂȚILE ȘI METABOLISMUL PROSTAGLANDINELOR

A. Cojocaru

### 1. Definiție

Prostaglandinele (PG), modulatori ai funcțiilor celulare de natură lipidică, constituie o categorie de acizi grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon, derivați din acidul prostanic — o substanță ipotetică. Structural, ele aparțin eicosanoidelor (ES), substanțe naturale biologic active analogi ai acidului prostanic, care pe lângă prostaglandine mai cuprind endoperoxizii intermediari (EI), tromboxani (Tx), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), acizii hidroxiperoxieicosatetraenoici (HPETE), acizii hidroxieicosatetraenoici (HETE) și leucotrienele (LT). Unii autori utilizează expresia generică de prostaglandine pentru majoritatea acestor compuși, termenul de eicosanoide fiind recent introdus (58).

### 2. Istoric

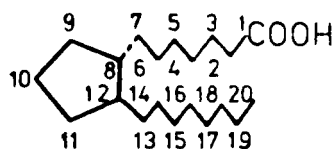
Primele ipoteze asupra existenței PG au fost emise de *Kurzrok și Lieb* (1930), care constată acțiunea miostimulatoare sau miorelaxantă a lichidului seminal asupra miometrului. PG sînt descoperite independent de către *von Euler* în Suedia (1934) și *Goldblatt* în Marea Britanie (1933). *Bergström* și colab. de la Institutul Karolinska izolează în 1960 primele prostaglandine cristalizate. În a doua jumătate a deceniului precedent *Samuelsson* și colab. din același institut descoperă tromboxanii și leucotrienele și fac cercetări asidue asupra metabolismului PG, iar *Vane* (Wellcome Co.) descoperă prostaciclina și activitatea antiprostaglandinică a aspirinei ca substrat al acțiunii sale antiflogistice. În 1972 apare revista „Prostaglandins”, în 1978 periodicul „Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine”, iar în prezent „Chemical Abstracts” recenzază anual peste 2500 de articole consacrate eicosanoidelor.

La noi în țară cercetări originale au fost făcute de numeroși cercetători (55) și au fost publicate câteva excelente monografii (*Păușescu și Popescu*, 1981; *Păușescu, Chirvasie și Nechifor*, 1982; *Taşcă și Babeș*, 1983) și referate generale (1, 12, 29, 42, 52).

Pentru descoperirile remarcabile în domeniul prostaglandinelor colectivului de trei cercetători alcătuit din prof. Sune *Bergström*, prof. Bengt *Samuelsson* și dr. John R. *Vane* li se acordă în 1982 premiul Nobel pentru medicină.

### 3. Nomenclatură și structură chimică

Pe ciclul pentanic caracteristic structurii prostaglandinelor naturale sint grefate două catene cu 7 și respectiv 8 atomi de carbon. Prima catenă este un lanț carboxilic, cealaltă un lanț alchilic. La C<sub>1</sub> este prezentă o grupare carboxilică (—COOH) iar la C<sub>15</sub> una hidroxică (—OH) sau uneori una hidroperoxidică (—O—OH).



Acid prostanic

Fig. nr. 1

Ozonoliza oxidativă, micrometodele analitice și studiile cristalografice prin difracție cu radiații X au permis stabilirea structurii chimice și a conformației moleculare a unui număr important de prostaglandine (Bergström și Sjövall, 1960; Samuelsson, 1963).

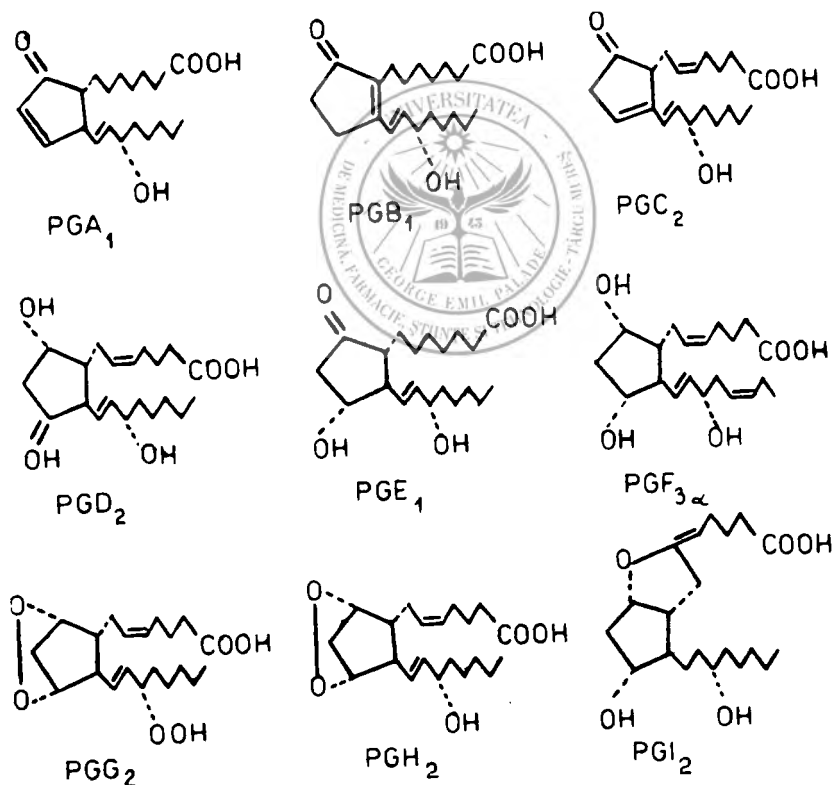


Fig. nr. 2: Principalele prostaglandine naturale

Există 9 serii de prostaglandine naturale clasificate după substituții ( $\text{>C=O}$ ;  $-\text{OH}$ ) din pozițiile 9 și 11 ale ciclului pentanic și în funcție de existența unei duble legături în ciclu. Seriile sînt notate cu literele majuscule ale alfabetului latin (A, B... I).

În structura ciclului pentanic poate exista o dublă legătură a cărei poziție se găsește între atomii de carbon  $\text{C}_{10}-\text{C}_{11}$  ( $\text{PGA}_1$ ),  $\text{C}_8-\text{C}_{12}$  ( $\text{PGB}_1$ ) sau  $\text{C}_{11}-\text{C}_{12}$  ( $\text{PGC}_2$ ). În raport cu numărul de legături duble catenare (dispușe în poziția trans sau cis) dintre atomii de carbon  $\text{C}_{13}-\text{C}_{14}$ ,  $\text{C}_5-\text{C}_6$  și  $\text{C}_{17}-\text{C}_{18}$  se disting 3 subserii de prostaglandine, gradul de nesaturare crescînd de la subseria 1 la subseria 3 cu cîte o dublă legătură. Substituții ciclului pentanic dispuși sub planul imaginii grafice (reprezentată prin linie punctată) se notează cu alfa, cei ce se află deasupra (reprezentată prin linie continuă) cu beta. Pentru exemplificare  $\text{PGF}_2\alpha$  are 2 izomeri:  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (izomerul natural) și  $\text{PGF}_{2\beta}$ . Saturarea unei duble legături se indică prin prefixul „dihidro” iar nesaturarea prin „dehidro”. Prin scurtarea catenei cu unul sau mai mulți atomi de carbon rezultă nor-PG, dinor-PG etc., iar prin alungirea catenei se obține homo-PG, dihomo-PG, tetrahomo-PG etc. Enantiomerii sînt notați cu ent-PG, derivații racemici cu rac-PG. Dacă configurația PG nu s-a precizat încă reprezentarea se face printr-o linie ondulată ( $\text{~}$ ). Cînd la una din catene există o inversare a chiralității față de acidul prostanoic, structura se notează cu izo-PG. Cînd se produce o inversare a configurației la o funcție alcoolică din catene notația este (R)-PG sau (S)-PG.

Principalele serii și derivați naturali și sintetici ai prostaglandinelor sînt:  $\text{PGA}_1$ ;  $\text{PGA}_2$ ; 19-hidroxi- $\text{PGA}_2$ ; 15(R)- $\text{PGA}_2$  (15-epi- $\text{PGA}_2$ );  $\text{TxA}_2$ ;  $\text{TxB}_2$ ;  $\text{PGB}_1$ ; 19-hidroxi- $\text{PGB}_1$ ;  $\text{PGB}_2$ ; esterul metilic al  $\text{PGB}_2$ ;  $\text{PGC}_2$ ;  $\text{PGD}_2$ ; rac- $\text{PGD}_2$ ;  $\text{PGE}_1$ ; ent- $\text{PGE}_1$ ; 8-izo- $\text{PGE}_1$ ; 18.19-cis-didehidro- $\text{PGF}_1$ ;  $\text{PGE}_2$ ; 15-ceto- $\text{PGE}_2$ ; 13.14-dihidro-15-ceto- $\text{PGE}_2$ ; 21-homo- $\text{PGE}_2$ ; 9 $\alpha$ -homo- $\text{PGE}_2$ ;  $\text{PGE}_3$ ;  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ; 2, 3, 4, 5-tetranor- $\text{PGF}_{1\alpha}$ ;  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ; 2-nor- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ; 15-ceto- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ; 13.14-dihidro-15-ceto- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ; 13.14-dihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ ;  $\text{PGF}_{3\alpha}$ ;  $\text{PGF}_{1\beta}$ ;  $\text{PGF}_{2\beta}$ ;  $\text{PGG}_2$ ;  $\text{PGH}_2$ ;  $\text{PGI}_2$ . În prezent PG din seria A și B sînt considerate artefacte obținute în vitro în cursul purificării PGE.

#### 4. Proprietăți fizico-chimice

Prostaglandinele pure se prezintă în general sub formă de cristale albe sau galbene. Sînt solubile în solvenții organici dar greu solubile în apă. Prezintă o puternică absorbție în UV la 278 nm (*von Euler*, 1936) și au în soluție o stabilitate mică la temperatura camerei.

#### 5. Metode de preparare și dozare

Prostaglandinele au fost preparate inițial prin extracție din produse biologice — plasmă seminală, veziculele seminale, plămîni, uter, rinichi, creier. Primele extracte (*von Euler*, 1935; *Goldblatt*, 1935) conțineau un amestec de mai multe prostaglandine. Obținerea PG în stare pură, cristalizată s-a realizat abia în 1960 de către *Bergström* și *Sjövall* (1960). Extracția din produse biologice a demonstrat că prostaglandinele sînt prezente în toate țesuturile și umorile organismului animal.

Prepararea PG se poate face prin biosinteză cu ajutorul enzimelor existente în unele țesuturi animale (Tai, 1976) sau în anumite microorganisme (Schneider și Murray, 1973; Tașcă, 1983), prin sinteză chimică totală (Samuelsson și Stålberg, 1963; Just și Simonovitch, 1967), sau semi-sinteză (Schneider și colab., 1977).

S-au preparat de asemenea prostaglandine marcate cu  $^3\text{H}$ , D sau  $^{14}\text{C}$  (Samuelsson, 1964; Ånggård și colab., 1965; Skidgel și Printz, 1978).

Pentru dozarea PG se folosesc metode biologice bazate pe proprietatea acestora de a acționa asupra fibrelor musculare netede din diferite organe (tehnica de biodozare pe organe izolate: stomac de șobolan, duoden de iepure, intestin de cobai, colon de hamster, trahee de pisică), metode spectrofotometrice și polarimetrice (metoda fluorimetrică, dispersia optică rotatorie, spectrofotometrie în U.V., metoda Zimmerman), metode enzimatice, metode cromatografice (cromatografia pe strat subțire, cromatografia de gaze cu detector, singură sau în combinație cu spectro-metria de masă, cromatografia de lichide de înaltă eficiență), metode imunologice (radioimunologică cu  $^3\text{H}$  sau  $^{125}\text{I}$ , viroimunologică, imunoenzimatică) (Sjövall, 1957; Gréen și Samuelsson, 1964; Ånggård și Samuelsson, 1966; Gunit și colab., 1968; Yoshimoto și colab., 1970; Takeguchi și colab., 1971; Gréen și colab., 1972; Andrieu și colab., 1976; Collins și Hennam, 1976; McCosh și colab., 1976; Kortweg și colab., 1977; Merritt și Bronson, 1977; Tașcă și Babeș, 1983). Limita minimă de detecție este dependentă de metodă și variază de la  $1 \cdot 10^{-12}$  g (metodele: viroimunologică, imunoenzimatică, de cromatografie de gaze cu detector de captură electronică) la  $1 \cdot 10^{-6}$  g (spectrofotometrie în U.V., cromatografia de gaze cu detector de ionizare în flacără). Pentru metodele biologice care necesită aparatură de complexitate redusă limita minimă de detecție variază între  $1 \cdot 10^{-8}$  g și  $5 \cdot 10^{-10}$  g.

## 6. Distribuția în organism

Aria de distribuție a PG în organism este vastă. Ea a fost explorată prin administrarea de substanțe radiomarcate. Astfel, Green și colab. (1967) au arătat că după injectarea la șoareci a  $\text{PGF}_2\alpha$  marcate cu tritium, substanța radiomarcată se acumulează în ficat, rinichi și țesutul conjunctiv subcutanat. Cantități reduse au fost detectate în creier, unele glande endocrine, în țesutul adipos și urină. O situație similară se întâlnește și după administrarea subcutanată de  $\text{PGE}_1$  radiomarcată. Inactivarea prostaglandinelor se face la nivelul plămînuului, al ficatului, precum și al altor organe (Anderson și Eling, 1976; Eling și colab., 1977).

Prostaglandinele, ca și ceilalți compuși ai eicosanoidelor, sînt răspîndite în aproape toate organele și țesuturile: ficat, rinichi, splină, pancreas (inclusiv insulele lui Langerhans), intestin, glandele salivare, miocard, vasele sangvine, ganglioni limfatici, plămîni, țesutul conjunctiv subcutanat, musculatura striată, țesutul adipos, miometru, testicule, epididim, vezicule seminale, timus, hipofiză, suprarenale, tiroidă, țesutul nervos; sînt prezente de asemenea în umori (urină, bilă, lichid amniotic) și materiile fecale.

Dintre ceilalți compuși ai ES, Tx se găsește predominant la nivelul plachetelor sangvine,  $\text{PGI}_2$  la nivelul pereților vasculari iar LT la nivelul mastocitelor, macrofagelor și leucocitelor.



## 7. Proprietăți biologice

Prostaglandinele, sintetizate în țesuturi sub influența unor stimuli exogeni sau endogeni, acționează local inactivându-se la nivelul țesutului respectiv. Excepție fac PGD și PGI<sub>2</sub> care datorită unor particularități de transport transmembranal pot fi întâlnite în circulație. PG traversează membrana celulară eliminându-se sub formă de metaboliți inactivi prin urină și bilă. Ca și în cazul celorlalți compuși ai ES, proprietățile biologice ale PG sînt determinate de structura lor chimică, de particularitățile țesutului respectiv, de starea fiziologică sau patologică a sistemului funcțional implicat, de disponibilitatea de substrat și de mecanismele de transport selectiv.

PG ca și ES în general au proprietăți de modulatori locali ai funcțiilor celulare, deținînd un rol fundamental în metabolismul celular și fenomenele de autoreglare de la nivelul compartimentelor subcelulare. Activitatea biologică a EI este dificil de stabilit cu exactitate întrucît sînt substanțe extrem de labile, cu timpul de înjumătățire de 5 min., transformîndu-se rapid în contact cu microzomii tisulari în prostaglandine, prostacilină și tromboxani (*Hamberg și colab., 1974; Pace-Asciak și Nashat, 1975*).

### 3. Metabolismul prostaglandinelor

Prostaglandinele sînt biosintetizate din unii acizi grași superiori cu 20 de atomi de carbon polinesaturați (precursori). Această aserțiune se bazează pe cercetările lui *Bergström și colab. (1964)* și *van Dorp și colab. (1964)*.

Acidul 8,11,14-eicosatrienoic (sinonime: acidul eicosa-8,11,14-trienoic, acidul dihomog- $\gamma$ -linolenic, ac.C<sub>20</sub><sup>8:11:14</sup>) este precursorul PG<sub>1</sub>; acidul 5,8,11,14-eicosatetraenoic (sinonime: acidul eicosa-5,8,11,14-tetraenoic, acidul arahidonic, ac.C<sub>20</sub><sup>5:8:11:14</sup>), cel mai răspîndit în condiții naturale este precursorul seriei PG<sub>2</sub>; acidul 5,8,11,14,17-eicosapentaenoic (sinonime: acidul eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoic, ac.C<sub>20</sub><sup>5:8:11:14:17</sup>) este precursorul PG<sub>3</sub>. În cursul biosintezei se formează un endoperoxid ciclic intermediar între acizii grași polinesaturați și PG (*Samuelsson, 1965*).

Există două căi distincte de sinteză: calea ciclooxigenazică și lipoxigenazică. Sub acțiunea prostaglandin-ciclooxigenazei (*Hemler și colab., 1976; Miyamoto și colab., 1976*); *van der Oudera și colab., 1977; Hemler și colab., 1978*) dispusă în microzomii celulelor animale se sintetizează un amestec de prostaglandine primare, tromboxani și prostacilină. Sub acțiunea lipoxigenazei se produc leucotriene (LT). Prostaglandin-ciclooxigenaza are o dublă activitate enzimatică: ciclooxigenazică și hidroperoxidază. Activitatea ciclooxigenazică este inhibată de medicamentele anti-inflamatoare nesteroidice (aspirină, indometacin), hemul potențează ambele activități iar activitatea hidroperoxidază este stimulată de trip-tofan.

Din transformarea enzimatică a acidului arahidonic rezultă endoperoxizi ciclici prostaglandinici (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>), de la care diverg cîteva căi de biosinteză al căror rezultat sînt PGE<sub>2</sub> și PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGD<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub> și prostacilina (PGI<sub>2</sub>), în funcție de prezența enzimei caracteristice. Trans-

formarea unei serii de PG în alta se realizează în sistemele biologice prin intervenția enzimelor de conversie.

Prostaciclina ( $PGI_2$ ) se formează în prezența  $PGI_2$ -sintetazei, o enzimă prezentă în peretele vascular. Substanța este instabilă având timpul de înjumătățire de 2 min. Descoperirea prostaciclinei este legată de cercetările lui *Pace-Asciak* și *Wolfe* (1971) și mai ales ale lui *Vane* (1976) (citată de 55), care au descoperit în fracțiunea microzomală din pereții vaselor sangvine  $PGI_2$ -sintetaza, o enzimă care transformă endoperoxizii ciclici în prostaciclina.

În ceea ce privește tromboxanii, *Hamberg* și *Samuelsson* (1974) au observat că atunci cînd trombocitele umane sînt incubate cu acid arahidonic, endoperoxidul  $PGG_2$  formează 2 compuși și anume: acidul 12L-hidroxi-5,8,10-hepta-decatrienoic (HHT) și derivatul hemiacetalic al acidului 8 (1-hidroxi-5-oxipropil)-9,12L-dihidroxi-5,10-heptadecadienoic ( $TxB_2$ ). Aceiași autori au stabilit în procesul de conversiune al  $PGH_2$  în  $TxB_2$  prezența unui intermediar instabil pe care l-au denumit  $TxA_2$ . În afară de trombocite s-a semnalat prezența tromboxanilor în creier, plămîni, splină, rinichi, leucocite, artera ombilicală (*Samuelsson*, 1976; *Tuveno* și colab., 1976; *Wolfe* și colab., 1976; *Sun* și colab., 1977).

Leucotrienele (LT), derivați hidroxilați neciclizați ai acizilor grași nesaturați, condensați cu resturi de acizi aminați, au fost izolați din leucocite de *Samuelsson* și colab. (citată de 39, 40, 55). Biosinteza LT se face plecînd de la precursorii comuni ai prostaglandinelor — acizi grași polinesaturați cu 20 de atomi de carbon — dar pe o altă cale metabolică care implică acțiunea lipoxigenazei. În neutrofile se formează preponderent leucotriene și nu prostaglandine. În grupul leucotrienelor se descriu  $LTA_4$ ,  $LTB_4$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ , dintre care  $LTB_4$ ,  $LTC_4$  și  $LTD_4$  au acțiuni fiziologice certe, primul fiind considerat un metabolit inactiv.

Catabolismul prostaglandinelor, cealaltă fațetă a metabolismului acestor modulatori ai funcțiilor celulare, începe prin oxidarea alcoolului secundar de la  $C_{15}$  și transformarea PG în 15-ceto-PG, reacție catalizată de prostaglandin-15-hidroxi-dehidrogenază ( $PG-DH$ ). În continuare, prostaglandin  $\Delta^{13}$ -reductaza NADH dependentă, reduce dubla legătură dintre  $C_{13}$  și  $C_{14}$ , formînd 13,14-dihidro-15-ceto-PG (*Ånggård* și *Samuelsson*, 1964).

Inactivarea biologică a PG continuă printr-un proces de  $\beta$ -oxidare consecutiv căruia catenele laterale ale moleculei se scurtează. Se obțin acizi mono- sau dicarboxilici cu 16 sau 18 atomi de carbon: acești metaboliți se întîlnesc la aproape toate speciile de animale.

Prin marcarea prostaglandinelor, a prostaciclinei sau a tromboxanilor cu atomi radioactivi ( $^3H$ ,  $^{14}C$  etc) s-a urmărit traseul acestora și s-au identificat principalii metaboliți, care după prealabile biotransformări sînt excretați prin rinichi. Metabolii urinari sînt produșii unor etape biochimice de  $\beta$ - și  $\omega$ -oxidare suferite de metaboliții principali (astfel, pentru  $PGF_{2\alpha}$  s-au pus în evidență acidul  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ -dihidroxi-15-cetoprost-5-enoic și acidul  $9\alpha$ ,  $11\alpha$ , 15-trihidroxi-15-cetoprost-5-enoic).

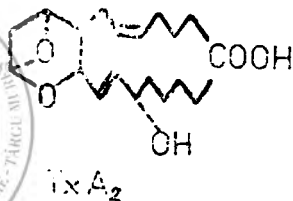


Fig. nr. 3

Prin catabolismul prostaciclinei ( $PGI_2$ ) se obțin produși inactivi cum este 6-cetodonor- $PGF_{1\alpha}$  care se elimină prin urină. În ceea ce privește tromboxanii,  $TxA_2$  se transformă pe cale neenzimatică în  $TxB_2$  — produs inactiv. Degradarea acestuia din urmă se face pe 3 căi principale de metabolism cu obținerea a 18 metaboliți dintre care  $\delta$ -lactona a 11-dehidro- $TxB_2$  este prezentă în cantități importante în urină (Roberts și colab. 1978).

Prezentarea succintă a structurii chimice, proprietăților și metabolismului prostaglandinelor, a metodelor de preparare și dozare, ne va permite abordarea într-un articol viitor a mecanismului de acțiune fiziologică al acestora precum și a implicațiilor lor fiziopatologice.

### Bibliografie

1. Almășan E., Rebedea D.: Med. int. (1972), 24, 1183; 2. Anderson A. W., Eling T. E.: Prostaglandins (1976), 11, 645; 3. Andrieu J. M., Mamas S., Dray F.: Adv. PG TX Res. (1976), 2, 863; 4. Ånggård E., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1964), 239, 4097; 5. Ånggård E., Gréen K., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1965), 240, 1932; 6. Ånggård E., Samuelsson B.: Ark. Kemi (1966), 25, 293; 7. Bagli J. F., Deghenghi R., Wiesner K.: Tetrahedron Lett. (1966), 5, 465; 8. Bergström S., Sjövall J.: Acta Chem Scand. (1957), 11, 1086; 9. Bergström S., Sjövall J.: Acta Chem. Scand (1960) 14 1701; 10. Bergström S., Samuelsson B.: J. Biol. Chem. (1962), 237, PC 3005; 11. Bergström S., Danielsson H., Samuelsson B.: Biochim Biophys. Acta (1964), 90, 207; 12. Cirstea M.: în Progrese recente în disciplinele fiziologice (sub red. M. Saragea), Ed. Medicală, București, 1969 55; 13. Collins W. P., Hennam F. J.: Molec. Aspects Med. (1976), 1, 3; 14. Dorp D. A. van, Beerthuis R. K., Nugteren D. H., Vonkeman H.: Biochim. Biophys. Acta (1964), 90, 204; 15. Eling T. E., Hawkins H. J., Anderson M. W.: Prostaglandins (1977), 14, 51; 16. Euler U. S. von: Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (1934), 175, 78; 17. Euler U. S. von: Klin. Wochenschr. (1935), 14, 1182; 18. Euler U. S. von: J. Physiol. (Lond.), (1936), 88, 213; 19. Gantt C. L., Kijlatis L. R., Thomas D. R., Greslin J. G.: Anal. Chem. (1968), 40, 2190; 20. Goldblatt M. W.: J. Physiol. (Lond.), (1933), 84, 208; 21. Goldblatt M. W.: J. Soc. Chem. Ind. (1935), 52, 1056; 22. Gréen K., Samuelsson B.: J. Lipid. Res. (1954), 5, 117; 23. Gréen K., Hansson E., Samuelsson B.: Progr. Biochem. Pharmacol. (1967), 3, 35; 24. Gréen K., Granström E., Samuelsson B.: PGs Fertil. Control. (1972), 2, 92; 25. Hamberg M., Samuelsson B.: Proc. Nat. Acad. Sci. USA (1974), 71, 3400; 26. Hamberg M., Svensson J., Samuelsson B.: Adv. PG TX Res. (1976), 1, 19; 27. Hemler M. E., Lands W. E. M., Smith W.: J. Biol. Chem. (1976), 251, 5575; 28. Hemler M. E., Crawford C. G., Lands W. E. M.: Biochemistry (1978), 17, 1772; 29. Herțeanu H.: Viața med. (1969), 16, 1071; 30. Just G., Simonovitch C.: Tetrahedron Lett. (1967), 22, 2093; 31. Korteweg M., Verdonk G., Sandra P., Verzele M.: Prostaglandins (1977), 13, 1221; 32. Kuczok R., Lieb C. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1930), 28, 268; 33. McCosh E. J., Meyer D. L., Dupont J.: Prostaglandins (1976), 12, 471; 34. Merritt M. V., Bronson G. E.: Anal. Biochem. (1977), 80, 392; 35. Miyamoto T., Ogino N., Yamamoto S., Hayashi O.: J. Biol. Chem. (1976), 251, 2629; 36. Oudera F. J. van, Buytenhek M., Nugteren D. H., van Dorp

D. A.: *Biochim. Biophys. Acta* (1977), 478, 315; 37. *Pace-Asciak C. R., Wolfe L. S.*: *Biochemistry* (1971), 10, 3657; 38. *Pace-Asciak C. R., Nashat M.*: *Biochim. Biophys. Acta* (1975), 388, 243; 39. *Păușescu E., Popescu M. V.*: *Prostaglandinele în biologie*, Ed. șt. și encicloped., București, 1981; 40. *Păușescu E., Chirvasie R., Nechifor M.*: *Prostaglandinele în patologie și terapeutică*. Ed. Medicală, București, 1982; 41. *Roberts L. J., Sweateman B. J., Oates J. A.*: *Prostaglandins* (1978), 15, 716; 42. *Roșca V., Nechifor M.*: *Rev. med. chir.* (1972), 76, 394; 43. *Samuelsson B.*: *J. Biol. Chem.* (1963), 238, 3229; 44. *Samuelsson B., Ståhlberg G.*: *Acta Chem. Scand.* (1963), 17, 810; 45. *Samuelsson B.*: *J. Biol. Chem.* (1964), 239, 4091; 46. *Samuelsson B.*: *Adv. PG TX Res.* (1976), 1, 1; 47. *Samuelsson B., Borgeat P., Hammarström S., Murphy R. C.*: *Prostaglandins* (1979), 17, 785; 48. *Schneider W. P., Murray H. C.*: *J. Org. Chem.* (1973), 38, 397; 49. *Schneider W. P., Bundy G. L., Lincoln F. H., Daniels E. G., Pike E. J.*: *J. Amer. Chem. Soc.* (1977), 99, 1222; 50. *Skidgel R. A., Printz M. P.*: *Prostaglandins* (1978), 16, 1; 51. *Sun F. F., Chapman J. P., McGuire J. C.*: *Prostaglandins* (1977), 14, 1055; 52. *Surcel D.*: *Viața med.* (1985), 32, 53; 53. *Tai H. H.*: *Biochem. J.* (1976), 160, 577; 54. *Takeguchi C., Kohno E., Sih C. J.*: *Biochemistry* (1971), 10, 2372; 55. *Taşcă S. I., Babeș L.*: *Chimia și farmacologia prostaglandinelor*. Fd. Acad. R.S.R., București, 1983; 56. *Tuvemo T., Strandberg K., Hamberg M., Samuelsson B.*: *Acta Physiol. Scand.* (1976), 96, 145; 57. *Vane J. R., McGiff J. C.*: in *Hypertension XIII. Hypertension Research 1974 — Clinical and Experimental* (sub red. M. N. Kaplan), Am. Heart. Ass., New York, 1975, 68; 58. *Wolfe L. S.*: *Neurochem.* (1982), 38, 1; 59. *Wolfe L. S., Rostworzki K., Marion J.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1976), 70, 907; 60. *Yoshimoto A., Ito H., Tomita K.*: *J. Biochem.* (1970), 68, 487.

