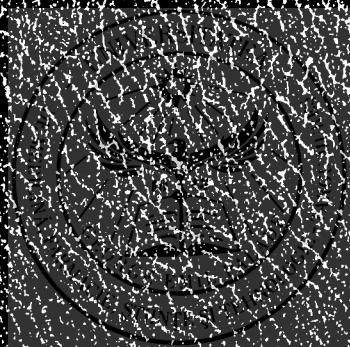




FOARTĂ NICOLAE

UNIVERSITATEA "REGELE FERDINAND I" DIN SIBIU

FACULTATEA DE MEDICINA

gi 69

No. 1470.

SULFAMIDELE IN TRATAMENTUL MENINGITELOR OTICE

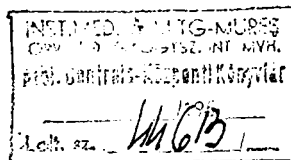
T E Z A

Pentru doctorat în medicină și chirurgie
Prezentată și susținută în ziua de *7 Decembrie* 1940.

de

F O A R T A N I C O L A E

24 MAY 2005



UNIVERSITATEA "REGELE FERDINAND I" DIN SIBIU
=====

FACULTATEA DE MEDICINA

DECAN: Profesor Dr. V. Papilian

Anatomie umană.....	Prof. Dr. Papilian V.
Chimie generală medicală.....	" " Secăreanu S.
Chimie biologică.....	" " Manta I.
Istologie și embriologie	" " Drăgoiu I.
Fiziologie și fizică medicală.....	" " Benetate Gr.
Anatomie patologică.....	" " Vasiliu T.
Bacteriologie	" " Baroni V.
Patologie gen. și experimentală.....	" " Botez M. A.
Igienă și medicină preventivă.....	" " Moldovan I.
Clinica medicală I.....	" " Hațieganu I.
Clinica medicală II (semiologie)....	" " Goia I.
Clinica chirurgicală (semiologie)....	" " Pop A.
Clinica chirurg. și boalele căilor urin.	" " Teposu E.
Clinica obstret. și ginecologică.....	" " Grigoriu Cr.
Clinica dermatologică și sifiligraf.	" " Tătaru C.
Clinica infantilă și puericultura....	" " Popoviciu G.
Clinica pauro urologică	" " Minea I.
Clinica psihiatrică.....	" " Urechia C.
Clinica oftalmologică.....	" " Mihail D.
Clinica balneologică și dietetică....	" " Sturza M.
Clinica otorinolaringologică.....	" " Bzoianu Gh.
Clinica stomatologică.....	" " Aleman I.
Medicina legală.....	" " Kernbach M.
Radiologie.....	" " Negru D.
Istoria medicinei.....	" " Bologa V.
Farmacologia.....	Supl. " " Baroni V.
Fiziologie și fizică. (conferință).....	
Igienă și medicină preventivă	agr. " Zolog M.
Clinica boalelor contagioase.....	conf. " Gavrilă I.

UNIVERSITATEA "REGELE FERDINAND I" DIN SIBIU

FACULTATEA DE MEDICINA.-

JURIUL DE PROMOTIE :

PRESEDINTE.....Prof.Dr.Gh.Buzoianu
" Prof.Dr.Mihail D.
MEMBRII....." Dr.Teposu E.
" Dr.Popoviciu G.
" Dr.Benetato Gr.
SUPLEANT.....Conf.Dr.Popoviciu Tr.



I N T R O D U C E R E

=====

Meningita otică este una din efecțiunile cele mai serioase, fiind cu mult mai gravă decât meningita rino-genă, cerebro-spinală și în general decât toate celelalte meningite obișnuite din patologia generală.- Această malignitate este în strânsă legătură cu condițiunile anatomice în cari se dezvoltă.-

Meningitele otice au constituit ani de-a rândul complicațiuni grave ale supurațiunilor auriculare și peri-auriculare prin procentul ridicat de mortalitate ce-l dădeau.- Cei mai mulți otologiști erau descurajați și odată cu constatarea acestei complicațiuni, suspendau tratamentul și lăsau bolnavul în voia soartei.-

Astăzi, introducerea sulfamidoterapiei în tratamentele meningitelor otice a adus o schimbare radicală în prognosticul acestei afecțiuni și otologul pășește cu hotărâre și plin de nădejde la instituirea unui tratament corespunzător.- Acest tratament pentru a fi încununat de succes constă, pe lângă administrarea de sulfamide și din îndepărtarea operatorie a focarului septic auricular, numai ele neputând încă să sterilizeze dintr'odată focarele septice osteitice.- "Singură operațiunea nu poate vindeca sau nu vindecă decât

excepțional o meningită; chimioterapia sulfanidată singură nu vindecă sau vindecă rareori o afecțiune meningitică de origină otică.- "(Prof.Buzoianu)

Sulfamidoterapia modificând nu numai prognosticul și tratamentul, dar și tabloul clinic al acestor meningite, atenuând totdeauna când sunt administrate dela început, intensitatea simptomelor și dându-le o altă evoluție, impune cunoașterea formelor clinice ale acestora.-

Țin să exprim cu acest prilej Dlui Prof.Dr.Gh.Buzoianu întreaga mea gratitudine pentru bunăvoința cu care mi-a dat prețioasele sale îndrumări în legătură cu această lucrare cât și pentru posibilitatea de a urmări cele două cazuri clinice, ale căror observațiuni le voi da la sfârșitul acestei lucrări, observațiuni cu atât mai importante, cu cât ținem cont de faptul că au fost printre primele cazuri tratate prin sulfamide-sulfamidoterapia fiind introdusă în tratamentul meningitelor otice pentru prima oră în România, de către Dl. Prof.Dr.Gh.Buzoianu în clinica O.R.L.din Cluj, clinică în care au fost practicate atâtea tehnici noi în domeniul chirurgiei și terapeutice oto-rino-laringologice în ultimii 6 ani.-

De aceea clinica O.R.L.din Clujul Românesc va fi pentru științele O.R.L.din România o casă părintească de neuitat.-

STUDIU SINTETIC ASUPRA MENINGITELOR =====

Instituirea unui tratament rațional în meningitele otice presupune, pe de o parte cunoașterea formelor clinice ale acestora, chiar dacă tabloul nu diferă prea mult de la o formă la alta, pe de altă parte precizarea germene-lui patogen cauzal.-

Astfel, este foarte important să știm dacă e vorba de o meningită septică ori aseptică, deoarece forma septică impune adesea administrarea concomitentă a medica-țiunii sulfamidate pe cale bucală și intrarahidiană și controlul permeabilității meningeale este indispensa-bil.-

Cunoașterea agentului patogen ne conduce la alege-rea medicațiunii celei mai potrivite, căci s'a constatat că în meningitele streptococice, cele mai bune rezultate se obțin cu preparatul sulfamidat 1162 F. pe când în me-ningitele pneumococice sulfamido-piridina are o acțiu-ne cu mult superioară celui dintâiu.-

Pentru aceasta, puncția lombară sau suboccipitală este indispensabilă.-

După modificările suferite de lichidul cefalora-hidian, meningitele otice se clasifică în următoarele forme clinice:

- A) Meningite septice
- B) " aseptice
- C) Hidropizii meningeale.

A) Meningitele septice se caracterizează prin

aceea că, agentul patogen se găsește în lichidul cefalorahidian.-

După cum lichidul cefalorahidian este turbure sau clar, meningitele septice se împart în: purulente și seroase.-

În meningitele septice purulente, lichidul cefalorahidian este turbure, hipertensiv și conține pe lângă microbi cari pot fi identificați, fie direct la microscop fie indirect prin culturi și foarte multe leucocite polinucleare adeseori alterate și linfocite.-

În meningitele septice seroase, lichidul cefalorahidian e clar, hipertensiv, conține pe lângă puținele leucocite și linfocite și microbul cauzal evidential prin aceleași procedee.-

În ceea ce privește simptomatologia clinică, acestea se caracterizează prin trei faze:

a) Perioada de invazie. - Simptomele acestei perioade depind de debut.-

Când debutul este brutal, bolnavul acuză o cefalee atroce, temperatura se urcă la 40° , este agitat și fenomenele perioadei de stare se instalează repede.-

Când debutul este progresiv, cefaleea și rahialgia dorsolombară puțin pronunțată, ușoară rigiditate a cefei sensibilitatea, pronunțată la presiune în regiunea retro mandibulară, durerea la presiunea muschilor cefei, punctia lombară, sunt semnele cele mai importante, pe lângă o temperatură nu așa ridicată și o agitație mai puțin intensă.-

b) Perioada de excitație. - Se caracterizează prin-

tr'o triadă simptomatică de importanță practică considerabilă: rigiditatea cefei, semnul lui Kernig și modificările lichidului cefalorahidian, alături de celelalte semne.-

Cefaleea este generalizată, intensă și câte odată așa de atroce că bolnavul țipă și chiar în perioada pre-comatoasă, unii din ei duc mâna la cap.-

Vărsăturile sunt spontane și fără greață și eforturi.-

Constipația e prezentă totdeauna.-

Temperatura se menține în jurul lui 40° și oscilează foarte puțin.-

Pulsul e relativ frecvent, fiind bradicardic atunci când hipertensiunea este accentuată.-

Respirația prezintă o accelerare proporțională cu febră.-

Contracturile sunt cele mai importante.- La copii sunt înlocuite prin convulzii generalizate.-

Aceste contracturi se localizează pe anumite grupe musculare.- Constrațiunea muschilor cefei produce rigiditatea cefei, când orice mișcare de flexiune a gâtului este imposibil de executat, fiind extrem de dureroasă.- Constrațiunea lombo-dorsală sau semnul lui Kernig cât și semnul Brudzinski sau flexiunea contralaterală sunt de aceeași importanță.-

Constrațiunea muschilor masticatori provoacă trismus.- Contractura musculaturei faciale produce un râs sardonice.- Când interesează muschii sfincterieni, se produce retenție de urină.-

Turburările oculare sunt prezente și se traduc

prin fotofobie, contracțiunea pupilară persistentă și ~~zhi~~ chiar mioză, strabism.-

Turburările psihice se manifestă prin delir, uneori însoțite de halucinații și chiar de agitație.-

Reflexele tendinoase sunt exagerate, de asemenea și cele cutanate -dunga meningitică a lui Trousseau.-

Examenul sângelui-polinucleoză.-

c) Perioada de depresiune este ultimul stadiu evolutiv al meningitelor.-

Paraliziile ~~sau~~ locul contracturilor.- Se pot constata astfel monoplegii, hemiplegii și paralizii sfincteriene ~~pxi~~ cu incontinență urinară și de materii fecale.-

Pupilele sunt inegale, midriatice, numai reacționează la lumină și amauroza se instalează repede.-

Pulsul, după o fază de bradicardie, devine frecvent, neregulat, slab, imperceptibil.-

Respirația este neregulată, adesea de tip CHEYNE-STOKNES.-

Coma, încheie cortegiul simptomatic al meningitelor

B) Meningitele aseptice se caracterizează prin aceea că, în lichidul cefalorahidian nu se pun în evidență germeni patogeni, nici direct prin examen microscopic, nici indirect prin culturi.-

După cum acest lichid este turbure sau clar, este vorba de o meningită aseptică puriformă sau seroasă.-

Meningita aseptică seroasă traduce o ușoară reacție meningeală care anunță un pericol aproape iminent de invadare a spațiilor subarahnoidiene de către agentul patogen.- Lichidul cefalorahidian este clar, hipertensiv,

prezintă o polinucleoză moderată la început, cu globule albe nealterate.-

Meningita ~~xxxxxx~~ aseptică puriformă denotă o reacție meningeală mai intensă, care anunță un pericol iminent de invadare a acestor spații de către agentul patogen.- Lichidul cefalorahidian este turbure, hipertensiv, prezintă o polinucleoză foarte pronunțată cu globule albe alterate.- Meningitele aseptice pot deveni septice și agentul patogen poate persista în lichidul cefalorahidian, fie prin inocularea continuă din focarul septic auricular, fie din cauza ineficacității medicațiunii.-