Marosvásárhelyi Orvosi Kutató Központ

(vezető: dr. Popoviciu L. egyetmi tanár, docens-doktor)

## A HLA RENDSZER ÉS JELENTŐSÉGE

Bérczes Judit

A HLA (human leukocyte antigen) rendszer az ember biológiai egyéniséget meghatározó, azt kontrolláló és annak megőrzését biztosító genetikai komplexum. Sokaig az MHS (major histocompatibility sistem) nevet viselte, de a rá vonatkozó adatok gyarapodásával az Egészségügyi Világszervezet némenklátúra-bizottsága célszerűbbnek látta a HLA rendszer elnevezést.

A róla szerzett ismereteink nagy részét a szervátültetés fellendülé-

sének köszönhetjük. Bár a sebészi technika, az intenzív terápia és a műszerek fejlettségi foka a XX. században ezt lehetővé tették, a sikeres transzplantáció alapját mégis az immunológiai kutatások eredményei szolgáltatták. 30 évvel ezelőtt indult meg az a nagyarányú kutatómunka, melynek során a felhalmozódott és birtokunkba jutott ismeretek túlmutatnak a transzplantáció témakörén és új perspektívát nyitnak az orvostudomány más területein is.

Igy vált ismeretessé, hogy a HLA génkomplex a hatodik kromoszómán foglal helyet, szerkezeti felépítése minden egyedben hasonló, de ezen belül nagyfokú polimorfizmus jellemzi. Mai ismereteink szerint ez a legösszetettebb emberi génrendszer. Itt helyezkednek el az A, B, C és D lókuszon egymással szoros összefüggésben azok a gének, amelyek a HLA-A, HLA-B, HLA-C és HLA-D hisztokompatibilitási antigéneket determinálják. A magvas sejtek felületén található hisztokompatibilitási antigének mintegy a termékei ezeknek a géneknek.

Mind a négy csoportba több allél-antigén tartozik, melyeket ugyanazon gén alternatív alakjai determinálnak. Jelenlegi ismereteink szerint a HLA-A csoportba 20, a HLA-B-be 31, a HLA-C-be 6 és a HLA-D-be 11 allél tartozik. Minden csoportban vannak még le nem irt allélek, különösen a legkevésbé ismert C szériában. Az egyes allél-antigéneket számmal, vagy számmal és w-vel (workshop) jelölik, pl. HLA-A3, HLA-Bw35, vagy röviden csak Aw25, B12, Cw5, Dw6 stb.

A hisztokompatibilitási antigének olyan fehérjemolekulák, amelyek a szervezet minden magvas sejtjének felületén megtalálhatók. A molekula nagyobb része a sejtmembránon kívül, kisebb része a membránon belül, a sejt belsejében van, harmadik középső része beépül a membránba. A membránon kívüli nagyobb rész, molekuláris csillóként „kilóg” a sejtből. Ennek a résznek a felszínén található az ún. determináns csoportok, az egyedi specifikitás jellemzői, a tulajdonképpeni antigének. Ezek nem mások, mint a fehérjemolekula felületén elhelyezkedő bizonyos atomcsoportok, melyeknek száma, helyzete és sztereokémiai felépítése határozza meg az antigén fajlagosságát. Legnagyobb mennyiségben a limfocitákon és a lépsejteken vannak, legkevésbé az aorta és agy sejtjein van, de kimutatták őket a vese, máj, tüdő és szív sejtjeinek felületén is.

A HLA antigéneket a velük reakcióba lépő ellenanyagok, illetve sejtek segítségével identifikálták. Az első három (HLA-A, -B, -C) csoportba tartozókat szerológiai módszerekkel tipizálták, ezért SD (serologically defined) gyűjtőnévvel jelölik. A HLA-D csoport antigénjeit a kevert limfocita-kultúra módszerével, tehát sejtes reakcióval mutatták ki, ezért LD (lymphocyte defined) antigéneknek is nevezik. Ebben a munkában, a sejt-felszín „feltérképezésében” Dausset és munkatársai jártak az élen.

A jelenleg ismert összes HLA antigének közül minden ember néggyel rendelkezik. Mivel minden csoportban sok allél található, a kombinációs lehetőségek száma nagy. A négy tagból álló antigénegyüttes adott kombinációja tehát éppen úgy jellemző az egyénre, mint arcának vonásai. Ez a saját, a biológiai egyéniséget meghatározó antigénrendszer felismeri a testidegen struktúrákat (sejtek, szövetek, baktériumok, vírusok, gombák stb.), melyeknek kiküszöbölésére, elpusztítására törekszik biológiai szuverenitásának megőrzése érdekében. Az összes immunfolyamatok tulajdonképpen ennek a célnak a szolgálatában állnak.

A sejt tipizálás rutinvizsgálattá válása után egyre több embernek határozták meg a HLA antigénjeit. Az így összegyűlt adatok alapján kezdett körvonalazódni, hogy ezeknek az antigéneknek a szervátültetéshez szükséges donor-recipiens páros kiválasztása mellett nagy jelentőségük van az apasági vizsgálatokban és az antropológiában is. Ezenkívül előtérbe került a HLA rendszer és egyes betegségek közötti összefüggések lehetősége.

Mindezek megértéséhez ismernünk kell a HLA antigének öröklődés-menetét. Az egyénre jellemző négy hisztokompatibilitási antigén ún. haplotípusban öröklődik. Haplotípust alkot az a két gén, amelyik egyetlen kromoszómán helyezkedik el (vagy az apain, vagy az anyain) és ezzel a kromoszómával jut át az utódba. (Cepellini használta először a haplotípus kifejezést, nyilvánvalóan a haploid szóból és fogalomból származtatva. Haploid a nemi sejtek kromoszóma garnitúrája, ami fele a testi sejtek diploid kromoszóma számának.) Egy haplotípusban tehát két gén öröklődik, ami két antigént determinál. Mivel az utód egy apai és anyai haplotípust örököl, két antigént kap az apától és kettőt az anyától. Ha az apai haplotípusokat a és b, az anyaiakat c és d betűvel jelöljük, akkor a következő kombinációk jöhetnek létre: a c, a d, b c, b d, ahol minden betű egy haplotípust, vagyis két antigént jelöl. Az ugyanazon szülőpártól származó utódok tehát a következő csoportba sorolhatók: 1. HLA identikus testvérek, akiknek mindkét haplotípusa egyforma (pl. a/c és a/c); 2. haploidentikus testvérek, akiknek csak egyik haplotípusa közös (pl. a/c és a/d); 3. azok a testvérek, akiknek nincs közös haplotípusuk (pl. a/c és b/d).

Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a donor-recipiens páros kiválasztása szempontjából a HLA identikus testvérpár helyzete az ideális, mert ezeknél mind a négy HLA antigén közös. A gyakorlatban azonban erre ritkán kerül sor, vagy mert nincs testvér, vagy ha van, az nem HLA identikus. A HLA antigének nagyfokú polimorfizmusa következtében, kicsi a valószínűsége annak, hogy szükség esetén akár haploidentikus donort találjanak. Ezért ma már világszerte a transzplantáció utáni immunsuppressziós kezelésre helyezik a hangsúlyt.

A HLA tipizálás az apasági vizsgálatokban is hamar tért hódított. Kizárható a jelölt, ha sem az anyával, sem a gyermekkel nincs közös antigénje. Apasága mellett szól viszont, ha az anyával nincs de a gyermekkel van közös haplotípusa, mert a nagy HLA variabilitás miatt kicsi a lehetősége a véletlennek. Ezt a módszert azonban csak akkor veszik igénybe, ha a klasszikus eljárással nem sikerül a kérdést tisztázni.

Az antropológiában is előrelépést jelentett a HLA antigének ismerete. A tömeges tipizálások során azt tapasztalták, hogy bizonyos antigének egyes populációkban gyakrabban fordulnak elő, mint másokban. Megállapították, hogy az európai típusra az A1-, A2-, A3-, A9-, B8-, B12-, és Bw35-ös antigének a legjellemzőbbek. Ezek közül gyakran egy haplotípusban fordul elő az A1 és B8, valamint az A3 és B7-es antigén. Az utóbbi antigénpáros különösen Észak-Európában gyakori, délfelé haladva egyre ritkul. Érdekes megfigyelés, hogy bár az európai populációban a B12-es, Jugoszláviában, Magyarországon és Finnországban a Bw35-ös a leggyakoribb antigén. A mongoloid népcsoportra az A9-, B5-, és a Bw40-es antigének a legjellemzőbbek, az óceáni populációra viszont az

A11-, B13-, és a Bw22-es. Az afrikai negrid rassz két jellegzetes antigénje az Aw36 és a Bw42. A japán populációban az A11 és a Bw22 a leggyakoribb. Az amerikai indiánok között kisebb a polimorfizmus, kevesebb az előforduló antigének száma, mert sok a homozigóta (azonos haplotípusú szülőktől származó utód).

Egy antigénpáros megjelenésének gyakorisága, a párost alkotó antigének gyakoriságától függ. Az, hogy az egyes haplotípusok gyakrabban, mások ritkábban fordulnak elő egy populációban a HLA rendszer egyik legfontosabb jellemzője. Bár ismeretes, hogy a véletlen asszociációk és a természetes kiválasztódás befolyásolják, mégsem tisztázott még az a kérdés, hogy a fennálló kiegyensúlyozatlanságot (linkage disequilibrium) milyen tényezők hozzák létre és tartják fenn. Az egyes populációkra jellemző HLA antigének alapján tanulmányozni lehet mind a populáción belüli, mind a populációk közötti keveredést, úgyszintén nyomon lehet követni egyes népcsoportok vándorlását is.

1967-ben figyeltek fel a HLA rendszer és egyes betegségek közötti összefüggésekre. Az ilyenirányú vizsgálatokhoz azok a tapasztalatok adták az ötletet, amelyek szerint a O vércsoportúak között a patkóbélfekély, az A vércsoportúaknál pedig a gyomorrák gyakrabban fordul elő, mint a többi vércsoportokhoz tartozóknál. A HLA tipizálás során valóban azt tapasztalták, hogy egyes betegségek halmozottabban jelennek meg bizonyos antigének hordozóinál. Például: a spondylitis ankylopoetika a B27-hez, a sclerosis multiplex a B7 és Dw2-hez, a myasthenia gravis az A1 és B8-hoz, a schizofrenia az A28-hoz, a szisztémás lupus eritematodes a B8-hoz, a coeliakia a B8 és Dw3-hoz, a Hodgkin-kór az A1, B5 és B8-hoz, az akut limfoid leukémia az A2 és B12-es antigénekhez társul leginkább. Gyakran tapasztalták azt is, hogy az adott antigénnel rendelkezők között is vannak egészségesek, nem betegszik meg mindenki, aki a megfelelő antigén hordozója.

A HLA antigén—betegség asszociáció erősségét a relativ rizikó fejezi ki. Ez az a szám, amely megmutatja, hogy az adott betegséggel társuló antigénnel rendelkezők között, hányszor gyakoribb a betegség előfordulása, mint a más antigének hordozóinál. Egyes rosszindulatú sejtburjánzással járó betegségekben ez a szám 1,24—2,35, de spondylitis anchilopoeitikában 120; vagyis a B27-es antigén hordozóinál ez a betegség 120-szor gyakoribb, mint a más antigénnel bírók között.

Mivel a relativ rizikó sok esetben alacsonyabb, mint várható volna a betegség gyakorisága alapján, feltételezték, hogy a HLA antigéneknek kívül több tényező együttes jelenléte szükséges a betegség kialakulásához. Ma már bizonyított, hogy az egyik ezek közül a szervezet immunválaszkészsége, ami nem más, mint valamennyi immunfunkció összessége. (Az idegen, vagy megváltozott struktúrák felismerése, bonyolult sejt kölcsönhatások, mediátorok és ellenanyagok termelése, valamint mindezek különböző irányú és erősségű akciói. *Snell* és *Benaceraff* nevéhez fűződik az immunválaszkészség és a sejt kölcsönhatások genetikai vonatkozásainak tisztázása. Ezen a területen elért eredményekért kaptak 1980-ban, *Dausset*val megosztva az orvosi Nobel-díjat.)

Az immunválaszkészséget — ami egyéenként igen változó — az Ir (immun reactiv) gén determinálja. Ez a gén is a HLA rendszer tagja, létezését először beltenyésztett egértörzsekben, majd *van Rood* emberi

kromoszómán is igazolta. A HLA és Ir gének közötti szoros kapcsolatra utal az a megfigyelés, amely szerint a sclerosis multiplexre jellemző B7 és Dw2 antigénekhez csökkent T limfocita működés társul, míg myasthenia gravisban az A1, B8 antigénpáros T limfocita túlműködéssel jár együtt. A további vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy ez az aszociáció sem vezet mindig, törvényszerűen a betegség kialakulásához. Tehát mindezek a predisponáló tényezőkön kívül még lennie kell valamilyen ismeretlen faktornak, amely mintegy „gombnyomásra” beindítja a kóros folyamatot.

Amint az eddigiekből is látszik, még sok a megoldatlan probléma, a tisztázásra váró részletkérdés, különösen a malignus kórfolyamatok területén, melyeknek etiológiájával kapcsolatban sokféle hipotézis látott napvilágot. Egy dologban egyeznek meg ezek az elképzelések, nevezetesen abban, hogy a rákos szervezet immunválaszkészsége nem normális, kórosan megváltozott. Klein György, a Karolinszka Egyetem professzora szerint a HLA rendszer génjeihez kapcsolva létezik egy onko-gén is, amelynek akcióbalépése a betegség kezdetének pillanatát jelenti.

1983 augusztusában, a Kyotóban tartott Nemzetközi Immunológiai Kongresszuson összegezték az immunológiai kutatások során elért eredményeket. Megállapították, hogy nem csak a rákbetegség, hanem más, igen változatos betegségszoptok háttérében is vannak kisiklott, megváltozott immunfolyamatok: reumás betegségek, neurológiai körképek, bőrgyógyászati megbetegedések, endokrin betegségek, gastrointestinális körképek stb. Előrevetült a lehetősége annak, hogy ha az immunológiát alaptudománynak tekintjük, magyarázatot kaphatunk sok eddig ismeretlen kérdésre. Ez a szemlélet más megvilágításba helyezheti a betegségek etiológiájával, prognózisával, prevenciójával és terápiájával kapcsolatos mai nézeteinket és módot nyújthat a jövőben ahhoz, hogy eddig heterogénnek ismert szindrómákat szűkebb egységekre osszunk és megismerjük önállóan gondolt betegségek közös nevezőjét.

### Irodalom

1. Aszódi Lili, Stenszky Valéria: Az orv. tud. aktuális prob. (1979) 33. 55;
2. Ceppellini R., van Rood J.: Seminars in Hematology (1974) 11. 3. 233;
3. Dausset J.: Vox Sanguinis (1971) 2. 97;
4. Dausset J., Rappaport F., Legrand I., Colombani J., Barge A., Feingold N.: Nouv. Rev. Française Hemat. (1969) 9, 2. 215;
5. Egorov I. K., Vedernikov A. A., Malenko A. F., Mnatsakanyan Y. A.: Histocompatibility Testing 1975, Report of the VI International Histocompatibility Workshop and Conference. E. F. Kissmeyer-Nielsen. Munksgaard, 1975, 186;
6. Gancevici G., Ghuca G., Mioraru I., Nacescu N., Popovici M.: Progresele recente in disciplinele imunologice. Ed. Medicală. București, 1969;
7. Gergely J.: Immunbiológia. Medicina. Budapest, 1979. 213;
8. Möller Erna, Link H., Matell G., Olhagen G., Stendhal Lena: Histocompatibility Testing 1975. Report of the VI International Histocompatibility Workshop and Conference, Ed. F. Kissmeyer—Nielsen. Munksgaard, 1975, 778;
9. Payne R., Radvany R., Grumet C.: Tissue Antigens (1975), 5, 69.;
10. Popovici C.: Documenta hematologica, Ed. Medicală. București, 1971, 29.;
11. Thorsby E.: Transplant. Rev. (1974) 18, 51.



Clinica Chirurgicală nr. 1 (cond.: prof. dr. V. E. Bancu, doctor docent) și  
Disciplina de morfopatologie (cond.: conf. dr. G. Simu, doctor în medicină)  
a I.M.F. din Tirgu-Mureș

## TUMOARE CENTRALĂ HILARA HEPATICĂ PE FOND CIROTIC. RUPTURĂ TUMORALĂ PRIN INTERMEDIUL PORTEI CU HEMOPERITONEU

V. E. Bancu, G. Simu, C. Copotoiu

Trombozele portale, ca urmare a tumorilor hepatice, sînt uneori greu decelabile în practica clinică, putînd fi greu recunoscute chiar și intraoperator. Spre deosebire de tumorile renale, în care extensia trombozei venoase tumorale se poate surprinde atît preoperator (cavografie) cît și intraoperator, în cazul trombozelor portale medicul practician nici nu se gîndește la ea pentru a face examinări preoperatorii în consecință, examinări dintre care, desigur, ecografiei și tomografiei computerizate le-ar reveni un rol de frunte.

Am avut prilejul să tratăm în clinică un bolnav care ne-a pus deosebite probleme de diagnostic pre- și intraoperator și a cărui evoluție surprinzătoare postoperatorie a adus abia clarificări necrotice, care ne-au dat de gîndit și ne-au făcut să considerăm utilă prezentarea cazului.

*Bolnavul L. I.*, de 50 de ani, se internează în Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tirgu-Mureș, fiind transferat dintr-o clinică medicală cu diagnosticul de colecistopatie cronică calculoasă — colecist exclus —, pancreatită cronică (tu?), diabet zaharat insulino-independent. Bolnavul se transferă cu următoarele examinări de laborator: L.: 6800; Hgb.: 14,10 g/l; Htc.: 42<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; V.S.H.: 30/85; glicemie: 165 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; uree: 36 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; bilirubină totală 1,18 (directă 0,84, indirectă 0,34); colesterol: 190 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; fosfatază alcalină: 4348 mU/ml; GGTP: 121,99 mU/ml. Ex. urinei: Ubg. ușor crescut, bil. Ø, sed. Ø. Proteinogramă: proteinemie totală 7,37, albumine: 50, alfa-1 glob. 4:0, alfa-2 glob. 13.0, beta-glob. 10.0, gama-glob. 23, alb./glob. 1000, calcemie 2,25 mmol/l, glicozurie în urme. Frotiu periferic: PN: Ø, PS: 62, E 2, B: Ø, Li: 32, Mo: 4; glicemia repetată dă valori oscilante pînă la peste 300 mg<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

*Ecografie:* vezicula biliară se vizualizează foarte greu, dînd impresia că este plină de calculi și substanță ecogenă, fără con de umplere. Există impresia unei inflamații cronice. Peretele veziculei biliare foarte îngroșat. *Examinări radiologice:* Rx. toracic: ITN; bariu-pasaj: esofag, stomac de aspect normal. Bulbul duodenal este stratificat. La tentativa de colecistografie vezicula nu se umple și se recomandă ecografia. La internarea în Clinica Chirurgicală nr. 1 din Tirgu-Mureș se constată următoarele:

*Istoricul bolii:* boala actuală a debutat în urmă cu 3 luni, cu dureri în hipocondrul drept, cu caracter colicativ, dureri ce diminuează la spasmolitice. Durerile sînt însoțite de subfebrilități, anorexie și scădere ponderală (6 kg în 3 luni). La examenul obiectiv se constată sensibilitate în epigastru și hipocondrul drept și matitate în flancuri.

*Interpretarea cazului:* pe baza datelor anamnestice (subfebrilitate, dureri în hipocondrul drept, grețuri, vărsături, scădere ponderală) și a examenului obiectiv se ridică suspiciunea unei coleciostatii (ecografii) sau a unei tumori și se pregătește bolnavul în vederea unei laparotomii exploratorii. Momentul operator a fost stabilit pe baza compensării diabetului și a ionogramei. Surpriza apare cu ocazia intervenției chirurgicale. Echipa operatorie: prof. V. E. Bancu, dr. C. Copotoiu, dr. T. Bara, dr. A. Cornea, soră instrumentară Horneț Viorica. Laparotomie mediană supra- și subombilicală. La deschiderea cavității peritoneale se aspiră 6—7 litri ascită. Ficatul este dur, macro- și micronodular, de aspect cirotic. Se pătrunde lateroduodenal (D<sub>2</sub>) în retroperitoneu — cu dificultate — din cauza circulației colaterale. Vasele colaterale se pensează și ligaturează din aproape în aproape. Se ajunge, după manevre grijulii, pe vena cavă, care se prepară pe peretele anterior pînă sub lobul hepatic al lui Spiegel. Pentru a prepara vena portă, sîntem obligați a efectua în prealabil o coleciectomie. Sîntem mînați de convingerea că ne găsim în fața unei hipertensiuni portale prin baraj intrahepatic (ciroză) complicată cu ascită și în consecință tentăm efectuarea unui șunt portocav latero-lateral. Vena portă se prepară foarte greu. După eliberarea circumferențială a porței la palpate, constatăm că în interiorul venei sînt trombi care fug sub deget spre placa hilară unde dispar sub masa dură a ficatului cirotic, ca să reapară cînd palparea venei încetează. Hotărîm dezobstruarea porței și în acest sens introducem două lațuri cu scop hemostatic (prin tracțiune) și deschidem lumenul porței longitudinal pe 12—14 mm, introducem aspirator și îndepărtăm spre ficat și spre trunchiul splenomezaraic multipli coaguli pînă la apariția unui jet sangvin puternic. Pensăm porta cu 2 pense vasculare drepte și cava cu o pensă Satinsky și efectuăm un șunt portocav L—L cu fir sintetic 5 0, cu ac atraumatic. Pentru a ne asigura în vederea unei retrombozări portale hotărîm apoi efectuarea unui al doilea șunt mezenterico-cav, în H, cu grefon de Gore-Tex cu diametrul de 12 mm. După prepararea mezentericeii (dificultăți multiple), aplicăm și pe ea două lațuri și după deschidere introducem spre portă o sondă Fogarty pentru a verifica lipsa chiagurilor. Ileoportografia de după șunt ne arată permeabilitatea șuntului și ileomanometria scăderea presiunii portale la 18 cm apă de la 34.

Evoluția postoperatorie a fost deosebit de favorabilă în prima săptămîină. Starea generală a bolnavului a fost bună. Afebrilitate. Puls bine bătut. Diureză bună. Ascita nu se reface. Nu sînt semne de encefalopatie portală. Evoluția plăgii operatorii bună. Trombii eliminați din lumenul portal trimiși la examenul histopatologic cuprind în miezul lor țesut tumoral.

În ziua a 9-a postoperator bolnavul prezintă brusc o stare de slăbiciune și decedează rapid la orele 5,30.

*Protocolul anatomopatologic:* Trombul din vena portă prezintă aspectul microscopic al unui tromb constituit dintr-o rețea de fibrină care înglobează stratul de eritrocite și leucocite cu tendință de dispoziție alter-

nativă. În masa trombului se găsește un fragment tisular voluminos constituit din celule poligonale de dimensiuni variabile cu nucleei de dimensiuni moderate, cu variații de dimensiuni și colorabilitate și mitoze mai frecvente. Citoplasma, de obicei eozinofilă, este mai clară, vacuolară, în anumite porțiuni. Aceste celule formează trabecule cu dispoziție dezordonată, separate prin septuri conjunctive subțiri: uneori ele schițează lumene glandulare. Aspectul general amintește structura țesutului hepatic. Se stabilește diagnosticul de carcinom hepatocelular care produce invazia și tromboza venei porte. *Examenul necroptic:* cadavrul impresionează prin paliditatea marcată a tegumentelor și mucoaselor vizibile. Pe fața anterioară a abdomenului există o incizie chirurgicală suturată pe cale de cicatrizare care merge pe linia mediană de sub apendicele xifoid pînă sub ombilic, pe care-l ocolește prin stînga. Examenul organelor interne a pus în special în evidență un ficat diminuat în volum, de culoare galbenă-brună, cu suprafața nodulară, de consistență fermă. Pe fața inferioară proemină o formațiune neregulată rotundă, cu diametrul de 6 cm, de culoare roz-albicioasă, cu aspect cărnos și cu suprafața ușor ombilicată, plecată predominant din lobul caudal și porțiunea adiacentă a lobului stîng; pe secțiune prezintă zone de ramoliție, uneori de culoare verzui. Această formațiune imprecis delimitată de restul parenchimului hepatic intercepțează vena portă al cărei perete prezintă o soluție de continuitate prin care s-a scurs o cantitate de aproximativ 3500 ml sînge, ce se regăsește sub formă de coaguli de consistență moale în cavitatea peritoneală. Vezicula biliară a fost îndepărtată chirurgical. Se observă o anastomoză chirurgicală de tip L—L între vena portă și vena cavă inferioară, precum și un tub de material plastic care realizează o anastomoză între vena cavă și vena mezenterică superioară. La nivelul anastomozelor vasculare continuitatea apare integră. Se mai constată ectazii venoase varicoase în treimea inferioară a esofagului, hipertrofia splinei (250 g), prezența cîtorva zone de culoare albicioasă pe suprafața capului pancreatic. Toate organele au o culoare foarte palidă. Inima de dimensiuni normale are o nuanță mai gălbuie.

*Examenul microscopic:* pune în evidență, pe fondul unei ciroze micronodulare de tip Laënnec a ficatului aspectul unui carcinom hepatocelular moderat diferențiat. Tumoarea este constituită din cordoane de celule poligonale amintind celulele hepatice, dar dispuse fără ordine. Există variații de dimensiuni și colorabilitate atît a citoplasmei cît și a nucleilor. Se observă nucleoli proeminenți și mitoze mai numeroase. În cea mai mare parte citoplasma este clară, vacuolară, realizînd aspectul mai puțin obișnuit „cu celule clare” al carcinomului hepatocelular; citoplasma se colorează copios cu PAS indicînd natura glicogenă a materialului citoplasmatic. Trabeculele sînt dispuse în rînduri paralele separate de septuri conjunctive subțiri și de canale vasculare cu aspect de sinusoid venoase. Există și zone în care celulele sînt dispuse în grămezi sau delimitează mici cavități conferind un aspect pseudoglandular. Rar se întîlnesc și zone în care atipile devin mai pronunțate, cu prezența de celule mari, multinucleate. Țesutul tumoral pătrunde în interiorul structurilor vasculare mai mari. La nivelul ramurii stîngi a venei porte se observă tromboza acesteia de către țesutul tumoral și soluția de continuitate a peretelui venos. *Diagnosticul anatomopatologic:* carcinom hepatocelular pe fond de ciroză micronodulară Laënnec. Invazia și erodarea venei porte stîngi

cu hemoragie masivă abdominală. Hipertrofia splinei. Varice esofagiene. Anemie gravă. Stare după operație pentru dublă anastomoză portocavă. Decesul s-a produs prin hemoragie internă la locul de ruptură a tumorii hepatice, și insuficiență cardiocirculatorie acută consecutivă.

Cazul exprimă predilecția cirozei pentru complicația neoplazică, ca și tendința carcinomului hepatocelular pentru invazia structurilor venoase cu extensiune sub formă de trombi tumorali în vena portă, în venele hepatice sau chiar în vena cavă inferioară prin care poate ajunge până în atricul drept.

Astfel evoluează un bolnav care și în diagnosticul preoperator și intraoperator a prezentat multe lucruri ascunse. Diagnosticul de tumoare hepatică malignă nu a putut fi stabilit preoperator deoarece tumoarea cu localizare parahilară centrală era înconjurată spre portă de o coajă de țesut hepatic cirotic. Echipa operatorie credea până la examenul histopatologic al trombilor (tardiv) într-o tromboză portală apărută în evoluția cirozei hepatice, care ar fi explicat și antecedentele bolnavului din ultimele 3 luni și starea dinaintea operației (dureri în hipocondrul drept, subfebrilități, ascită).

Clinica de Urologie (cond.: conf. dr. D. Nicolescu, doctor în  
medicină) din Tîrgu-Mureș

## TEHNICA ȘI TACTICA NOASTRĂ DE LITOTRIȚIE VEZICALĂ

D. Nicolescu, I. Kész, I. Mártha, R. Boja, I. Bakos, V. Oșan

În urologia modernă a survenit o diversificare și îmbunătățire substanțială a metodelor de litotriție vezicală (1, 2). Astfel, alături de litotriția clasică se practică, în raport cu obișnuința chirurgului și instrumentarul de care dispune, litotriția hidraulică, cu ultrasunete și litotriția „Punch” (3, 4, 5). Pe lângă importanța intrinsecă a actului terapeutic de litotriție, este demn de relevat faptul că această intervenție are marele merit de a sta la originea dezvoltării chirurgiei endoscopice a litiazei aparatului urinar superior (6, 7, 8).

Tratamentul corect al litiazei vezicale devine astăzi cu atât mai necesar cu cât incidența sa este în evidentă ascensiune datorită practicării pe scară tot mai largă a operațiilor transuretrale, recunoscute a fi o cauză de litogeneză vezicală importantă (9, 10).

Lucrarea de față are scopul ca, pe baza experienței personale, să arate tehnica de litotriție aplicată, rezultatele, complicațiile intra- și postoperatorii, cât și limitele sale.