Meningitele aseptice prezintă un tablou clinic asemănător meningitelor septice, dar mai șter.- Se caracterizează mai ales prin rigiditatea cefei, semnul lui Kernig și modificările lichidului cefalorahidian amintit.-

C) Hidropiziile meningeale se caracterizează printr'o ușoară reacțiune meningeală, un edem meningeal, datorită acțiunii iritante a toxinelor microbiene venite dela un focar septic auricular.- Lichidul cefalorahidian este normal, atât din punct de vedere bacteriologic cât și citologic, dar totdeauna hipertensiv și câteodată se constată chiar o hipertensiune foarte pronunțată.-

După întinderea reacțiunii meningeale, se împart în difuze, când reacțiunea interesează întreg spațiul subarahnoidian și locală, când această reacțiune interesează sau cavitatea ventriculară sau spațiile endocraniene ale convecsității craniene.-

În ceea ce privește simptomatologia lor, se deose-

besc de celelalte forme prin lipsa semnelor infecțioase și prezența simptomelor de hipertensiune craniană: cefalee intensă, eventual bradicardie și stază papilară.-

În hidropiziile ventriculare, semnele de hipertensiune sunt foarte pronunțate, staza papilară ducând și la atrofia nervilor optici și cecitate consecutivă.-

Compresiunea planșeului ventriculului IV poate duce la accidente bulbare și moarte.-

II. După natura agentului patogen distingem:

a) Meningita streptococică

b) " pneumococică

c) " stafilococică

Asupra meningitelor streptococice preparatele sulfamidate acționează cel mai eficace, căci s'a constatat că cu cât virulența unui microb este mai pronunțată, cu atât acțiunea sulfamidelor este mai evidentă și mai rapidă.- Ori streptococul este cu mult mai virulent, decât pneumococul, meningococul sau gonococul.- Streptococul hemolitic e mult mai sensibil decât streptococul viridans.- Pentru meningita stafilococică nu s'a verificat încă sensibilitatea față de preparatele sulfamidate.-

III.-Semnele de alarmă meningeale .-

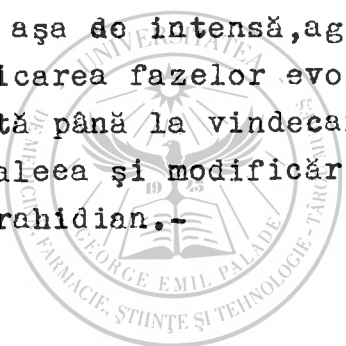
Sunt foarte importante de cunoscut, căci ele indicând iminenta invadare a spațiilor subarahnoidiene de către agentul patogen, permit instituirea unui tratament antimicrobian în condițiuni favorabile.-

Ne atrage atențiunea mai ales fotofobia, durerea la nivelul cefei provocată de mișcările de flexiune, chiar dacă această flexiune se execută încă perfect,

nistagmus trecător.-

IV.-Tabloul clinic al meningitelor în urma administrării sulfamidelor.-

Sulfamidele administrate dela început, în tratamentul meningitelor otice, modificând tabloul clinic al acestora, prin faptul că intensitatea simptomelor meningeale diminuează și astăzi nu se mai observă în clinică convulziunile, fibrilațiunile musculare faciale, rigiditatea cefei așa de intensă, agitația de altădată, ducând și la unificarea fazelor evolutive.- Singurele semne care persistă până la vindecare sunt: rigiditatea dorso-crurală, cefaleea și modificările cunoscute ale lichidului cefalorahidian.-



STUDIU SINTETIC AL SUPRA-SULFAMIDELOR1). Descoperirea compuşilor sulfamidați.

Chimioterapia antimengitică având aceeași valoare ca și actul operator de îndepărtare a focarului septic auricular, otologii au căutat ani de arândul medicațiunea potrivită pentru sterilizarea spațiilor sub-arahnoidiene.--

Au fost încercate o mulțime de substanțe chinice, printre cari sărurile de argint, în special colargolul și electralgolul, ~~trippa~~flavina, urotropina, optichina, dar rezultatele obținute au fost nule. Abia din 1935 încoace, prin descoperirea sufamidelor, grație rezultatelor experimentale ale lui Domagk, avem o chimioterapie bacteriologică antimeningitică.--

Primii compuşii sulfamidați intrați în terapia microbicidă și întrebuințați în tratamentul bactericid antimeningitic, au fost coloranții azoici sulfamidați, --prontozilul (în Germania) și rubiazolul (în Franța) în a căror compoziție intră un nucleu special, nucleul para-aminofenil-sulfamidat, care este un corp sulfamidat alb incolor, dotat cu proprietăți microbicide evidente.--

Rezultatele obținute cu aceste medicații au fost încurajatoare.--

Astăzi, în tratamentul meningitelor otice, singurele medicamente întrebuințate sunt compuşii sulfamidați necolorați, cari au^o acțiune microbicidă mai puternică, dar posedă și o toxicitate mai mare de cât compuşii azoici.--

Dintre aceste sufamide albe cele mai întrebuințate în tratamentul acestor meningite sunt preparatele: 1162 F, cunoscut în comerț sub denumirea de septoplax, neo-coccyll,

prontozil alb și sulfamido-piridina 693, cunoscută sub numele de "Dagenan".-

II. Modul de acțiune. Se pare că toți compușii sulfamidați acționează prin amino-benzen-sulfamida pe care o pun în libertate. Acest grup s'ar oxida la rândul său în hidroxilamino-benzen-sulfamidă și aceasta ar fi agentul microbicide, căci s-a constatat, că activitatea acestuia in vivo și vitro, e de o sută de ori mai mare ca aceea a amino-benzen-sulfamidei.-Acești compuși sulfamidați sunt mai activi când sunt administrați de la începutul infecțiunii și în doze suficiente. Administrarea lor trebuie prelungită pentru evitarea recidivelor.