### Material și metodă

Într-o perioadă de 8 ani (1978—1985), pe 234 bolnavi cu litiază vezicală s-au efectuat 212 litotriții. Restul de 22 bolnavi (9<sup>0</sup> u) au beneficiat de o cistolitotomie clasică.

Incidența sa a fost preponderentă la sexul masculin, îndeosebi pentru grupele de vîrstă 60—70 și 70—80 ani.

La 196 bolnavi (92%) etiologia litiazei a fost secundară, fiind consecința următoarelor afecțiuni (tabelul nr. 1):

Tabelul nr. 1

Etiologie	Nr.	%
Adenom	137	70%
Strictură uretrală	27	14%
Cancer de prostată	11	5,50%
Scleroză de col	16	8%
Veziică neurogenă	4	2%
Valvă uretrală	1	0,50%
<b>Total:</b>	<b>196</b>	<b>100%</b>

La restul de 16 bolnavi (8%) ea a fost considerată primitivă, deoarece nu s-au identificat cauze obstructive subvezicale favorizante.

Compoziția chimică a calculului, elementul principal care îi determină duritatea, a fost următoarea (tabelul nr. 2):

Tabelul nr. 2

Compoziție chimică	Nr.	%	
Litiaza fosfatică	149	70%	
Litiaza oxalică	— monohidrat	8	4%
	— dihidrat	7	3%
Litiaza urică	40	19%	
Altele	8	4%	
<b>Total:</b>	<b>212</b>	<b>100%</b>	

Preoperator, pe lângă compoziția chimică trebuie cunoscute și alte caracteristici morfologice ale calculului, la fel de importante pentru reușita litotritiei, în primul rînd cea a configurației sale externe: dimensiuni, formă, suprafață (neregulată, rugoasă, netedă etc.).

Dimensiunile calculilor rezultă din tabelul nr. 3 :

Tabelul nr. 3

Dimensiuni	Nr.	%
1 cm	51	24%
1—2 cm	78	37%
2—3 cm	42	20%
4—5 cm	26	12%
5 cm.	15	7%
<b>Total:</b>	<b>212</b>	<b>100%</b>

La 189 din cazuri (89%) s-a efectuat una din următoarele tehnici singulare (tabelul nr. 4):

Tabelul nr. 4

Tehnică singulară	Nr.	%
Litotriția „Punch”	149	79%
Litotriția electrohidraulică	34	18%
Litotriția cu ultrasunete	6	3%
<b>Total :</b>	<b>189</b>	<b>100%</b>

La restul de 23 cazuri (11%) s-au folosit următoarele tehnici combinate (tabelul nr. 5):

Tabelul nr. 5

Tehnică combinată	Nr.	%
Electrohidraulică + „Punch”	17	71%
Ultrasunete + „Punch”	4	19%
Litotriția clasică + „Punch”	2	10%
<b>Total :</b>	<b>23</b>	<b>100%</b>

Se observă că la marea majoritate a cazurilor s-a realizat litotriția „Punch”, de obicei singular, sau, mai rar, în asociație cu alte tehnici.

La 180 bolnavi, s-au practicat concomitent următoarele operații endoscopice (tabelul nr. 6):

Tabelul nr. 6

Operații transuretrale asociate	Nr.	%
TUR.P	126	70%
Deblocare pentru cancer de prostată	9	5%
Uretrotomie internă	27	15%
Sfincterectomie internă	16	8%
TUR.V	2	2%
<b>Total :</b>	<b>180</b>	<b>100%</b>

### Rezultate

Litotriția a reușit la 203 din 212 cazuri și a eșuat la 9 cazuri (tabelul nr. 7):

Tabelul nr. 7

Rezultate	Nr.	%
+	203	95%
-	9	5%
<b>Total :</b>	<b>212</b>	<b>100%</b>

Insuccesul a fost legat de următoarele cauze indirecte (tabelul nr. 8):

Tabelul nr. 8

Cauze indirecte de insucces	Nr.	° <sub>o</sub>
Strictură uretrală	3	34° <sub>o</sub>
Adenom voluminos	6	66° <sub>o</sub>
Total:	9	100° <sub>o</sub>

Am avut 4 complicații intraoperatorii, toate reprezentate de hematurii mai importante, consecința lezării mecanice a peretelui vezical. Ele au survenit exclusiv după tehnica clasică și Urat. Nici una nu a necesitat o terapie deosebită.

În faza postoperatorie precoce au survenit 4 stări febrile și 3 hemoragii. La toți acești bolnavi s-a practicat concomitent cu litotriția și un TUR.P. Rezolvarea lor a fost antibioterapia sau electrocoagularea endoscopică a vaselor lojei prostatice. Tardiv s-au instalat 9 stricturi uretrale, 7 scleroze de col vezical și au persistat 12 infecții urinare, în general la bolnavi care au avut o litotriție dificilă și prelungită sau una asociată cu alte operații endoscopice.

Tratamentul endoscopic al litiazei vezicale urmărește un dublu scop: realizarea unei litotriții corecte, iar în prezența altor afecțiuni uretrovezicale, fie cauza litiazei vezicale (stricturi, adenom și cancer de prostată, scleroză de col etc.), fie independente (tumoare vezicală), rezolvarea concomitentă a acestora (6, 7).

Dintre metodele tehnici folosite de noi, litotriția „Punch“ a corespuns integral acestor deziderate.

Față de litotriția clasică, electrohidraulică sau cu ultrasunete, litotriția „Punch“ conferă următoarele avantaje (tabelul nr. 9):

Tabelul nr. 9

Avantajele litotriției „Punch“
1. Facilitate și siguranță
2. Evită leziunile vezicale
3. Evacuare sigură și totală a fragmentelor

1. Facilitate și siguranță, atât în spargerea primară a calculului cât și în prelucrarea fragmentelor. Facilitate, deoarece dispune de un dispozitiv solid de triturare, siguranță pentru că întregul act este perfect controlabil optic.

2. Evită leziunile peretelui vezical. Acestea pot surveni mai ales în litotriția clasică, prin acțiune directă, sau indirect în litotriția electrohidraulică, consecutiv proiectării sau chiar împregnării cu fragmente cal-

culoase a mucoasei vezicale. Acestea pot produce hemoragii și stări febrile, altele constituie sursa de noi recidive.

3. Evacuare sigură și totală a fragmentelor triturate. Această manevră devine posibilă în litotriția „Punch” datorită construcției speciale a ghearei aparatului. Orificiul său central permite aspirarea sigură și ținută a fragmentelor libere dar și a celor impregnate în mucoasă, desprinse însă în prealabil, și la vedere, cu marginea boantă a ghearei (fig. nr. 1).



Fig. nr. 1

În toate celelalte tehnici de litotriție evacuarea fragmentelor este nesigură și incomodă. Incomodă pentru că necesită un instrument evacuator ajutător și nesigură pentru că nici un alt model de litotritor nu poate detașa cu certitudine și fără pericol fragmentele încrustate în mucoasa vezicală.

Litotritorul „Punch”, fiind un veritabil uretrocistoscop, conferă în plus, posibilitatea recunoașterii și evacuării fragmentelor ajunse uneori în segmentul prostatic al uretrei. Ele reprezintă — după observația noastră — o cauză mai puțin cunoscută dar destul de frecventă a unor complicații postoperatorii (disuria, incontinența trecătoare de urină, prostatită și epididimită acută).

Care sînt limitele litotriției „Punch”? Ea a fost inefficientă în 5% din cazuri. Din experiența noastră rezultă drept cauze directe ale insuccesului prezența obligatorie a 3 particularități morfologice ale calculului: dimensiune de peste 3 cm, duritate mare și suprafață netedă (tabelul nr. 10). În prezența a numai două din aceste caracteristici litotriția „Punch” este întotdeauna realizabilă.



Tabelul nr. 10

Cauze directe de insucces
1. Calcul > 3 cm
2. Calcul dur
3. Suprafață netedă

Cum procedăm în caz de insucces? Asociem litotriției „Punch“ una din celelalte tehnici de litotriție. Scopul acesteia este însă doar preliminar, de fragmentare primară a calculului. Prelucrarea și evacuarea fragmentelor se va realiza tot după tehnica „Punch“.

Considerăm drept contraindicații relative sau absolute ale litotriției următoarele situații (tabelul nr. 11):

Tabelul nr. 11

Contraindicații
1. L.V. multiplă, cu calculi mari și duri
2. L.V. + adenom voluminos
3. L.V. + stare febrilă
4. L.V. + T.V. inoperabilă prin TUR.V

1. Litiaza vezicală multiplă, cu calculi mari și duri;
2. Litiaza vezicală asociată cu un adenom de prostată foarte voluminos. Totuși, chiar în cazul unui adenom mai mic, credem mai rațional ca TUR.P să fie temporizat dacă litotriția este prelungită, dificilă și hemoragică.
3. Litiaza vezicală cu stare febrilă (prin infecție urinară, prostatită, adenomită);
4. Litiaza vezicală și tumora vezicală inextirpabilă pe cale trans-uretrală.

Pentru toate aceste cazuri indicăm, în funcție de maladia asociată, o operație deschisă, fie cistolitotomia, efectuată singular sau în combinație cu alte intervenții.

Relevăm în continuare posibilitatea pe care o oferă ureterorenoscopul operator al lui Perez Castro de a realiza o litotriție cu ultrasunete la copil mic, în cazul nostru la 3 fete de 3—5 ani.

La fel, amintim obligativitatea reexaminării tuturor bolnavilor cu infecție urinară persistentă, pentru a decela cauzele acesteia, fie recidiva, fie una din complicațiile litotriției sau operațiilor asociate.

În sfârșit, comentăm problema drenajului uretral postoperator. În acest sens atitudinea noastră este diferențiată, ea fiind dictată de particularitățile fiecărui caz: prezența sau absența infecției și a leziunilor parietale, dificultatea și durata litotriției, a operațiilor asociate etc. Aplicăm sonda uretrovezicală în litotrițiile cu urine infectate, la cele combinate

cu alte intervenții endoscopice, în litotritiile singulare hemoragice, prelungite și dificile. În medie, intervalul de menținere a cateterului este de 48 ore în caz de afebrilitate, urină limpede și absența acuzelor subiective. Evităm drenajul uretral doar la bolnavii cu urină sterilă, în litotritiile scurte și ușoare.

În concluzie, considerăm că în litiția vezicală litotritia „Punch” oferă cele mai bune rezultate. Restul tehnicilor de litotritie au doar o utilitate restrânsă și complementară, fiind rezervate doar cazurilor la care litotritorul „Punch” nu este în măsură să realizeze spargerea primară a calculului.

### Bibliografie

1. Barnes R. W., Bergman R. T., Hadley H. L.: Endoscopy. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1959 (Handbuch der Urologie, Bd. 6); 2. Frohmüller H.: Urologe (A) (1971), 10, 64; 3. Gasteyer K. H.: Urologe (A) (1971), 10, 30; 4. Goldberg V.: Urologe (B) (1979), 19, 23; 5. Lutzeyer W., Pohlmann R., Terhorst B., Cichos N.: Urol. Int. (1970), 25, 47; 6. Mauermayer W., Hartung R.: Urologe (A) (1976a), 15, 164; 7. Mauermayer W.: Der Punchlithotripter nach Mauermayer. Transurethrale Operationen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1981, 34; 8. Reuter H. J.: Atlas der urologischen Endoskopie. 2. Aufl., Bd. 1. Thieme, Stuttgart, 1980; 9. Smith R. B., Kaufman J. J.: Cystoscopy and transurethral endoscopic surgery. In: Bercy G. (ed): Endoscopy. Appleton-Century-Crofts Medical, New York, 1976, 696; 10. Terhorst B., Cichos N., Pohlman R.: Urol. Int. (1972), 27, 458.

D. Nicolescu, I. Kész, I. Martha, R. Boja, I. Bakos, V. Oșan

### OUR TECHNIQUE AND TACTICS OF VESICAL LITHOTRITY

Following 212 vesical lithiasis operations performed endoscopically, we have analysed and interpreted the principal aspects of lithotripsy (indications, technique, incidents, complications, limits and results).

Our experience makes us ascertain the following.

— “Punch” lithotripsy is preferred. — a technique which ensures the correct breaking up and complete extraction of concrement in the overwhelming majority of cases.

— “Punch” technique reduces to the greatest extent the intra- and postoperative incidents and complications of lithotripsy, of which first of all parietal vesical lesions, infection and recidivation should be mentioned.

— Classical electrohydraulic or ultrasound lithotrities are kept only for the calculi in which, due to their inadequate morphology, “Punch” technique cannot be used from the very beginning.

— The latter 3 techniques will be applied only for the primary titration of these calculi, the ulterior preparation of the fragments being carried out according to “Punch” technique.

The paper also deals with two other problems related to lithotripsy, namely the appropriateness of performing other endoscopic interventions concomitantly and of carrying out postoperative vesical drainage.

## METODA DE CERCETARE A VARIAȚIILOR PARAMETRILOR FUNCȚIONALI DE EXCITABILITATE ȘI CONDUCTIBILITATE NEUROMUSCULARĂ ÎN RAPORT CU TEMPERATURA

B. Așgian, Elena Buta, Ella Lam

Literatura referitoare la influența temperaturii asupra parametrilor funcționali neuromusculari este destul de săracă și ea atestă în general faptul că scăderea temperaturii are efecte nefavorabile asupra conductibilității nervoase (Carpendale, 1956; Johnson și Olsen, 1960; Rosenberg și Sugimoto, 1925; Vasilescu, 1975), precizându-se chiar că pentru fiecare grad de temperatură în minus, viteza de conducere scade cu 2,4 m/sec (Henriksen, 1956). Practica clinică ne arată însă că bolnavii cu polineuropatii sau persoanele cu extremitățile reci prezintă adeseori, între zona rizomelică și cea ectromelică a membrilor, diferențe de temperatură de 10°—12°, ceea ce ar trebui să determine, numai din această cauză, scăderi ale vitezei de conducere de 24—28 m/sec. Pe de altă parte, experiența noastră electromiografică și electroneurografică ne-a arătat că modificările parametrilor funcționali de excitabilitate și conductibilitate neuromusculară nu urmează în mod obligatoriu, concordant și fidel, variațiile temperaturii locale; în acest sens, examinarea unui mare număr de bolnavi cu polineuropatii de etiologii diferite, a evidențiat modificări similare ale acestor parametri, indiferent dacă membrele examinate prezentau temperaturi cutanate normale sau mai mult sau mai puțin scăzute. Această situație ne-a determinat să demarăm cercetările privind influența temperaturii asupra parametrilor funcționali de excitabilitate și conductibilitate neuromusculară, stabilind pentru început o metodologie de cercetare și aplicând apoi această metodologie la persoane sănătoase, la persoane cu extremitățile reci și la bolnavi cu polineuropatii de diverse etiologii.

În lucrarea de față expunem metoda noastră de lucru

Planul general al examinării cuprinde 3 timpi: *Timpul 1*. Măsurarea temperaturii cutanate spontane și determinarea parametrilor funcționali neuromusculari.

a) Determinarea temperaturii cutanate s-a efectuat în 4 puncte situate de-a lungul membrului superior examinat; astfel, pentru membrul superior cele 4 puncte le-am stabilit la nivelul plicii cotului, la treimea mijlocie a feței anterioare a antebrațului, pe fața anterioară a gâtului mîinii și la vârful degetului mijlociu. Temperatura a fost măsurată cu ajutorul unui termometru electronic TPPEM—A, care înregistrează în câteva secunde temperaturi care variază între 18°—41°C

b) Determinarea parametrilor funcționali neuromusculari s-a efectuat cu ajutorul unui aparat EMG DISA tip 14 A 21, prin examen electroneurografic, folosindu-se electrozi de suprafață și stabilindu-se la fiecare persoană timpii de latență la stimularea dintr-un punct proximal și unul distal pentru fibrele motorii (TLMP, TLMD) și viteza de conducere motorie (VCM), timpii de latență senzitivo-motorii din aceleași puncte

(TLHD, TLHP) și viteza de conducere senzitivă (VCS după metoda reflexului H) precum și intensitățile de curent necesare pentru stimularea fibrelor motorii și senzitive din aceste puncte (ISMP, ISMD, ISHP și ISHD). **Timpul 2.** Membrul superior a fost cufundat timp de 10 minute într-o cuvă cu apă, a cărei temperatură a fost ridicată la limita suportabilității persoanei, în general la 44°—45°C. După intervalul de 10 minute, temperatura cutanată a fost măsurată din nou, tegumentele din zona celor 4 puncte fiind uscate în prealabil cu un prosop hidrofîl; de asemenea, am determinat din nou parametrii de conductibilitate și de excitabilitate amintiți. Menționăm că după 10 minute, în apă fierbinte, tegumentele prezentau o roșeață evidentă, delimitată liniar de nivelul apei, iar persoanele resimțeau și subiectiv încălzirea respectivului segment de membru. **Timpul 3.** După ce culoarea tegumentelor a revenit la normal, membrul respectiv a fost din nou cufundat în apă, care a fost răcită pînă la 16°—15°C, menținîndu-l acolo timp de 10 minute. După acest interval de timp în care tegumentele au prezentat și de această dată o roșeață accentuată, s-a măsurat din nou temperatura în cele 4 puncte și s-au determinat parametrii funcționali neuromusculari amintiți.

Menționăm faptul că experimentînd metoda pe noi înșine, am constatat că variațiile temperaturii cutanate, similare variațiilor medii, se instalează deja după 1'30"—2'.

Compararea valorilor termice cutanate și a parametrilor funcționali neuromusculari în condiții spontane, după încălzire și după răcire, dau informații valoroase asupra vasomotricității periferice precum și asupra influenței temperaturii locale asupra funcționalității nervoase senzitivo-motorii. Singurul neajuns al metodei îl constituie faptul că o examinare completă durează aproximativ 40 de minute.

Aplicarea acestei metode de investigație la persoane sănătoase și la bolnavi cu afecțiuni ale sistemului nervos periferic a dat rezultate care vor constitui obiectul unor lucrări viitoare.

### Bibliografie

1. *Carpendale M. T. F.*: Conduction time in the terminal portion of the ulnar, median and peroneal nerves in healthy subjects and patients with neuropathy. M. D. Thesis, University of Minnesota, 1956; 2. *Henriksen J. D.*: Conduction velocity of motor nerves in normal subjects and in patients with neuromuscular disorders. M. D. Thesis, Minneapolis, 1956; 3. *Johnson E. W., Olsen K. J.*: J. Amer. Med. Ass. (1960). 172, 2030; 4. *Rosemberg H., Sugimoto T.*: Biochem. Z. (1925). 156. 262; 5. *Vasilescu C.*: Viteza de conducere în nervii periferici în condiții normale și patologice. Ed. Academiei R.S.R., București, 1975.

*B. Așgian, Elena Buta, Ella Lamm*

### RESEARCH METHOD OF THE VARIATIONS OF FUNCTIONAL PARAMETERS OF NEUROMUSCULAR EXCITABILITY AND CONDUCTIBILITY DEPENDING UPON TEMPERATURE

The authors present a research method of the thermic variations of the skin and of the modifications in the functional parameters of neuromuscular excitability and conductivity, after immersing the examined limb in hot water (44°—45°C) and

then in cold water (15°—16°C) for 10 minutes. They measured the temperature by means of electronic thermometer in 4 points situated throughout the length of the limb. The excitability and conductivity of the nerve to be examine determined by an electronneurographic examination, making use of an EMG DISA apparatus. The method of the determination of thermic and bioelectric reactivity can be applied in the region of the peripheric nerves of the upper and lower limbs

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

## TESTUL NITRO-BLUE TETRAZOLIUM (N.B.T.) ÎN INFECȚIILE URINARE LA SUGARI ȘI COPII\*

C. Rusnac, Martha Adler, Maria Florișteanu, Judit Bérczes

Descris de Park și colab. în 1963, testul N.B.T. constă în testarea capacității neutrofilelor de a reduce în citoplasma lor acest reactiv (nitro-blue-tetrazolium) (11). Pornind de la observația că în timpul fagocitării de bacterii un număr mare de neutrofile normale reduc rapid sărurile de tetrazolium în formazan, pe cînd în mod spontan sau în cursul unor boli virale ori neinfecțioase numai o mică parte au această capacitate, autorii de mai sus au utilizat acest test pentru diagnosticul diferențial al infecțiilor bacteriene. Ulterior, Anner și colab. (1) au demonstrat că, deficitul leucocitar de a opera această transformare mai poate fi găsit în cazul diminuării unor fracțiuni plasmaticice ale complementului (C<sub>3</sub>) în insuficiența renală cronică. În deficitul de G-6-P-DH leucocitară sau în alte disfuncții congenitale sau dobîndite ale metabolismului oxidativ al neutrofilelor. În schimb, în septicemii, meningite bacteriene, stafilococii pleuropulmonare, în unele micoze, parazitoze, boli hematologice și la nou-născuții sănătoși, testul este pozitiv (2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15). În Clinica de Pediatrie nr. 2 din Tîrgu-Mureş, Pap și colab. au utilizat testul N.B.T. la copii cu celiachie.

În 1970, Park și colab. (12) au stabilit că infecția bacteriană localizată, care nu se reflectă în circulația sistemică, nu evoluează cu valori N.B.T. ridicate, ceea ce au demonstrat în 1974 Björkstén și colab. (3) prin studii efectuate la bolnavii cu apendicită acută și cistită acută. Spre deosebire de aceasta, în apendicita complicată cu peritonită și în pielonefrită, aceiași autori, iar la noi Popescu și colab. (13), au găsit că testul N.B.T. este pozitiv.

În lucrarea de față am utilizat acest test drept criteriu de localizare topografică a infecției urinare la sugari și copii, în corelație cu alte me-

\* Lucrare comunicată la Sesiunea anuală de valorificare a cercetării științifice a Centrului de Cercetări Medicale Tîrgu-Mureş, 5 V 1964

tode de investigație folosite în scopul diferențierii cistitelor acute bacteriene de pielonefritele acute.

### Material și metodă

Testul N.B.T. a fost executat pe concentrat leucocitar, după metoda Park (11), la 60 de copii cu infecție urinară, dintre care 35 cu pielonefrită acută și 25 cu cistită acută. Cele două categorii de copii, apropiate ca vîrstă (între 3 luni și 16 ani) și sex (39 fete și 21 băieți), nu au primit antibioterapie anterioară pentru infecția urinară sau alte îmbolnăviri și nici nu au prezentat concomitent o altă afecțiune bacteriană.

Evaluarea rezultatelor testului N.B.T. s-a făcut apreciind procentual numărul de neutrofile care au redus reactivul formind depozite intracitoplasmatică de formazan, luînd drept valori crescute, respectiv pozitive, numai pe acelea care au depășit  $20^0_0$  celule N.B.T. pozitive.

### Rezultate și discuții

Din lotul bolnavilor cu pielonefrită acută un număr de 29 din 35 (82,86<sup>0</sup><sub>0</sub> din cazuri) au avut testul N.B.T. pozitiv, în timp ce în rîndul celor cu cistită acută numai 5 copii din 25 (20<sup>0</sup><sub>0</sub> din cazuri).

Valorile cele mai ridicate au fost de 85<sup>0</sup><sub>0</sub> în primul lot și de 46<sup>0</sup><sub>0</sub> în cel de-al doilea, o diferență la fel de mare constatîndu-se între cele două categorii de bolnavi dacă luăm în considerare media aritmetică simplă a rezultatelor pozitive: 63<sup>0</sup><sub>0</sub> la bolnavii cu pielonefrită și 27<sup>0</sup><sub>0</sub> la cei cu cistită.

Semnificativ diferite au fost, de asemenea, și limitele extreme la cele două loturi: între 15<sup>0</sup><sub>0</sub> și 85<sup>0</sup><sub>0</sub> la cel cu pielonefrită și între 10<sup>0</sup><sub>0</sub> și 46<sup>0</sup><sub>0</sub> la cel cu cistită.

Înainte de a trece la interpretarea acestor date, menționăm că valorile găsite de noi, atît în ceea ce privește media procentelor pe fiecare categorie de bolnavi cît și nivelul atins de aceste valori, se apropie foarte mult de rezultatele obținute de Björkstén și colab. (3). Față de această situație, Popescu și colab. (13) consideră testul N.B.T. pozitiv numai în infecțiile urinare „înalte” de tip pielonefrită și negativ în cele „joase” (cistite bacteriene acute), tranșînd în acest fel foarte net deosebirea dintre cele două categorii de afecțiuni.

În acest context, faptul că noi am găsit un procent redus de rezultate pozitive (20<sup>0</sup><sub>0</sub> din cazuri) în cistite și, invers, un procent de asemenea scăzut de rezultate negative (17,14<sup>0</sup><sub>0</sub> din cazuri) în pielonefrite, se poate interpreta ca ținînd de o selecție insuficient de corectă — pe baza criteriilor care ne-au stat la îndemînă — a celor două loturi de bolnavi. Pe de altă parte, rezultate așa-zis fals-negative se pot obține — așa cum a arătat Rubinstein și colab. (14) — la bolnavi cu infecții bacteriene care au primit anterior antibiotice, fenilbutazonă, citostatice (care deprimă capacitatea neutrofilelor de a produce formazan), sau după Legendre și colab. (9) la bolnavi diabetici, cu insuficiență circulatorie sau cu unele hemopatii. În sfîrșit, așa cum subliniam și în partea de introducere, testul N.B.T. poate fi găsit negativ și în alte circumstanțe, amintite de

Annex și colab. (1), care interferează cu capacitatea neutrofilelor de a reduce în citoplasma lor sărurile de tetrazolium.

Dincolo de aceste discuții, ceea ce se degajă din rezultatele noastre este faptul că o valoare N.B.T. foarte ridicată vine în mod cert în sprijinul diagnosticului de pielonefrită. În schimb, o valoare mijlocie sau apropiată de 20%<sub>0</sub> nu exclude această posibilitate, dacă contextul clinic și celelalte rezultate de laborator o susțin, dar cel mai adesea, un test N.B.T. cu valoare scăzută pledează pentru o cistită bacteriană. De fapt, nu numai în cazul infecțiilor urinare, ci și în cazul celorlalte infecții bacteriene sau al altor îmbolnăviri în care testul N.B.T. este pozitiv, el nu constituie luat în mod izolat un criteriu de diagnostic (în cazul de față de diferențiere între pielonefrite și cistite), ci trebuie întotdeauna judecat în contextul celorlalte date clinice și de laborator. Acest lucru ține, pe de o parte, de lipsa de specificitate a testului N.B.T., pe de altă parte de existența a numeroși alți factori — în afara celui infecțios — care intervin în creșterea sau scăderea capacității neutrofilelor de a reduce reactivul nitroblue-tetrazolium în formazan.

Tocmai pentru a stabili valoarea testului N.B.T. în raport cu celelalte criterii de diagnostic al pielonefritelor am calculat indicele de concordanță între acești parametri, după formula:

$$\frac{\text{nr. bolnavi prezentind unul sau altul dintre acești parametri}}{\text{nr. total bolnavi cu testul N.B.T. pozitiv}} \times 100$$

Redăm mai jos sub formă de tabel acești indici de concordanță.

Tabelul nr. 1

Parametri clinici sau de laborator	Nr. cazuri	Valorile indicelui de concordanță	
Sindromul toxiinfecțios	18 din 29	0,62	62% <sub>0</sub>
Sensibilitate la palparea lojilor renale sau a flancurilor abdominale	15 din 29	0,52	52% <sub>0</sub>
Hipertensiune arterială pasageră	12 din 29	0,41	41% <sub>0</sub>
VSH peste 25 mm 1 oră	23 din 29	0,79	79% <sub>0</sub>
Albuminurie moderată	29 din 29	1,00	100% <sub>0</sub>
Leucociturie masivă cu cilindri leucocitari	29 din 29	1,00	100% <sub>0</sub>
Retenție azotată tranzitorie	13 din 29	0,45	45% <sub>0</sub>
Proteina C reactivă pozitivă	29 din 29	1,00	100% <sub>0</sub>

Reiese din acest tabel că o concordanță de 100%<sub>0</sub> (I.C. = 1) a existat între testul N.B.T. pozitiv, pe de o parte, și proteina C reactivă prezentă, leucocituria respectiv, cilindrii leucocitari și albuminuria pe de altă parte. Pentru toți ceilalți parametri investigați, indicele de concordanță a fost subunitar (concordanță sub 100%<sub>0</sub>) și anume (în ordinea descrescândă a procentelor: 79%<sub>0</sub> cu VSH accelerat; 62%<sub>0</sub> cu sindromul toxiinfecțios; 52%<sub>0</sub> cu lojile renale și, respectiv, flancurile abdominale dureroase la palpare; 45%<sub>0</sub> cu retenția azotată; 41%<sub>0</sub> cu hipertensiunea arterială.

Această stabilire a concordanțelor cu testul N.B.T. ar putea permite și o ierarhizare valorică a criteriilor diagnostice de localizare „inaltă“ a infecției urinare, care în ordinea descrescând a procentelor (vezi mai sus) ar indica pe primul loc (cu cea mai mare valoare diagnostică) proteina C reactivă intens pozitivă, prezența cilindrilor leucocitari în sedimentul urinar, albuminuria și apoi testul N.B.T. pozitiv, VSH accelerat, sindrom toxiinfecțios prezent, loji renale dureroase la palpate, retenție azotată și în sfârșit, hipertensiune arterială, pasagere.