II. APLICATIUNI CLINICE!

Preparatele sulfamida azoice au fost întrebuințate în aproape toate infecțiunile microbiene, obținându-se totuși rezultatele cele mai bune în cele streptococice. Astfel s'au obținut efecte remarcabile în erizipel, pleurezii purulente streptococice, infecții puerperale, meningite otice streptococice, meningite cerebro-spinale, meningococice, otite medicronice simple și chiar acute.-

Aplicațiunea clinică a compușilor sulfamidați albi este foarte întinsă în terapeutică antimicrobiană, datorită acțiunii lor microbicide mai intense. Streptococul, pneumococul, meningococul, gonococul, stafilococul sunt foarte sensibili față de acești compuși, întrebuințându-se astfel în toate infecțiunile cauzate de acești microbi.

III. APLICATIUNI ANTIMENINGITICE.

În tratamentul meningitelor, sulfamidele au găsit o aplicațiune considerabilă, la început prin compuși azoici

azi prin cei albi necolorați.--

a). In meningitele cerebro-spinale s'au obținut vindecări totale prin chimioterapia sulfamidată.--

In mediul rural aceasta este superioară tratamentului seroterapeutic, atât prin rezultatele înregistrate cât și prin dificultățile de procurare a serului.

b). In meningitele otice streptococice ca și în cele primitive, vindecările sunt și mai edificatoare. Așa, între anii 1900-1936, Davernoix a obținut 72 de vindecări de meningite streptococice, pe când între anii 1937-1938, prin întrebuințarea preparatelor sulfamidate în tratamentul lor, numărul meningitelor vindecate a fost de 57.--

In ceea ce privește indicațiunea sulfamido-terapiei antimeningitice în raport cu forma clinică a acestora astăzi este preferabil de a considera toate meningitele fie septice, fie aseptice, ca având același gravitate din punct de vedere clinic,--o meningită aseptică putând deveni oricând septică--și deci bucurându-se toate, în măsură egală, de același tratament antimicrobian sulfamidat. Astăzi, chiar în lipsa rezultatului de laborator, trebuie să considerăm orice meningită otică cași cum ar fi septică și să administrăm cât mai repede și masiv sulfamidei pe cale bucală și rachidiană.--

In hidropiziile meningiale administrarea sulfamidelor nu este indispensabilă, totuși ea are un rol profilactic evident.--

Dacă acțiunea curativă a sulfamidelor în tratamentul meningitelor otice este miraculoasă, prevenirea posibilității de extindere endocraniană, în toate infecțiunile otice, este de o importanță covârșitoare.--De aceea în infecțiunile auriculare este recomandabil să se asocieze

totdeauna tratamentului local conservator sau operator și administrarea sulfamidelor.--

Astfel în otitele acute cu sau fără reacțiune mastoidiană, mastoidite, când se îndepărtează un focar septic auricular ori se drenează un abces extradurant, intradurant sau encefalic, administrarea complementară a sulfamidelor realizează, completând, sterilizarea mai rapidă și mai perfectă a leziunilor focale, împiedicând posibilitatea unei extinderi meningiale.--Această administrare devine cu atât mai imperioasă când în cursul unei intervențiuni în regiunea auriculară sau extradurală, se observă scurgându-se în plaga operatorie lichid cefalo-rachidian, căci aceasta denotă o fisură a durei mater, pe unde infecția poate ajunge în spațiile subarahnoidiene. Flebitile sinusului lateral septicemile și în general orice infecțiune endocraniană localizată cu punct de plecare otic, impune administrarea necondiționată, pe lângă intervenția operatorie, a medicațiunii sulfamidate.--

c). In meningitele otice pneumococice administrarea sulfamidelor este deasemeni indicată, preparatele albe având o acțiune terapeutică evidentă. Tixier, Eck și Grosscord au obținut vindecarea într'o meningită cerebro-spinală pneumococică în 24 ore prin administrarea sulfamidelor pe cale bucală.--

IV. TOXICITATEA SULFAMIDELOR'.

a). Toxicitatea coloranților amino-azoici. este fără importanță, coeficientul de toxicitate ale acestor preparate fiind redus. S'a observat mai ales turburări digestive la copii și excepțional intoxicațiuni. Aceste fenomene sunt

în legătură cu doza ingerată, cu debilitatea bolnavului și cu o oare care sensibilitate individuală.-

b). Toxicitatea derivațiilor sulfamidați albi.

Corpii sulfamidați albi au acțiune considerabilă microbică, dar administrarea lor în doze masive poate produce unele accidente, cari se termină în majoritatea cazurilor printr'o rapidă vindecare, totuși trebuie să le cunoaștem, pentru a evita neplăcerile.-

După clasificarea făcută de Dl. Prof. Buzoianu, fenomenele de intoleranță sau de intoxicație care pot surveni în cursul tratamentului sulfamidat, pot fi repartizate în trei grupe, după gravitatea ce o prezintă: accidente ușoare, accidente de gravitate mijlocie și accidente grave.-

1). Accidentele ușoare sunt: astenia, cefalia, vertijele, anorexia și o ușoară cianoză.

2). Accidentele de gravitate mijlocie sunt: cianoza intensă, datorită methemoglobinei și mai ales sulfhemoglobinemiei, diaree, febră, icter, leziuni cutanate, nevrite sau turburări senzitive ale extremităților.-

3). Accidentele grave sunt: febra ridicată, fenomene de anemie și leucopenie cari pot merge până la agranulocitoză și colaps.-

În sfârșit accidentele cele mai grave sunt acelea cari se pot produce în urma administrării concomitente a preparatelor incompatibile cu sulfamidele.-

Organismul elimină sulfamidele în cea mai mare parte prin urină, fiind complet debarasat de ele abia la 2-3 zile dela sistarea administrării lor.

C).MIJLOACEle întrebuintate pentru combaterea fenomenelor toxice datorite sulfamido-terapiei.