În măsura în care testul N.B.T. a fost folosit și la depistarea unor defecte metabolice ale neutrofilelor la subiecții care prezintă o accentuată susceptibilitate la infecții bacteriene (6, 8) ne întrebăm dacă acest lucru nu este valabil și la bolnavii cu pusee recidivante de infecție urinară, la care nu se pun în evidență alți factori favorizanți de ordin local și general. Se știe, de asemenea, că testul N.B.T. a fost utilizat ca indicator de urmărire a evoluției și de evaluare a răspunsului terapeutic într-o serie de boli grave (stafilococii pleuropulmonare, meningite bacteriene, septicemii) (1, 7, 15), aspect pe care ne propunem să-l studiem în viitor și în materie de infecții urinare la copii.

### Concluzii

1. Testul N.B.T. poate fi utilizat și în diferențierea după sediul anatomic al infecției urinare, un test pozitiv și cu valoare ridicată pledînd pentru o pielonefrită acută, în timp ce un test N.B.T. negativ sau cu valoare scăzută putînd fi socotit un argument în favoarea unei cistite bacteriene acute.

2. Fiînd un test nespecific, din categoria reactanților de fază acută, el nu poate avea o valoare absolută și nu poate fi luat în considerare izolat. cî numai în coroborare cu celelalte semne clinice și de laborator folosite în scopul diferențierii după sediul al infecției urinare.

3. În interpretarea testului se va ține seama de circumstanțele — foarte numeroase — care interferează atît cu creșterea cît și cu scăderea capacității neutrofilelor de a reduce reactivul nitro-blue-tetrazolium în cursul infecțiilor bacteriene, din categoria cărora face parte și infecția urinară.

### Bibliografie

1. Anner R. M., Nyddeger U., Lambert R. H., Miescher P. A.: Sem. Hôp. (1975), 25. 1701;
2. Apateanu V., Dragomirescu T.: Med. int. (1977), 29. 565;
3. Bjorksten B., De Schateau P.: Acta Paediatr. Scand. (1974), 5. 317;
4. Cochi P., Mori S., Becatini A.: Lancet (1969), 2, 1426;
5. Dragomirescu T., Bordeianu A.: Med. int. (1977) 29. 473;
6. Feigin R. D., Shackelford P. G., Choi S. C.: J. Pediat. (1971), 79, 943;
7. Fikring M. S., Berkovich S., Emmet S. M., Gordon C.: J. Pediat. (1972), 82, 855;
8. Humbert J. R., Marks M. J., Fataway W. E., Thoren C. H.: Pediatrics (1971), 48. 259;
9. Legendre M. P., Merlet M., Lacut J. Y., Lang B., Aubertin J.: Bordeaux medical (1976), 21. 1616;
10. Lupea I., Dobocan Rodica, Batrana E.: Pediatria (1982), 3. 187;
11. Park B. H., Pikring S. M., Smith-wich E. M.: Lancet (1968) 2. 532;
12. Park B. H., Good R. A.: Lancet



(1970), 2, 616; 13. Popescu V., Arion C.: Produse farmaceutice, 1984, ianuarie, 3; 14. Rubinstein A., Pelet B.: Lancet (1973), 1, 382; 15. Spineanu R., Botan M., Mircea Paula: Pediatria (1980), 4, 363.

C. Rusnac, Martha Adler, Maria Florișteanu, Judith Bérczes

#### NITRO-BLUE-TETRAZOLIUM (N.B.T.) TEST IN URINARY INFECTIONS IN SUCKLINGS AND CHILDREN

The authors have studied N.B.T. test in 35 children with pyelonephritis and in 25 with acute cystitis, finding positive 82.9% of the cases in the former group, and only 20% of the cases in the latter category. The highest values (up to 85% positive N.B.T. neutrophiles) were encountered in the first group of children and the arithmetic mean of these values was also higher in the cases of pyelonephritis (63%, as compared with 27% in those with cystitis). Without being specific, the N.B.T. test is useful in differentiating a "high" urinary infection from a "low" urinary infection, in correlation with other laboratory tests, such as reactive protein C.

Clinica Chirurgicală nr. 2 (cond. șef lucrări dr. T. Georgescu, doctor  
in medicină) din Tîrgu-Mureș

#### REINTERVENȚII RARE PENTRU ULCERE PEPTICE (POSTOPERATORII) CALOASE JOS SITUATE

T. Georgescu, C. Pană, C. Crăciun, P. Itniczky, A. Boțianu, V. Bud

Chirurgia ulcerului gastric și duodenal, deși bine pusă la punct, mai intîmpină uneori dificultăți, mai ales în cursul reintervențiilor.

În cadrul reintervențiilor pentru ulcere peptice (postoperatorii) caloase jos situate după operația Péan ca primă intervenție am observat că ulcerul se extinde juxtapapilar, iar secțiunea duodenului efectuată sub ulcer este aproape razantă cu marginea cranială a papilei.

Am fost puși în dificultate în două cazuri de astfel de ulcere peptice caloase situate pe curbura mică a duodenului doi ( $D_2$ ) cu dezvoltare posteroară. Marginea cranială a papilei era la 3—4 mm de secțiunea duodenală.

În această situație, realizarea unei noi anastomoze Péan-Billroth I (P.B.I.) ar fi fost precară, sutura peretelui posterior și lateral, făcîndu-se cu stofă foarte puțină. Închiderea obișnuită a bontului pentru a realiza o anastomoză tip Billroth II, ar fi suferit aceleași inconveniente sau ar fi dus la stenozarea sau chiar obliterarea completă a papilei.

Operația de excludere nu mai intra în discuție, din aceleași considerente.

Ni s-a părut foarte logic, și rezultatele tardive o confirmă, incanularea coledocului cu un tub de plastic transpapilar, care să asigure permeabilitatea papilei și închiderea bontului duodenal cu fire separate extra-

mucoase. Scoaterea tubului coledocian s-a făcut transduodenal à la Völcker la distanță de papilă (5—6 cm), prin peretele duodenal anterior și fixat printr-o bursă la peritoneul parietal anterior (fig. nr. 1).

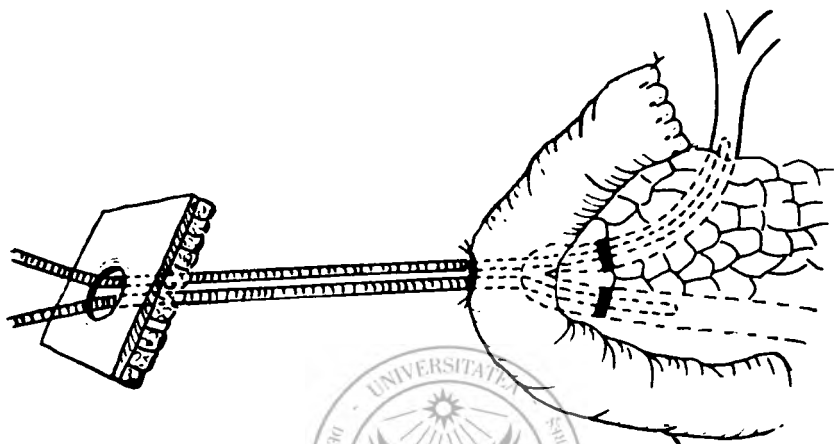


Fig. nr. 1: Drenajul original Brandt

Prezentăm pe scurt cele două observații:

1. Bolnavul A.V., 39 ani, a fost operat în urmă cu 3 ani pentru ulcer duodenal stenozat, pentru care s-a efectuat o rezecție gastrică cu anastomoză P.B.I., iar după un an s-a efectuat o colectistectomie pentru colecistită cronică calculoasă (ambele operații au fost efectuate într-un alt serviciu). La scurt interval după cea de a doua operație acuză dureri epigastrice, balonări postprandiale, eructații. Examenul radiologic și gastroscopic confirmă existența unui ulcer peptic (postoperatoriu) juxtaanastomozic pe mica curbură a duodenului. Este transferat în serviciul nostru, tratamentul antiulceros rămânând fără rezultat. Se intervine chirurgical prin laparotomie mediană xifosubombilicală.

La explorarea stomacului și duodenului la nivelul anastomozei pe curbura mică, pe versantul duodenal descoperim o cicatrice de 2/2 cm albicioasă, dură, caloasă, ce se extinde posterior, iar la palpare dă impresia că ar corespunde unui crater endoluminal. La secționarea duodenului sub ulcer, ne apare partea cranială a papilei prin care se evacuează bilă. În fața acestei situații, hotărîm incanalarea retrogradă a coledocului (transpapilar) pentru o închidere controlată a bontului duodenal în vederea realizării unei anastomoză H.F.

Inchidem monoplan bontul duodenal, iar tubul transpapilar îl scoatem la 5—6 cm de papilă, prin peretele anterior al duodenului fixat la acest nivel la peritoneul parietal printr-o bursă. Anastomoză Hoffmeister-Finsterer, drenaj subhepatic. Evoluția postoperatorie foarte bună, tubul subhepatic este scurtat în ziua a 5-a și scos în a 6-a. Tubul transpapilar

este suprimat în ziua a 9-a când se scot și firele. Părăsește clinica în ziua a 12-a în stare foarte bună. Controlat clinic și radiologic după 3 luni și 2 ani postoperatoriu, este fără acuze, cu pasaj foarte bun.

Bolnavul A. G., 55 ani, din Tîrgu-Mureș, se prezintă în serviciul nostru la 10 ani după o rezecție P.B.I. pentru ulcer duodenal stenozant, cu fenomene dureroase epigastrice, pirosis, mica și marea periodicitate. Radiologic se pune în evidență o nișă juxtaanastomotică pe mica curbură a duodenului. Se intervine chirurgical pentru ulcer peptic, printr-o laparotomie largă xifo-subombilicală. La explorarea gastroduodenală, se pune în evidență un ulcer calos pe mica curbură a duodenului, penetrant în pancreas. După eliberarea zonei de penetrație, duodenul se secționează sub ulcer, apărînd imediat sub secțiunea duodenală papila prin care se scurge bilă și suc pancreatic. Procedăm ca și în cazul anterior. Cateterizarea retrogradă a coledocului transpapilar și scoaterea tubului prin duoden la exterior după Völcker, închiderea într-un strat extramucos al bontului duodenal, anastomoză Hoffmeister-Finsterer, drenaj subhepatic. Evoluție postoperatorie foarte bună. Se suprimă tubul subhepatic în ziua a 6-a iar cel transpapilar în ziua a 10-a. Părăsește clinica în ziua a 12-a în stare foarte bună. Controlat clinic și radiologic la 2 luni și 2 ani (fig. nr. 2) postoperatoriu este fără acuze, cu pasaj foarte bun.

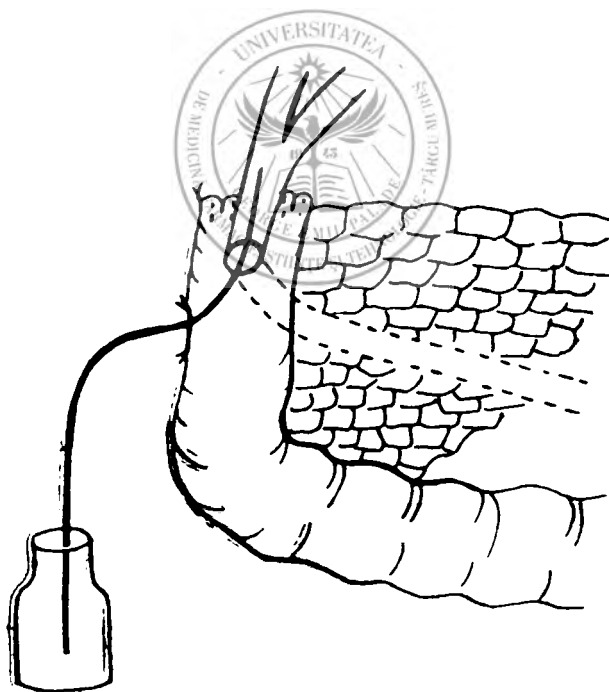


Fig. nr. 2: Drenajul transpapilar al coledocului (modificat)

## Concluzii

1. Chirurgia ulcerului gastroduodenal cu ocazia reintervențiilor, pune încă probleme de rezolvare tactică și chiar tehnică.
2. Ulcerele peptice duodenale caloase după operația Péan ca primă intervenție, sînt considerate ca ulcere jos situate. În aceste cazuri, ni se pare eficientă incanularea coledocului terminal pe o distanță de minimum 4 cm, pentru a preveni hiperpresiunea din bontul duodenal și a-i asigura astfel vindecarea.
3. Se pare că drenajul biliar sau/și pancreatic, conferă suficientă siguranță pentru închiderea unui bont duodenal în condițiile unui perete cu stofă precară.

*T. Georgescu, C. Pană, C. Craciun, P. Ilniczky, A. Boțianu, V. Bud*

### EXCEPTIONAL REINTERVENTIONS FOR POSTOPERATIVE LOW SITUATED PEPTIC ULCERS

Postoperative low situated peptic ulcers are those located under the gastro-duodenal anastomosis, following Péan-Billroth I peptic ulcer operations.

In two cases these ulcers were located on the smaller curvature of the duodenal tract, having posterior development and being pancreas penetrating. During the preparation of the duodenum for the resection, the duodenum had to be torn (about 3 mm) near the upper border of the papilla.

The authors made use of an artificial technique for preventing stenosis or even the obliteration of the papilla. The choledochus was cannulated backward with a plastic tube, which was directed to the exterior, through the wall-fixed duodenum. Thus, Völcker's transduodenal choledochus drainage was carried out. This type of drainage used in the lesions of the bilio-pancreatic tubes is known as Brandt's method. A similar method is mentioned by Prof. I. Juvara, used in order to make ulcer dissection easier.

In the two peptic ulcer cases gastro-duodenal resection with the excision of the juxtapapillary ulcer was performed, followed by Billroth II (H.F.) anastomosis with transpapillary drainage transduodenally carried to the exterior for 9 days through Brandt's method, also used by us as a treatment method.

Disciplina de fiziologie (cond.: prof. Gh. Arsenescu,  
doctor docent) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

### INCIDENȚA HIPERTENSIUNII ARTERIALE (HTA) ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA ȘI SEX, ÎN DOUĂ COLECTIVITĂȚI UZINALE

*M. Sabău, I. Balogh, Elisabeta Brassai, L. Bordy, Angela Gliga*

Tensiunea arterială (TA) este unul din factorii importanți care influențează activitatea inimii, creșterea ei peste limitele normale constituind un factor de risc major pentru apariția infarctului miocardic sau

a accidentelor vasculare cerebrale. Cunoașterea valorilor tensionale ale populației și urmărirea lor printr-o dispensarizare activă este un element deosebit, atât în prevenirea cât și în tratarea hipertensiunii arteriale.

Este cunoscut faptul că nu există o „hipertensiune normală” cu vîrsta și că, în ciuda creșterilor observate, valorile trebuie să se mențină sub anumite limite, stabilite de experții OMS la 140 mmHg pentru presiunea sistolică și 90 mmHg pentru cea diastolică.

Numeroase studii, cuprinzînd populații mai mari sau mai mici, mai mult sau mai puțin omogene, au urmărit evoluția TA în funcție de vîrstă, sex, rasă, ocupație, venit, atât la noi (1—6, 9, 11, 12) cit și în diverse țări (7, 8, 10). Toate au arătat o tendință de creștere a incidenței cu vîrsta, mai ales după 45 ani, ca și unele diferențe legate de sex, rasă sau ocupație.

În scopul întregirii cunoștințelor legate de aceste aspecte, mai ales că la noi s-au notat variații ale incidenței HTA în cadrul diferitelor colectivități, ne-am propus să urmărim pe de o parte variațiile TA, iar pe de altă parte incidența HTA în funcție de vîrstă și sex la personalul a două unități industriale tirgumureșene.

### Material și metodă

TA sistolică și diastolică au fost măsurate la un număr de 1001 persoane (572 B și 429 F), angajate în două colectivități uzinale, una cu profil metalurgic și alta textilă. Persoanele au fost grupate după vîrstă și sex în 4 grupe: A 20—29, B 30—39, C 40—49 și D 50—60 ani. Valorile tensionale maxime normale au fost considerate 140 mmHg pentru presiunea sistolică (Ts) și 90 pentru cea diastolică (Td). Valorile cuprinse între 140—160 pentru Ts, respectiv 90—95 mmHg pentru Td au fost considerate ca hipertensiune la limită, iar cele peste 160, respectiv 95 mmHg ca hipertensiune manifestă.

Măsurătorile au fost efectuate cu un manometru cu mercur etalonat în prealabil, subiecții fiind în poziție șezîndă. Au fost studiate fișele medicale existente și s-a efectuat și un examen clinic general notîndu-se înălțimea și greutatea. Concomitent s-a înregistrat ECG în 12 derivații și ECG ortogonală și VCG (Frank).

Tensiunea medie (Tm) a fost calculată după formula:

$$T_m = \frac{T_s - T_d}{3} + T_d$$

Au fost calculate mediile aritmetice ( $\bar{X}$ ), deviațiile standard (DS) ca și semnificația diferențelor utilizînd testul t Student.

### Rezultate

Rezultatele sînt redade în tabelele nr. 1 și 2.

Tabelul nr. 1

Variațiile mediilor presiunilor arteriale sistolice (Ps), diastolice (Pd) și medii (Pm), în funcție de vîrstă și sex, la 1001 indivizi angajați în muncă. Cele 2 coloane ale fiecărui grup de vîrstă reprezintă mediile întregului grup și ale celor cu TA în limitele normale.

Grup		A		B		C		D		
Vîrsta medie (ani)		26.15		34.75		44.54		52.1		
		Total	TA normală	Total	TA normală	Total	TA normală	Total	TA normală	
Ps mmHg	B	$\bar{X}$	121,5	120,9	123,8	121,6	127,1	119,4	133,6	120,9
		DS	11,8	9,04	11,6	10,3	13,9	9,6	12,6	10,03
	F	$\bar{X}$	111,6	111,4	121,8	118,8	136,4	119,7	144,4	121,8
		DS	10,9	10,3	15,3	9,2	12,6	9,02	6,7	9,3
Pd mmHg	B	$\bar{X}$	75,3	74,8	80,1	78,6	81,4	77,5	82,6	77,5
		DS	11,8	7,4	8,7	5,9	8,3	9,05	5,3	8,12
	F	$\bar{X}$	69,4	69,03	77,7	76,1	86,7	76,8	80,5	77,1
		DS	8,6	9,1	10,4	4,3	6,9	5,6	6,3	6,7
Pm mmHg	B	$\bar{X}$	90,7	90,2	94,6	92,9	96,4	91,5	99,1	92,1
		DS	8,6	6,9	8,4	5,7	9,6	7,5	9,4	7,85
	F	$\bar{X}$	83,5	83,1	92,4	90,4	103,3	91,1	107,8	92,0
		DS	8,8	6,7	11,3	6,3	10,2	5,3	11,2	9,1

Tabelul nr. 2

Incidența HTA, în funcție de sex și vîrstă, la 1001 indivizi angajați în muncă

Grupa de vîrstă		Nr. total	TA normală	HTA limită	HTA manifestă	HTA total
A 20—29	B	169	164	5 (3,0%)	Ø	5 (3,0%)
	F	116	115	Ø	1 (0,85%)	1 (0,86%)
B 30—39	B	190	176	6 (3,15%)	8 (4,2%)	14 (7,4%)
	F	137	128	2 (1,45%)	7 (5,1%)	9 (6,56%)
C 40—50	B	137	104	20 (14,6%)	13 (9,5%)	33 (25%)
	F	114	74	13 (11,4%)	27 (23,6%)	40 (35%)
D 50—60	B	76	51	11 (14,5%)	14 (18,4%)	25 (33%)
	F	62	28	16 (19,0%)	18 (35%)	34 (55%)
Peste 40 ani (C + D)	B	213	155	31 (14,6%)	27 (13%)	58 (27%)
	F	176	102	29 (16,5%)	45 (25,5%)	74 (42%)

Incidența globală a HTA a fost de 16% (cuprinzînd cazurile manifeste și la limită), ceva mai mare la femei (8,4%) față de bărbați (7,7%). Incidența crește cu vîrsta, mai ales la femei, ajungînd la 55% peste 50 ani. Peste 40 ani incidența este de 27% la bărbați și 42% la femei. Excluzînd valorile ridicate, peste 140/90 mmHg. la toate grupele și la ambele sexe nu sînt diferențe semnificative ale TA (tabelul nr. 1). Nu am găsit corelații ale nivelului TA cu greutatea, înălțimea sau raportul dintre ele la

nici unul din grupurile studiate. De remarcat este faptul că un număr important de indivizi (peste 64%) nu cunoșteau existența unei TA crescute.

### Discuții

Deși există o mare variabilitate de date, explicabilă prin profilul diferit al eșantioanelor urmărite, rezultatele noastre sînt în general similare cu ale altor autori din țară sau străinătate. Incidența globală de 16% este asemănătoare cu cea obținută de Stoica (11) pe 10 000 indivizi dintr-o unitate industrială din capitală, dar mai mare decît cea de 4—7% observată de Georgescu (3, 4), respectiv de Udrea (12) și mai mică decît cea notată în mediul rural (Covasna) de Ferencz (2) și Nagy (6), care notează incidențe de peste 50%, sau de incidențele de 22—35% observate în S.U.A. (7, 8, 10). În ceea ce privește sexul, rezultatele noastre sînt asemănătoare cu cele ale lui Udrea (12), în sensul că procentul hipertensivelor este mai mare comparativ cu bărbații, probabil datorită unor modificări endocrine ce apar peste vîrsta de 45 ani, dar diferă de cele obținute de Georgescu (3, 4) și Stoica (11) care notează o incidență mai mare a HTA la bărbați.

Indiferent de aceste rezultate, creșterea incidenței HTA limită sau manifestă, mai ales la grupurile peste 40 ani, observată și de Monoki (5) într-un studiu pe 2000 persoane din Tirgu-Mureș în vederea depistării factorilor de risc ai aterosclerozei prin triaje de tip „screening”, ridică importante probleme în ceea ce privește depistarea și urmărirea prin dispensarizare a acestor cazuri ca și în ceea ce privește aplicarea unui tratament adecvat care să mențină la un nivel cit mai scăzut sau mai apropiat de normal valorile tensionale, în vederea prevenirii riscului complicațiilor cardiace sau cerebrovasculare.

### Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Tîntoiu I., Meclea Gh., Popa A.: Rev. Roum. Med. Int. (1982), 20, 33; 2. Ferencz L., Mellan M., Mureșan T., Nagy L., Peter G.: Prevalența hipertensiunii arteriale în mediul rural. Studiu epidemiologic. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș, 1983; 3. Georgescu D., Aron Gh., Bălăuță S., Ciocilteu A., Ciudin L., Mihai S.: Consfătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara, 1983, Rez. com. nr. 64; 4. Georgescu D., Ciocilteu M., Brinzan C., Filipescu G., Mihai S.: Consfătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara, 1983, Rez. com. nr. 66; 5. Monoki I.: Posibilități de depistare a factorilor de risc în ateroscleroza prin triaje de tip „screening”. Simpozionul „Realizări ale cercetării științifice în județul Mureș”, 1985; 6. Nagy L., Ferencz L., Nagy E.: Prevalența hipertensiunii arteriale pe teritoriul comunei Reci — județul Covasna. Studiu epidemiologic, Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale, Tirgu-Mureș, 1983; 7. Roberts J., Rowland M.: Vital and Health Statistics (1981), nr. 221; 8. Rowland M., Roberts J.: Vital and Health Statistics (1982), nr. 84; 9. Sabău M., Brassai E., Bordean M., Muică R.: Variațiile tensiunii arteriale în funcție de vîrstă la femei sănătoase. Sesiunea științifică anuală a Centrului de Cercetări Medicale Tirgu-Mureș, 1983; 10. Stamler J., Stamler R., Riedlinger N., Algera G., Roberts R.: JAMA (1976), 235, 2299;

11. *Stoica I., Rizescu M., Stănescu I., Mauch I., Numian N.*: Consfătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara, 1983, Rez. com. nr. 67; 12. *Udrea N., Georgescu N., Georgescu R.*: Consfătuirea Națională de Cardiologie, Timișoara, 1983, Rez. com. nr. 68.

*M. Sabău, I. Balogh, Elisabeta Brassai, L. Bordy, Angela Gliga*

#### INCIDENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON AGE AND SEX IN TWO FACTORY TEAMS

Systolic, diastolic and medium arterial pressure (AP) was studied in 1001 individuals, 572 males and 429 females, employed in factories, aged 20—60 years, grouped in decades of age and sex. A significant increase of AP with age especially in females was pointed out, due to the higher incidence of arterial hypertension. Thus, above 40 years the incidence of AP values over 140/90 mmHg reaches 27% in males and 42% in females. These data raise important issues concerning the need of screening and following up hypertensive patients mainly above the age of 40 years in order to prevent the risk of cardiac and cerebrovascular complications.



Clinica Medicală nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Ducea, doctor în medicină)  
din Tirgu-Mureș

#### HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ LA BOLNAVII CU STOMAC OPERAT

*Ana Bratu, L. Róna, Piroska Simon, Ilona Csidey, I. Bucur, G. Oltean*

Endoscopia de urgență este o examinare aplicată de rutină în toate cazurile care se prezintă cu hemoragie digestivă superioară (HDS).

Prin această lucrare am dorit să stabilim care sînt leziunile din care sîngerează bolnavii cu stomac operat.

#### *Material și metodă*

În evidența cabinetului de endoscopie digestivă a Clinicii Medicale nr. 1 din Tirgu-Mureș, într-un interval de șapte ani s-a efectuat un număr de 306 endoscopii la bolnavii cu stomac rezecat. Dintre aceștia, 64 s-au prezentat pentru hemoragie digestivă superioară. După tipul intervenției chirurgicale, am observat că bolnavii pot fi grupați astfel: 43 de bolnavi operați după procedeul Billroth I, 14 bolnavi operați după procedeul Billroth II și 7 bolnavi cu vagotomie și piloroplastie. Predominanța bolnavilor cu intervenție de tip Billroth I se explică prin faptul că în ultimii 10—15 ani se practică mai mult acest procedeu, iar vagotomia și piloroplastia nu se aplică decît într-un număr destul de restrîns de cazuri.



## Rezultate

În tabelul nr. 1 am corelat numărul total al gastroscopiilor efectuate la bolnavii cu stomac rezecat, cu numărul hemoragiilor digestive superioare prezente în aceste situații. Din totalul de 306 gastroscopii făcute la diferite tipuri de rezecție gastrică, am găsit 64 de cazuri de hemoragie digestivă superioară, deci un procentaj de 20,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Tabelul nr. 1

Nr. total de gastroscopii pe stomac operat	Nr. total de HDS pe stomac operat
306	64 (20,9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> )

În al doilea tabel am analizat sursa sîngerării bontului gastric. Este de remarcat numărul mare al ulcerelor de fir (12 cazuri) și al ulcerelor gurii de anastomoză (15 cazuri), pe lângă ulcerul recidivant (8 cazuri) — de presupus — din cauza unor intervenții chirurgicale ineficiente (rezecție insuficientă și vagotomie ineficientă). Observăm de asemenea numărul mare al eroziunilor gastrice postmedicamentoase (cel mai frecvent după administrare de Aspirină, Fenilbutazonă) și anume 14 cazuri (în patogeneza lor un rol important aparține suferinței mucoasei gastrice cu rezistență scăzută din cauza refluxului biliar și al sucului intestinal).

Tabelul nr. 2

Sursa sîngerării stomacului operat	Tipul intervenției chirurgicale		
	Bilroth I	Bilroth II	Vagotomie + piloroplastie
1. ulcer de fir	11	1	—
2. ulcer al gurii de anastomoză	10	4	1
3. ulcer recidivant	2	—	6
4. eroziuni medicament.	10	4	—
5. granulom al anastom.	2	—	—
6. neoplasm de bont	2	2	—
7. gastrită de reflux	2	1	—
8. fără modificări	4	2	—
<b>TOTAL</b>	<b>43</b>	<b>14</b>	<b>7</b>

## Concluzii

1. Dintr-un număr de 306 gastroscopii făcute pentru suferințe gastrice postoperatorii, un număr de 64 (adică 20,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) s-au datorat hemoragiilor digestive superioare.

2. În ceea ce privește sursa sîngerării, observăm că predomină ulcerelor de fir (probabil din cauza materialului de cusut necorespunzător) și ulcerelor recidivante (din cauza vagotomiei ineficiente sau a rezecției

insuficiente). Urmează eroziunile gastrice postmedicamentoase, probabil din cauza rezistenței scăzute a mucoasei gastrice.

### Bibliografie

1. Allen H. M., Block M. A., Schuman B. M.: Arch. Surg. (1973), 106, 450; 2. Katon R. M., Smith F. W.: Gastroenterology (1973), 65, 728; 3. Okada H.: Jap. J. of. Med. (1981), 20, 2, 127; 4. Sullivan B. H.: Gastrointestinal bleedings. Primary Care (1981), 8, 2, 205.

Ana Bratu, L. Róna, Piroška Simon, Ilona Csídey, I. Bucur, G. Oltean

### SUPERIOR DIGESTIVE HAEMORRHAGE IN PATIENTS WITH GASTRIC OPERATION

Out of 306 endoscopies in patients with gastric resection, 64 examinations were made with a view to reveal the source of superior digestive haemorrhage (20.9%).

Depending upon the type of surgical intervention performed in patients with superior gastric haemorrhage, there were 43 Billroth I interventions, 14 Billroth II interventions and 7 with vagotomy and pyloroplasty. The predominance of cases with Billroth I interventions may be due to the fact that in the past 10–15 years this procedure has been more often applied, whereas vagotomy and pyloroplasty are used but in a rather small number of cases.

As far as the source of haemorrhage is concerned, the authors have observed that thread ulcers (12 cases), probably due to inadequate suturing material, ulcers of the mouth of anastomosis (15 cases) and recurrent ulcers (3 cases), after inefficient surgical interventions (insufficient resections or inefficient vagotomy) were predominant. In all there were 14 cases of postmedicamentous gastric erosions (the probable cause being the lowered resistance of the gastric mucosa).

Disciplina de biochimie — chimie sanitară (cond.: prof. dr. V. Bota,  
doctor în chimie) a I.M.F. din Tîrgu-Mureș și  
Policlinica nr. 2 din Baia Mare

### CERCETĂRI PRIVIND INCIDENTA ANEMIEI LA MUNCITORII DIN INDUSTRIA METALELOR NEFEROASE ȘI EFECTUL TRATAMENTULUI CU SIROP ANTIANEMIC „FEROBOT“

V. Bota, L. Györfly, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthé

Un număr mare de studii in vivo și in vitro au arătat că toxicitatea plumbului se manifestă la nivel molecular, subcelular și celular. Există dovezi incontestabile privitor la legătura dintre acțiunea otrăvitoare a plumbului, expunerea la plumb și biosinteza hemului. În otrăvirea cu plumb anorganic se constată de la început o acumulare a acidului delta-aminolevulinic și coproporfirinului în urină, creșterea porfobilinogenului în cazurile severe (1, 2), iar în sânge are loc creșterea protoporfirinei eritrocitare (3, 4). Plumbul inhibă activitatea mai multor enzime mitocondriale din calea de biosinteză a hemului. Cele mai afectate sînt: ALA-dehidraza, ferochelataza și coproporfirinoxidaza (5, 6). Multe dintre aceste enzime posedă grupări funcționale -SH esențiale pentru activitatea lor și care sînt blocate de către plumb.

Biosinteza hemului este în special sensibilă la otrăvirea cu plumb dar și sinteza globinei este afectată. Plumbul este legat de hemoglobină în eritrocite. Sir și Goyer (7) au arătat că în deficitul de fier rezultă o creștere a plumbului în ficat, rinichi și oase și o creștere a excreției plumbului în urină. Lipsa fierului ar avea ca urmare o creștere a absorbției plumbului și a toxicității lui. Ca urmare a intoxicației cu plumb apare anemia de tip hipocrom caracterizată prin scăderea neproportionată a numărului de eritrocite și a cantității de hemoglobină. Sinteza redusă de hemoglobină este datorată scăderii cantității de fier. În cazuri grave hemoglobina poate scădea la valori sub 4 g/100 ml și este însoțită de scăderea indicelui de saturare a transferinei.

În lucrare se prezintă rezultatele cercetărilor efectuate asupra unor muncitori care lucrează în industria metalelor neferoase unde principala noxă este plumbul.

Cercetarea a avut ca scop depistarea muncitorilor anemici și urmărirea efectului hematoformator al siropului antianemic „Ferobot“ administrat la persoanele cu hemoglobina scăzută ca urmare a intoxicației cu plumb.

## Material și metodă

Au fost cercetați 424 muncitori care lucrează în industria metalelor neferoase pe două platforme industriale. S-a determinat hemoglobina din sânge, plumbul, acidul delta-aminolevulinic și coproporfirinele din urină.

Luând în considerare principalul indice hematologic, hemoglobina, pe baza indicațiilor WHO (8) s-au stabilit 3 grade de anemie la adulți, după cum urmează:

- ușor anemici, cu Hb cuprinsă între 12—14 g/100 ml;
- anemici, cu Hb cuprinsă între 11—12 g/100 ml
- foarte anemici, sub 11 g/100 ml.

Muncitorilor anemici li s-a administrat siropul antianemic „Ferobot” cu concentrația de  $\text{Fe}^{2+}$  de 7 mg/ml. Cantitatea de sirop administrată a fost în funcție de gradul anemiei. Astfel, muncitorilor ușor anemici li s-a administrat o cantitate de sirop corespunzând la 35 mg  $\text{Fe}^{2+}$ /zi, timp de 30 de zile.

Muncitorilor anemici li s-a administrat o cantitate de sirop echivalent cu 70 mg  $\text{Fe}^{2+}$ /zi, timp de 60 de zile, iar celor foarte anemici 105 mg  $\text{Fe}^{2+}$ /zi.

Nivelul hemoglobinei înainte și după tratament a fost interpretat pe baza testului „t” (9).

S-a calculat coeficientul de corelație și dreapta de regresie pentru parametrii plumb urinar și acidul delta-aminolevulinic urinar.

## Rezultate și discuții

Pe baza valorilor hemoglobinei s-a constatat că din cei 424 muncitori cercetați, 394 prezintă diferite grade de anemie, ceea ce reprezintă 90,56%.

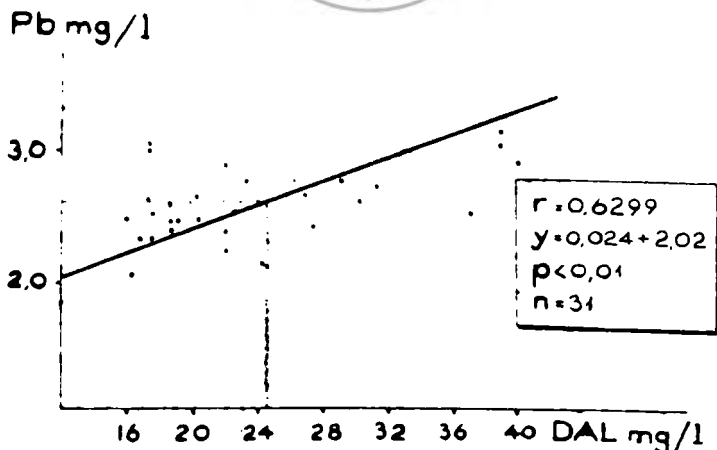


Fig. nr. 1

S-a găsit o corelație semnificativă statistic între nivelul plumbului urinar și al acidului delta-aminolevulinic:  $r = 0,62$ ;  $p < 0,01$ .

În fig. nr. 1 este prezentat coeficientul de corelație și dreapta de regresie a parametrilor Pb urinar și DAL.

Corelația este pozitiv semnificativă. O dată cu creșterea eliminării plumbului urinar se înregistrează și valori mai mari pentru DAL, ceea ce este caracteristic intoxicației cu plumb. Totodată este un indiciu că plumbul a atins valori superioare celor admise ( $50 \mu\text{g}/\text{urină}/24 \text{ ore}$ ).

În tabelele nr. 1 și 2 și fig. nr. 2 și 3 sînt prezentate valorile hemoglobinei la 163 muncitori care lucrează în mediu toxic cu plumb și care au fost supuși tratamentului cu sirop antianemic „Ferobot”.

Tabelul nr. 1

Grad de anemie	Nr. cazuri	Platforma industrială I		Creșterea %
		Hb g % Înainte de tratament	Hb g % după tratament	
Foarte anemici	29	$9,88 \pm 0,88$	$12,21 \pm 0,78$	23,58
$p < 0,001$				
Anemici	41	$11,48 \pm 0,27$	$13,28 \pm 0,46$	15,67
$p < 0,001$				
Ușor anemici	28	$12,71 \pm 0,58$	$14,07 \pm 0,35$	10,70
$p < 0,001$				

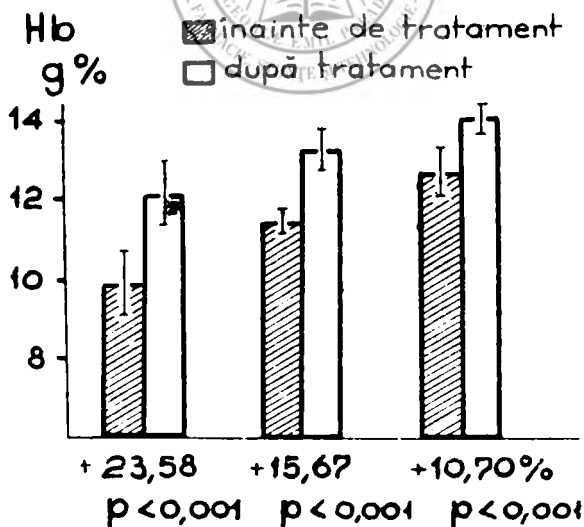


Fig nr. 2

Tabelul nr. 2

Grad de anemie	Nr. cazuri	Platforma industrială II		Creșterea %
		Hb g % înainte de tratament	Hb g % după tratament	
Foarte anemici	9	9,54 ± 1,57	12,58 ± 1,47	31,86
		p < 0,001		
Anemici	19	11,51 ± 0,31	12,56 ± 0,72	9,12
		p < 0,001		
Ușor anemici	37	12,75 ± 0,55	13,97 ± 1,29	9,56
		p < 0,001		

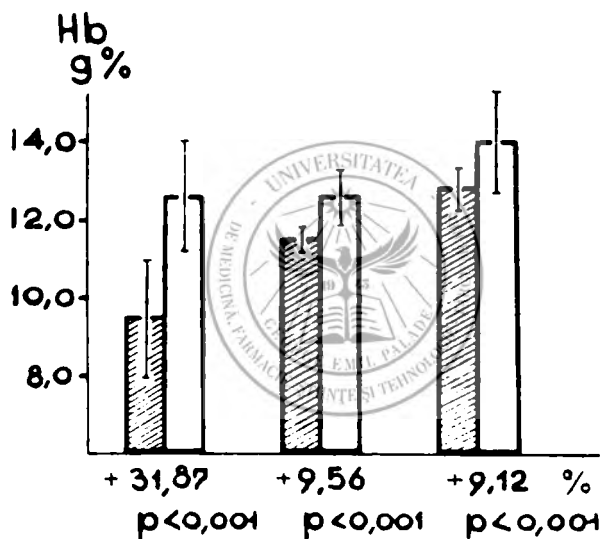


Fig. nr. 3

Din rezultatele determinărilor hemoglobinei se poate concluce că în toate cazurile a avut loc o creștere a hemoglobinei între 9—31%. Creșterea este statistic semnificativă  $p < 0,001$ . La persoanele cu un nivel inițial al Hb peste 12 g/100 ml (ușor anemici) creșterea este mai mică, de 10%, ajungând, însă, la 23—31% la bolnavii cu hemoglobinemia sub 11 g/100 ml. Răspunsul la tratamentul cu fier este deci și în funcție de gradul inițial al anemiei, în conformitate cu datele semnalate în literatura de specialitate. Creșterea zilnică a hemoglobinei calculată după 30

de zile de tratament la muncitorii ușor anemici este de 0,33 g/100 ml, iar după 60 de zile de 0,38 g/100 ml la cei foarte anemici. Acest răspuns la tratament poate fi considerat foarte bun, datele din literatura de specialitate semnaleză ca răspuns pozitiv o creștere de 0,1—0,2 g/100 ml (10, 11). Mai trebuie avut în vedere că creșterea hemoglobinei a avut loc în condiții de tratament în care persoanele au fost în contact continuu cu noxa.

Menționăm că nu s-au semnalat fenomene secundare, siropul a fost bine tolerat.

### Concluzii

S-a constatat o frecvență mare a anemicilor în rindul persoanelor care lucrează în mediu toxic cu plumb. Tratamentul cu siropul antianemic „Ferobot“ a dat bune rezultate în privința creșterii hemoglobinei.

Conform datelor din literatura de specialitate administrarea fierului ar putea avea și un efect preventiv prin micșorarea absorbției plumbului.

### Bibliografie

1. Haeger-Aronson B.: Scand. J. Clin. and Lab. Invest. (1957), 9, 211;
2. Grotepass W.: Hoppe Seyler's Z. für physiol. Chem. (1932), 205, 193;
3. Gibson K. D., Matthey M., Neuberger A., Tait G. H.: Nature (1961), 192, 204;
4. Gibson S. L. M., Goldberg A.: Clin. Sci. (1970), 38, 63;
5. Goldberg A.: Seminars in Haematology (1968), 5, 424;
6. Batlle A. M. del C., Benson A., Rimington C.: Biochem. J. (1965), 97, 731;
7. Sir K. M., Goyer R. A.: J. Lab. Clin. Med. (1972), 79, 128;
8. W. H. O. Nutritional Anaemias. Tech. Rep. Ser. No. 503;
9. Richter R.: Chimie clinique théorique et pratique. Ed. Doin, Paris, 1967;
10. Jacobs A., Worwood M.: Iron in biochemistry and medicine. Acad. Press, London-New York, 1974, 535;
11. Mogoș Gh.: Intoxicații acute. Diagnostic și tratament, Ed. Med., București, 1981, 525.

V. Bota, L. Györfly, Alexandrina Oșan, Iulia Kovács, I. Máthe

### INVESTIGATIONS ON THE INCIDENCE OF ANAEMIA IN WORKERS OF NON-FERROUS METAL INDUSTRY AND ON THE EFFECT OF THE TREATMENT WITH „FEROBOT“ ANTIANAEMIC SYRUP

The authors have assayed haemoglobin of the blood, lead, delta-aminolevulinic acid and coproporphyrins of the urine of a group of workers working with lead. A significant positive correlation has been found between urinary lead and delta-aminolevulinic acid. FEROBOT antianaemic syrup was given to 163 anaemic workers. The treatment with this antianaemic syrup showed good results as for the increase of haemoglobin. No side-effects were noted.

## DEPISTĂRI ÎN MASĂ DE FIBROZA CHISTICĂ (F.C.) LA NOU-NĂSCUȚI\*

Z. Pap, Olga Metz, Piroska Gálfi, Felicia Dulău, G. Györffi,  
 Z. Kovács

F.C., descrisă pentru prima dată de *Fanconi* în 1936, este boala metabolică ereditară cea mai frecventă pe latitudinile noastre împreună cu diabetul zaharat. Metoda cea mai sigură de diagnostic a fost concepută și descrisă de *Di Sant'Agnes* în 1953, se bazează pe determinarea concentrației sodiului și/sau clorului din sudoarea bolnavilor, care este constant crescută. Metoda este laborioasă și nu se utilizează pentru screening.

Pentru determinarea în masă s-au descris metode care se bazează pe evidențierea modificărilor electrolitice din sudoare, deficitul de tripsină din scaun sau creșterii cantității albuminelor în meconiu.

F.C. (în trecutul apropiat: mucoviscidoză) este una dintre cele mai frecvente boli ale copilăriei și adolescenței. Constă din dereglarea func-

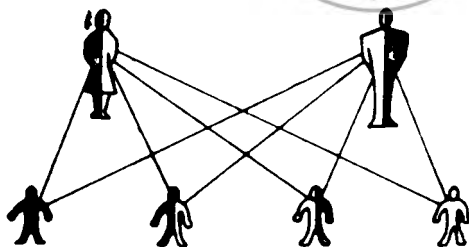
țională a tuturor glandelor exocrine din organism. Glandele mucoase secretă un mucus concentrat și viscos. Excreția îngreunată a acestuia produce transformări morfofuncționale patologice cronic evolutive ducând la distrucția organelor căii respiratorii și a aparatului digestiv.

F.C. este o boală metabolică ereditară, cu transmitere autosomal

### TRANSMITEREA MUCOVISCIDOZEI

Purtător heterozigot

Purtător heterozigot



BOLNAV (HOMOZIGOT)    PURTĂTOR (HETEROZIGOT)    PURTĂTOR (HETEROZIGOT)    SĂNĂTOS (HOMOZIGOT)

Fig. nr. 1: Călea de transmitere a genei mucoviscidozei

\* Lucrare prezentată la Sesiunea Științifică a Academiei de Științe Medicale.  
 București, 17-18 oct. 1985



recesivă. Transmiterea genelor se realizează conform legilor mendeliene.

Modalitatea de transmitere a mucoviscidozei se realizează prin cuplarea a doi genitori heterozigoți. Pentru transmiterea genei există și o altă posibilitate prin cuplarea unui heterozigot cu un genitor sănătos homozigot.

La heterozigoți boala nu se manifestă, fiindcă gena dominantă normală deprimă gena recesivă, dar sînt principalii transmițători ai genei.

Defectul de bază nu este cunoscut. S-au elaborat o serie de teorii pentru explicarea diferitelor tulburări ale glandelor exocrine dar deocamdată nici unul nu poate explica în totalitate modificările survenite.

Se presupune că există o anomalie primară încă necunoscută care produce în esență două tulburări: una care atinge glandele mucoase, secreția acestora devine concentrată, viscoasă.

Un alt simptom este afectarea glandelor sudoripare și este responsabil de concentrația anormal crescută a clorului și a sodiului în sudoare.

F.C. la nou-născuți se manifestă sub forma ileusului meconial, care fără intervenție chirurgicală de urgență duce la moarte. La naștere copilul pare a fi normal, dar în prima zi nu elimină meconiu, apar vărsături bilioase la început, apoi meconiale.

F.C. la sugari apare mai frecvent la vârsta de 2—4 luni cu semne respiratorii, digestive și ale malnutriției. Tusea seacă, neproductivă la început, devine cronică, obositoare, emetizantă și rezistentă la sedative.

Tulburările de nutriție sînt cauzate de disfuncțiile respiratorii și digestive. Creșterea ponderală întîrzie fără afectarea taliei. Testul adipos subcutanat este mult diminuat.

#### Material și metodă

Pentru depistarea în masă a F.C. la nou-născuți am folosit un test meconial care printr-o metodă imunologică pune în evidență din primul meconiu creșterea cantității de albumină. Probele de meconiu au fost recoltate de la toți nou-născuții de la Clinicile Obstetricale I și II din Tîrgu-Mureș și Secția obstetrică din Sighișoara și Cristurul Secuiesc în perioada studiată. Recoltarea s-a făcut în maternități pe hîrtie de filtru chimic pur, probele au fost uscate la temperatura camerei și trimise pentru prelucrare la Laboratorul Clinicii de Pediatrie II din Tîrgu-Mureș. Materialul a fost prelucrat de patru ori pe an. Prima etapă a prelucrării a fost depistarea în masă cu ajutorul testului meconial imunologic. Am utilizat ser de capră antialbumină umană dizolvat în agar și turnat pe lama de sticlă pe care, după solidificarea agarului, am așezat probele de meconiu și standardurile.

În agar s-a petrecut reacția de imunodifuziune radială. Acele probe al căror inel de precipitație a fost mai mare decît al standardului au fost considerate pozitive, iar sugarii de la care au provenit aceste meconii suspecti de F.C. În etapa a doua am examinat sugarii cu teste meconiale pozitive. După împlinirea vârstei de 3 luni, vîrstă pînă la care glandele sudoripare se maturizează și intră în funcțiune anormală, acești sugari au fost chemați la clinică pentru efectuarea testului sudorii. Sudoarea am obținut-o prin metoda iontoforezei cu pilocarpină și am determinat din ea concentrația de sodiu; valorile peste 60 mEq/l sînt semnificative pentru F.C. La cazurile pozitive, pentru întărirea diagnosticului, am repetat

testul sudorii și am analizat activitatea enzimelor pancreatice (tripsină și amilază) din materiile fecale.

Mărirea inelului de precipitație este în corelație cu concentrația de albumină din meconiu. Comparând inelele de precipitație ale probelor de meconiu cu cele două inele ale standardurilor, selectăm pe cele care sînt mai mari decît standardurile și le considerăm pozitive fiindcă conținutul de albumină al acestor probe de meconiu este crescut.

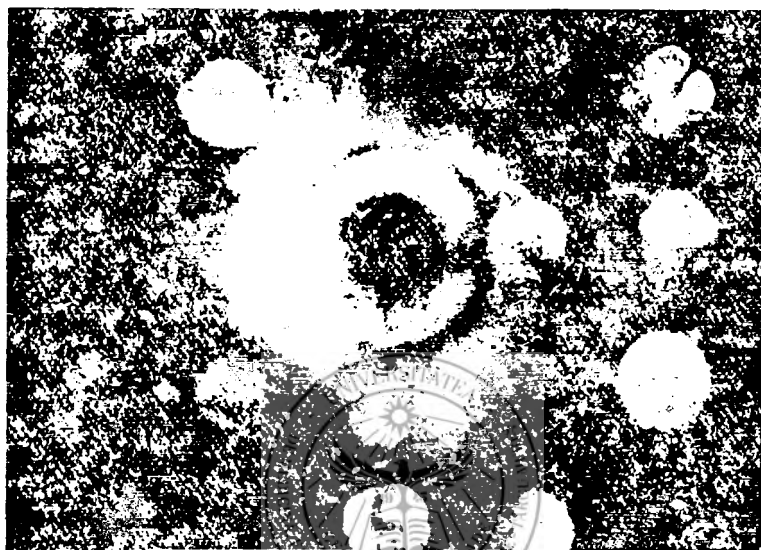


Fig. nr. 2: Probă meconială pozitivă

### Rezultate și discuții

Teste efectuate	Nr. cazuri	%
Teste meconiale efectuate	3442	100
Teste meconiale pozitive	39	1,13
Teste ale sudorii efectuate	23	0,66
Teste ale sudorii pozitive	3	0,08

Pe baza rezultatelor obținute am calculat incidența bolii: un caz de F.C. la 1147 nou-născuți vii. Am comparat această valoare cu incidența bolii în diferitele țări ale lumii și am constatat că frecvența F.C. este în creștere și depinde în mare măsură de gradul organizării depistării în masă.

Țara	Incidența
Anglia	1 : 1200
Elveția	1 : 1400
Franța	1 : 1600 — 1 : 1200
RDG (3 raioane)	1 : 2950
RFG	1 : 1200 — 1 : 1400
RSC (Praga)	1 : 4160
SUA	1 : 1000
URSS (Moscova)	1 : 4800

În țările în care s-au introdus sistematic metodele de screening la nou-născuți incidența bolii este mai mare față de acele țări unde aceste teste nu se utilizează și bolnavii sînt depistați numai ocazional, după apariția simptomatologiei complexe a bolii.

Incidența bolii în țara noastră este apreciată de *Geormăneanu* la 1 : 2500 (5). Cu metoda noastră de depistare în masă am demonstrat că la Tirgu-Mureș această valoare este de 2 ori mai mare (1 : 1147), ceea ce ne sugerează că în urma unui screening organizat la nivel de țară, cu obligativitatea supunerii tuturor nou-născuților la acest test, am putea afla valoarea reală a incidenței F.C.

Recent au fost comunicate (1+5 sept. 1986, Budapesta: Ședința a 14-a de lucru a Grupului European de F.C.) lucrări privind depistarea F.C. în primele două luni ale gravității cu ajutorul ecografiei efectuate la făt intrauterin (RFG, Franța, RPU).

Pentru diagnosticarea F.C. rămîne însă singura metodă determinarea concentrației de Na sau Cl din sudoare.

Acest test îl putem folosi însă numai după vîrsta de 3 luni, după ce glandele sudoripare s-au dezvoltat în așa fel ca să poată secreta sudoarea.

Contrar datelor din literatură de specialitate (*Bender, Fanconi, Stephan, Turcanu*) studiate afirmăm că nu merită introducerea depistării în masă a F.C. la nou-născuți. Este prea mic numărul suspecților, iar depistarea se poate face și pe bază de anamneză, boli anterioare (infecții repetate ale căilor respiratorii, stări diareice prelungite, malnutriție de diferite grade etc.), dar medicul curant trebuie să se gîndească la această posibilitate de boală. În acest caz bolnavul trebuie să fie dirijat într-o unitate spitalicească unde pe baza iontoforezei se poate pune diagnosticul pozitiv de F.C. sau se exclude această posibilitate. Determinarea Cl sau Na se efectuează numai din sudoarea obținută prin iontoforeza cu pilocarpină și nu din sudoarea obținută cu alte metode.

### Concluzii

1. Diagnosticul F.C. trebuie să fie precoce, bazat pe iontoforeză cu pilocarpină. Tratamentul de substituție a enzimelor și profilaxia infecțiilor să fie de o durată lungă, de ani de zile, dirijat de centre specializate în acest scop (de exemplu centrele universitare), ca să prevenim sau să întîrziem apariția leziunilor organice cu caracter distructiv.

2. Depistarea în masă a F.C. necesită o organizare precisă, introducerea unei metodologii laborioase, personal specializat. Evoluarea rezultatelor întârziate ne îngreunează precizarea diagnosticului, din care cauză nu propunem introducerea ei pe scară largă.

3. În caz de suspiciune de F.C. bolnavul să fie dirijat într-o unitate cu posibilități de a efectua iontoforeza cu pilocarpină și determinarea Cl sau Na din sudoare, respectiv tratat ca atare.

### Bibliografie

1. *Bender S. W.*: Zweite Ambulanzleitertagung der Deutschen Gesellschaft zur bekämpfung der Mucoviscidose (1981), p. 45; 2. *Bender S. W.*: Mucoviscidose - Cystische Fibrose. Holmann K. G., Darmstadt, 1974; 3. *Boda D.*: Gyermekgyógyászat. Medicina, Budapest, 1985, 71. 4. *Fanconi G.*: Manual de pediatrie. Ed. Medicală, București, 1965; 5. *Geor-măneanu M.*: Pediatrie. Ed. Did. și Ped., București, 1983, 281; 6. *Gyurkovits K.*: Orv. Hetil. (1976), 10, 601; 7. *Heim Jutta*: Kinderärztliche Praxis (1986), 54, 10, 547; 8. *Pap Z.*: Rev. med. (1979), 1—2, 94; 9. *Popa I.*: Actualități în pediatrie. Ed. IPBT, Timișoara, 1983, 201; 10. *Posselt H. G.*: Zweite Ambulanzleitertagung der Deutschen Gesellschaft zur bekämpfung der Mucoviscidose (1981), p. 35; 11. *Stephan U.*: Klinikarzt (1974), 1, 52; 12. *Țurcanu L.*: Gastroenterologie pediatrică. Ed. Facla, Timișoara, 1975; 13. *Wolf A.*: Pediatria (1978), 4, 325.

Z. Pap, Olga Metz, Piroška Gálfi, Felicia Dulău, G. Györffy, Z. Korács

### MASS SCREENING OF CYSTIC FIBROSIS (CF) IN THE NEWBORN

For mass screening we made use of a meconium test, and we determined the albumin concentration by an immunological method. We used human antialbumin goat serum dissolved in agar, where radial immunodiffusion occurred. Those tests whose precipitation cycle was larger than the standard were considered positive. But those suspected of CF can be diagnosed later on properly only after the age of 3 months, when sweat glands start their functioning.

Disciplina de fiziologie (cond.: prof. dr. Gh. Arsenescu, doctor docent)  
a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### STUDIUL DINAMIC AL AGREGABILITĂȚII ȘI DEFORMABILITĂȚII ERITROCITARE ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ȘI CEREBRAL

Gh. Badiu, Monica Giurea

Deformabilitatea și agregabilitatea eritrocitară, deși intuită de multă vreme, abia recent a început să fie investigată sistematic (*Braasch*, 1960, 1971; *Bessis*, 1975; *Schmidt-Schönbein*, 1980), ciștigându-și cu greu, dar

cu deplin succes, locul important în hemoreologia normală și patologică (Kiesewetter, 1984).

Alterarea agregabilității și deformabilității eritrocitare este extrem de importantă, eritrocitele nemaiputând asigura oxigenarea optimă a țesuturilor, producându-se astfel diferite tulburări clinice. Începând cu tabagismul și continuând cu diferitele arteriopatii, angiopatii, hemoglobino-patii, policitemii, infarctul miocardic, accidentele trombotice cerebrale etc., se constată și o alterare importantă a deformabilității și agregabilității eritrocitare (Dormandy și Ernest, 1981; Kiesewetter și colab., 1981; Larcan și colab., 1981; Kiesewetter, 1984), fapt ce justifică studierea dinamică și comparativă a acestor caracteristici eritrocitare. În acest sens se înscrie și lucrarea prezentă, care studiază modificările eritrocitare produse în infarctul miocardic și cerebral, aspecte ce deschid noi perspective etiopatogenice și chiar terapeutice.

### Material și metodă

Pentru studiul agregabilității și deformabilității eritrocitare am utilizat testul de filtrare eritrocitară descris inițial de Teitel (1957) și perfecționat în următorii ani (Teitel, 1967; Teitel, 1977; Schmidt-Schönbein și colab., 1980).