Mijloacele de acțiune preventivă a cccidentelor toxice cari pot surveni în cursul tratamentului meningitelor otice prin compușii sulfamidați albi,se reduc la examinarea repetată a sângelui.--

Totdeauna când diza administrată e mare și bolnavul prezintă cianoză,să se exanineze sângele,căci putem constata ~~tanburări~~ sanguine.--

Când accidente de intoleranță sau de intoxicație au apărut,își găsesc aplicarea mijloacele de acțiune curativă antitoxică.--

Dacă modificările tabloului sanguin sunt evidente, numărul globulelor roșii și al leucocitelor scăzând,hemoglobina la fel,se impune transfuzia sanguina,care este absolut necesară când globulele roșii au scăzut la 2 milioane cinci sute de mii,iar leucocitele la 50%.--

Injectiunile intravenoase de ser clorurat hipertonic sau de ser glucozat hipertonic sunt inferioare transfuziei.--

Dacă aceste turburări continuă,procedăm la sistarea progresivă a tratamentului și cu cea mai mare atențiune.--

V). ADMINISTRAREA SULFAMIDELOR!

A). Alegerea medicamentului sulfamidat.

Când s'a constituit o meningită,trebuie să intervenim imediat prin administrarea sulfamidelor,fără să ne gândim prea mult la eventualele neplăceri cauzate de toxicitatea lor.--

Am văzut că singurele corpuri chimice indicate în tratamentul meningitelor otice, sunt preparatele sulfamidate albe, cari se mai cunosc sub numele de sulfamilamide sau para-amino-fenil-sulfamide, pentru a arăta prin aceasta importanța nucleului para-amino-fenil-sulfamidic în acțiunea bacteriică. Acestea având acțiunea cea mai netă, cea mai rapidă și cea mai puternică, fac să dispară agentul patogen din lichidul cefalo-rahidian în primele zile.-

Dintre aceste preparate sulfamidate albe, nucleul 1162F este cel mai întrebuințat, cu el obținându-se cele mai frumoase rezultate mai ales în meningitele otice streptococice. Așa Prof. Buzoianu tratând 7 cazuri de meningită otică cu acest compus a obținut 6 vindecări.- În comerț, acest compus 1162F se găsește sub diferite denumiri: Septoplix, Neo-coccyll, Prontosil alb, Lisococcine, dintr-cari cele mai întrebuințate sunt: Septoplix-~~11~~ și Neo-coccyll-ul.-

În meningitele pneumococice se întrebuințează compusul 693 sau sulfamida-piridina, cunoscut în comerț sub numele de " Dagenan", având o acțiune cu mult superioară compusului 1162F, în aceste forme. Dagenanul se absoarbe mai greu, acțiunea lui este mai lentă, iar manifestările toxice pe cari le determină, pot fi destul de numeroase și serioase.-

B). Căile de introducere în organism.

Medicațiunea sulfamidată se administrează pe diferite căi.

a). Calea bucală. este cea mai întrebuințată deoarece este cea mai simplă, iar apariția medicamentului

în lichidul cefalo-rahidian se face tot așa de repede ca și când s'ar administra pe cale subcutanată sau intramusculară. Când permeabilitatea meningelor este normală, medicamentul apare în lichidul cefalo-rahidian la 4 ore după absorbția intestinală, mărindu-și concentrația proporțional cu dozele administrate.-

b). Calea subcutanată și intramusculară, se întrebuințează în caz de vărsături cari împiedică absorbția pe cale bucală.-

c). Calea rectală are o întrebuințare secundară și temporară, în cazuri de intoleranță gastrică, de oare ce absorbția intrarectală este inferioară celei intestinale.

d). Calea rahidiană este foarte importantă pentru administrarea sulfamidelor în tratamentul meningitelor otice în anumite împrejurări speciale.-

În toate cazurile de meningită septică, venite târziu la tratament, a căror stare generală e gravă se impune administrarea imediată concomitentă a sulfamidelor pe cale bucală și rahidiană, pentru ca acțiunea lor să fie energetică și imediată.-

Când permeabilitatea meningelor este defectuoasă, nepermițând pătrunderea medicamentului în lichidul cefalo-rahidian într'o concentrațiune microbică convenabilă - care se cifrează la 4 miligrame de sulfamidă pentru 100cm de lichid cefalo-rahidian - și când e vorba de o meningită septică, medicamentul trebuie introdus simultan pe cale bucală și rahidiană. Chiar în aceste cazuri calea bucală rămâne principală, deoarece singură calea rahidiană ar fi insuficientă pentru asigurarea permanentă a coeficientului

microbucid ridicat care este necesar. Ori, calea bucală prin absorbția intestinală concomitentă, completează posibilitățile menținerii acestui coeficient de concentrație al sulfamidelor în lichidul cefalo-rahidian.-

Permiabilitatea defectuoasă a meningelor față de sulfamide se evidențiază prin dozarea chimică în lichidul cefalo-rahidian și prin următoarele semne de prezumție: persistența agentului patogen în lichid, cu ^{toată} înțărarea de doze masive de sulfamide și persistența simptomelor meningiale.-

e).Calea Suboccipitală este superioară celei rahidiene prin faptul că medicamentul este introdus direct în rezervorul cerebelo-medular.-

Această cale este indicată când permiabilitatea meningelor este defectuoasă și ne amenință blocări parțiale intra-rahidiene.-

f).Calea ventriculară e mai greu de întrebunțat și este indicată când suntem în fața unei meningite septice însoțită de o permiabilitate meningială defectuoasă și ne temem de prezența unui blocaj ventricular.-

C).Posologia medicațiunei sulfamidate.

Pentru obținerea celor mai bune rezultate în tratamentul meningitelor otice medicamentele trebuie să fie administrate dela început în doze masive, până la limita toxicității lor și în primele 2-3 zile chiar în doza quasi toxică "trebuie acționat repede și puternic"(Prof.Buzoianu).

Administrarea de doze insuficiente produce pe lângă pierdere de timp și o chiniorezistență sulfamidată.-

tă.-

a) Pe cale bucală sulfamida 1162 F. se administrează în următoarele doze:

La sugari, câte $1/2$ - 1 tabletă zilnic.- Doza zilnică inofensivă oscilează între $1/4$ și $1/2$ gr.-

La copii, între 1-5 ani, câte $1/2$ - 2 gr.; între 5-12 ani între 2 și 4 gr. pe zi.-

La adulți, câte 18 - 24 tablete pe zi, adică în total 9-12 gr.-

Dagenam-ul se administrează la adulți în doze de 5 gr. în primele 12 ore și apoi 1 gr. la intervale regulate de 4 ore.- La copii se administrează $1/2$ și la sugari $3/4$ din doza adultului.-

b) Pe cale subcutanată compusul 1162 F. se administrează în doză de 3-4 gr., din soluția salină titrată 0,8% la intervale regulate de 8 ore.-

c) Pe cale rectală medicațiunea se administrează în cantități cu mult mai mari.-

d) Pe cale rahidiană se administrează zilnic, în 1 sau mai multe ședințe, între 10 și 40 cc. din soluția sulfamidată 0,8%, după vârsta bolnavului și totdeauna cu 5-10 cm³ ~~de soluție de sulfamidă 0,8%, după vârsta~~ mai puțin decât cantitatea lichidului extras, pentru evitarea hipertensiunii intracraniene și ușurarea împrăștierei medicamentului.-

D) Contraindicații .- Nu există nici o contraindicație pentru administrarea sulfamidelor, când s'a constituit o meningită otică.- Cel mult, o stare generală proastă, o vârstă înaintată, o anemie prealabilă și în general orice debilitate organică, predispunând la unele accidente toxice imune sau grave.

gherea atentă a bolnavului și controlul sângelui.-

E) Incompatibilități

Când suntem nevoiți să administram în acelaș timp cu sulfamidele și alt medicament, va trebui să fim foarte atenți, deoarece nu se cunosc încă toate incompatibilitățile acestora.- În orice caz, nu vom administra în acelaș timp purgative saline ori medicamente în compoziția cărora intră un nucleu benzenic asociat cu NH_2 sau aminet ca: piramidon, fenacetină, antipirină, cari măresc acțiunea toxică leucolitică a sulfamidelor și predispun la agranulocitoză.- Deasemeni vor fi interzise alimentele ce conțin sulf sau derivatele gudronului.-

F) Supravegherea bolnavului.-

Orice bolnav de meningită care a fost operat și este tratat cu sulfamide trebuie supravegheat continuu.-

Prima grijă pe care trebuie să o aibă personalul supraveghetor, este de a asigura medicamentul în cantitatea necesară obținerii unui nivel optim și stabil de concentrație în lichidul cefalorahidian și în doze fracționate, la intervale regulate de ~~1-1~~ 1-1 1/4 ore, dându-se deopotrivă și în timpul nopții.-

A doua grijă este de a examina lichidul cefalorahidian din punct de vedere bacteriologic, pentru constatarea dispariției microbilor, dispariția elementelor figurate și dozarea sulfamidelor.-

Cantitatea de sulfamide în lichidul cefalorahidian trebuie să fie superioară cifrei de 4 mggr. pe 100 cc. când întrebuintăm preparatul 1162 F. și pentru atingerea acestui scop, va trebui dela începutul tratamentului să

se administreze medicamentul nu numai pe cale bucală, dar și prin injecțiuni rahidiene de soluțiuni sulfamidate (Prof. Buzoianu).-

Dozarea sulfamidelor are și o valoare în prognostic, căci s'a observat că bolnavii la cari concentrația sulfamidelor în lichidul cefalorahidian se urcă la 7,- 8-9 mmgr., se vindecă mai repede, pe când bolnavii la cari concentrația sulfamidelor abia atinge cifra de 4 mmgr se vindecă cu mult mai greu.-

A doua grijă o constituie studierea tabloului sanguin și numerotarea globulară la bolnavii cărora li se administrează doze masive, căci dacă acestea scad și totuși trebuie continuată sulfamidoterapia, este indicată transfuzia de sânge.-

Pentru asigurarea unei bune funcțiuni intestinale, se administrează laxative uleioase.- Deasemeni bicarbonat de sodiu 2-5 gr., și lichide în abundență.-

Pentru dozarea para-amino-fenil-sulfamidelor în lichidul cefalorahidian se procedează în felul următor: se pune într'un tub un cc. lichid cefalorahidian, 9 cc. apă destilată, un cc. acid triclor-acetic 50%, 1 cc. din soluția de nitrat de sodiu 0,1% proaspăt preparat.- Se agită și se adaugă 5 cc. dintr'o soluție alcoolică de para-amino-fenil-sulfamidă 14.- Se produce o colorație roșie și se compară culoarea obținută la începutul celor 5 minute cu o soluție etalon de sulfamidă (Davernioix)

G) Rezultatele obținute.-

Rezultatele obținute în tratamentul meningitelor otice prin sulfamidoterapie sunt miraculoase.- Vindecările sunt posibile într'un număr neîntâlnit până acum

câtiva ani.-

Vindecarea este totdeauna în funcțiune de următorii factori:

- a)Indepărtarea integrală a focarului septic auricular ;
- b)Masivitatea și promptitudinea chimioterapiei;
- c)Natura agentului patogen.-

a)Indepărtarea integrală a focarului septic auricular este o condiție esențială pentru obținerea unei vindecări, chimioterapia sulfamidată rămânând fără efect dacă focarul septic auricular continuă să însămănânteze spațiile subarahnoidiene.-

b)Masivitatea și promptitudinea chimioterapiei.- Sulfamidele trebuie administrate cât mai precoce și în doze masive pentru a împiedica înmulțirea microbilor în lichidul cefalorahidian și pentru a evita pătrunderea microbilor în acest lichid când ei nu au ajuns încă.-

Administrarea sulfamidelor trebuie întreruptă progresiv și cu mare atențiune după amendarea fenomenelor clinice, pentru a evita recidivele infecțiunii.- Aceste recidive se manifestă ~~pr~~ prin reapariția sindromului meningeal și a febrei, iar ~~în~~ lichidul cefalorahidian e turbure și prezintă o polinucleoză pronunțată.-