Testul de filtrare și calcularea indexului pT (logaritmul jumătății timpului de filtrare la un volum egal cu 1 ml) s-a efectuat atât pe suspensie eritrocitară nespălată cât și pe suspensie eritrocitară spălată.

Studiul s-a efectuat pe un lot de 20 persoane sănătoase și nefumătoare (de vârste și sex apropiate bolnavilor) ce a constituit lotul de control, pe un lot de 14 bolnavi cu infarct miocardic acut și cu infarct cerebral complet (diagnosticele fiind verificate prin probe paraclinice inclusiv angiografice).

Determinările au fost efectuate în dinamică imediat la internare (într-un interval ce nu a depășit 36 de ore de la debut), apoi în prima, a doua, a treia și a patra săptămână de boală; rezultatele fiind apoi prelucrate statistic (testul „t” Fisher).

### Rezultate și discuții

Rezultatele privind agregabilitatea și deformabilitatea eritrocitară sînt redată în tabelul nr. 1, iar cele privind deformabilitatea (plasticitatea) eritrocitară studiate la bolnavi cu infarct miocardic și cerebral sînt expuse în tabelul nr. 2.

Testul de filtrare efectuat cu eritrocite nespălate oferă informații privind deformabilitatea, dar mai ales agregabilitatea eritrocitară, iar cel efectuat cu eritrocitele spălate oferă date privitoare mai ales asupra deformabilității eritrocitare (prin excluderea efectelor agregării eritrocitare mediate prin intermediul fibrinogenului și/sau altor macroglobuline), eliminînd în același timp și artefactele produse de leucocitele și trombocitele individuale sau agregate (Ionescu și colab., 1979). Testul de filtrare printr-un filtru celulozic prezintă mari avantaje comparativ cu alte membrane filtrante (canale virtuale de lungime relativ mare —  $800 \pm 200 \mu\text{m}$  și cu un diametru corespunzător —  $5 \mu\text{m}$ ; rețea de configurație geometrică neregulată ce dislocă suspensia eritrocitară; dotare tehnică simplă,

Tabelul nr. 1

Agregabilitatea și deformabilitatea eritrocitară la bolnavii cu infarct miocardic acut și infarct cerebral complet. (Valorile medii ale indexului pT)

	Control (C)	INFARCT MIOCARDIC ACUT				
		Primele 36 ore	7 zile	14 zile	21 zile	28 zile
IMA (index pT)	0,98±0,049	2,85±0,14	2,35±0,13	2,02±0,10	1,57±0,07	1,03±0,05
p		p<0,01	p<0,02	p<0,05	p>0,05 n.s.	p>0,05 n.s.
	Control (C)	INFARCT CEREBRAL COMPLET				
ICC (index pT)	0,98±0,049	2,43±0,13	2,02±0,11	1,70±0,14	1,45±0,07	1,26±0,06
p		p<0,001	p<0,002	p<0,05	p<0,05	p>0,05 n.s.

Tabelul nr. 2

Deformabilitatea eritrocitară la bolnavii cu infarct miocardic acut și infarct cerebral complet. (Valorile medii ale indexului pT)

	Control (C)	INFARCT MIOCARDIC ACUT				
		Primele 36 ore	7 zile	14 zile	21 zile	28 zile
IMA (index pT)	0,78±0,039	1,65±0,08	1,56±0,08	1,35±0,06	1,17±0,05	0,88±0,07
p		p<0,02	p<0,05	p<0,05	p>0,05 n.s.	p>0,05 n.s.
	Control (C)	INFARCT CEREBRAL COMPLET				
ICC (index pT)	0,78±0,039	1,52±0,09	1,42±0,07	1,26±0,07	1,13±0,03	0,95±0,08
p		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05 n.s.

obținerea rapidă a rezultatelor și perfecta reproductibilitate a lor etc.), ceea ce justifică utilizarea sa frecventă în clinică (Schmidt-Schönbein, 1980; Kieseewetter, 1984).

În etiopatologia infarctelor cardiace și cerebrale s-a atribuit un rol deosebit și creșterii viscozității sîngelui, fibrinogenemiei și a hematocritului (Kieseewetter, 1984). Cercetările ulterioare nu au putut dovedi însă

o corelație strictă între apariția și evoluția bolii și modificările acestor constante, ceea ce a dus la implicarea și a altor factori care se pot asocia acestora. Nu este exclus ca alterarea agregabilității și deformabilității eritrocitare să explice — cel puțin parțial — hiperviscositatea întilnită frecvent în aceste boli (Ionescu și colab., 1979) și comportamentul hemoreologic caracteristic (Kiesewetter, 1984; Freitas și colab., 1984). Eritrocitele care normal au o formă discoidală și un diametru între 7—8  $\mu$ m, pentru a traversa capilarele cu un diametru mai mic decât cel al hematiei trebuie să sufere anumite deformări reversibile (Braasch, 1966, 1971; Schmidt-Schönbein, 1980), importante în facilitarea transportului  $O_2$  și  $CO_2$ , ca și în menținerea normală a viscozității sangvine.

Alterarea deformabilității și agregabilității eritrocitare (creșterea indexului pT față de lotul de control), atît în cazul infarctului miocardic cît și cerebral, explică cel puțin hipoxia din teritoriile microcirculației (cu toate consecințele sale clinice importante) și parțial hiperviscositatea întilnită în aceste afecțiuni (Ionescu și colab., 1979; Larcan și colab., 1981; Freitas și colab., 1984; Kiesewetter, 1984; Bottas și colab., 1984).

Studiul dinamic al agregabilității și deformabilității eritrocitare a demonstrat că aceste modificări sînt mai intense la debutul bolii avînd apoi tendința de a reveni spre normal, ceea ce a coincis aproape constant și cu ameliorarea clinică (Chien și colab., 1973; Bottas și colab., 1984; Kiesewetter, 1984).

Cu toată prudența necesară de care trebuie să ținem cont putem totuși constata unele asemănări ale modificărilor acestor parametri eritrocitari, atît în cazul infarctului miocardic cît și în cel cerebral, ca și a evoluției acestora în cursul bolii.

Studiul prezent subliniază necesitatea investigării acestor parametri (primari sau numai epifenomenologici) și de combatere a rigidității eritrocitare.

#### Bibliografie

1. Bessis M.: Living blood cells and their ultrastructure, Springer Verlag, Berlin, 1973; 2. Bottas L., Freitas J. P., Brauca J. P., Ribeiro C., Martins Silva J.: Rev. Port. Cardiol. (1984), 3, 35; 3. Braasch D.: Physiol. Rev. (1960), 40; 4. Braasch D.: Physiol. Rev. (1971), 51, 679; 5. Chien S., Jan K. M.: Microvasc. Res. (1973), 5, 155; 6. Dormandy J. A., Ernest E.: Clinical Significance of hemorheology including red cell deformability. In Microcirculation and ischemic vascular disease, ed. by Messmer K., Abood, London, 1981, 20; 7. Freitas J. P., Bottas L., Laginha T., Martins Silva J.: Rev. Port. Cardiol. (1984), 3, 31; 8. Ionescu D. A., Ghițescu M., Marcu I., Xenakis A.: Blut (1979), 39, 351; 9. Kiesewetter H., Schmidt-Schönbein H., Seiffge D., Teitel P.: Problems of measurement of red cell deformability. In Clinical Aspects of Blood Viscosity and cell Deformability, ed. by Lone G. D. O., Barbenal J. C., Springer Verlag, Berlin, 1981, 3; 10. Kiesewetter H.: Essentialia (1984), 4, 1; 11. Larcan A., Stoltz F., Gaillard S.: Nouv. Presse Méd. (1981), 10, 1411; 12. Schmidt-Schönbein H., Grunau G., Brauer H.: Exempla hämorrhéologica, Albert Roussel Pharm. GmbH, Wiesbaden, 1980; 13. Teitel P.: Nouv. Rev. Franç. Hémat. (1967), 7, 195; 14. Teitel P.: Blood cells (1977), 3, 55.

## DYNAMIC STUDY ON ERYTHROCYTE AGGREGABILITY AND DEFORMABILITY IN MYOCARDIAL AND CEREBRAL INFARCTION

The authors have studied the aggregability and deformability of erythrocytes during the onset and after the 1st, 2nd, 3rd and 4th week of myocardial and cerebral infarction. The dynamic study of these parameters have shown alterations, which are more important at the onset of the disease, and which have a tendency to normalization during the evolution of the disease according to the clinical improvement of the cases.

Colectivul de cercetări pentru biologia moleculară (cond.: V. A. Blazsek, cercetător științific principal) a I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## CERCETAREA LEGĂTURII DINTRE RAPORTUL DE TIOL/DISULFURĂ DIN NUCLEOZOMI ȘI ACTIVITATEA GENETICĂ CELULARĂ

Nota V. Compoziția chimică a subunităților din cromatină de celule TAE

V. A. Blazsek

În lucrările precedente (1—3) am arătat că izolarea și purificarea subunităților de cromatină din ficat de șoareci și din celulele tumorale ascitice Ehrlich (TAE) s-a reușit prin cromatografia pe coloană de agaroză. În continuarea acestor cercetări (4) s-a găsit că conținutul tiolic-actual (accesibil de către moleculele de DTNB în absența ureei) este egal cu o grupare tiolică pe nucleozom, iar valoarea conținutului tiolic oxidat — neaccesibil — este de două ori mai mare în cazul subunităților de cromozom din celule normale.

În lucrarea de față ne-am propus continuarea acestor cercetări privind compoziția chimică a subunităților din cromatină de celule TAE.

### Material și metodă

*Cromatina tumorală* a fost extrasă dintr-o cultură de celule tumorale ascitice Ehrlich (TAE) pe șoareci albi, purtători de tumoare grefată după metoda descrisă într-o lucrare anterioară (3).

*Degradarea enzimatică a cromatinei cu DNaza I.* Cromatina tumorală purificată a fost tratată cu DNaza I, după tehnica descrisă într-o lucrare precedentă (2).

*Purificarea subunităților de cromatină.* Operațiile de cromatografie pe coloană de agaroză și urmărirea spectrofotometrică a densităților optice a fracțiunilor cromatografice s-a făcut după metoda publicată de noi (2).



Dozarea compoziției de cromatină fracționată. Raportul de proteină/ADN nucleozomal s-a calculat cu ajutorul formulei generale propuse de Tuan și Bonner (5) și aplicate de noi într-o cercetare anterioară (4). Dozarea grupărilor SH s-a făcut cu reactivul DTNB\* în prezența de uree 4.0 M, după metoda Ellman (6), modificată de noi (7) și adaptată la condițiile prezente de lucru (4).

Calcularea conținutului de SH s-a făcut pe baza ecuației

$$(A_{412}^{DTNB} / A_{210}^{DNH}) \cdot 147 = \mu\text{M SH} / 100 \mu\text{g ADN}.$$

Calcularea conținutului de SS: Conținutul de SS s-a exprimat ca o diferență între tiol-total (în prezența  $\text{NaBH}_4$ ) și tiol actual (în absența borohidridei).

Calcularea conținutului proteic și ADN, a preparatelor nucleozomale s-a făcut prin utilizarea factorului de 4,25 unități de  $A_{230}$ /mg proteină și a celui de 20 unități de  $A_{260}$ /mg ADN.

Valorii de  $A_{230}$  i s-a aplicat o corecție din cauza contribuției de ADN la valoarea absorbției la 230 nm. În acest scop s-a folosit ecuația

$$A_{260}^{DNH} A_{230}^{DNH} = 240 \quad (7).$$

### Rezultate și discuții

Pentru studierea compoziției fracțiunilor obținute, recoltarea probelor s-a efectuat din fracțiunea nr. 3 din piscul I, care a arătat un raport de absorbție în jur de 0,50 (2).

Rezultatele dozărilor chimice și datele compoziției fracțiunilor cromatografice din celulele TAE sînt redată în tabelele nr. 1 și 2. Datele expuse în coloana 1 a tabelelor prezintă valorile raporturilor de absorbție la diferitelor probe recoltate din piscuri și calculate din datele absorbției la 230 nm, respectiv la 260 nm. Coloana 2 conține valorile raporturilor de conținut proteic/conținut în ADN din fragmente de cromatină. Coloa-

Tabelul nr. 1

Compoziția chimică a subunităților de cromatină din celulele TAE (în absența ureei)

Nr. probei	$\frac{A_{230}}{A_{260}}$	$\frac{P}{ADN}$	Conținut în ADN	SH-total (accesibil)	SH-actual (accesibil)	$\frac{SH-ac}{SH-to-}$	SH-ox. (accesibil)
	g g	g g	o „	$\frac{\mu\text{M SH}}{100 \mu\text{g ADN}}$	$\frac{\mu\text{M SH}}{100 \mu\text{g ADN}}$		o „
1	0,49	0,60	55	2,53	0,84	0,33	66,7
2	0,60	1,15	53	1,88	0,62	0,33	67,0
3	0,60	1,15	47	2,62	0,87	0,33	66,7
4	0,55	0,90	47	2,55	0,86	0,33	66,2
5	0,55	0,90	57	2,73	0,91	0,33	66,6
Media	0,56	0,94	52	2,46	0,82	0,33	66,6

\* Prescurtări: DTNB = 5,5'-ditiobis-(acid 2-nitrobenzoic); DNH = dezoxiribonucleohistonă;  $A_{230}$  = absorbanța la 230 nm;  $A_{260}$  = absorbanța la 260 nm;  $A_{412}$  = absorbanța la 412 nm.

nele 4 și 5 conțin date asupra conținutului SH-total și SH-actual exprimate în  $\mu\text{M SH}/100 \mu\text{g ADN}$  ( $= 10^{-6} \text{ M ADN}$ ), iar ultimele coloane, 6 și 7, conțin valorile raportului de SH-actual și SH-total, precum și conținutul de SH-oxidat.

Din datele prezentate în tabelul nr. 1 se poate constata că conținutul de tiol-actual (accesibil de către moleculele de DTNB) în subunități intacte (în absența ureei) din cromatină tumorală, este egal cu o grupare tiolică pe nucleozom. În schimb, aceasta conține o cantitate de tiol oxidat (accesibil) de două ori mai mare decât cantitatea de tiol-actual (accesibil) (tabelul nr. 1), deoarece conținutul tiolic-total (accesibil) în subunitățile de cromozom tumoral este de trei ori mai mare decât cantitatea grupărilor tiolice-actuale. În consecință, nucleozomii tumorali conțin — după datele obținute — o grupare disulfurică pe nucleozom. O asemenea repartizare a grupărilor tiolice și disulfurice nu s-a observat în cazul nucleozomilor normali (4), întrucît — în ultimul caz — nu s-a putut detecta prezența unei grupări disulfurice (accesibile), cu toate că conținutul în grupări tiolice, la cei doi nucleozomi de diferite proveniențe, este identic.

Tabelul nr. 2

Compoziția chimică a subunităților de cromatină din celulele TAE (în prezența ureei)

Nr. Probei	$\frac{A_{230}}{A_{200}}$	$\frac{P}{ADN}$	Conținut în ADN %	SH-total (neacces.)	SH-actual (neacces.)	$\frac{SH-ac.}{SH-to}$	SH-ox. (neacces.)
	<i>g/g</i>	<i>g/g</i>		$\mu\text{M SH}$	$\mu\text{M SH}$		"
				$100 \mu\text{g ADN}$	$100 \mu\text{g ADN}$		
1	0,49	0,60	55	3,83	0,84	0,21	78,0
2	0,60	1,15	53	3,69	0,62	0,16	83,1
3	0,60	1,15	47	3,23	0,87	0,26	73,0
4	0,55	0,90	47	2,62	0,86	0,32	67,1
5	0,55	0,90	57	4,16	0,91	0,21	78,3
Media	0,56	0,94	52	3,50	0,82	0,23	75,9

În prezența ureei, conținutul tiolic-actual (neaccesibil) este egal cu cantitatea găsită în cazul absenței de uree (tabelele nr. 1 și 2), adică nucleozomul tumoral conține numai o singură grupă tiolică (accesibilă). Cît despre tiolul-total (neaccesibil) s-a găsit o grupare tiolică oxidată (neaccesibilă), rezultat care permite să se presupună o legătură internucleozomală disulfuroasă, prin care cromozomii ajung la un grad avansat de condensare! Din datele prezentate rezultă posibilitatea ca două, din cele patru grupări tiolice ale corpului histonic, să fie implicate în unirea componentelor lui.

## Bibliografie

1. Blazsek V. A., Buksa K.: Rev. med. (1981), 27, 61;
2. Blazsek V. A.: Rev. med. (1982), 28, 70;
3. Blazsek V. A.: Rev. med. (1983), 29, 88;
4. Blazsek V. A.: Rev. med. (1984), 30, 85;
5. Tuan D. Y. H., Bonner J.: J. Mol. Biol. (1969), 45, 59;
6. Ellman G. L.: Arch. Biochem. Biophys. (1953), 82, 70;
7. Blazsek V. A.: Rev. Roum. Biochim. (1972), 9, 95;
8. Cavallini D., Graziani M. T., Dupre S.: Nature (1966), 212, 294.

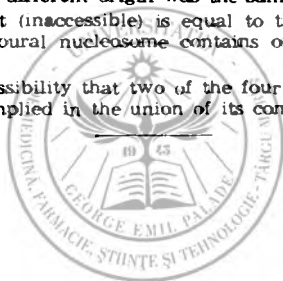
V. A. Blazsek

### INVESTIGATION ON THE RELATIONSHIP BETWEEN THE NUCLEOSOMAL THIOL/DISULPHIDE RATIO AND CELLULAR GENETIC ACTIVITY. V. CHEMICAL COMPOSITION OF SUBUNITS IN TAE CELL CHROMATIN

According to the findings, tumoural nucleosomes contain a disulphide group or the nucleosome. Such a distribution of thiol and disulphide groups has not been noted in normal nucleosomes, because — ultimately — it was not possible to detect the presence of an (accessible) disulphide group, although the content in thiol groups in the two nucleosomes of different origin was the same.

The total thiol content (inaccessible) is equal to the quantity found in case of urea absence, so the tumoural nucleosome contains only a single thiol group (accessible).

The data show the possibility that two of the four thiol groups of the tumoural histonic body might be implied in the union of its components



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

### DETERMINAREA CATALITICĂ A IONULUI DE $\text{Cu}^{2+}$ FOLOSIND SISTEMUL REDOX ALBASTRU DE METILEN — ACID TIOMALIC ( $\text{InOH} - \text{H}_3\text{TM}$ )

Maria Olariu, T. Goina

Determinarea ionului de cupru în concentrații mici s-a făcut deseori catalitic, ionul  $\text{Cu}^{2+}$  avînd activitate catalitică asupra multor reacții de oxido-reducere (1).

În lucrare prezentăm rezultatele studiului spectrofotometric asupra reacției albastrului de metilen cu acidul tiomalic, reacție catalizată de ionul de  $\text{Cu}^{2+}$ .

Literatura de specialitate menționează interacțiunea albastrului de metilen (forma leuco) cu oxigenul și a  $\alpha$ -tioacizilor cu oxigenul, reacții catalizate de ionul  $\text{Cu}^{2+}$  (2—9).

În literatura de specialitate consultată nu am găsit indicații referitoare la sistemul albastru de metilen — acid tiomalic —  $\text{Cu}^{2+}$ .

Modificarea vitezei de reacție s-a urmărit spectrofotometric, determinând scăderea densității optice a soluțiilor colorate de albastru de metilen folosind ca instrument de măsură un spectrofotometru SPEKOL.

### Partea experimentală

Cunoscând din studii anterioare (10) că ionul de cupru formează cu acidul tiomalic complecși colorați, am trasat în fig. nr. 1 spectrul de absorbție al soluțiilor  $\text{Cu}^{2+}$ — $\text{H}_3\text{TM}$  în raportul 1 : 1 la două concentrații diferite. Pe același grafic am trasat spectrul de absorbție al albastrului de metilen.

Din graficele din fig. nr. 1 se relevă că maximele de absorbție diferă, așa încât alegând lungimea de undă potrivită se poate urmări doar procesul de modificare a densității optice determinate de albastru de metilen. Am ales ca lungime de undă  $\lambda = 600$  și  $660$  nm.

În fig. nr. 2 se reprezintă grafic modificarea densității optice la  $\lambda = 660$  nm a unor soluții ce conțin aceeași cantitate de albastru de metilen și acid tiomalic, și cantități variabile de ioni de  $\text{Cu}^{2+}$  — funcție de timp. Curba a din graficul 2 reprezintă modificarea densității optice pentru sistemul albastru de metilen—acid tiomalic. Se evidențiază viteza foarte mică a reacției. Valorile înscrise pe curbele b, c, d, e, conțin datele obținute pentru sistemul de albastru de metilen—acid tiomalic și  $\text{Cu}^{2+}$  în cantități variabile. Concentrația ionului de cupru s-a modificat în jurul valorii de  $10^{-7}$  M/l. Se constată o scădere a densității optice, deci o creștere apreciabilă a vitezei de reacție.

Utilizând curbele b, c, d, e din fig. nr. 2 am trasat graficul de etalonare folosind metoda coeficienților unghiulari (metoda tangențelor). Graficul coeficienților unghiulari în funcție de concentrația ionilor de  $\text{Cu}^{2+}$  este redat în fig. nr. 3.

Grafice similare cu cele din fig. 2 și 3 am obținut la  $\lambda = 600$  nm și alte concentrații ale sistemului indicator.

Metoda concentrației fixate (pentru substanța indicator, în cazul nostru albastru de metilen) am folosit-o pentru trasarea curbelor etalon procedând în două moduri diferite:

a) am determinat timpii necesari scăderii densității optice a soluțiilor de albastru de metilen—acid tiomalic și cantități variabile de cupru (instrumental), până la valoarea densității optice egală cu 0,200 și 0,100 la lungimea de undă egală cu 600 nm. Dreptele sînt redată în fig. nr. 4.

b) am determinat vizual timpii necesari decolorării soluțiilor conținând albastru de metilen—acid tiomalic și cantități diferite de cupru. Rezultatele sînt prezentate în fig. nr. 5.

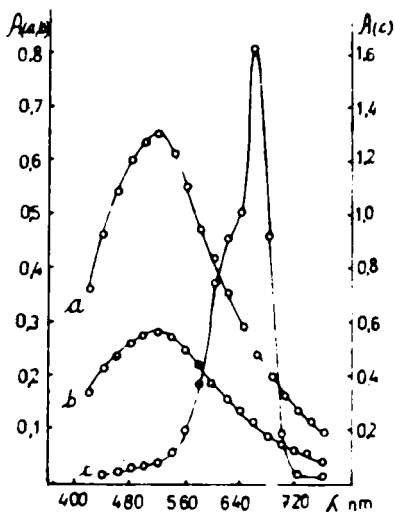


Fig. nr. 1: Spectrul de adsorbție  $\text{Cu}^{2+}$  —  $\text{H}_3\text{TM}$  de concentrație:  $10^{-3}$  M — curba a;  $5 \cdot 10^{-4}$  M — curba b. Spectrul de adsorbție al albastrului de metil:  $3,8 \cdot 10^{-5}$  M — curba c.

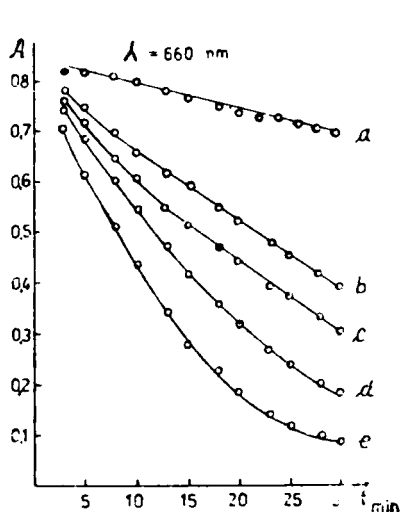


Fig. nr. 2: Variația densității optice în timp pentru soluțiile conținând albastru de metil  $1,9 \cdot 10^{-5}$  M acid tiomalic  $5 \cdot 10^{-4}$  M azotat de potasiu  $1 \cdot 10^{-2}$  M și cantități de cupru variabile la  $\lambda = 660$  nm. Concentrațiile  $\text{Cu}^{2+}$  pentru curbele a, b, c, d, e sînt: 0,  $0,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $1 \cdot 10^{-7}$ ,  $1,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $2 \cdot 10^{-7}$  M/l.

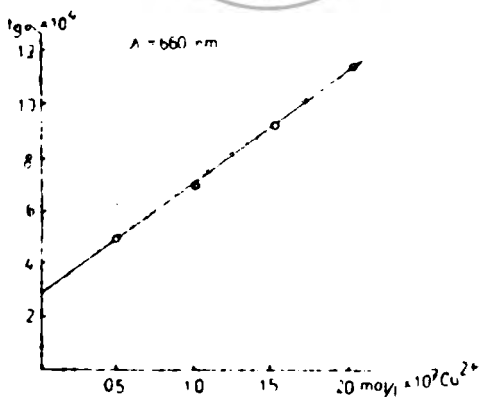


Fig. nr. 3: Graficul coeficienților unghiulari în funcție de concentrația  $\text{Cu}^{2+}$   $\lambda = 660$  nm

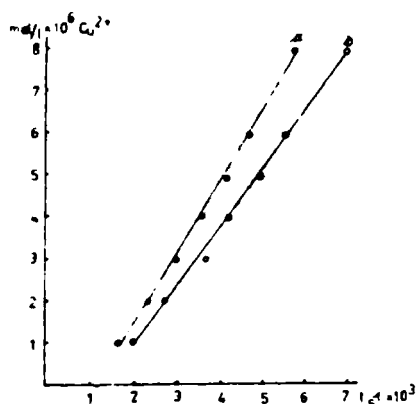


Fig. nr. 4: Graficul concentrației  $Cu^{2+}$  — timp  $s^{-1}$ . In soluție concentrația albastrului de metilen  $3,8 \cdot 10^{-4}M$ , acid tiomalic  $10^{-2}M$ , azotat de potasiu  $2 \cdot 10^{-1}M$  și cantități variabile de cupru. Curba a pentru densitatea optică egală cu 0,200 și curba b pentru densitatea optică egală cu 0,100.

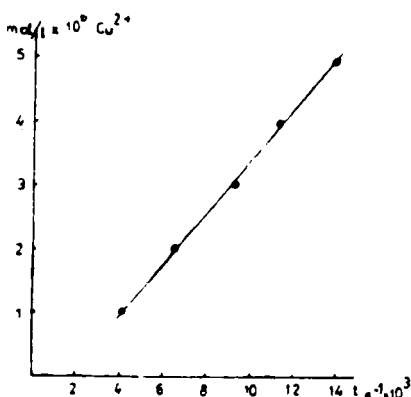
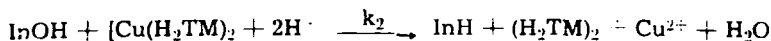
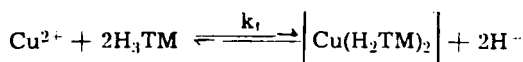


Fig. nr. 5: Graficul concentrației  $Cu^{2+}$  — timp  $s^{-1}$ . In soluție concentrația albastrului de metilen  $3,8 \cdot 10^{-4}M$ , acid tiomalic  $10^{-2}M$ , azotat de potasiu  $2 \cdot 10^{-1}M$  și cantități variabile de cupru.

### Rezultate și discuții

In toate determinările experimentale am lucrat cu un exces de acid tiomalic față de ionul de cupru, de aceea apreciem că acțiunea catalitică se manifestă prin intermediul complexilor  $Cu^{2+}$  — acid tiomalic. Ionul de cupru formează cu acidul tiomalic complecși în raportul cu  $Cu^{2+}$  — acid tiomalic: 2:1; 1:1 și 1:2. Constantele succesive de formare ale acestor complecși au valori apropiate (10).

Presupunem că în soluție au loc succesiv reacțiile:



Echilibrul de formare de complecși se stabilește practic instantaneu, viteza globală fiind controlată de reacția 2.

Notînd constanta globală a echilibrului de formare a complexului  $[Cu(H_2TM)_2]$  cu  $K$ , concentrația  $InOH$  fiind mică în raport cu  $1/K$ , ecuația vitezei de reacție va fi dată de expresia:

$$v = k_2 K [InOH] [H_3TM] [Cu^{2+}]$$

Din ecuația vitezei de reacție se remarcă proporționalitatea directă între viteză și concentrația ionilor de cupru. Menținând constante toți parametrii, cu excepția concentrației ionilor de cupru, urmărind viteza se poate determina concentrația acestora, așa cum am procedat prin metoda coeficienților unghiulari sau a concentrației fixate.

Reproductibilitatea rezultatelor a fost verificată-o pentru metoda concentrației fixate.

Valorile  $1/t'$  pentru 10 determinări sînt redate în următoarele rezultate:

- a) la  $\lambda = 600$  nm pentru densitate optică = 0,200,  
 $1/t' = 35,80 \cdot 10^{-4} \pm 1,10 \cdot 10^{-4}$ ;  $P = 99^0_{,0}$ ;  $S^2 = 0,53 \cdot 10^{-8}$
- b) la  $\lambda = 600$  nm pentru densitatea optică = 0,100,  
 $1/t' = 29,26 \cdot 10^{-4} \pm 0,54 \cdot 10^{-4}$ ;  $P = 99^0_{,0}$ ;  $S^2 = 0,28 \cdot 10^{-8}$
- c) în determinările vizuale pînă la decolorarea soluțiilor:  
 $1/t' = 7,19 \cdot 10^{-4}$ ;  $P = 99^0_{,0}$ ;  $S^2 = 0,14 \cdot 10^{-6}$

Considerăm că metoda propusă se poate folosi pentru determinarea microcantităților de  $\text{Cu}^{2+}$ , fiind rapidă, necesitînd aparatură și reactivi accesibili.