Tratamentul antimeningitic prin sulfamide durează între 10 și 6 săptămâni.-

c)Natura agentului patogen.- Cele mai bune rezultate, prin chimioterapia sulfamidată, se obțin în meningi-

tele streptococice.- Streptococul hemolitic este mult mai sensibil la acțiunea sulfamidelor decât streptococul viridans.-

In ceea ce privește meningitele pneumococice,acțiunea sulfamidelor pare a fi mai puțin eficace.- In orice caz prin întrebuințarea Dagenanului,se obțin rezultate frumoase.-



OBSERVATIUNI CLINICE =====

Observațiunea 1.-Copilul A.Tripon de 4 ani,din comuna Bălcești Cluj,este adus la consultațiile cliniceii O.R.L. din Cluj în ziua de 27 Martie 1940 pentru un corp strein în casa timpanului din partea dreaptă (sămânță de roșcovă).-

Trebuie remarcat căci cu o zi înainte părinții înceară caseră extracțiunea corpului strein,fapt care explică pătrunderea lui în casa timpanului.-

Sub narcoză -cu eter- se extrage,cu oarecare dificultate,corpul strein cu ajutorul unei pense fine auriculare specială de Dl.asistent Gârbea St.și Dr.Posticescu.-

După această intervenție se fac pansamente auriculare zilnice cu soluția Calot și se administrează -în scop profilactic- sulfamide (neo-coccy).- Cu toate aceste măsuri de precauțiune la 1 Aprilie se constată semnele unei meningite -rigitatea cefei,febră 38⁰5,și simptome de labirintită progresivă dreaptă.-La punctia lombară se obține un lichid turbure,în care atât examenul microscopic al sedimentului,cât și în culturi se pune în evidență prezența streptococului.-

În aceeași zi - 1 Aprilie se execută,sub anestezic generală cu eter,de către Dl.Prof.Buzoianu,asistat de Dnii asistent Gârbea și Dr.Posticescu -narcotizator fiind Dl.Drd.Liviu Andrei-craniectomie timpano-mastoidiană dreaptă asociată cu trepanație cocleo-vestibulară a labirintului drept.-În timpul trepanației vestibulului și cocleei,s'a găsit,în cavitatea lor puroiu.-

Evoluție postoperatorie.-- Trei zile după intervenție lichidul cefalorahidian s'a clarificat, iar streptococii au dispărut.--Chimioterapia microbiană a fost realizată prin administrarea tabletelor de neo-coccyll--aproximativ 100, deci 50 gr.de 1162 F.--Evoluția postoperatorie a plăgei a fost normală.--Pentru întărirea inimii s'a dat, 5 zile consecutiv, picături de tinctură de digitală.--Febra scăzând și lichidul fiind complet clarificat puncțiile lombare s'au suprimat.--

Observațiunea II.--Copilul Martin Aurel de 7 ani, din comuna Verești-Alba este adus la ambulanța clinicei în 28 Iunie 1938, pentru otită cronică supurată și fistulă retroauriculară dreaptă.--

Antecedentele heredocolaterale sunt fără importanță

Antecedente personale: a avut rușeolă și scarlatină în prima copilărie.--

Boala actuală datează din toamna anului 1938 și a debutat brusc cu dureri auriculare în partea dreaptă, frisoane, surditate și la început un edem roșu, inflamator foarte sensibil la palpare, în regiunea auriculară dreaptă.--Din conduct s'a eliminat secrețiune purulentă și după câteva zile a apărut o fistulă cu scurgere purulentă foarte abundentă, în regiunea retroauriculară dreaptă, după care fenomenele locale și generale s'au ameliorat.--

Fistula retroauriculară continuând să supureze ani de zile, a decis pe bolnav să consulte un medic care l'a trimis la clinica noastră.--

La examenul fizic al bolnavului, se constată o debilitate generală foarte accentuată și o stare subfe-

brilă intermitentă.-

Examen O.R.L.--Bucco-faringoscopie:amigdalele ușor atrofiate.-

Rinoscopie anterioară:secrețiuni muco-purulente în cele două fose nasale.-

Rinoscopie posterioară:vegetații adenoide.-

Examen auricular:la inspecția urechii drepte, o fistulă care elimină secrețiuni purulente fetide se observă în regiunea mastoidiană.--Otoscopia ne arată secrețiuni purulente în conduct;după eliminare,în casa timpanului apar granulațiuni polipoide.--Urechea stângă normală.-

Probe acustice:Weber lateralizat la dreapta, Schwabach prelungit și Rinne negativ.-

La probele vestibulare nu se constată semne spontane.-

După un tratament cu pansamente desinfectante se procedează,după câteva zile,la evidare pietro-mastoidiană largă,în cursul căreia se constată puncte de necroză osoasă în toată mastoida.-

După operație bolnavul se simte bine,starea subfebrilă dispare.- A lla zi după intervenție,starea subfebrilă reappare ($37^{\circ}5$),bolnavul devine apatic și în câteva zile,deodată apare o pareză facială dreaptă.-- Se aplică pansamente desinfectante de 2 ori pe zi,timp de mai multe zile fără ca pareza facială să dispară.-- Cum semnele paraliziei devin din ce în ce mai accentuate se controlează la controlul plăgei.--Se explorează toată suprafața de evidare cu stiletul butonat,fără a descoperi însă puncte de osteită.-

Starea subfebrilă perzistă,paralizia facială se

accentuează și după câteva zile temperatura se urcă brusc la $39^{\circ}5$, fiind însoțită de rigiditatea cefei, Kernig pozitiv și delir.-La puncția lombară se extrage un lichid turbure, fără prea mare tensiune.-

Examenul microscopic al lichidului, făcut la institutul de igienă (Dr. Luștea) descopere nenumărate leucocite fără microbi; reacțiunile albuminurice (Nonne-Appel și Pandy) intens pozitive.-Culturile negative.-

Examenul cu diapazonul lateralizează Weberul la dreapta; nu se constată vertij, nici nistagmus spontan.-

Se descopere larg dura cerebrală și cerebeloasă care apar congestionate.- Se trece imediat la o chimioterapie intensă cu preparatul sulfamidat 1162 F., administrând zilnic 16 tablete de Septoplax; se fac puncții lombare și pansamente zilnice cu eter și eter iodoformat, după cari a 5-a zi temperatura scade, cu ușoare remisiuni, la 37° .-

Zilele următoare temperatura se urcă la 39° , se asociază chimioterapiei pe cale bucală injecțiuni intrarahidiene cu neo-coccyll- câte 10-15 cm³ pe zi și după câteva zile temperatura scade la $37^{\circ}5$, semnele clinice se ameliorează, lichidul cefalorahidian apare clar și fără tensiune.-Nemai având la dispoziție neo-coccyll se continuă injecțiunile intrarahidiene cu soluseptazină la sfârșitul cărora bolnavul acuză dureri foarte pronunțate în membrele inferioare.- În a 15-a zi dela apariția semnelor meningitice, pe lângă temperatura care se menține sub 38° , se constată apariția unui nistagmus vertical pronunțat și orizontal bilateral de aceeași intensitate.-Se continuă chimioterapia cu aceeași intensitate atât pe cale bucală cât și intrarahidian, iar

5 zile nistagmusul cât și celelalte semne meningitice dispar.-

A 20-a zi dela apariția meningitei temperatura este sub 37° și sembele de paralizie facială nu mai există.-

Se suprimă chimioterapia, bolnavul continuă să fie afebril și starea generală este bună.-



C O N C L U Z I U N I

1.-Chimioterapia sulfamidată este indispensabilă, alături de extirparea focarului septic auricular,având o valoare egală cu acesta,pentru obținerea vindecării în meningitele otice.-

2.-Medicațiunea sulfamidată administrată în doze masive și cât se poate de precoce,dar mai ales preventiv

3.-Administrarea sulfamidelor în doze masive în tratamentul meningitelor otice a fost practică pentru întâia dată în România în Clinica O.R.L.din Cluj de către Dl.Prof.Dr.Ch.Buzoianu.-

4.-Administrarea masivă și prelungită a sulfamidelor impune controlul continuu al sângelui,pentru a surprinde la timp eventualele efecte toxice ale acestora.-

5.- Chimioterapia sulfamidată trebuie continuată și după amendarea simptomelor clinice,fiind întreruptă totdeauna progresiv și cu cea mai mare atențiune.-

6.-Chimioterapia sulfamidată a modificat complet prognosticul meningitelor otice,prin numărul miraculos de vindecări,imposibil de obținut prin alte mijloace.-

7.-Calea de administrare obișnuită este cea bucală. Când meningele sunt impermeabile și când se scontează o acțiune energică și imediată a medicațiunei se asociază căii bucale și calea rahidiană.-

8.-În meningitele streptococice se administrează preparatul 1162 F.,în cele pneumococice sulfamido-piridina 693.-

Văzută și bună de imprimat.-

DECANUL FACULTĂȚII

PREȘEDINTELE TEZEI

ss. Prof.V.Papilian

ss.Prof.Ch.Buzoianu

BIBLIOGRAFIE!-

- 1.-Gh.Buzoianu.-Elemente de otologie.-Cluj 1937
- 2.-Gh.Buzoianu.-Le traitement des meningites otiques.-
Paris 1940
- 3.-Gh.Buzoianu.-Comentaires sur les causes qui contra-
rient la guerison des meningites oti-
ques a l'epoque sulfamidique actuelle.-
Revista stiintelor Oto-Rino-Laringclo-
gice Cluj, Aprilie 1940.-
- 4.-Gh.Buzoianu, Teodorescu A. et Bodea E. Meningite sep-
tique labyrinthogene.-Trepanation du
labyrinthe et sulfamide 1162 F. Guerison.
Revista stiintelor Oto-Rino-Laringolo-
gice Cluj, Aprilie 1939.-
- 5.-Gh.Buzoianu, Gârbea et Rădoescu.-Autre meningite sep-
tique labyrinthogene. Labyrinthectomie
totale et sulfamide suivi de guerison.-
Revista stiintelor Oto-Rino-Laringologi-
ce Cluj Aprilie 1939.-
- 6.-Gh.Buzoianu, Gârbea et Bodea.- Deux cas nouveau de me-
ningite puriforme gueris par association
de la chirurgie focale et de la sulfami-
dothérapie au 1862 F.
Revista stiintelor Oto-Rino-Laringologi-
ce Cluj 1939.-
- 7.-Gh.Buzoianu, Popoviciu et Bosticescu.-Meningite laby-
rinthique septique a streptococues gue-
rie par la trepanation du labyrinthe

et le sulfamide 1162 F.(neo-coccyll)
Revista științelor Oto-Rino-Laringolo-
gice Cluj,Iulie 1940.-

- 8)Calvet J.et.Bet J.Deux cas de meningite otogene a
streptocoques trates par le 1162 F.
Soc.de Med.de Toulouse,Mai 1938.-
- 9)Hubert C. Le traitement chimioterap~~ique~~ique de la me-
ningite otique.-
Paris Medicale,3 Sept.1938.-
- 10)Hubert C. Traitement des meningites postotitiques
a streptocoques et a pneumococcus mucos-
sus par le para-amino-fenil sulfamide
(1162 F.)
Presse Medicale Nr.39, 14 Mai 1938.-
- 11)Hubert M. Role des traitements sulfamides dans
la Therapeutique des suppurations auri-
culaires et de leurs complication.-
Revue de Laryngologie,Otologie,Rhinolo-
gie,Nr.5,Mai 1939 - Pg.405
- 12)Ombredanne et.P.Thirolloix.- Un cas de meningite oto-
gene gueri par chim~~th~~therapie sulfamide
par voie buccale et intrarachidienne.-
Les Annales d'Oto-Laringologie 1938.-
- 13)Tixier,BCK.Grossiard.1 Meningite cerebrospinale a
pneumocoque 1 guerie par le sulfamide
(voie buccale)
Societe de Pediatrie 15 Mars 1938.-