#### Bibliografie

1. Costache D.: Analiza chimică prin metoda cinetică. Ed. Acad. R.S.R., București, 1974; 2. Bierrum J.: J. Biochem. (1936), 114, 357; 3. Gota H., Ikeda S.: J. Chem. Soc. Jap. (1953), 74, 148; 4. Chapon L., Chapon S., Upton E., Aime N.: Bull. Soc. Chim. France (1958), 2, 157; 5. Pietsch R.: Z. analyt. Chem. (1954), 142, 85; 6. Ohac A., Horak J.: Chem. Listy (1955), 49, 1402; 7. Sapiro M. I.: Zhur anal. Khim. (1949), 4, 199; 8. Lambert R. H.: Anal. Chem. (1952), 24, 868; 9. Sapiro M. I.: Zhur anal. Khim. (1962), 17, 248; 10. Goina T., Olariu Maria: Rev. med. (1985), 1—2, 85.

Maria Olariu, T. Goina

#### CATALYTIC DETERMINATION OF $\text{Cu}^{2+}$ ION BY USING REDOX METHYLENE BLUE — THIOMALIC ACID SYSTEM

In preliminary tests we pointed out that  $\text{Cu}^{2+}$  ion catalyses methylene blue reaction with thiomalic acid. In the absence of  $\text{Cu}^{2+}$  the reaction takes place very slowly. Concentrations of  $10^{-6}$  —  $10^{-5}$  m/l  $\text{Cu}^{2+}$  considerably increases the speed of reaction. The measurements are based on the decrease of the intensity of methylene blue colour.

In constructing the calibration curves we made use of the well-known method of tangents and fixed concentration, measuring the time required by the decrease of the colour up to a certain absorption, read on Spekol 32-G-315 apparatus, and up to complete decoloration appreciated visually.

In this paper there are details regarding mode of working, the hypothetical reactions taking place also at the reproductibility of the data

Clinica de Protetică Dentară (cond.: prof. dr. L. Ieremia, doctor în medicină)  
și Disciplina de anatomie (cond.: prof. dr. T. Maros, doctor  
docent) a I.M.F. din Tirgu-Mures

## INTERPRETĂRI ACTUALE PRIVIND DISFUNȚIA MENISCO-CONDILIANĂ A ARTICULAȚIEI TEMPORO-MANDIBULARE (A.T.M.)

L. Ieremia, L. Seres-Sturm, Sanda Dodu

În contextul variatelor cercetări experimentale, clinice și epidemiologice privind disfuncția menisco-condiliană, o preocupare importantă a fost acordată de către numeroși autori (6, 11, 26, 27, 36, 38, 39, 40, 41). Zgomotelor articulației temporo-mandibulare (A.T.M.).

După *Hansson, Nilner (13), Helkimo (17), Lysell (28), Molin, Carlsson, Frilling, Hedegard (29), Solberg, Woo și Houston (37)*, frecvența acestor sunete articulare se situează între 14—44<sup>0</sup>. Ele pot fi de două categorii: cracmente și crepitații.

Cracmentele A.T.M. reprezintă zgomote distincte asemănătoare pocnetelor sau plesniturilor. Acestea apar adeseori în timpul mișcărilor de ridicare și coborîre ale mandibulei, concomitent survenind devierea traiectoriei sale însoțite de obicei de limitarea deschiderii cavității bucale. Frecvent se manifestă bilateral, uneori intensitatea sonorității lor putînd fi sesizată și de către anturaj.

Crepitațiile sînt sunete similare unor frecături, scîrțituri sau scrișnituri, care pot fi depistate prin auscultarea A.T.M., fiind decelate mai mult unilateral (16).

Cu toate că aceste așa-zise gnatosonii au fost considerate ca semne ale unor modificări patologice survenite intraarticular, mult timp asemenea corelație nu a fost bine documentată, ceea ce a împiedat elucidarea etiologiei și mecanismului de producere a lor, generînd variate ipoteze.

Printre multiplele cauze presupuse a fi responsabile de apariția „deranjamentelor interne” A.T.M. amintim (5, 20, 21, 22):

1. Îngroșarea stratului suprafețelor osoase ale componentelor A.T.M. (3, 15, 30—35), prin proliferare celulară cu formarea de cartilaj din mezenchimul nediferențiat. Această metamorfoză contribuie la apariția modificării formei capului condilului mandibular și a tuberculului articular temporal, fiind specifică unui proces biologic de autoapărare prin remodelare, față de suprasolicitările ocluzale epigenetice, continue (18, 19).

2. Distalizarea condilului în condițiile unei edentații parțiale terminale survenită brusc prin pierderea unui număr mare de dinți laterali, producînd obstrucția lichidului sinovial cu repercusiuni asupra irigației



meniscului articular, putind genera fenomene de remodelare excesivă de tip artrozic (25, 44).

3. Asinergism în contractia fasciculelor superioare și inferioare ale mușchiului pterigoidian extern suprasolicitat de către contacte premature și interferențe ocluzale (23).

4. Apariția dislocării anterioare a meniscului articular, cu și fără posibilitatea reducerii lui (blocaj), însoțit sau nu de perforația sau chiar ruperea atașamentului posterior al lui (8).

Investigațiile clinice moderne privind folosirea nu numai a radiografiilor transcraniene, a artrografiilor, ci și a seriilor tomografice computerizate, a rezonanței magnetice, au deschis noi perspective de obiectivizare a modificărilor morfopatologice survenite la nivelul atit a componentelor osoase ale A.T.M. cit și ale meniscului.

Considerațiile micro- și macroscopice pe cadavre autopsiate, efectuate de către Eriksson și colab. (7, 9), Westesson și colab. (42, 43) au scos în evidență faptul că marea majoritate a cazurilor de disfuncție A.T.M. cu prezența de zgomote articulare se datorează dislocării anterioare a meniscului cu apariția de deformări, cu și fără ruperea atașamentului său posterior sau perforarea lui (1, 2, 4, 10, 12, 14, 15).

Referitor la mecanismul de producere a și a diferențierii categoriilor variate de sunete articulare ce pot să survină în anumite momente ale cinematicii mandibulare, combinarea metodelor actuale ale artrografiei cu dublu contrast și cinematografiiei A.T.M. (cu viteză înaltă pînă la 1440 de imagini pe secundă) s-a dovedit a fi eficientă.

Autori ca: Isberg-Holm și Westesson (24, 25), aplicînd această tehnică pe cadavre au dovedit posibilitatea apariției a două categorii de cracmente: cu și fără asincronism menisco-condilian.

În cadrul mecanismului de producere a primei categorii de zgomote articulare (cu asincronism menisco-condilian) s-a remarcat că atit propulsia cît și retropulsia dețin fiecare două subdiviziuni (22). Astfel, la începutul propulsiei, corespunzător subdiviziunii I meniscul articular se află într-o poziție antero-superioară față de capul condilului mandibular. Din acest raport topografic se produce o translație a condilului ajungînd pînă la limita anterioară a atașamentului posterior al meniscului, producîndu-se deformarea sa datorită presiunii exercitate de către capul condilului. Durata unei asemenea mișcări variază între 0,012—0,036 secunde.

În subdiviziunea a II-a. printr-o mișcare rapidă a condilului de depășire a reperului mai sus-amintit. aceasta determină alunecarea posterioară a meniscului. În momentul cînd condilul va lovi superior tuberculul articular temporal se va produce cracmentul. Viteza întregii traiectorii este de 0.002 secunde.

Referitor la subdiviziunea I a retropulsiei de la poziția antero-superioară a condilului în continuare printr-o mișcare rapidă postero-inferioară cu o durată de 0.006—0.008 secunde. se ajunge pînă la limita anterioară a atașamentului posterior al meniscului.

În subdiviziunea a II-a a retropulsiei. depășirea reperului menționat mai sus, ce are loc în 0.002 secunde. conditionează alunecarea anterioară a meniscului. Se permite astfel o plasare posterioară a condilului în spațiul creat, producîndu-se în final cracmentul reciproc, ca urmare a lovirii

tubercului articular temporal de către condil pe partea posterioară a lui.

Cea de-a doua categorie de cracmente caracterizate fără asincronism menisco-condilian pot apare ca urmare a efectuării unui salt evident concomitent al ambelor elemente pe tuberculul articular temporal (de aproximativ 1 mm în propulsie și 0,5 mm în retropulsie). Această disfuncție se presupune a fi generată de către un obstacol mecanic (osteofit interpus de-a lungul traiectoriei de translație a meniscului).

Pe baza tuturor acestor interpretări existente în literatura de specialitate actuală, precum și a experienței clinicii noastre, considerăm că sînt demne de reținut următoarele concluzii:

1. A.T.M. deține un rol aparte în ghidajul mandibulei în timpul excursiilor ei, cu sau fără contacte dentodentare, ca urmare a acțiunii determinantului funcțional reprezentat de către complexul neuromuscular specific aparatului dentomaxilar (Ap.D.M.). Ea suportă solicitări variate, atît în condiții normale ale ocluziei, cit și în cele patologice, fiind nevoită să se adapteze printr-un proces biologic de autoapărare, prin modificările survenite la nivelul structurilor oaselor articulare datorită remodelării.

2. Procesul reconfigurării A.T.M. este mai frecvent în edentațiile parțiale întinse sau extinse neprotezate sau protezate incorect, respectiv la subiecții cu arcadele dentare intens abraziate, în cazul bruxismului (30-34). Incidența remodelării condiliene este mai mare între vîrsta de 18-25 ani, după care ea scade (23). Peste 40 de ani pot surveni restructurări excesive de tipul artrozei cu interesarea celor 3 componente ale A.T.M. (meniscul, capul condilului mandibular și tuberculul articular temporal).

3. Dintre deplasările anterioare ale meniscului cu și fără posibilitate de reducere, prima categorie primează. Sub raportul mecanismului de apariție a cracmentelor articulare, cele prin asincronism menisco-condilian sînt mai frecvente.

4. În situația ruperii atașamentului posterior al meniscului, se produce dislocarea anterioară a lui, nemaiputînd fi redus, apărînd blocajul condilian, cu prezența de crepitații pe fondul unor modificări degenerative osoase. Evidențierea clinică a acestor alterări poate fi efectuată numai prin intermediul artrotomografiilor cu dublu contrast (42) și recent prin folosirea metodei topodensiometriei scanner computerizate și chiar a folosirii rezonanței magnetice.

### Bibliografie

1. Blacwood H. J.: Brit. Dent. J. (1963), 115, 317; 2. Blacwood H. J.: Histopatologic aspects of remodeling activity in the temporomandibular joint. In Schwartz L., Chayes C. M. (eds): Facial pain and mandibular dysfunction. Ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1968, 102; 3. Carlsson G. E., Öberg T.: Remodeling of the temporomandibular joint. In Zarb G. A., Carlsson G. E. (eds): Temporomandibular joint. Function and Dysfunction. Ed. Munksgaard, Copenhagen, 1979, 170; 4. De Boever J. A.: Functional disturbance of the temporomandibular joint. In Zarb G. A., Carlsson G. E. (eds): Temporomandibular joint. Function and Dysfunction. Ed. Munksgaard, Copenhagen, 1979, 193; 5. Dolwick M. F., Katzberg R. W., Helms G. A.: J. Prosthet. Dent. (1983), 49, 3, 415; 6. Ekensten B.: Odon-

tol. Tidskr. (1952), 60, 235; 7. Eriksson L., Westesson P. L.: Swed. D. J. (1983), 7, 55; 8. Eriksson L., Westesson P. L., Rohlin M.: J. Oral Surg. (1985), 14, 428; 9. Eriksson L., Rohlin M., Westesson P. L.: J. Oral Maxillofac. Surg. (1985), 43, 194; 10. Farrar W. B., Mc Carty W. L. jr.: J. Prosthet. Dent. (1979), 41, 548; 11. Findlay J. A., Kilkpatrick J. S.: J. Dent. Res. (1960), 39, 1163; 12. Freese A. S., Sheman F.: Management of temporomandibular joint problems. Ed. C. V. Mosby. Saint-Louis, 1962; 13. Hansson T., Nilner M.: J. Oral Rehabil. (1975), 21, 2, 313; 14. Hansson T., Oberg T., Carlsson G. E., Kopp S.: Acta Odont. Scand. (1977), 35, 77; 15. Hansson T., Oberg T.: Acta Odont. Scand. (1977), 35, 167; 16. Hansson T.: J. Prosthet. Dent. (1986), 55, 3, 370; 17. Helkimo M.: Studies on function and dysfunction of the masticatory system. Thesis University of Gothenburg, Sweden, 1974; 18. Ieremia L.: Posibilități de modelare și remodelare ale articulațiilor temporomandibulare condiționate de către funcția și disfuncția ocluzală. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu-Mureș. 7 martie 1985; 19. Ieremia L., Gavrilă Carmen: Actualități privind remodelarea articulației temporomandibulare (A.T.M.) ca fenomen biologic individual de auto-apărare în disfuncția cranio-mandibulară. Comunicare la Cursul Național de Stomatologie Infantilă. Bacău. 2—7 iulie 1985; 20. Ieremia L., Balas Mioara, Pirlea Z.: Interpretări actuale ale gnatosoniilor la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare (A.T.M.) în cadrul disfuncției menisco-condilene generate de către o ocluzie traumatogenă. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu-Mureș, 7 noiembrie 1985; 21. Ieremia L., Balas Mioara: Rev. med. (1985), 31, 1—2, 126; 22. Ieremia L., Dodu Sanda: Actualități privind patogenia cracmentelor cu caracter reciproc survenite la nivelul articulațiilor temporo-mandibulare (A.T.M.) în sindromul disfuncțional dureros menisco-condilian. Comunicare U.S.S.M. Tîrgu-Mureș, 29 mai 1986; 23. Ieremia L., Docu I.: Funcția și disfuncția ocluzală. Manuscris monografie. Ed. Med. București, sub tipar; 24. Isberg-Holm Annika, Westesson P. L.: Acta Odontol. Scand. (1982), 40, 153; 25. Isberg-Holm Annika, Westesson P. L.: Acta Odontol. Scand. (1982), 40, 167; 26. Kopp S.: Acta Odontol. Scand. (1977), 35, 207; 27. Kopp S.: Scand. J. Dent. Res. (1977), 85, 434; 28. Lysell L.: Epidemiologic-roentgenodiagnostic study on the teeth jaws and temporomandibular joints in 67 year old people in dolby Sweden. Thesis University of Lund, Sweden, 1977; 29. Molin C., Carlsson G. E., Frilling B., Hedegard B.: J. Oral Rehabil. (1976), 3, 9; 30. Mongini F.: Acta Anat. (1972), 82, 437; 31. Mongini F.: J. Prosthet. Dent. (1977), 38, 5, 539; 32. Mongini F.: J. Prosthet. Dent. (1980), 43, 5, 568; 33. Mongini F.: Dental Clinics North-America (1983), 27, 479; 34. Mongini F.: The Stomatognathic System Function, Dysfunction and Rehabilitation. Quintessence, Chicago, 1983, part. 1, cap. 6, 107; 35. Nathaviroj S., Omnell K. A., Randow K., Öberg T.: Dentomaxillofac. Radiol. (1976), 5, 33; 36. Quелlette P. L.: J. Am. Dent. Ass. (1974), 89, 623; 37. Solberg W. K., Woo M. W., Houston J. D.: J. Am. Dent. Ass. (1979), 89, 25; 38. Watt D. M.: Dental Practitioner (1963), 14, 27; 39. Watt D. M.: J. Prosthet. Dent. (1966), 16, 83; 40. Watt D. M.: J. Dent. (1980), 8, 119; 41. Watt D. M.: Gnathosonic Diagnosis and Occlusal Dynamics. Praeger, New York, 1981; 42. Westesson P. L., Ommel K. A., Rohlin M.: Acta Radiol. Diag. (1980), 21, 6, 777; 43. Westesson P. L., Bronstein S. L., Liedberg J.: Oral Surg. Oral Med. Oral Path. (1985), 59, 4, 323; 44. Yavelow J., Arnold G. S.: Oral Surg. (1971), 32, 708.

### CURRENT INTERPRETATIONS REGARDING THE MENISCO-CONDYLAR DYSFUNCTION OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT (TMJ)

Based on the latest experimental researches (on corpses) and the existing clinical investigations in special literature, the authors have pointed out that within the pathology of the temporomandibular joint (TMJ) there is a higher frequency of menisco-condylar dysfunction, which may give rise to complex subjective and objective implications in the dento-maxillary apparatus (DMAp.).

The interpretation of the mechanisms producing noise (crackles and crepitations) at the level of TMJ, of the mandibular dyskinesia with or without articular jump, of anterior displacement of the meniscus with or without the possibility of reduction can be made only by combining clinical examinations with the up-to-date radiological methods and techniques. Thus, by means of conventional transcranial radiographs, double-contrast arthrographs, arthrotomographic serials of TMJ by making use of computerized scanner tomodensitometry (TDM) and magnetic resonance, the morphopathological modifications of the articular bony structures and of the meniscus will be revealed. In such a manner it will be possible to establish properly the clinical form and the stage of severity of cranio-mandibular dysfunction.

The four conclusions based also on the authors' experience confirm the necessity of revealing and annihilating the occlusal dysfunctional risk factors in due time, which are most often responsible for the internal disorders of TMJ.



Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Ádám, doctor farmacist)  
și Disciplina de microbiologie (cond.: prof. dr. I. László, doctor în medicină)  
ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

### SELECȚIONAREA DE CONSERVANȚI PENTRU BAZE DE UNGUENTE

L. Ádám, Éva Szánthó, Zamfira Csath-Stinzel, Iolanda Csegedi,  
M. Giurgiu, L. Domokos, Doina Bilcă

În domeniul preparării medicamentelor, în ultima vreme, se accentuează tot mai mult importanța reducerii încărcăturii microbiene a preparatelor nesterile (2, 3, 7, 22). Astfel, directivele Federației Internaționale Farmaceutice (FIP) prevăd ca în medicamentele care se aplică local (cu excepția celor care se utilizează în arsuri, ulceratii și în oftalmologie, la care nu se admite nici un germen pe gram preparat) numărul de germeni vii nu poate depăși 100/g și între germeni nu pot fi prezenți Enterobacteriaceele, *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*. Această cerință este mai severă decât cea care se pune în fața medicamentelor perorale, la care se admit 1000 germeni/g, cu aceleași restricții ca la preparatele aplicate local (7, 8). Asigurarea acestor condiții se realizează prin respectarea unei asepzii înaintate în timpul preparării sau (și) prin folosirea de conservanți adecvați.

Utilizarea conservanților la prepararea unguentelor ridică — în primul rând — două probleme: incompatibilitatea conservanților cu multe substanțe auxiliare farmaceutice (tenzide, macromoleculi) care figurează în compoziția bazelor de unguente moderne (3, 11, 14, 15, 20, 22, 23) și iritația locală, respectiv sensibilizarea țesutului cutanat de către conservanți (4, 5). Farmacopeele dau puține indicații — mai mult de ordin general — privind conservarea unguentelor (16).

DAB 7 — BRD prevede adăugarea de 0,1% nipaesteri la unguentele hidratate, dar chiar comentariul acestei farmacopei nu preconizează acești conservanți.

British Pharmaceutical Codex 1973 permite conservarea unguentelor care conțin apă, dar preferă prepararea aseptică a acestor unguente.

Farmacopeea Elvețiană, ed. VI, indică următorii conservanți pentru preparatele dermice: clorura de benzalconiu sau alte combinații de amoniu cvaternar în conc. de 0,001—0,01%, clorbutanol 0,3—0,5%, alcool feniletolic 0,3—0,5% și săruri fenilmercurice 0,001—0,01%.

Cercetările referitoare la conservarea unguentelor farmaceutice și a preparatelor cosmetice sînt foarte numeroase, dar multe date publicate sînt contradictorii, atît în ceea ce privește interacțiunile cu substanțe aju-

tătoare, cât și referitor la intensitatea 'activității antimicrobiene și, mai ales, privind limitele de utilizare a lor.

Aceste considerente ne-au determinat ca în continuarea cercetărilor noastre (1, 10, 24) privind selecționarea de conservanți pentru diferite forme medicamentoase, să întreprindem acest studiu referitor la compararea activității unor conservanți preconizați pentru preparate dermice.

### Material și metodă

S-a studiat eficacitatea următorilor conservanți, respectiv amestecuri de conservanți:

1. Nipagin M+Nipazol (0,075+0,025%) (N+N)
2. Nipagin M+Nipazol+ac. sorbic (0,1+0,03+0,1%) (N+N+S)
3. Nipagin M+Nipazol+ac. benzoic (0,1+0,03+0,1%) (N+N+B)
4. Hexaclorofen 0,1% (HEXACL)
5. Diacetat de clorhexidină 0,1% (CLORHEX)
6. Borat fenilmercuric 0,01% (BFM)
7. Bromură de cetilpiridiniu 0,1% (BROMOCET)

Acești conservanți au fost încorporați în următoarele 9 baze de unguente obținind  $7 \times 9 = 63$  preparate + 9 preparate martor (fără conservant):

1. Unguentum simplex F.R.IX
2. Unguentum emulsificans F.R.IX
3. Unguentum emulsificans hydrosum F.R.IX
4. Unguentum hydrophylicum non-ionicum F. Hung. VI
5. Hidrogel de metilceluloză 5% (MC 5%)
6. Hidrogel de carboximetilceluloză 5% (CMC Na 5%)
7. Hidrogel de alcool polivinilic 20%
8. Hidrogel de alginat de sodiu 5%
9. Hidrogel de bentonită 20%

Fiecare din aceste baze de unguente a fost împărțită în 4 cantități egale și au fost infectate cu unul dintre cele 4 microorganisme test:

1. Staphylococcus aureus ATCC 6558 (Sta)
2. Escherichia coli ATCC 25.922 (Es)
3. Pseudomonas aeruginosa ATCC 27.853 (Ps)
4. Candida albicans (Ca)

Numărul de microorganisme adăugate a fost de  $5 \cdot 10^5$  germeni/g preparat la primele 3 microorganisme și  $2,5 \cdot 10^5$  la Candida albicans. Preparatele s-au menținut la temperatura camerei în recipiente de sticlă și la 24 ore, apoi la 7 zile după infectare s-a determinat numărul de germeni vii. În acest scop, conform datelor din literatura de specialitate (13) s-au dispersat, folosind și un amestec de Tween și Span, la bazele care conțin neau și componente lipofile, câte 600 mg bază de unguent, în 15 ml sol. de peptonă 1% din care 1 ml s-a adăugat la 15 ml mediu de cultură (mediu nr. 8 din F.R.IX (27), respectiv Sabouraud), înainte de solidificarea mediului (la microorganismele 1, 2, 4), respectiv s-a etalat 0.1 ml pe suprafața mediului solidificat (la microorganismul nr. 3). După o incubare de 20 ore la 37°, respectiv 4 zile la 25—27° pentru Candida, s-au numărat coloniile formate.

## Rezultate și discuții

Rezultatele obținute sînt prezentate într-un tabel sinoptic, din care se pot constata următoarele:

Microorganismele test, cu excepția *Candidei* și-au pierdut viabilitatea în bazele anhidre neconservate deja în decurs de 24 ore. La fel în

Tabelul nr. 1

Preparatul	Microorganism	Nr. convențional de colonii la 1 și 7 zile în preparatele conservate cu :															
		N+N		N+N+S		N+N·B		HEXAOL		CLORHEX		BFM		BROMOCEL			
		1	7	1	7	1	7	1	7	1	7	1	7	1	7		
Ung. simpl.	Sta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ca	2	1	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	2		
Ung. emulsif.	Sta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ca	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1		
Ung. emulsif. hydr.	Sta	4	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	3		
	Es	4	4	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	3	3		
	Ps	4	1	1	—	—	—	—	—	2	—	—	—	4	—		
	Ca	2	3	3	1	1	—	—	—	2	—	3	—	2	3		
Ung. hydroph. non-ion	Sta	4	4	2	—	4	—	4	—	2	—	—	—	3	—		
	Es	3	4	3	—	2	—	—	—	3	—	—	—	2	—		
	Ps	3	2	3	—	—	—	—	—	2	—	—	—	2	—		
	Ca	4	4	2	3	2	—	2	—	3	4	—	—	3	1		
MC 5 <sup>0</sup> <sub>0</sub>	Sta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ca	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
CMC-Na 5 <sup>0</sup> <sub>0</sub>	Sta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	3	3	1	—	—	—	—	—	—	1	2	—	—	—		
	Ca	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
AVP 20 <sup>0</sup> <sub>0</sub>	Sta	3	1	1	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ca	3	1	2	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	1		
Na alg. 5 <sup>0</sup> <sub>0</sub>	Sta	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Es	3	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ps	4	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Ca	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
Bentonită 30 <sup>0</sup> <sub>0</sub>	Sta	3	2	3	1	3	3	3	—	1	3	—	—	—	3	3	
	Es	4	3	4	1	4	3	4	—	4	3	—	—	—	4	3	
	Ps	4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	—	—	—	1	2	
	Ca	2	2	2	1	2	—	2	1	2	—	—	—	—	2	1	

Legendă: — steril; 1 = 1—10 colonii; 2 = 11—100 colonii; 3 = peste 100 colonii; 4 = nenumărabil

hidrogelul de metilceluloză neconservat nu s-au putut pune în evidență microorganisme vii după 24 ore. În hidrogelul de carboximetilceluloză sodică, neconservat doar Pseudomonasul și-a menținut viabilitatea.

În unguentul simplu neconservat, Candida s-a pus în evidență și după 7 zile, iar în probele conservate cu nipaginuri, Hexaclorofen și Bromocet numai după 24 ore. În prezența celorlalți conservanți nu s-a dezvoltat nici un microorganism după 24 ore.

În cazul unguentului emulsifiant după 24 ore s-a decelat Candida numai în baza neconservată și cea care conținea Bromocet.

La bazele hidratate neconservate toate microorganismele test s-au dezvoltat viguros și după 7 zile. Dintre conservanți, rezultatele cele mai bune le-au dat boratul fenilmercuric, apoi diacetatul de clorhexidină, iar eficacitatea cea mai slabă a avut-o bromura de cetilpiridiniu. Se poate constata o acțiune mult mai redusă a nipaesterilor în unguentul hidrofobic neionic decât în unguentul emulgator hidratat, ceea ce confirmă incompatibilitatea esterilor acidului p-hidroxibenzoic (nipaginuri) cu Tween-ul din compoziția primului preparat.

În hidrogelul de carboximetilceluloză s-a dezvoltat numai Pseudomonas-ul, chiar în prezența clorhexidinei. Celelalte substanțe conservante au împiedicat dezvoltarea acestui microorganism.

Hidrogelurile de alcool polivinilic, alginat de sodiu și mai ales cel de bentonită s-au dovedit medii mai prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor test, dar conservanții utilizați au asigurat, în marea majoritate a cazurilor, o protecție corespunzătoare. Doar în cazul hidrogelului de bentonită — probabil datorită proprietății de a fixa unii conservanți prin adsorbție — s-au obținut rezultate slabe. Dintre conservanții testați, numai boratul fenilmercuric și diacetatul de clorhexidină s-au dovedit a fi eficace și în acest caz.

### Concluzii

1. În unguentele anhidre, cu excepția probelor infectate cu Candida, la 24 ore după însămînțare nu s-au putut pune în evidență germeni vii în preparatele neconservate.

2. La hidrogelul de MC 5<sup>0</sup>, neconservat nu s-a dezvoltat nici un microorganism, iar în hidrogelul de CMC Na 5<sup>0</sup>, neconservat numai Pseudomonas-ul și-a menținut vitalitatea după 24 ore de la infectare.

3. Bentonita probabil prin adsorbție — a redus mult, respectiv a anihilat activitatea conservanților, cu excepția boratului fenilmercuric și a diacetatului de clorhexidină.

4. Rezultatele cele mai bune s-au obținut cu boratul fenilmercuric în concentrație de 0.01<sup>0</sup>.

5. Cu excepția unei probe infectate cu Candida și a uneia infectată cu Pseudomonas, diacetatul de clorhexidină în concentrație de 0.1<sup>0</sup>, s-a dovedit un conservant corespunzător.

6. Bromura de cetilpiridiniu (0.1<sup>0</sup>) a avut o eficacitate foarte slabă.

7. Hexaclorofenul în concentrație de 0.1<sup>0</sup>, nu a fost mai activ decât amestecul de nipaesteri + acid benzoic.



1. *Adám L.* și colab.: *Rev. med.* (1982), 28, 172; 2. *Aye R. D.*: *Pharm. Ztg.* (1978), 123, 419; 3. *Balliu-Mutu S., Boteanu S., Ianculescu D.*: *Pract. farm.* 1983, mai, p. 105; 1983 sept., p. 61; 4. *Bandmann H. J.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1976), 116, 483; 5. *Beisedorf H. U., Klaschka F.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1964), 104, 990; 6. *Benzinger F., Hohnjec-Mihaljinac S.*: *Sci. Pharm.* (1970), 38, 107; 7. *Boteanu S., Gherghiniu E.*: *Pract. farm.* 1979, nov., p. 13; 8. *Boteanu S.*: *Pract. farm.* 1974, mai, p. 123; 9. *Bühlmann X.* și colab.: *Pharm. Acta Helv.* (1971), 46, 321; 10. *Csath-Stinzel Zamfira* și colab.: *Rev. med.* (1982), 28, 72; 11. *DeLuca P., Kostenbauder H. B.*: *J. Amer. Pharm. Sci. Ed.* (1960), 49, 430; 12. *Desvignes A., Bernard J., Sébastien F., Frottier M.*: *Ann. pharm. franç.* (1974), 32, 37; 13. *Devleeschouwer M.* și colab.: *Pharm. Acta Helv.* (1979), 54, 370; 14. *Ionescu Stoian P.* și colab.: *Farmacia* (1969) 17, 583; 15. *Jund Y., Carrère C.*: *Ann. pharm. franç.* (1971), 29, 161; 16. *List P. H., Hörhammer L.*: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, Ed. IV, vol. VII, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971; 17. *Nürnberg E.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1976), 116, 484; 18. *Parker M. S.*: *Soap, Perfumery, Cosmetics* (1973), 223 și 291; 19. *Pețeanu E.* și colab.: *Rev. med.* (1972), 18, 90; *Pract. farm.* (1970), 4, 11; 20. *Polman M. C.*: *Labo-pharma* (1976), 255, 577; 21. *Rosen W. E., Berke Ph. A.*: *J. Soc. Cosmet. Chem.* (1973), 24, 663; 22. *Savopol E.*: *Pract. farm.* 1979, iun., p. 87; 23. *Speiser P.*: *Pharm. Acta Helv.* (1968), 43, 193; 24. *Stavri N.*: *Pract. farm.* 1979, sept., p. 3; 25. *Wallhäuser K. A.*: *Pharm. Ind.* (1981), 43, 472; 26. *Weuffen W. A., Kramer A., Bulka E., Schönenberger H.*: *Antiseptika*, Band II, Teil 2, VEB Verlag, Berlin, 1983; 27. \* \* \* *Farmacopeea Română*, Ed. IX, Ed. Medicală, București, 1976.

*L. Adám, Eva Szantó, Zamfira Csath-Stinzel, Iolanda Csegedi, M. Giurgiu, L. Domokos, Doina Bilca*

#### INVESTIGATIONS ON THE SELECTION OF PRESERVATIVES FOR UNGUENT BASES

With a view to select a preservative or a mixture of preservatives, adequate to reduce the microbial charge of non-sterile unguents, a comparative study was made on the antimicrobial action of 4 preservatives (hexachlorophene, chlorhexidin diacetate, phenylmercuric borate and cetylpyridinium bromide) and 3 of bi- or tri-components of preservatives (esters of p-hydroxybenzoic acid combined with sorbic acid and benzoic acid, respectively).

These preservatives were incorporated in 4 ointment bases (Unguentum simplex, Unguentum emulsificans, Unguentum emulsificans aquosum and Unguentum hydrophylicum non-ionicum) and in 5 hydrogels (methylcellulose 5%, sodium carboxymethylcellulose 5%, polyvinyl alcohol 20%, sodium alginate 5% and bentonite 30%), which were infected with the following: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Candida albicans* (5 : 10<sup>5</sup> germs/g ointment).

The samples were tested at 24 hours and 7 days after seeding.

The best results were obtained with the samples preserved with phenylmercuric borate. Chlorhexidin diacetate proved to be just as active excepting one sample infected with *Candida* and one infected with *Pseudomonas*.

In unpreserved anhydrous ointment bases, at 24 hours after infection, no living germs could be revealed, excepting *Candida*: in Na CMC hydrogel only *Pseudomonas* maintained its vitality at 24 hours after infection, but in MC hydrogel none of the microorganisms developed.

## UTILITÉ DES RACINES DE SYMPHYTUM OFFICINALE DANS DES PRÉPARATIONS COSMÉTIQUES ET PHARMACEUTIQUES D'USAGE EXTERNE

Adriana Popovici, Liliana Bojică

Les racines de la plante *Symphytum officinale* („tătăneasa“ — langue populaire roumaine), sont bien connues pour leur contenu en alantoïne (2, 3, 4, 5, 6), utilisées dans des préparations cosmétiques et pharmaceutiques. Dans des travaux antérieurs on a évidencié l'efficacité de l'alantoïne synthétique associée, en concentration de 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> dans des pommades, avec le panthoténate de calcium et des azulènes dans le traitement des brûlures (1).

Dans ce travail on envisage la valorification de certaines matières primaires végétales de notre pays qui contiennent de l'alantoïne, pour son effet épithélisant, régénérateur et trophique, dans des préparations pharmaceutiques et cosmétiques.

### *Matériel et méthodes*

#### *A. Technologie de préparation des solutions extractives.*

On a utilisé des racines sèches de *Symphytum officinale* sectionnées à la finesse du tamis No II et ensuite on a réalisé trois solutions extractives: deux solutions aqueuses (une macération et une infusion avec 6<sup>0</sup>/<sub>0</sub> drogue et une solution extractive alcoolique (8, 13), obtenue par percolation avec 20<sup>0</sup>/<sub>0</sub> drogue (II) et alcool éthylique 70<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, toutes les trois préparées conformément aux techniques préconisées par la Pharmacopée roumaine édition IX (14).

L'alantoïne a été déterminé quantitativement par la technique spectrophotométrique d'après la méthode de Joung et Conway (8) en déterminant l'extinction des solutions à la longueur d'onde de 530 nm dans des cuves de 1 cm et en utilisant comme témoin l'eau distillée.

On a obtenu les concentrations suivantes, comprises dans le tableau No. I.

Tableau No. I

Le contenu en alantoïne des solutions extractives obtenues  
de *Symphytum officinale*

Solution extractives	Contenu en alantoïne g <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Macération	0,150
Infusion	0,125
Tincture (par percolation)	0,06

On peut observer qu'un contenu maximum en alantoïne est obtenu par la réalisation d'une macération aqueuse au froid (0,15<sup>0</sup>/<sub>0</sub>), cette raison en déterminant l'utilisation de cette macération comme ingrédient actif dans une pommade type émulsion E/H, à côté des pommades préparées avec l'infusion (tableau No. II).

*Tableau No. II*  
La composition des pommades avec alantoïne provenant de *Symphytum officinale*

Ingredients	Pommade I	Pommade II	Concentration en alantoïne (g <sup>0</sup> / <sub>0</sub> )
Macération de <i>Symphytum off.</i>	64,0	—	0,10
Infusion de <i>Symphytum off.</i>	—	64,0	0,10
Adeps lanae	5,0	5,0	
Cholesterolum	3,0	3,0	
Oleum cacao	5,0	5,0	
Oleum paraffini	8,0	8,0	
Vaselinum	15,0	15,0	

### B. La détermination des effets pharmacologiques des pommades.

On a déterminé l'effet cicatrisant et éphitelisant des pommades, en observant:

1) L'efficacité de la macération et de l'infusion contenant 0,10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> alantoïne, incluse dans des pommades;

2) L'influence de la concentration en alantoïne dans des limites 0,05 - 0,10 et 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> sur l'efficacité thérapeutique (graphique No. 1). Le contenu de 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> alantoïne en pommade a été obtenu par concentration des solutions diluées.

On a utilisé la méthode de l'inflammation expérimentale chronique (2. 11. 12) pour envisager l'effet cicatrisant, effectuée sur des lapins de 2500 g. préalablement dépilés par rasement sur la partie dorsale. Les inflammations ont été provoquées par l'application sur la peau d'une pâte (2 g) aqueuse contenant une poudre de graines de moutard noir (*Sinapis nigrae*), sur des surfaces circulaires de 6 cm<sup>2</sup>. On a laissé en contact durant 1 heure et ensuite on a enlevé la pâte, on a effacé les surfaces et on a appliqué 1 g de chacune des 4 pommades type émulsion E/H (tableau II).

On a poursuivi quotidiennement durant 3 jours, l'évolution de l'inflammation produite, comme il en résulte des observations figurées dans les graphiques No. 1 et No. 2.

La pommade contenant une macération 0,10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, a assuré une reconstruction beaucoup plus rapide de l'épithélium en comparaison avec l'infusion à même concentration de l'alantoïne de principe actif. En poursuivant l'influence de la concentration de l'alantoïne des préparations sur l'efficacité cicatrisante on peut constater que dans des concentrations de 0,05<sup>0</sup>/<sub>0</sub> il n'existe pas une prompte action, cette action en s'élevant proportionnellement avec l'augmentation de la concentration en alantoïne en partant de 0,05 jusqu'à 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

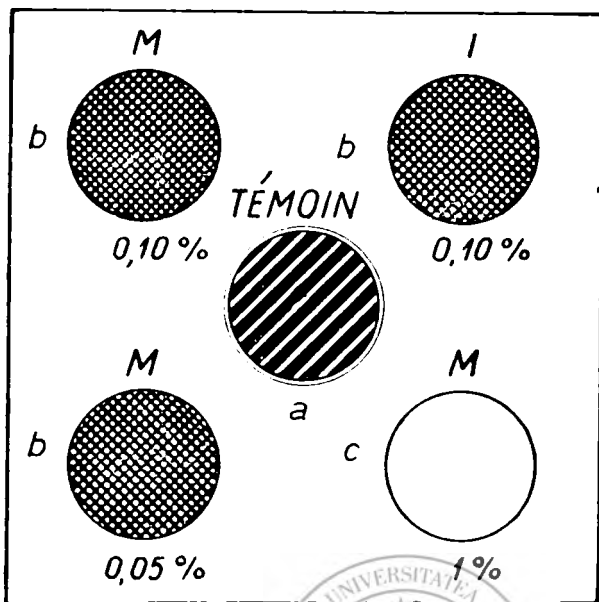


Fig. no. 1: Evolution des lésions après une journée; a = inflammation, b = persistance de la zone inflammée, c = guéri, M = macération, I = infusion

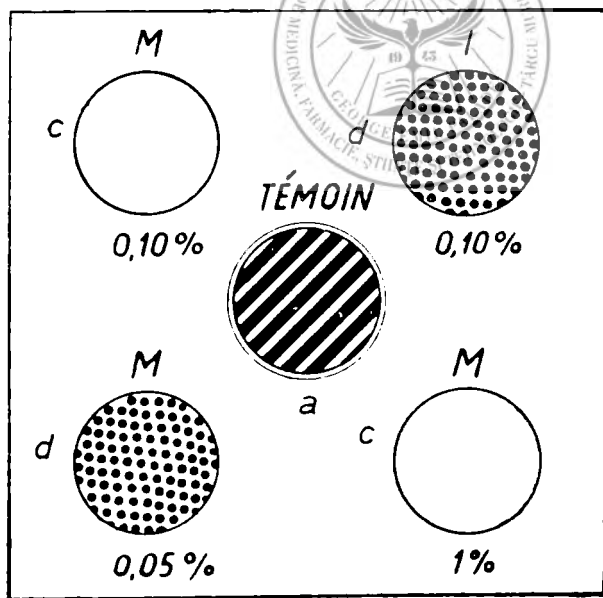


Fig. no. 2: Evolution les lésions après trois journées a = inflammation, c = guéri, d = en cours de guérison, M = macération, I = infusion.

## Conclusions

On peut proposer comme utilité pratique:

1) *La solution extractive* sous la forme de macération des racines de la plante *Symphytum officinale*, qui contient 0,10% alantoïne, qui est très utile comme ingrédient actif dans les préparations cosmétiques et pharmaceutiques avec des effets: épithélisant et cicatrisant.

2) *La pommade type émulsion E/H* avec 0,10% alantoïne, obtenue par la macération des racines de la plante, qui est utile pour le traitement des plaies, des écorches ou des coupures de la peau.

## Bibliographie

1. *Ardeleanu Maria, Kerekes M., Popovici Adriana, Bojică Liliana*: Elaborarea unui preparat bioactiv pe bază de pantotenat de calciu pentru tratamentul plăgilor superficiale. Lucrare prezentată la Sesiunea științifică de valorificare a cercetării medicale. Tg.-Mureș, aprilie 1981; 2. *Berger F.*: Handbuch der Drogenkunde, Band V. Wilelm Mandrich Verlag, Wien, 1949; 3. *Constantinescu D., Elena Maria*: Plantele medicinale. Ed. Medicală, București, 1979; 4. *Crăciun F., Bojor O., Alexan M.*: Farmacia naturii. Ed. Ceres, București, 1977; 5. *Csedő C.*: Plantele medicinale și condimentare din județul Harghita. Hargita megye gyógy- és fűszernövényei. Miercurea Ciuc, 1980; 6. *Goina T.*: Farmacognozie. Ed. Did. și Ped., București, 1967; 7. *Popovici Adriana*: Unguente farmaceutice, Ed. Medicală, București, 1980; 8. *Repta Maria*: Farmacia (1962), X, 11, 647; 9. *Rácz G., Laza A., Coiciu E.*: Plantele medicinale și aromatice. Ed. Ceres București, 1975; 10. *Rácz G.*: Plantele medicinale din flora spontană a bazinului Ciuc. Miercurea Ciuc, 1968; 11. *Rácz Kotilla Elisabeta, Rácz G., Kowalszky E.*: Rev. Med. (1966), XII, 4, 423; 12. *Sommer Lia, Repta Maria*: Farmacognozia practică, I.M.F. București, 1970, vol. II, 31; 13. *Tămășdan S., Cristea Elena, Mihele Denisa, Repta Maria*: Farmacia (1980), XVIII, 3, 133; 14. \* \* \* Farmacopeea Română, ediția a IX-a. Ed. Medicală, București, 1976.

Disciplina de tehnică farmaceutică (cond.: prof. dr. L. Adam, doctor farmacist) și disciplina de chimie farmaceutică (cond.: conf. dr. M. Rocsin, doctor farmacist) ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## OPTIMIZAREA CARACTERELOR REOLOGICE A PREPARATELOR CU FITINAT DE ALUMINIU

Zamfira Csath-Stinzel, L. Fülöp, Klaudia Szánthó, M. Giurgiu

Intr-o lucrare anterioară (1), s-au studiat posibilitățile de utilizare a inozitexafosfatului de aluminiu în tratamentul ulcerului gastric. Fiti-natul de aluminiu s-a obținut din tărițe de griu, printr-o metodă care

constituie tema unui brevet. De asemenea s-au determinat constantele și proprietățile fizico-chimice a acestei pulberi insolubile, care în suspensie apoasă are pH-ul aproape neutru (1).

Răcz-Kotilla și colab. (2) au demonstrat eficacitatea preparatului în tratamentul ulcerului gastric experimental pe animale, observând un procent însemnat de ameliorare, respectiv vindecare a ulcerelor experimentale. S-a demonstrat și faptul că fitinatul de aluminiu nu prezintă toxicitate (2).

Scopul cercetărilor de față a fost obținerea unui preparat farmaceutic — un gel stabil, nealterabil — util în tratamentul simptomatic al ulcerului gastric.

În acest sens, am studiat comparativ efectul stabilizator al metilcelulozei în diferite concentrații, asupra suspensiei de fitinat de aluminiu.

Gelurile obținute s-au controlat din punct de vedere reologic cu viscozimetru rotațional „Rheotest“, determinând proprietățile de curgere, pentru a selecta compoziția optimă cu o stabilitate și redispersabilitate corespunzătoare.

Metilceluloza utilizată a fost „Methocel“ MC 25 cP, USP, fabricată de firma FLUKA. Pentru comparație am întrebuințat produsul „Almagel“.

În formularea finală, 1000 g gel conține 10% fitinat de aluminiu, 5% oxid de magneziu, 0,5% anestezină, în vehicul edulcorat și conservat, precum și cantități variate de metilceluloză; hidroxid care a conferit preparatelor diferite proprietăți de curgere.

Din rezultatele obținute am trasat curbele de curgere ale preparatelor, prezentând mai jos reogramele gelurilor cu cantități de mucilag în jurul valorilor optime.

Figura nr. 1 reprezintă reogramă gelului de fitinat de aluminiu cu 0,8% și 1% metilceluloză (F + MC 0,8% și F + MC 1%).

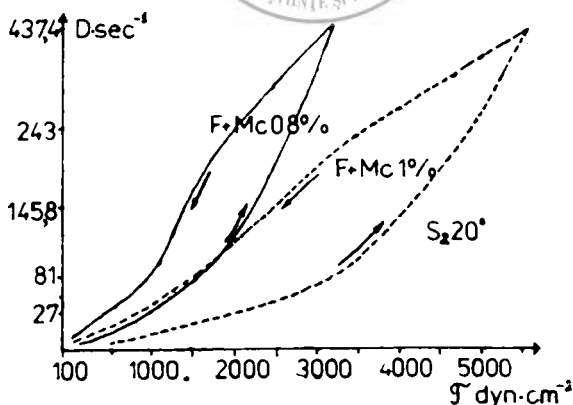


Fig. nr. 1

Figura nr. 2 reprezintă reograma gelului de fitinaț de aluminiu cu 0,6% metilceluloză, proaspăt și după o stocare de 3 săptămâni (F + MC 0,6% proaspăt — linia continuă, iar după 3 săptămâni — linia punctată). Valorile sînt obținute cu cilindrul  $S_2$  la temperatura de 20° C.

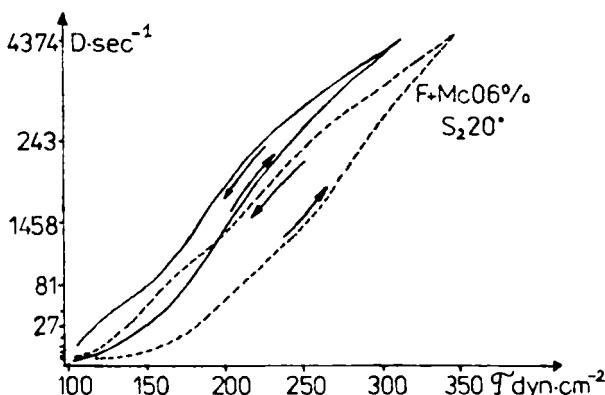


Fig. nr. 2

Din reograme reiese că 1% respectiv 0,8% metilceluloză dă suspensii prea consistente (cu valori ale tensiunii de forfecare în jur de 5000, respectiv 3000 dyn·cm<sup>-2</sup> la viteza de forfecare maximă)  $D \text{ sec}^{-1} = 437,4$ ), geluri care sînt greu prelevate din sticlă. În schimb 0,6% metilceluloză asigură o curgere pseudoplastică cu ușoară tixotropie (valori de tensiune tangențială în jur de 3000, iar după 3 săptămâni de păstrare 350 dyn·cm<sup>-2</sup>).

Avînd în vedere că tipul de curgere și schimbările quasiviscosității din timpul păstrării și la redispersare au importanță majoră în calitatea gelurilor (3, 4), concentrația de 0,6% metilceluloză a fost optimă.

Acest preparat are structură de gel stabil în repaus împiedicînd sedimentarea, iar la agitare suferă o modificare structurală devenind fluid, cu caractere de curgere aproape ideal-viscoase, ușor de administrat.

Aceeași optimizare a structurii se observă comparînd și viscozitatea celor două preparate (Almagel și fitinaț de aluminiu), luînd ca bază a calculului două valori de viscozitate: utilizînd la Almagel cilindrul  $S_1$ , iar la fitinațul de aluminiu cilindrul  $S_2$  la viscosimetrul Rheotest, am obținut valori de viscozitate apropiate la aceleași viteze de forfecare ( $D$ ) mici ( $D = 3 \text{ sec}^{-1} = 37,666 \text{ cP}$ , respectiv  $38,666 \text{ cP}$ ) iar la viteze de forfecare mai mari, diferențe mai mari ( $D = 27 \text{ sec}^{-1} = 9,625 \text{ cP}$ , respectiv  $5,370 \text{ cP}$ ).

Comparînd rezultatele obținute, se observă că la valori de viteze de forfecare mici, viscozitatea fitinațului de aluminiu este mai mare — deci are o stabilitate mai mare în repaus. La valori de viteze de forfecare mai mari, structura fitinațului de aluminiu se distruge mai ușor, dînd valori de viscozitate mai mici — reagitabilitate mai ușoară.

Rezultatele reflectate în cercetările de față, efectuate cu scopul optimizării gelului de fitinat de aluminiu ne vor ajuta la omologarea unui produs indigen aplicabil în afecțiuni gastrice, ca succedaneu al preparatelor cu acțiune similară din import.

### Bibliografie

1. Fülöp L., Szánthó Klaudia, Veréph J., Vajna E.: Rev. med. (1984), 1, 85;
2. Rácz-Kotilla Elisabeta, Fülöp L.: Rev. med. (1978), 2, 158;
3. Csath-Sincel Zamfira: Studiul unor noi tehnologii pentru îmbunătățirea emulsiilor farmaceutice cu ajutorul tensidelor. Teză de doctorat. I.M.F. Cluj-Napoca, 1973;
4. Setnikar I., Gal G., Fantelli S.: J. Pharm. Sci. (1968), 4, 671.

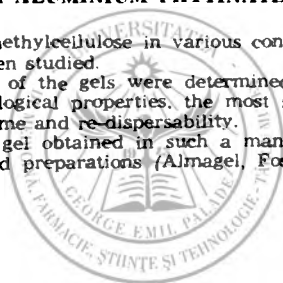
Zamfira Csath-Sincel, L. Fülöp, Klaudia Szánthó, M. Giurgiu

### OPTIMIZATION OF THE RHEOLOGICAL CHARACTERS OF PREPARATIONS WITH ALUMINIUM PHYTINATE

The stabilizing effect of methylcellulose in various concentrations on the gel of aluminium X phytinate has been studied.

The rheological characters of the gels were determined and expressed by flow curves. According to the rheological properties, the most suitable composition was chosen as for the stability in time and re-dispersability.

The aluminium phytinate gel obtained in such a manner can be utilized as a succedaneum of some imported preparations (Almagel, Fosfalugel) as gastric antacid coating.





## DESPRE ACTIVITATEA FILIALEI U.S.S.M. MUREȘ DIN ANUL 1985

Comitetul U.S.S.M. Mureș, cu ajutorul comitetelor de conducere ale celor 34 de secții și cercuri de specialitate ale filialei, precum și secțiile U.S.S.M.-ului de pe lângă spitalele din Luduș, Reghin, Sighișoara și Tirnăveni, au organizat în cursul anului 1985 la nivelul filialei, două manifestări științifice pe țară, trei manifestări științifice județene și 192 de ședințe de comunicări care au fost organizate de către secțiile de specialitate și la care au fost comunicate peste 400 de lucrări științifice semnate de membrii filialei.

În cursul anului 1985 la Tirgu-Mureș s-au organizat două **manifestări științifice cu caracter național**. Astfel, între 30 mai—1 iunie 1985 s-a organizat Simpozionul Național cu tema „Anestezia și terapia intensivă la politraumatizații”, simpozion dedicat împlinirii a 20 de ani de la istoricul Congres al IX-lea al P.C.R. În cadrul simpozionului s-au organizat cinci mese rotunde, la care au participat specialiști din toate centrele din țară și concomitent au fost discutate cele 52 postere expuse. Pe lângă munca organizatorică entuziastă și punctuală a acestei manifestări științifice de mare însemnătate pentru ridicarea prestigiului profesional al școlii medicale tirgumureșene, membrii secției de anestezie din Tirgu-Mureș au participat activ la discuțiile de la mesele rotunde și au prezentat 13 lucrări poster apreciate foarte mult profesional de cei prezenți.

Între 6—7 septembrie 1985 la Tirgu-Mureș a avut loc simpozionul cu caracter național cu tema: „Sterilitatea endocrină (fiziopatologie, etiopatogenie, combatere)”. Această manifestare științifică s-a încadrat în directivele generale ale partidului nostru, privind aspectele demografice și de sănătate a populației. S-a realizat întocmirea unui volum, cu materialul simpozionului, de peste 200 de pagini în care sînt cuprinse lucrările prezentate, rapoarte și actualități, totalizînd 87 lucrări. În acest volum pentru prima dată au fost incluse „Actualități în endocrinologie”, care au contribuit la evidențierea secțiilor moderne de endocrinologie. Simpozionul a prilejuit un larg și important schimb de experiență interdisciplinară. Membrii secției de endocrinologie locală, pe lângă munca exemplară de organizare, au întocmit un raport și cinci comunicări.

Secția de medicină generală a Filialei U.S.S.M. Mureș, în colaborare cu I.M.F. Tirgu-Mureș, Cabinetul Absolventului I.M.F., Direcțiile Sanitare ale județelor Mureș, Covasna și Harghita au organizat două **manifestări științifice județene**, după cum urmează: la 27 aprilie 1985 la Tirgu-Mureș a avut loc masa rotundă cu tema „Căi și metode pentru evaluarea stării de sănătate a individului și a colectivității”, iar la 23 noiembrie 1985 a fost organizat simpozionul cu tema: „Criteriile de evaluare a consultațiilor la domiciliu ale medicului de medicină generală”. La ambele manifestări științifice au fost prezentate materiale foarte bine documentate, iar discuțiile au fost de un ridicat nivel științific. S-au tras concluzii importante pentru practica medicală. Astfel s-a accentuat că datele morbidității generale sînt reflectate mai fidel prin anchete active ale stării de sănătate a populației. S-a subliniat valoarea reală a „Policlinicii pentru sănătoși” de la Azormureș din Tirgu-Mureș. La ambele manifestări științifice au participat cadre de conducere din rețeaua sanitară, medici de medicină generală din numeroase județe ale țării, absolvenți ai I.M.F. Tirgu-Mureș, precum și un număr mare de studenți.

Secția de cadre medii a Filialei U.S.S.M. Mureș, în colaborare cu Direcția Sanitară a județului Mureș, a organizat la 21 septembrie 1985, simpozionul județean cu tema: „Rolul cadrelor medii sanitare de obstetrică—ginecologie în depistarea, urmărirea și tratamentul gravidelor cu disgravida tardivă”. La această manifestare de mare importanță au participat într-un număr mare cadre medii din județele Alba, Covasna, Harghita și Mureș. Simpozionul a fost foarte bine organizat, de

către comitetul de conducere al secției de cadre medii din Tirgu-Mureș, organizatorii au depus o muncă conștiințioasă și exemplară. Președintele secției de ginecologie a acordat un ajutor prețios prin completarea cu actualități și a tras unele concluzii necesare pentru munca în viitor.

Colectivele de organizare ale secțiilor sus-menționate au depus o muncă intensă, cu mare simț de răspundere, ca cei prezenți la aceste manifestări științifice, din diferite centre universitare și din județele țării să discute cu competență profesională problematica dată.

Conf. dr. *Fazakas Béla*  
secretarul Filialei U.S.S.M. Mureș

## BAZELE FARMACOLOGICE ALE PRACTICII MEDICALE

de prof. dr. doc. *V. Stroescu*

Editura Medicală, București, vol. 1 (1984), vol. 2 (1986)

Recent a apărut volumul 2 al tratatului *Bazele farmacologice ale practicii medicale* venind să întregască o operă remarcabilă: un tratat de farmacologie clinică, complet și modern, de o deosebită valoare pentru medicii de toate specialitățile cit și pentru generalisti.

Lucrarea, de o înaltă ținută profesional-științifică, reflectă marile realizări ale farmacologiei contemporane, promovind totodată un spirit critic foarte judicios. Autorul prezintă un număr mare de substanțe medicamentoase, inclusiv dintre cele mai noi, precum și multe date exacte cu privire la modul de acțiune, utilizarea terapeutică și efectele adverse ale acestora. Cititorul este impresionat atât de bogăția și actualitatea cit și de selectarea riguroasă a datelor prezentate, de modul științific și totodată practic în care este expusă materia — organizată pe capitole și subcapitole bine conturate, proporționate și clar structurate. Din ambele volume emană aceeași concepție, fundamentată pe precizarea mecanismelor de acțiune a medicamentelor, dar care privește toate datele din punctul de vedere al medicinei practice.

Primul volum, împărțit pe 27 capitole, cuprinde aspectele generale ale farmacologiei, apoi medicamentele cu acțiune asupra aparatului cardiovascular, asupra hemostazei și hematopoezei, aparatului digestiv și respirator, medicația diuretică, uterină, a musculaturii striate, oftalmologică și dermatologică. Al doilea volum prezintă în 33 de capitole, medicația endocrino-metabolică, medicația sistemului nervos central, agenții antimicrobieni, antiparazitari și antitumorali. Referințele bibliografice de la sfârșitul fiecărui capitol, tabelele și schemele inserate în text, indexul alfabetic detaliat ajută informarea cititorului. Cartea recenzată, o contribuție de seamă la literatura noastră de specialitate, o recomand călduros în atenția corpului medical și studenților.

Prof. dr. *Feszt Gheorghe*